

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Endoxan 200 mg prášok na injekčný roztok  
Endoxan 500 mg prášok na injekčný roztok  
Endoxan 1000 mg prášok na injekčný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Endoxan 200 mg prášok na injekčný roztok:  
Jedna injekčná liekovka obsahuje 200 mg cyklofosfamidu (čo zodpovedá 213,8 mg monohydrátu cyklofosfamidu).

Endoxan 500 mg prášok na injekčný roztok:  
Jedna injekčná liekovka obsahuje 500 mg cyklofosfamidu (čo zodpovedá 534,5 mg monohydrátu cyklofosfamidu).

Endoxan 1000 mg prášok na injekčný roztok:  
Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg cyklofosfamidu (čo zodpovedá 1 069 mg monohydrátu cyklofosfamidu).

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný roztok.

Biely kryštalický prášok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Endoxan sa používa ako súčasť kombinovaných chemoterapeutických režimov alebo ako monoterapia v nasledujúcich prípadoch:

- Leukémie:  
Akútne alebo chronické lymfatické a myeloidné leukémie.
- Malígne lymfómy:  
Hodgkinova choroba, non-Hodgkinove lymfómy, plazmocytóm.
- Metastázujúce a nemetastázujúce malígne solídne tumory:  
Ovariálny karcinóm, testikulárny karcinóm, karcinóm prsníka, malobunkový karcinóm pľúc, neuroblastóm, Ewingov sarkóm.
- Progresívne autoimunitné ochorenia:  
Např. reumatoidná artritída, psoriatická artropatia, systémový lupus erythematosus, sklerodermia, systémové vaskulitídy (např. s nefrotickým syndrómom), niektoré typy glomerulonefritíd (např. s nefrotickým syndrómom), myasthenia gravis, autoimunitná hemolytická anémia, prítomnosť chladových autoprotilátok.

- Imunosupresívna liečba pri transplantáciách orgánov.

Endoxan je cytotoxický liek na liečbu malígnych ochorení u dospelých a detí. Endoxan sa tiež často používa v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi, rádioterapiou a operáciou.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

**Endoxan je určený na intravenózne použitie. Endoxan má podávať len skúsený onkológ. Endoxan sa má podávať iba na miestach s vhodným zariadením na monitorovanie klinických, biochemických a hematologických parametrov, a to pred podávaním, počas neho a po ňom.**

### Dávkovanie

Dávkovanie sa musí prispôbiť individuálne každému pacientovi.

Obyčajne sa odporúča nasledujúce dávkovanie:

- Kontinuálna liečba dospelých a detí:  
3 – 6 mg/kg telesnej hmotnosti denne (čo zodpovedá 120 – 240 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela).
- Intermitentná liečba:  
10 – 15 mg/kg telesnej hmotnosti (čo zodpovedá 400 – 600 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela) v intervaloch 2 – 5 dní.
- Vysokodávková intermitentná liečba:  
Např. 20 – 40 mg/kg telesnej hmotnosti (čo zodpovedá 800 – 1 600 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela) a vyššie dávky (např. v príprave pred transplantáciou kostnej drene) v intervaloch 21 – 28 dní.

### *Príprava roztoku*

Na prípravu injekčného roztoku sa prášok rozpúšťa v nasledujúcom množstve fyziologického roztoku:

<b>Endoxan – injekčná liekovka</b>	<b>200 mg</b>	<b>500 mg</b>	<b>1 000 mg</b>
Suchá substancia (monohydrát cyklofosfamidu)	213,8 mg	534,5 mg	1 069 mg
- zodpovedá cyklofosfamidu	200 mg	500 mg	1 000 mg
Fyziologický roztok	10 ml	25 ml	50 ml

Odporúčané dávkovanie sa týka cyklofosfamidu v monoterapii. V kombinácii s inými cytostatikami s podobným profilom toxicity môže byť nutné znížiť dávkovanie alebo predĺžiť prestávky medzi jednotlivými cyklami chemoterapie.

### *Odporúčané zníženie dávok u pacientov s myelosupresiou*

<b>Leukocyty [μl]</b>	<b>Trombocyty [μl]</b>	<b>Dávka</b>
> 4 000	> 100 000	100 % plánovanej dávky
4 000 – 2 500	100 000 – 50 000	50 % plánovanej dávky
< 2 500	< 50 000	Prispôsobenie dávky, kým sa hodnoty normalizujú alebo vykonanie špecifického rozhodnutia

### *Odporúčaná úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek*

Závažná porucha funkcie pečene alebo obličiek si vyžaduje zníženie dávok. Odporúča sa znížiť dávku o 25 % pri sérovom bilirubíne od 3,1 do 5 mg/100 ml a o 50 % pri glomerulárnej filtrácii pod 10 ml za minútu.

Adekvátnu pozornosť treba venovať primeranej hydratácii, ako aj podávaniu uroprotektíva.

Dávky, dĺžka a intervaly liečby závisia od indikácie, zvolenej chemoterapeutickej schémy, celkového zdravotného stavu pacienta, funkcie jeho orgánov a jeho laboratórnych parametrov (vrátane krvného obrazu).

V kombinácii s inými cytostatikami s podobným účinkom môže byť nevyhnutné znížiť dávku alebo predĺžiť intervaly medzi jednotlivými dávkami.

Má sa zvážiť použitie látok stimulujúcich hematopoézu (faktorov stimulujúcich rast kolónií a látok stimulujúcich erytropoézu), aby sa znížilo riziko myelosupresívnych komplikácií a/alebo aby sa napomohlo podávanie plánovaných dávok.

Počas podávania lieku alebo bezprostredne po jeho podaní má pacient požiť alebo sa mu má infúziou podať dostatočné množstvo tekutín, aby sa podporila diuréza za účelom zníženia rizika toxických účinkov na močové cesty. Preto sa má cyklofosfamid podávať ráno. Pozri časť 4.4.

Na aktiváciu cyklofosfamidu je potrebná metabolizácia v pečeni, preto sa uprednostňuje perorálne a intravenózne podávanie.

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Závažná porucha funkcie pečene môže byť spojená so zníženou aktiváciou cyklofosfamidu, čo môže pozmeniť účinnosť liečby cyklofosfamidom, a preto sa to má vziať do úvahy pri voľbe dávky a interpretácii odpovede na zvolenú dávku.

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, najmä u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, môže znížené vylučovanie obličkami viesť k zvýšeným plazmatickým hladinám cyklofosfamidu a jeho metabolitov, čo môže viesť k zvýšenej toxicite, a preto sa to má vziať do úvahy pri určovaní dávky u týchto pacientov.

Cyklofosfamid a jeho metabolity sú dialyzovateľné, hoci môžu byť rozdiely vo vylučovaní v závislosti od použitého dialyzačného systému. U pacientov, ktorí potrebujú dialýzu, sa má zvážiť dodržanie zodpovedajúceho intervalu medzi podaním cyklofosfamidu a dialýzou. Pozri časť 4.4.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov má sledovanie toxických účinkov lieku a potreba úpravy dávky zohľadniť vyšší výskyt zníženej funkcie pečene, obličiek, srdca alebo iných orgánov, súbežné ochorenia alebo inú medikamentóznú liečbu v tejto skupine pacientov.

#### *Deti*

Nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie. Cyklofosfamid sa podával deťom. Hlásené neboli žiadne nežiaduce reakcie špecifické pre túto skupinu pacientov.

#### Spôsob podávania

Dĺžka infúzie sa v závislosti od objemu pohybuje od 30 minút do 2 hodín.

Cyklofosfamid je inertný, pokým ho neaktivujú enzýmy v pečeni. Tak ako pri všetkých cytostatikách sa však odporúča, aby rekonštitúciu vykonal školený personál v miestnosti na to určenej.

Osoby zaobchádzajúce s týmto liekom musia nosiť ochranné rukavice. Treba dávať pozor,

aby roztok nevyšlechol do očí. Gravidné alebo dojčiace ženy nesmú zaobchádzať s týmto liekom.

Parenterálne lieky sa musia pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzorodých častíc a zmenu farby vždy, keď to roztok a jeho obal umožňuje.

Intravenózne podanie je najlepšie vykonať formou infúzie.

Aby sa znížila pravdepodobnosť vzniku nežiaducich reakcií, ktoré zrejme závisia od rýchlosti podávania lieku (napr. opuch tváre, bolesť hlavy, kongescia nosovej sliznice, pálenie kože na temene hlavy), injekcia alebo infúzia cyklofosfamidu sa má podávať veľmi pomaly.

Dĺžka podávania infúzie má taktiež zodpovedať objemu a typu nosného roztoku, ktorý sa má podať infúziou.

Pri podaní priamou injekciou sa má cyklofosfamid určený na parenterálne podanie rekonštituovať fyziologickým roztokom (0,9 % chloridom sodným). Cyklofosfamid rekonštituovaný vodou je hypotonický a nemá sa podávať priamou injekciou.

Pri podaní infúziou sa má cyklofosfamid rekonštituovať pridaním sterilnej vody a podať infúziou v odporúčaných intravenózných roztokoch.

Obsah injekčnej liekovky (200 mg/500 mg/1 000 mg) sa musí pred podaním rozpustiť v príslušnom množstve (10 ml/25 ml/50 ml) fyziologického roztoku (0,9 % chloridu sodného) uvedenom v tabuľke vyššie. Po pridaní rozpúšťadla do injekčnej liekovky sa má obsah liekovky silno pretrepávať, kým sa prášok úplne nerozpustí. Výsledkom rekonštitúcie je číry roztok s pH v rozmedzí 4 – 6.

Endoxan je kompatibilný s nasledujúcimi infúznymi roztokmi: roztok chloridu sodného, roztok glukózy, roztok chloridu sodného a glukózy, roztok chloridu sodného a chloridu draselného a roztok chloridu draselného a glukózy.

Prášok sa musí pred parenterálnym podaním úplne rozpustiť.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivenosť na liečivo, na niektorý z jeho metabolitov alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akútna infekcia, závažná porucha funkcie kostnej drene (zvlášť u pacientov, ktorí sa už liečili cytotoxickými liekmi a/alebo rádioterapiou).
- Akútna uroteliálna toxicita ako následok cytotoxickej chemoterapie alebo rádioterapie.
- Obštrukcia odtoku moču.
- Gravidita (pozri časť 4.6).
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Liečba nenádorových ochorení s výnimkou imunosupresie, keď sa jedná o život ohrozujúci stav.
- Podanie živých očkovacích látok. Môžu sa podať až po prerušení chemoterapie – minimálne po 3 mesiacoch (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Rizikové faktory pre toxické účinky cyklofosfamidu a ich následky popísané v tejto časti a v ďalších častiach môžu predstavovať kontraindikácie, ak sa cyklofosfamid nepoužíva na liečbu život ohrozujúceho stavu. V takýchto situáciách je nutné individuálne posúdiť riziko a očakávané prínosy.

## Osobitné upozornenia

### *Myelosupresia, imunosupresia, infekcie*

- Liečba cyklofosfamidom môže spôsobiť myelosupresiu a významné potlačenie imunitných odpovedí.
- Myelosupresia vyvolaná cyklofosfamidom môže spôsobiť leukopéniu, neutropéniu, trombocytopéniu (spojenú s vyšším rizikom krvácajúcich príhod) a anémiu.
- Závažná imunosupresia viedla k závažným, niekedy smrteľným infekciám. Hlásené boli aj sepsa a septický šok. Infekcie hlásené pri liečbe cyklofosfamidom zahŕňali pneumónie, ako aj iné bakteriálne, mykotické, vírusové, protozoálne a parazitické infekcie.
- Môže dôjsť k reaktivácii latentných infekcií. Reaktivácia bola hlásená pri rôznych bakteriálnych, mykotických, vírusových, protozoálnych a parazitických infekciách.
- Infekcie musia byť liečené primeraným spôsobom.
- V niektorých prípadoch neutropénie môže byť podľa uváženia ošetrojúceho lekára indikovaná antimikrobiálna profylaxia.
- V prípade neutropenickej horúčky sa musia podať antibiotiká a/alebo antimykotiká.
- U pacientov so závažnou poruchou funkcie kostnej drene a u pacientov so závažnou imunosupresiou sa má cyklofosfamid používať opatrne, ak vôbec.
- Pokiaľ to nie je nevyhnutné, cyklofosfamid sa nemá podávať pacientom s počtom leukocytov pod 2 500 buniek/mikroliter (bunky/mm<sup>3</sup>) a/alebo počtom trombocytov pod 50 000 buniek/mikroliter (bunky/mm<sup>3</sup>).
- U pacientov, ktorí majú závažnú infekciu alebo sa u nich táto infekcia objaví, nesmie byť liečba cyklofosfamidom indikovaná alebo sa musí prerušiť alebo sa musí znížiť dávka.
- Pokles počtu krviniek a trombocytov v periférnej krvi a čas potrebný na ich obnovu sa môžu vo všeobecnosti zvyšovať so zvyšujúcimi sa dávkami cyklofosfamidu.
- Najnižší počet leukocytov a trombocytov sa dosiahne v 1. a 2. týždni liečby. Obnova funkcie kostnej drene nastane relatívne rýchlo a počet krvných buniek v periférnej krvi sa spravidla znormalizuje približne po 20 dňoch.
- Závažná myelosupresia sa musí očakávať najmä u pacientov, ktorí sa už liečili a/alebo ktorí sa súbežne liečia chemoterapiou a/alebo rádioterapiou.
- U všetkých pacientov je počas liečby potrebné dôkladné hematologické monitorovanie.
- Počet leukocytov sa musí vyšetriť pred každým podaním a pravidelne počas liečby (v 5- až 7-dňových intervaloch na začiatku liečby a každé 2 dni, ak počet leukocytov klesne pod 3 000 buniek/mikroliter [bunky/mm<sup>3</sup>]).
- Počet trombocytov a hodnota hemoglobínu sa musia vyšetriť pred každým podaním a v náležitých intervaloch po podaní.

### *Toxické účinky na močové cesty a obličky*

- Pri liečbe cyklofosfamidom boli hlásené: hemoragická cystitída, pyelitída, uretritída a hematúria. Môže vzniknúť ulcerácia/nekróza močového mechúra, fibróza/kontraktúra močového mechúra a sekundárny karcinóm močového mechúra.
- Urologická toxicita môže byť dôvodom na prerušenie liečby.
- Cystektómia môže byť nevyhnutným dôsledkom fibrózy, krvácania alebo sekundárnej malignity.
- Hlásené boli prípady urologickej toxicity končiacej smrťou.
- K urotoxícite môže dôjsť tak pri krátkodobom, ako aj dlhodobom používaní cyklofosfamidu. Hlásená bola hemoragická cystitída už po jednej dávke cyklofosfamidu.
- Rádioterapia alebo liečba busulfánom podávaná v minulosti alebo súbežne môže zvyšovať riziko hemoragickej cystitídy vyvolanej cyklofosfamidom.
- Cystitída je na začiatku väčšinou nebakteriálna. Neskôr môže dôjsť k sekundárnej bakteriálnej kolonizácii.
- Pred začatím liečby je nutné vylúčiť alebo odstrániť obštrukciu močových ciest (pozri časť 4.3).
- Močový sediment sa má pravidelne kontrolovať na prítomnosť erytrocytov a iné prejavy urologickej toxicity/nefrotoxicity.

- U pacientov s aktívnou infekciou močových ciest sa má cyklofosfamid používať opatrne, ak vôbec.
- Náležitá liečba mesnou a/alebo silná hydratácia na podporu diurézy môžu výrazne znížiť výskyt a závažnosť toxických účinkov na močový mechúr. Je dôležité zabezpečiť, aby si pacienti v pravidelných intervaloch vyprázdňovali močový mechúr.
- Hematúria zvyčajne ustúpi v priebehu niekoľkých dní po ukončení liečby cyklofosfamidom, ale takisto môže pretrvávajúť.
- V prípade ťažkej hemoragickej cystitídy je zvyčajne nutné ukončiť liečbu cyklofosfamidom.
- Podávanie cyklofosfamidu bolo spojené aj s nefrotoxicitou vrátane nekrózy obličkových tubulov.
- V súvislosti s podávaním cyklofosfamidu boli hlásené: hyponatriémia spojená so zvýšením celkového objemu vody v tele, akútna intoxikácia vodou a syndróm pripomínajúci SIADH (syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu; syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion). Hlásené boli prípady končiace smrťou.

#### *Kardiotoxicita, použitie u pacientov s ochorením srdca*

- Pri liečbe cyklofosfamidom boli hlásené myokarditída a myoperikarditída, ktoré môžu byť sprevádzané významným perikardiálnym výpotkom a tamponádou srdca, a ktoré viedli k závažnému, v niektorých prípadoch smrteľnému kongestívnemu zlyhaniu srdca.
- Histopatologické vyšetrenie ukázalo predovšetkým hemoragickú myokarditídu. Hemoperikard vznikol ako sekundárny dôsledok hemoragickej myokarditídy a nekrózy myokardu.
- Akútna kardiotoxicita bola hlásená už po jednej dávke cyklofosfamidu nižšej ako 20 mg/kg.
- Po expozícii liečebným režimom, ktoré zahŕňali cyklofosfamid, boli hlásené supraventrikulárne arytmie (vrátane atriálnej fibrilácie a fluttera), ako aj ventrikulárne arytmie (vrátane závažného predĺženia QT intervalu spojeného s ventrikulárnou tachyarytmiou) u pacientov s ďalšími prejavmi kardiotoxicity alebo bez nich.
- Riziko kardiotoxicity cyklofosfamidu sa môže zvýšiť napríklad po vysokých dávkach cyklofosfamidu, u pacientov v pokročilom veku a u pacientov s predchádzajúcou rádioterapiou v oblasti srdca a/alebo s predchádzajúcou alebo súbežnou liečbou inými kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.5).
- Zvláštna pozornosť je nutná u pacientov s rizikovými faktormi pre kardiotoxicitu a u pacientov, ktorí už majú ochorenie srdca.

#### *Pľúcna toxicita*

- Pneumonitída a pľúcna fibróza boli hlásené počas liečby cyklofosfamidom a po jej ukončení. Hlásená bola aj venookluzívna choroba pľúc a ďalšie formy pľúcnej toxicity.
- Hlásená bola pľúcna toxicita vedúca k zlyhaniu dýchania.
- Hoci je výskyt pľúcnej toxicity súvisiacej s cyklofosfamidom nízky, prognóza u postihnutých pacientov je zlá.
- Pneumonitída s neskorým nástupom (po viac než 6 mesiacoch od začiatku liečby cyklofosfamidom) je zdá sa spojená so zvlášť vysokou úmrtnosťou. Pneumonitída môže vzniknúť dokonca aj niekoľko rokov po liečbe cyklofosfamidom.
- Akútna pľúcna toxicita bola hlásená už po jednej dávke cyklofosfamidu.

#### *Sekundárne malignity*

- Tak ako každá cytotoxická liečba, aj liečba cyklofosfamidom zahŕňa riziko vzniku sekundárnych nádorov a ich prekursorov ako neskorý následok liečby.
- Je zvýšené riziko karcinómu močových ciest, ako aj riziko myelodysplastických zmien čiastočne progredujúcich do akútnych leukémií. Ďalšie malignity hlásené po použití cyklofosfamidu alebo režimov s cyklofosfamidom zahŕňajú lymfóm, karcinóm štítnej žľazy a sarkómy.
- V niektorých prípadoch vznikla sekundárna malignita niekoľko rokov po ukončení liečby cyklofosfamidom. Malignita bola hlásená aj po vystavení plodu pôsobeniu liečiva *in utero*.

- Riziko karcinómu močového mechúra je možné výrazne znížiť prevenciou vzniku hemoragickej cystitídy.

#### *Venookluzívna choroba pečene (VOCHP)*

- U pacientov liečených cyklofosfamidom bola hlásená VOCHP.
- Ako závažný rizikový faktor pre vznik VOCHP bol identifikovaný cytoredukčný režim používaný na prípravu na transplantáciu kostnej drene, ktorý obsahuje cyklofosfamid v kombinácii s celotelovým ožarovaním, busulfánom alebo ďalšími látkami (pozri časť 4.5). Po cytoredukčnej liečbe vznikne klinický syndróm zvyčajne 1 až 2 týždne po transplantácii a charakterizuje ho náhly prírastok telesnej hmotnosti, bolestivá hepatomegália, ascites a hyperbilirubinémia/žltáčka.
- Postupný vznik VOCHP bol však hlásený aj u pacientov dlhodobo liečených nízkymi imunosupresívnymi dávkami cyklofosfamidu.
- Ako komplikácia VOCHP môžu vzniknúť hepatorenálny syndróm a mnohoorgánové zlyhanie. V súvislosti s cyklofosfamidom bol hlásený prípad VOCHP končiaci smrťou.
- Rizikové faktory predisponujúce pacienta na vznik VOCHP pri vysokodávkovanej cytoredukčnej liečbe zahŕňajú:
  - už existujúce poruchy funkcie pečene,
  - predchádzajúcu rádioterapiu v oblasti brucha a
  - nízke skóre stavu výkonnosti.

#### *Genotoxicita*

- Cyklofosfamid je genotoxický a mutagénny, a to tak v somatických, ako aj v mužských a ženských zárodočných bunkách. Preto počas liečby cyklofosfamidom ženy nemajú otehotnieť a muži nemajú splodiť dieťa.
- Muži nemajú splodiť dieťa skôr ako o 6 mesiacov po ukončení liečby.
- Údaje získané u zvierat naznačujú, že expozícia oocytov počas folikulárneho vývoja môže mať za následok zníženie počtu implantácií a životaschopných plodov a zvýšené riziko malformácií. Tento účinok sa má vziať do úvahy v prípade plánovaného oplodnenia alebo gravidity po ukončení liečby cyklofosfamidom. Presná dĺžka folikulárneho vývoja u ľudí nie je známa, ale môže trvať viac než 12 mesiacov.
- Sexuálne aktívne ženy a muži musia počas uvedeného časového obdobia používať účinné spôsoby antikoncepcie.
- Pozri aj časť 4.6.

#### *Anafylaktické reakcie, skrížená senzitivita s ďalšími alkylačnými látkami*

- V súvislosti s podávaním cyklofosfamidu boli hlásené anafylaktické reakcie vrátane anafylaktických reakcií končiacich smrťou.
- Hlásená bola možná skrížená senzitivita s ďalšími alkylačnými látkami ako chlórambucil a mechlóretamín.

#### *Narušené hojenie rán*

- Cyklofosfamid môže narúšať normálny proces hojenia rán.

#### Opatrenia pri používaní

##### *Alopécia*

- Bola hlásená alopécia, ktorá sa môže častejšie vyskytovať pri zvyšujúcich sa dávkach.
- Alopecia môže progredovať do plešivosti.
- Dá sa očakávať, že vlasy po liečbe týmto liekom, alebo dokonca aj počas pokračujúcej liečby týmto liekom znovu narastú, hoci ich štruktúra alebo farba môžu byť iné.

#### *Nauzeza a vracanie*

- Podávanie cyklofosfamidu môže spôsobiť nauzeu a vracanie.
- Majú sa zväziť aktuálne odporúčania na použitie antiemetík na prevenciu a zmiernenie nauzey a vracania.
- Konzumácia alkoholu môže zvýšiť výskyt vracania a nauzey vyvolaných cyklofosfamidom.

#### *Stomatitída*

- Podávanie cyklofosfamidu môže spôsobiť stomatitídu (mukozitídu ústnej dutiny).
- Majú sa zväziť aktuálne odporúčania na opatrenia na prevenciu a zmiernenie stomatitídy.

#### *Paravenózne podanie*

- Cytostatický účinok cyklofosfamidu sa dostaví po jeho aktivácii, ku ktorej dochádza hlavne v pečeni. Preto je riziko poranenia tkaniva následkom náhodného paravenózneho podania nízke.
- V prípade náhodného paravenózneho podania cyklofosfamidu sa musí podávanie infúzie ihneď zastaviť, roztok cyklofosfamidu v extravaskulárnom priestore sa musí aspirovať pôvodnou kanylou a musia sa urobiť ďalšie náležité opatrenia.

#### *Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, najmä u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, môže znížené vylučovanie obličkami viesť k zvýšeným plazmatickým hladinám cyklofosfamidu a jeho metabolitov. Môže to viesť k zvýšenej toxicite a má sa to vziať do úvahy pri určovaní dávkovania u týchto pacientov (pozri časť 4.2).

#### *Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene*

Závažná porucha funkcie pečene môže byť spojená so zníženou aktiváciou cyklofosfamidu. Môže to pozmeniť účinnosť liečby cyklofosfamidom a má sa to vziať do úvahy pri voľbe dávky a interpretovaní odpovede na zvolenú dávku.

#### *Použitie u pacientov, ktorí podstúpili adrenalektómiu*

U pacientov s adrenálnou insuficienciou môže byť potrebné zvýšiť substitučnú dávku kortikoidov, keď sú vystavení stresu následkom toxicity zapríčinennej cytostatikami vrátane cyklofosfamidu.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Plánované súbežné alebo následné podanie ďalších látok alebo terapií, ktoré môžu zvýšiť pravdepodobnosť alebo závažnosť toxických účinkov (prostredníctvom farmakodynamických alebo farmakokinetických interakcií) vyžaduje starostlivé individuálne posúdenie očakávaného prínosu a rizík. Pacienti, ktorým sa podáva takáto kombinovaná liečba, musia byť dôkladne sledovaní kvôli prejavom toxicity, aby bola možná včasná intervencia. Pacientov liečených cyklofosfamidom a látkami, ktoré znižujú jeho aktiváciu, treba sledovať kvôli možnému zníženiu terapeutickému účinnosti a potrebe úpravy dávky.

#### Interakcie ovplyvňujúce farmakokinetiku cyklofosfamidu a jeho metabolitov

- *Znížená aktivácia cyklofosfamidu môže pozmeniť účinnosť liečby cyklofosfamidom. K látkam, ktoré oddaľujú aktiváciu cyklofosfamidu, patria:*
  - aprepitant;
  - bupropión;
  - busulfán: bol hlásený znížený klírens a predĺžený polčas cyklofosfamidu u pacientov,



ktorým bola podaná vysoká dávka cyklofosfamidu po menej než 24 hodinách od podania vysokej dávky busulfánu;

- ciprofloxacín: keď sa ciprofloxacín podal pred liečbou cyklofosfamidom (používaným na prípravu pred transplantáciou kostnej drene), malo to za následok relaps základného ochorenia;
- chloramfenikol;
- flukonazol;
- itrakonazol;
- prasugrel;
- sulfónamidy;
- tiotepa: bola hlásená silná inhibícia bioaktívacie cyklofosfamidu tiotepou vo vysokodávkovaných chemoterapeutických režimoch, keď sa tiotepa podala 1 hodinu pred podaním cyklofosfamidu.

- *Zvýšenie koncentrácie cytotoxických metabolitov môže nastať pri súbežnom podaní s:*

- alopurinolom;
- chloralhydrátom;
- cimetidínom;
- disulfiramom;
- glycerinaldehydom;
- induktormi ľudských hepatálnych a extrahepatálnych mikrozómových enzýmov (napr. enzýmov cytochrómu P450): možnosť indukcie hepatálnych a extrahepatálnych mikrozómových enzýmov sa musí zväžiť v prípade predchádzajúcej alebo súbežnej liečby látkami, o ktorých je známe, že indukujú zvýšenú aktivitu takýchto enzýmov, ako napríklad rifampicínom, fenobarbitalom, karbamazepínom, fenytoínom, ľubovníkom bodkovaným a kortikosteroidmi;
- inhibítormi proteázy: súbežné použitie inhibítorov proteázy môže zvýšiť koncentrácie cytotoxických metabolitov. Zistilo sa, že použitie režimov založených na inhibítoroch proteázy je spojené s vyšším výskytom infekcií a neutropénie u pacientov liečených cyklofosfamidom, doxorubicínom a etopozidom (CDE) ako pri použití režimov založených na nenukleozidových inhibítoroch reverznej transkriptázy (NNRTI).

- *Ondansetron*

Hlásená bola farmakokinetická interakcia medzi ondansetronom a vysokými dávkami cyklofosfamidu, ktorá viedla k zníženej hodnote AUC cyklofosfamidu.

#### Farmakodynamické interakcie a interakcie s neznámym mechanizmom ovplyvňujúce použitie cyklofosfamidu

Kombinované alebo následné použitie cyklofosfamidu a ďalších látok s podobnými toxickými účinkami môže spôsobiť kombinované (zvýšené) toxické účinky.

- *Zvýšená hematotoxicita a/alebo imunosupresia môže byť následkom kombinovaného účinku cyklofosfamidu a napríklad:*

- ACE inhibítorov: ACE inhibítory môžu spôsobiť leukopéniu;
- natalizumabu;
- paklitaxelu: bola hlásená zvýšená hematotoxicita, keď sa cyklofosfamid podal po infúzii paklitaxelu;
- tiazidových diuretík;
- zidovudínu.

- *Zvýšená kardiotoxicita môže byť následkom kombinovaného účinku cyklofosfamidu a napríklad:*
  - antracyklínov;
  - cytarabínu;
  - pentostatínu;
  - rádioterapie v oblasti srdca;
  - trastuzumabu.
- *Zvýšená pľúcna toxicita môže byť následkom kombinovaného účinku cyklofosfamidu a napríklad:*
  - amiodarónu;
  - G-CSF, GM-CSF (faktor stimulujúci rast kolónií granulocytov, faktor stimulujúci rast kolónií granulocytov a makrofágov): na základe hlásení sa predpokladá zvýšené riziko pľúcnej toxicity u pacientov liečených cytotoxickou chemoterapiou, ktorá zahŕňa cyklofosfamid a G-CSF alebo GM-CSF.
- *Zvýšená nefrotoxicita môže byť následkom kombinovaného účinku cyklofosfamidu a napríklad:*
  - amfotericínu B;
  - indometacínu: bola hlásená akútna intoxikácia vodou pri súbežnom použití indometacínu.
- *Zvýšený výskyt ďalších toxických účinkov:*
  - azatioprin: zvýšené riziko hepatotoxicity (nekrózy pečene);
  - busulfán: bol hlásený zvýšený výskyt venookluzívnej choroby pečene a mukozitídy;
  - inhibítory proteázy: zvýšený výskyt mukozitídy.

### Ďalšie interakcie

- *Alkohol*

U zvierat s nádorom počas konzumácie etanolu (alkoholu) a súbežnej liečby nízkymi dávkami cyklofosfamidu bola pozorovaná znížená protinádorová aktivita.

U niektorých pacientov môže alkohol zvýšiť výskyt vracania a nauzey vyvolaných cyklofosfamidom.

- *Etanercept*

U pacientov s Wegenerovou granulomatózou bolo pridanie etanerceptu k štandardnej liečbe vrátane cyklofosfamidu, spojené s vyšším výskytom nedermatologických solídnych zhubných nádorov.

- *Metronidazol*

Akútna encefalopatia bola hlásená u pacienta liečeného cyklofosfamidom a metronidazolom. Príčinný vzťah nie je jasný.

V štúdií na zvieratách bola kombinácia cyklofosfamidu s metronidazolom spojená so zvýšenou toxicitou cyklofosfamidu.

- *Tamoxifén*

Súbežné použitie tamoxifénu a chemoterapie môže zvýšiť riziko trombembolických komplikácií.

Riziko trombembolických príhod by sa malo vyhodnotiť pred súbežnou liečbou cyklofosfamidom a tamoxifénom a podľa toho by sa mala upraviť liečba alebo sa podľa toho musí pacient monitorovať na trombembolické príhody.

### Interakcie ovplyvňujúce farmakokinetiku a/alebo účinok iných liečiv

- *Bupropión*

Metabolizácia cyklofosfamidu sprostredkovaná CYP2B6 môže inhibovať metabolizáciu bupropiónu.

- *Kumaríny*

U pacientov liečených warfarínom a cyklofosfamidom bol hlásený tak zvýšený, ako aj znížený účinok warfarínu. Počas liečby a po liečbe cyklofosfamidom sa má sledovať PT/INR a dávka warfarínu sa má upraviť tak, aby sa udržala primeraná úroveň antikoagulácie.

- *Cyklosporín*

U pacientov liečených kombináciou cyklofosfamidu a cyklosporínu boli pozorované nižšie koncentrácie cyklosporínu v sére ako u pacientov liečených samotným cyklosporínom. Táto interakcia môže mať za následok zvýšený výskyt reakcie štetu voči hostiteľovi.

- *Depolarizujúce myorelaxanciá*

Liečba cyklofosfamidom spôsobuje výraznú a trvalú inhibíciu aktivity cholinesterázy. Pri súbežnom podávaní depolarizujúcich myorelaxancií (napr. sukcinylcholínu) môže dôjsť k dlhšie trvajúcej apnoe. Ak bol pacient liečený cyklofosfamidom v priebehu 10 dní pred podaním celkovej anestézie, anestéziológ musí byť na to upozornený.

- *Digoxín,  $\beta$ -acetyldigoxín*

Bolo hlásené, že cytotoxická liečba narúša v čreve absorpciu tabliet digoxínu a  $\beta$ -acetyldigoxínu. Hladiny digoxínu sa majú monitorovať počas liečby cyklofosfamidom a po nej a dávka digoxínu sa má upraviť tak, aby sa udržali príslušné hladiny.

- *Očkovacie látky*

Dá sa očakávať, že imunosupresívne účinky cyklofosfamidu znížia odpoveď na očkovanie. Použitie živých očkovacích látok môže viesť k infekcii vyvolanej očkovacou látkou. U pacientov s oslabeným imunitným systémom je očkovanie dôležité, je však potrebné zvážiť imunitný stav pacienta a upraviť rozvrh očkovania tak, aby sa minimalizovalo riziko u pacientov, ktoré sa môže vyskytnúť v dôsledku očkovania počas imunosupresívnej liečby.

Pacientom sa nesmú počas liečby cyklofosfamidom podať živé očkovacie látky, pretože môže dôjsť k infekcii vyvolanej očkovacou látkou. Živé očkovacie látky sa môžu podať až po prerušení chemoterapie – minimálne po 3 mesiacoch. Neživé očkovacie látky môžu mať zníženú účinnosť.

- *Verapamil*

Bolo hlásené, že cytotoxická liečba narúša v čreve absorpciu perorálne podaného verapamilu. U pacientov, ktorí dostávajú verapamil, sa majú počas liečby cyklofosfamidom monitorovať antiarytmické, antianginálne a antihypertenzívne účinky verapamilu a podľa potreby upraviť liečbu.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Pokiaľ je to možné, je potrebné vyhnúť sa podaniu Endoxanu počas tehotenstva, najmä v prvom trimestri. Cyklofosfamid prechádza placentárnou bariérou. Liečba cyklofosfamidom má genotoxický účinok a môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podáva gravidným ženám.

Hlásené boli malformácie u detí narodených matkám liečených cyklofosfamidom počas prvého trimestra gravidity. Avšak sú k dispozícii aj hlásenia o deťoch bez malformácií, ktoré sa narodili matkám vystavených pôsobeniu cyklofosfamidu počas prvého trimestra.

Vystavenie plodu pôsobeniu cyklofosfamidu *in utero* môže spôsobiť potrat, spomalenie rastu plodu a fetotoxické účinky prejavujúce sa u novorodenca vrátane leukopénie, anémie, pancytopénie, závažnej hypoplázie kostnej drene a gastroenteritídy.

Údaje získané u zvierat naznačujú, že zvýšené riziko neúspešnej gravidity a malformácií môže po ukončení liečby cyklofosfamidom pretrvávať, pokiaľ existujú oocyty/folikuly vystavené pôsobeniu cyklofosfamidu počas niektorej z fáz ich dozrievania (pozri „Genotoxicita“ v časti 4.4).

Ak sa cyklofosfamid používa počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas liečby týmto liekom alebo po nej (pozri „Genotoxicita“ v časti 4.4), pacientka musí byť informovaná o možnom riziku pre plod.

### Dojčenie

Cyklofosfamid prechádza do materského mlieka. U detí, ktoré boli dojčené ženami liečenými cyklofosfamidom, boli hlásené neutropénia, trombocytopénia, nízka hladina hemoglobínu a hnačka. Ženy nesmú dojčiť počas liečby cyklofosfamidom.

### Fertilita

Cyklofosfamid interferuje s oogenézou a spermatogenezou. Môže spôsobiť sterilitu u oboch pohlaví. Vznik sterility zrejme závisí od dávky cyklofosfamidu, dĺžky liečby a stavu funkcie gonád v čase liečby. Sterilita vyvolaná cyklofosfamidom môže byť u niektorých pacientov ireverzibilná.

### *Ženy*

- U významného počtu žien liečených cyklofosfamidom vzniká dočasná alebo trvalá amenorea spojená so zníženým vylučovaním estrogénu a zvýšeným vylučovaním gonadotropínu.
- Amenorea môže byť trvalá najmä u starších žien.
- V súvislosti s liečbou cyklofosfamidom bola hlásená aj oligomenorea.
- U dievčat liečených cyklofosfamidom počas obdobia prepubescencie sa zvyčajne normálne vyvinú sekundárne pohlavné znaky a majú pravidelnú menštruáciu.
- Dievčatá liečené cyklofosfamidom počas obdobia prepubescencie v neskoršom období počali.
- Dievčatá liečené cyklofosfamidom, u ktorých sa zachovala funkcia vaječníkov po ukončení liečby, majú zvýšené riziko vzniku predčasnej menopauzy (skončenie menštruácie pred dosiahnutím 40 rokov veku).

### *Muži*

- U mužov liečených cyklofosfamidom môže vzniknúť oligospermia alebo azospermia, ktoré sú za normálnych okolností spojené so zvýšeným vylučovaním gonadotropínu, ale s normálnym vylučovaním testosterónu.
- Sexuálna potencia a libido nie sú u týchto pacientov zvyčajne narušené.
- U chlapcov liečených cyklofosfamidom počas obdobia prepubescencie sa môžu normálne vyvinúť sekundárne pohlavné znaky, ale môžu mať oligospermiu alebo azospermiu.
- Môže dôjsť k istému stupňu atrofie semenníkov.
- U niektorých pacientov je azospermia vyvolaná cyklofosfamidom reverzibilná, hoci k reverzibilitě môže dôjsť až niekoľko rokov po ukončení liečby.
- Muži, u ktorých došlo k dočasnej sterilite vyvolanej cyklofosfamidom, v neskoršom období splodili deti.

#### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U pacientov liečených cyklofosfamidom sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky (napr. závrat, rozmazané videnie, oslabenie zraku), ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Rozhodnutie o vedení vozidiel alebo obsluhu strojov sa má vykonať na individuálnej báze.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov je hodnotená podľa nasledovnej stupnice: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	časté	infekcie <sup>1</sup>
	menej časté	pneumónia, sepsa
	veľmi zriedkavé	septický šok
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	zriedkavé	akútna leukémia, myelodysplastický syndróm, sekundárne tumory, rakovina močového mechúra, rakovina močovodu
	veľmi zriedkavé	syndróm z rozpadu nádoru
	neznáme	lymfóm, sarkóm, karcinóm obličkových buniek, rakovina obličkovej panvičky, rakovina štítnej žľazy, karcinogénny účinok na potomstvo, rozvinutie pôvodného ochorenia
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi časté	myelosupresia, neutropénia, leukopénia
	časté	febrilná neutropénia
	menej časté	trombocytopénia, anémia
	veľmi zriedkavé	diseminovaná intravaskulárna koagulácia, hemolyticko-uremický syndróm
	neznáme	pancytopénia, agranulocytóza, granulocytopénia, lymfopénia, pokles hemoglobínu
Poruchy imunitného systému	veľmi časté	imunosupresia
	menej časté	anafylaktický šok, hypersenzitívna reakcia
	veľmi zriedkavé	anafylaktická/anafylaktoidná reakcia
Poruchy endokrinného systému	menej časté	porucha ovulácie, znížená hladina ženských pohlavných hormónov
	zriedkavé	ireverzibilné poruchy ovulácie
	veľmi zriedkavé	syndróm neprimeraného vylučovania antidiuretického hormónu (SIADH)
	neznáme	intoxikácia vodou
Poruchy metabolizmu a výživy	menej časté	anorexia
	zriedkavé	dehydratácia
	veľmi zriedkavé	hyponatrémia, zadržiavanie tekutín
	neznáme	hyperglykémia, hypoglykémia
Psychické poruchy	veľmi zriedkavé	zmätenosť
Poruchy nervového systému	menej časté	periférna neuropatia, polyneuropatia, neuralgia
	zriedkavé	závrat
	veľmi zriedkavé	kŕče, parestézia, dysgeuzia, hepatálna encefalopatia
	neznáme	encefalopatia, reverzibilný posteriórny leukoencefalopatický syndróm, myelopatia, dyzestézia, hypestézia, tremor, hypogeuzia, parosmia

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
<b>Poruchy oka</b>	zriedkavé	rozmazané videnie
	veľmi zriedkavé	oslabený zrak, konjunktivitída, edém oka
	neznáme	zvýšené slzenie
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	menej časté	hluchota
	neznáme	poškodenie sluchu, tinitus
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	menej časté	zlyhanie srdca <sup>**</sup> , kardiomyopatia, myokarditída, tachykardia
	zriedkavé	ventrikulárna arytmia, arytmia, supraventrikulárna arytmia
	veľmi zriedkavé	zastavenie srdca, ventrikulárna fibrilácia, angina pectoris, infarkt myokardu, perikarditída, atriálna fibrilácia
	neznáme	ventrikulárna tachykardia, kardiogénny šok, perikardiálna efúzia, myokardiálne krvácanie, zlyhanie ľavej komory, bradykardia, palpitácia, predĺžený QT interval na EKG, znížený objem ejekčnej frakcie
<b>Poruchy ciev</b>	zriedkavé	krvácanie
	veľmi zriedkavé	tromboembólia, hypertenzia, hypotenzia
	neznáme	pľúcna embólia, venózna trombóza, vaskulitída, periférna ischemia, návaly horúčavy
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	veľmi zriedkavé	syndróm akútnej respiračnej tiesne, chronická intersticiálna pľúcna fibróza, pľúcny edém, pleurálna efúzia, bronchospazmus, dyspnoe, hypoxia, kašeľ
	neznáme	venookluzívna choroba pľúc, obliteratívna bronchiolitída, organizovaná pneumónia, alveolárna alergia, pneumonitída, nešpecifické pľúcne poruchy, upchatie nosa, nepríjemný pocit v nose, bolesť nosohltana, výtok z nosa, kýchanie
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	veľmi zriedkavé	hemoragická enterokolitída, akútna pankreatitída, ascites, ulcerácia slizníc, stomatitída, hnačka, vracanie, zápcha, nevoľnosť
	neznáme	gastrointestinálne krvácanie, kolitída, enterída, zápal céka, bolesť brucha, diskomfort brucha, zápal príušnej žľazy
<b>Poruchy pečene a žľových ciest</b>	zriedkavé	poruchy funkcie pečene, hepatitída
	veľmi zriedkavé	venookluzívna choroba pečene, aktivácia vírusovej hepatitídy, hepatomegália
	neznáme	žltáčka, cholestatická hepatitída, cholestáza, hepatotoxicita, zlyhanie pečene, zvýšený bilirubín v krvi, abnormálne funkcie pečene, zvýšené pečenevé enzýmy (AST, ALT, alkalická fosfatáza, GGT)
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	veľmi časté	alopécia
	menej časté	plešatosť
	zriedkavé	vyrážka, dermatitída
	veľmi zriedkavé	Stevensov – Johnsonov syndróm; toxická epidermálna nekrolýza; závažné kožné reakcie; zmena sfarbenia dlane, nechťov, chodidiel; erytém ožiarenej oblasti; toxické erupcie kože; pruritus (vrátane zápalového svrbenia)

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
	neznáme	multiformný erytém, palmárno-plantárny erytrodyzestézny syndróm, urtikária, pľuzgier, erytém, opuch tváre, hyperhidróza
<b>Poruchy kostrovej, svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>	veľmi zriedkavé	rabdomyolýza, kŕč
	neznáme	sklerodermia, svalové kŕče, myalgia, artralgia
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	veľmi časté	cystitída, mikrohematúria
	časté	hemoragická cystitída, makrohematúria
	veľmi zriedkavé	suburetrálne krvácanie; edém steny močového mechúra; intersticiálny zápal, fibróza a skleróza močového mechúra; zlyhanie obličiek; zvýšený krvný kreatinín; obličková tubulárna nekróza; poruchy obličkových tubulov
	neznáme	toxická nefropatia, hemoragická ureteritída, ulcerózna cystitída, kontraktúry močového mechúra, nefrogénny diabetes insipidus, atypické bunky epitelu močového mechúra, zvýšený močovínový dusík v krvi
<b>Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období</b>	neznáme	predčasný pôrod
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	časté	porucha spermatogenézy
	menej časté	poruchy ovulácie
	zriedkavé	amenorea <sup>***</sup> , azoospermia <sup>***</sup>
	neznáme	neplodnosť, zlyhanie vaječníkov, oligomenorea, atrofia semenníkov, znížený estrogén v krvi, zvýšený gonadotropín v krvi
<b>Vrodené, familiárne a genetické poruchy</b>	neznáme	intrauterinné úmrtie, malformácie plodu, retardácia rastu plodu, toxický účinok na plod
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	veľmi časté	horúčka
	časté	triaška, asténia, únava, malátnosť, zápal sliznice
	zriedkavé	bolesť hrudníka
	veľmi zriedkavé	bolesť hlavy, bolesť, multiorgánové zlyhanie, reakcia v mieste podania injekcie/infúzie (trombóza, nekróza, flebitída, zápal, bolesť, opuch, erytém)
	neznáme	pyrexia, edém, ochorenia podobné chrípke
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	menej časté	zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšenie C-reaktívneho proteínu, zmena EKG, zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (LVEF)
	veľmi zriedkavé	zvýšenie hmotnosti

<sup>1</sup> Zvýšené riziko a závažnosť pneumónií (vrátane smrteľných následkov), iné bakteriálne, hubové, vírusové, protozoálne, parazitárne infekcie; reaktivácia latentných infekcií vrátane vírusovej hepatitídy, tuberkulózy, JC vírusu s progresívnou multifokálnou leukoencefalopatiou (vrátane smrteľných následkov), *Pneumocystis jiroveci*, herpes, zoster, strongyloidy, sepsa a septický šok (vrátane smrteľných následkov).

\* Pozorované v súvislosti s hypersenzitivitou.

\*\* Vrátane smrteľných prípadov.

\*\*\* Pretrvávajúce.

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

### **4.9 Predávkovanie**

- Pri predávkovaní boli zaznamenané závažné následky vrátane tých, ktoré súvisia s toxicitou, a to: myelosupresia, urotoxicita, kardiotoxicita (vrátane zlyhania srdca), venookluzívna choroba pečene a stomatitída (pozri časť 4.4).
- Pacienti po predávkovaní majú byť dôkladne monitorovaní, najmä kvôli rozvoju toxicity a hematotoxicity.
- Nie je známe žiadne špecifické antidotum pre cyklofosfamid.
- Cyklofosfamid a jeho metabolity sú dialyzovateľné. Preto je pri suicidálnom alebo náhodnom predávkovaní alebo intoxikácii indikovaná rýchla hemodialýza.
- Pri predávkovaní majú byť použité podporné opatrenia (ako je nútená diuréza) vrátane primeranej liečby akejkoľvek inej infekcie, myelosupresie alebo inej toxicity, ktorá by sa mohla vyskytnúť.

Podávanie mesny na profylaxiu cystitídy môže pomôcť predísť urotoxickým účinkom pri predávkovaní cyklofosfamidom alebo ich môže obmedziť.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, alkylačné látky, ATC kód: L01AA01

Cyklofosfamid je derivát oxazofosforínov, chemicky príbuzný s nitrózomočovinou. Cyklofosfamid je *in vitro* neaktívny, aktivuje sa prostredníctvom pečenejých mikrozomálnych enzýmov na 4-hydroxycyklofosfamid, ktorý je v rovnováhe so svojim tautomérom aldofosfamidom. Cytotoxický účinok cyklofosfamidu je založený na interakcii jeho alkylačných metabolitov s DNA. Táto alkylácia má za následok zlomy a prepojenie jednotlivých reťazcov DNA a prepojenie DNA s proteínmi. V bunkovom cykle je narušený prechod fázou G2. Cytotoxická aktivita nie je špecifická k bunkovej fáze, ale je špecifická k bunkovému cyklu.

Skrížená rezistencia sa nedá vylúčiť, zvlášť u štruktúrne podobných cytostatík, ako je ifosfamid a iné alkylačné liečivá.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Cyklofosfamid sa takmer kompletne absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Po intravenózne aplikácii značeného cyklofosfamidu u človeka dochádza do 24 hodín k hlbokému poklesu plazmatickej koncentrácie cyklofosfamidu aj jeho metabolitov. Detegovateľné hladiny môžu pretrvávajúť do 72 hodín.

*In vitro* je cyklofosfamid neaktívny, aktivuje sa až *in vivo*.

Priemerný eliminačný polčas je 7 hodín u dospelých a 4 hodiny u detí. Cyklofosfamid a jeho metabolity sa vylučujú hlavne obličkami.

Hladiny v krvi sú po intravenóznom a perorálnom podaní bioekvivalentné.



### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Akútna toxicita

V porovnaní s inými cytostatikami je akútna toxicita cyklofosfamidu relatívne nízka, ako dokazujú experimenty na myšiach, morčatách, králikoch a psoch. Po jednorazovom i.v. podaní bola LD<sub>50</sub> u potkanov okolo 160 mg/kg, u myši a morčiat 400 mg/kg, u králikov 130 mg/kg a u psov 40 mg/kg.

#### Chronická toxicita

Chronické podávanie toxických dávok viedlo k poškodeniu pečene, ktoré sa prejavovalo ako tuková degenerácia, neskôr s nekrozou. Sliznica čreva nebola postihnutá. Prah hepatotoxicity bol u králikov 100 mg/kg a 10 mg/kg u psov.

Pri pokusoch so zvieratami vykazoval cyklofosfamid a jeho aktívne metabolity mutagénny, karcinogénny a teratogénny účinok.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Žiadne.

### **6.2 Inkompatibility**

Roztoky obsahujúce benzylalkohol môžu znížiť stabilitu cyklofosfamidu.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

#### Pred otvorením

36 mesiacov

#### Po rekonštitúcii

Použite do 24 hodín po rekonštitúcii. Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale pri teplote do 25 °C.

Počas transportu a uchovávania injekčných liekoviek s Endoxanom môže dôjsť vplyvom teplotných zmien k topeniu liečiva. Liekovky obsahujúce roztopené liečivo sa dajú ľahko vizuálne odlíšiť od intaktných liekoviek: roztopený cyklofosfamid má vzhľad čirej až žltkastej tekutiny (zvyčajne v spojitnej fáze alebo ako kvapky na stenách liekovky). Nepoužívajte injekčné liekovky s roztopeným obsahom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Injekčné liekovky z bezfarebného skla, gumová zátka, hliníkový uzáver, plastový kryt.

Veľkosť balenia:

- Endoxan 200 mg prášok na injekčný roztok:  
5 x 200 mg, 10 x 200 mg, 20 x 200 mg, 50 x 200 mg
- Endoxan 500 mg prášok na injekčný roztok:  
1 x 500 mg, 5 x 500 mg, 6 x 500 mg, 10 x 500 mg

- Endoxan 1000 mg prášok na injekčný roztok:  
1 x 1 000 mg, 5 x 1 000 mg, 6 x 1 000 mg
- Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Zaobchádzanie s Endoxanom a jeho príprava musia byť vždy v súlade s bezpečnostnými predpismi platnými pre zaobchádzanie s cytostatikami.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Baxter Slovakia s.r.o.  
Dúbravská cesta 2  
84104 Bratislava  
Slovensko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Endoxan 200 mg prášok na injekčný roztok: 44/0157/97-S  
Endoxan 500 mg prášok na injekčný roztok: 44/0182/13-S  
Endoxan 1000 mg prášok na injekčný roztok: 44/0183/13-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 25. marca 1997  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. februára 2003

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2024