

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Endoxan 200 mg prášek pro injekční/infuzní roztok
Endoxan 500 mg prášek pro injekční/infuzní roztok
Endoxan 1 g prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička přípravku Endoxan 200 mg obsahuje cyclophosphamidum monohydricum 213,8 mg (odpovídá cyclophosphamidum anhydricum 200 mg)

Jedna injekční lahvička přípravku Endoxan 500 mg obsahuje cyclophosphamidum monohydricum 534,5 mg (odpovídá cyclophosphamidum anhydricum 500 mg)

Jedna injekční lahvička přípravku Endoxan 1 g obsahuje cyclophosphamidum monohydricum 1069,0 mg (odpovídá cyclophosphamidum anhydricum 1000 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Bílý krystalický prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Endoxan se používá při kombinované chemoterapii nebo jako monoterapie u:

Leukemií

Akutní nebo chronická lymfoblastická/lymfatická a myeloidní leukemie

Maligních lymfomů

Hodgkinova choroba, non-hodgkinský lymfom, plazmocytom

Metastazujících a nemetastazujících maligních solidních tumorů

- karcinom ovaria
- testikulární karcinom
- karcinom mammy
- malobuněčný karcinom plic
- neuroblastom
- Ewingův sarkom
- rhabdomyosarkom u dětí
- osteosarkom

Progresivních autoimunitních onemocnění:

Těžká porucha funkce jater může vést ke snížení aktivace cyklofosfamidu. To může snížit účinnost léčby přípravkem Endoxan, proto je třeba vzít jaterní poškození v úvahu při volbě dávky a interpretaci odpovědi na zvolenou dávku.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s renálním poškozením, zejména s těžkým renálním poškozením, může vést snížená renální exkrece ke zvýšení plazmatických hladin cyklofosfamidu a jeho metabolitů. To může vést ke zvýšení toxicity, proto je třeba zvážit při stanovení dávky u těchto pacientů jejich renální poškození.

Přípravek Endoxan a jeho metabolity jsou dialyzovatelné, ačkoli se mohou lišit v clearance podle toho, jaký dialyzační systém je používán. U pacientů, kteří potřebují dialýzu, je nutno věnovat pozornost dodržení stejného intervalu mezi podáním cyklofosfamidu a dialýzou. Viz bod 4.4.

Starší pacienti

U starších pacientů je nutné monitorovat toxicitu a upravit dávkování s ohledem na vyšší frekvenci snížených jaterních, renálních, kardiálních a jiných orgánových funkcí spolu s průvodními onemocněními nebo léčbou v této populaci.

Pediatrická populace

Informace nejsou k dispozici. Přípravek Endoxan byl podáván dětem. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky, které by byly specifické pro tuto skupinu pacientů.

Způsob podání:

Intravenózní podání má být prováděno formou infuze. Ke snížení pravděpodobnosti nežádoucích účinků, které jsou zřejmě závislé na rychlosti podávání (např. otok obličeje, bolest hlavy, nosní kongesce, pálení ve vlasové části hlavy), má být přípravek Endoxan podáván velmi pomalou injekcí či infuzí.

4.3. Kontraindikace

Přípravek Endoxan je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na cyklofosfamid nebo na kterýkoliv z jeho metabolitů
- akutními infekcemi
- aplazií kostní dřeně
- infekcí močových cest
- akutní uroteliální toxicitou v důsledku cytotoxické chemoterapie nebo radioterapie
- obstrukcí močových cest.

Přípravek Endoxan nesmí být používán k léčbě nemaligních onemocnění s výjimkou imunosuprese v život ohrožujících situacích.

Přípravek Endoxan je kontraindikován v těhotenství.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Rizikové faktory pro toxicitu cyklofosfamidu a její důsledky, které jsou popsány v tomto a v dalších bodech, mohou představovat kontraindikace, pokud cyklofosfamid není používán k léčbě život ohrožujících stavů. V takových situacích je nutné individuální zhodnocení rizika a očekávaného přínosu.

VAROVÁNÍ

Myelosuprese, imunosuprese, infekce

- Léčba přípravkem Endoxan může způsobit myelosupresi a výrazné snížení imunitní odpovědi.
- Myelosuprese vyvolaná cyklofosfamidem může vést k leukopenii, neutropenii, trombocytopenii (spojené s vyšším rizikem krvácivých příhod) a anémii.

- Těžká imunosuprese vedla k závažným, někdy i fatálním infekcím. Zároveň byla zaznamenána sepsis a septický šok. Mezi infekce zaznamenané v souvislosti s podáním přípravku Endoxan patří pneumonie a další bakteriální, plísňové, virové, protozoální a parazitární infekce.
- Může dojít k reaktivaci latentních infekcí. Reaktivace byla zaznamenána u různých bakteriálních, plísňových, virových, protozoálních a parazitárních infekcí.
- Infekce je nutno adekvátně léčit.
- V některých případech neutropenie může být indikována antimikrobiální profylaxe dle zvážení ošetřujícího lékaře.
- V případě neutropenické horečky je nutno podat antibiotika a/nebo antimykotika.
- Přípravek Endoxan má být používán s opatrností, pokud vůbec, u pacientů s těžkým poškozením funkce kostní dřeně a u pacientů s těžkou imunosupresí.
- Pokud to není zcela nezbytné, přípravek Endoxan nemá být podáván pacientům s počtem leukocytů pod 2 500 buněk/ μl (buněk/ mm^3) a/nebo počtem trombocytů pod 50 000 buněk/ μl (buněk/ mm^3).
- U pacientů s těžkou infekcí nebo u nichž se rozvíjí těžká infekce, nemá být léčba přípravkem Endoxan zahájena nebo má být přerušena či snížena jeho dávka.
- Pokles v počtu periferních krevních buněk a trombocytů a doba obnovy se může zvyšovat se zvyšující se dávkou cyklofosfamidu.
- Nejnižších hodnot počtu leukocytů a trombocytů se obvykle dosahuje po 1 až 2 týdnech léčby. Kostní dřeň se zotaví relativně rychle a počet buněk v periferní krvi se obvykle vrátí k normálu přibližně po 20 dnech.
- Těžkou myelosupresí je nutno očekávat zejména u pacientů, kteří byli již dříve léčeni nebo jsou v současnosti léčeni souběžnou chemoterapií a/nebo radioterapií.
- U všech pacientů je během léčby nutné pečlivé hematologické sledování.
- Počet leukocytů musí být stanoven před každým podáním a pravidelně během léčby (v intervalu 5 až 7 dnů po zahájení léčby a každé 2 dny, pokud počty klesnou pod 3 000 buněk/ μl (buněk/ mm^3).
- Počet trombocytů a hladina hemoglobinu musí být stanoveny před každým podáním a v adekvátních intervalech po podání.

Močové cesty a renální toxicita

- Při léčbě přípravkem Endoxan byla zaznamenána hemoragická cystitida, pyelitida, ureteritida a hematurie. Může dojít k ulceraci/nekróze močového měchýře, fibróze/kontraktuře a sekundární malignitě.
- Urotoxicita může vyžadovat přerušování léčby.
- Může být nutná cystektomie kvůli fibróze, krvácení nebo sekundární malignitě.
- Byly zaznamenány případy urotoxicity s fatálním koncem.
- Urotoxicita se může vyskytnout při krátkodobém a dlouhodobém podávání cyklofosfamidu. Po jednorázových dávkách cyklofosfamidu byla zaznamenána hemoragická cystitida.
- Předchozí či souběžná radioterapie nebo léčba busulfanem může zvýšit riziko hemoragické cystitidy vyvolané cyklofosfamidem.
- Cystitida je obecně zpočátku nebakteriální. Poté může následovat sekundární bakteriální kolonizace.
- Před zahájením léčby je nutné vyloučit či korigovat případné obstrukce močových cest (viz bod 4.3).
- Močový sediment má být pravidelně vyšetřován na přítomnost erytrocytů a dalších známek uro/nefrotoxicity.
- Přípravek Endoxan má být používán s opatrností nebo nemá být používán vůbec u pacientů s aktivní infekcí močových cest.
- Adekvátní léčba mesnou a/nebo silná hydratace k podpoře diurézy mohou významně snížit frekvenci a závažnost toxicity na močový měchýř. Je důležité zajistit, aby se pacientův močový měchýř pravidelně vyprazdňoval.
- Hematurie obvykle vymizí za několik dnů po ukončení léčby přípravkem Endoxan, může však i přetrvávat.
- Při výskytu závažné hemoragické cystitidy je obvykle nutné ukončit léčbu přípravkem Endoxan.

- Přípravek Endoxan byl též spojován s nefrotoxicitou, včetně renální tubulární nekrózy.
- V souvislosti s podáváním přípravku Endoxan byla zaznamenána hyponatremie spojená se zvýšením celkového množství vody v těle, akutní intoxikací vodou a syndromem připomínajícím SIADH (syndrom neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu). Byly zaznamenány i fatální případy.

Kardiotoxicita, použití u pacientů se srdečními chorobami

- V souvislosti s léčbou přípravkem Endoxan byla zaznamenána myokarditida a myoperikarditida, které mohou být doprovázeny významným perikardiálním výpotkem a srdeční tamponádou a mohou vést k závažnému, někdy i fatálnímu městnavému srdečnímu selhání.
- Histopatologické vyšetření primárně ukazuje na hemoragickou myokarditidu. Hemoperikardium se vyskytlo sekundárně u hemoragické myokarditidy a myokardiální nekrózy.
- Akutní kardiální toxicita byla zaznamenána při jednorázové dávce nižší než 20 mg/kg cyklofosfamidu.
- Po prodělání léčebného režimu cyklofosfamidem byla u pacientů s nebo bez jiných projevů kardiotoxicity zaznamenána supraventrikulární arytmie (včetně atriální fibrilace a flutteru) a ventrikulární arytmie (včetně závažného prodloužení intervalu QT spojeného s ventrikulární tachyarytmií).
- Riziko kardiotoxicity cyklofosfamidu může zvýšeno např. po vysokých dávkách cyklofosfamidu, u pacientů vyššího věku a u pacientů po předchozí radioterapii srdeční oblasti a/nebo po předchozí či při souběžné léčbě jinými kardiotoxickými látkami. Viz bod 4.5.
- Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů s rizikovými faktory pro vznik kardiotoxicity a u pacientů s existující srdeční chorobou.

Plicní toxicita

- Během léčby a po léčbě přípravkem Endoxan byla popsána pneumonitida a plicní fibróza. Zároveň bylo zaznamenáno pulmonální venookluzivní onemocnění a jiné formy plicní toxicity. Zaznamenána byla i plicní toxicita vedoucí k respiračnímu selhání.
- Ačkoli incidence plicní toxicity související s cyklofosfamidem je nízká, prognóza u postižených pacientů je velmi špatná.
- Opožděně nastupující pneumonitida (za více než 6 měsíců po nasazení cyklofosfamidu) bývá spojena se zvláště vysokou mortalitou. Pneumonitida se může rozvinout i po uplynutí několika let od léčby přípravkem Endoxan.
- Akutní plicní toxicita byla popsána i po jediné dávce cyklofosfamidu.

Sekundární malignity

- Stejně jako u každé cytotoxické léčby představuje léčba přípravkem Endoxan riziko sekundárních tumorů a jejich prekursorů coby pozdních následků léčby.
- Riziko nádorů močových cest a riziko myelodysplastických změn částečně progredujících do akutních leukemií je zvýšené. Mezi další malignity zaznamenané po použití přípravku Endoxan nebo režimech obsahujících cyklofosfamid patří lymfom, tyroidální karcinom a sarkomy.
- V několika případech došlo k rozvoji sekundární malignity za několik let po ukončení léčby cyklofosfamidem. Malignity byly zaznamenány i při expozici cyklofosfamidu in utero (nebo v průběhu prenatálního vývoje).
- Prevence vzniku hemoragické cystitidy může významně snížit riziko vzniku nádoru močového měchýře.

Venookluzivní onemocnění jater

- U pacientů léčených přípravkem Endoxan bylo popsáno venookluzivní onemocnění jater (VOLD).
- Cytoredukční režim v rámci přípravy na transplantaci kostní dřeně obsahující cyklofosfamid v kombinaci s radiací celého těla, busulfanem či jinými látkami byl identifikován (viz bod 4.5) jako hlavní rizikový faktor pro rozvoj VOLD. Po cytoredukční léčbě se klinický syndrom obvykle rozvine během 1 až 2 týdnů po transplantaci a typicky se projevuje náhlým zvýšením tělesné hmotnosti, bolestivou hepatomegalií, ascitem a hyperbilirubinemií/žloutenkou.

- Byl však hlášen rozvoj VOLD i u pacientů dlouhodobě léčených nízkými imunosupresivními dávkami cyklofosfamidu.
- Může se rozvinout hepatorenální syndrom a multiorgánové selhání jako komplikace VOLD. Byl zaznamenán i fatální případ VOLD související s podáním přípravku Endoxan.
- Mezi rizikové faktory predisponující pacienta k rozvoji VOLD při vysokodávkové cytoredukční terapii patří:
 - existující porucha jaterní funkce
 - předchozí radioterapie břicha
 - špatná prognóza.

Genotoxicita

- Přípravek Endoxan je genotoxický a mutagenní jak pro somatické, tak i mužské a ženské pohlavní buňky. Proto nemají ženy během léčby přípravkem Endoxan otěhotnět a muži počít dítě.
- Muži by neměli počít dítě dříve než za 6 měsíců po ukončení léčby.
- Údaje na zvířatech ukazují, že expozice oocytů během folikulárního vývoje může vést ke sníženému počtu implantací a životaschopných těhotenství a ke zvýšenému riziku malformací. Tento účinek je třeba mít na paměti v případě zamýšlené fertilizace nebo otěhotnění po ukončení léčby přípravkem Endoxan. Přesná délka folikulárního vývoje u člověka není známa, může být však delší než 12 měsíců.
- Sexuálně aktivní ženy a muži mají během těchto období používat spolehlivé antikoncepční metody.

Viz také bod 4.6.

Ženy jako pacientky

- U signifikantního procenta žen léčených přípravkem Endoxan se rozvíjí amenorea, a to přechodná či trvalá, spojená s poklesem estrogenů a zvýšenou sekrecí gonadotropinu.
- Zejména u starších žen může být amenorea trvalá.
- V souvislosti s léčbou přípravkem Endoxan byla zaznamenána oligomenorea.
- U dívek léčených přípravkem Endoxan před nástupem puberty se obvykle rozvíjí sekundární pohlavní znaky normálně a mají pravidelnou menstruaci.
- Dívky léčené přípravkem Endoxan před nástupem puberty později otěhotněly.
- Dívky léčené přípravkem Endoxan, které si po ukončení léčby udržely ovariální funkci, mají zvýšené riziko rozvoje předčasné menopauzy (ukončení menstruačních cyklů před 40. rokem věku).

Muži jako pacienti

- U mužů léčených přípravkem Endoxan se může rozvinout oligospermie nebo azospermie, která je obvykle spojena se zvýšením gonadotropinu, ale normální sekrecí testosteronu.
- Sexuální potence a libido obvykle nejsou u těchto pacientů narušeny.
- U chlapců léčených přípravkem Endoxan před nástupem puberty se obvykle rozvíjí sekundární pohlavní znaky normálně, ale mohou mít oligospermii nebo azospermii.
- Může se vyskytnout určitý stupeň atrofie varlat.
- Azospermie navozená přípravkem Endoxan je u některých pacientů reverzibilní, ale reverzibilita se může objevit až za několik let po ukončení léčby.
- Muži, kteří byli dočasně sterilní při léčbě přípravkem Endoxan, byli schopni později počít dítě.

Anafylaktické reakce, zkřížená senzitivita s jinými alkylačními látkami

V souvislosti s cyklofosfamidem byly hlášeny anafylaktické reakce včetně fatálních.

Byla zaznamenána možná zkřížená senzitivita s jinými alkylačními látkami.

Porucha hojení ran

- Přípravek Endoxan může narušit běžný proces hojení ran.

UPOZORNĚNÍ

Alopecie

- Byla zaznamenána alopecie, jejíž výskyt se obvykle zvyšuje se zvyšující se dávkou.
- Alopecie může vést až k holohlavosti.
- Opětovný růst vlasů lze očekávat po ukončení léčby nebo dokonce ještě během pokračující léčby, vlasy však mohou mít jinou texturu či barvu.

Nauzea a zvracení

- Podávání přípravku Endoxan může vyvolat nauzeu a zvracení.
- K prevenci a zmírnění nauzey a zvracení je nutno řídit se současnými směrnicemi týkajícími se použití antiemetik.
- Konzumace alkoholu může zhoršit zvracení a nauzeu vyvolanou cyklofosfamidem.

Stomatitida

- Podávání přípravku Endoxan může vyvolat stomatitidu (orální mukozitidu).
- Je nutno řídit se současnými směrnicemi týkajícími se opatření k prevenci a zmírnění stomatitidy.

Paravenózní podání

- Cytostatický účinek cyklofosfamidu nastává po jeho aktivaci, k níž dochází hlavně v játrech. Proto je riziko poškození tkáně po náhodném paravenózním podání velmi nízké.
- V případě náhodného paravenózního podání přípravku Endoxan má být infuze ihned ukončena, extravaskulární roztok cyklofosfamidu odsát zavedenou kanylou a nasazena další vhodná opatření.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

U pacientů s renálním poškozením, zejména závažným, může snížená renální exkrece vést ke zvýšení plazmatických hladin cyklofosfamidu a jeho metabolitů. To může vést ke zvýšení toxicity, proto je nutno renální poškození vzít v úvahu při stanovování dávky u těchto pacientů. Viz také bod 4.2.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater

Těžké jaterní poškození může vést ke snížení aktivace cyklofosfamidu. To může změnit účinnost léčby přípravkem Endoxan, proto je třeba vzít jaterní poškození v úvahu při volbě dávky a interpretaci odpovědi na zvolenou dávku.

Použití u pacientů po adrenalektomii

U pacientů s adrenální insuficiencí může být nutné zvýšení dávky kortikoidní substituce, protože jsou vystaveni toxickému stresu po podání cytostatik, včetně cyklofosfamidu.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Plánované souběžné nebo sekvenční podávání dalších látek či léčby, která by mohla zvýšit pravděpodobnost nebo závažnost toxických účinků (v důsledku farmakodynamických nebo farmakokinetických interakcí) vyžaduje pečlivé individuální zhodnocení očekávaného přínosu a rizika. Pacienti léčení takovou kombinací musí být pečlivě sledováni z hlediska příznaků toxicity, aby bylo možno včas zasáhnout. Pacienti léčení cyklofosfamidem a látkami snižujícími jeho aktivaci by měli být sledováni z hlediska možného snížení terapeutické účinnosti a nutnosti úpravy dávkování.

Interakce ovlivňující farmakokinetiku cyklofosfamidu a jeho metabolitů

- Snížení aktivace cyklofosfamidu může narušit účinnost léčby přípravkem Endoxan. Mezi látky, které mohou zpozdit aktivaci cyklofosfamidu, patří
 - aprepitant
 - bupropion
 - busulfan: Bylo zjištěno, že u pacientů, kteří dostanou vysokou dávku cyklofosfamidu za méně než 24 hodin po vysoké dávce busulfanu, se clearance cyklofosfamidu snižuje a jeho poločas prodlužuje.

- ciprofloxacín: Bylo zjištěno, že pokud se ciprofloxacín podá před léčbou cyklofosfamidem (používaným před transplantací kostní dřeně), vyvolává relaps základního onemocnění.
 - chloramfenikol
 - flukonazol
 - itraconazol
 - prasugrel
 - sulfonamidy
 - thiotepa: Bylo zjištěno, že při podání thiotepy 1 hodinu před cyklofosfamidem dochází k výrazné inhibici bioaktivity cyklofosfamidu thiotepou při vysokodávkovém chemoterapeutickém režimu.
- Ke zvýšení koncentrace cytotoxických metabolitů může dojít působením
 - alopurinolu
 - chloralhydrátu
 - cimetidinu
 - disulfiramu
 - glycerinaldehydu
 - induktorů hepatálních a extrahepatálních mikrozomálních enzymů (např. enzymů cytochromu P450): Možnost indukce hepatálních a extrahepatálních mikrozomálních enzymů je nutno vzít v úvahu před nebo během souběžné léčby látkami, o nichž je známo, že zvyšují aktivitu těchto enzymů, např. rifampin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, třezalka tečkovaná a kortikosteroidy.
 - inhibitorů proteázy: Souběžné podání inhibitorů proteázy může zvýšit koncentraci metabolitů cyklofosfamidu. Použití režimů založených na inhibitoru proteázy prokázalo spojitost s vyšším výskytem infekcí a neutropenie u pacientů léčených cyklofosfamidem, doxorubicinem a etoposidem (CDE) v porovnání s režimy založenými na NNRTI.
 - Ondansetron
Byla zaznamenána farmakokinetická interakce mezi ondansetronem a cyklofosfamidem ve vysokých dávkách, která vedla ke snížení AUC cyklofosfamidu.

Farmakodynamické interakce a interakce neznámého mechanismu, které ovlivňují použití cyklofosfamidu

Kombinované nebo sekvenční použití cyklofosfamidu a dalších látek s podobou toxicitou může vést ke kombinovaným (zvýšeným) toxickým účinkům.

- Ke zvýšení hematotoxicity a/nebo imunosuprese může dojít v důsledku kombinovaného účinku cyklofosfamidu a např.
 - inhibitorů ACE: Inhibitory ACE mohou vyvolat leukopenii.
 - natalizumabu
 - paklitaxelu: Byla zaznamenána zvýšená hematotoxicita po podání cyklofosfamidu po infuzi paklitaxelu.
 - thiazidových diuretik
 - zidovudinu
- Ke zvýšení kardiotoxicity může dojít v důsledku kombinovaného účinku cyklofosfamidu a např.
 - antracyklinů
 - cytarabinu
 - pentostatinu
 - radioterapie srdeční oblasti
 - trastuzumabu
- Ke zvýšení plicní toxicity může dojít v důsledku kombinovaného účinku cyklofosfamidu a např.

- amiodaronu
 - G-CSF, GM-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů, faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů): Hlášení naznačují zvýšené riziko plicní toxicity u pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií zahrnující cyklofosfamid a G-CSF nebo GMCSF.
- Ke zvýšení nefrotoxicity může dojít v důsledku kombinovaného účinku cyklofosfamidu a např.
 - amfotericinu B
 - indomethacinu: Při souběžném použití indometacinu byla hlášena akutní intoxikace vodou.
 - Zvýšení dalších toxicit
 - azathioprin: Zvýšené riziko hepatotoxicity (jaterní nekrózy)
 - busulfan: Byl hlášen zvýšený výskyt jaterního venookluzivního onemocnění a mukozitidy.
 - inhibitory proteázy: Zvýšený výskyt mukozitidy.

Další interakce

- **Alkohol**

U zvířat s nádorem bylo pozorováno snížení protinádorové aktivity při konzumaci etanolu (alkoholu) současně s perorálními nízkými dávkami cyklofosfamidu. U některých pacientů může alkohol zhoršit zvracení a nauzeu vyvolanou cyklofosfamidem.

- **Etanercept**

U pacientů s Wegenerovou granulomatózou bylo přidání etanerceptu ke standardní léčbě zahrnující cyklofosfamid spojeno s vyšším výskytem mimokožních solidních malignit.

- **Metronidazol**

U pacientů léčených cyklofosfamidem a metronidazolem byla zaznamenána akutní encefalopatie. Příčinná souvislost není jednoznačná.

Ve studii na zvířatech byla kombinace cyklofosfamidu s metronidazolem spojena se zvýšením toxicity cyklofosfamidu.

- **Tamoxifen**

Souběžné použití tamoxifenu a chemoterapie může zvýšit riziko tromboembolických komplikací.

Interakce ovlivňující farmakokinetiku a/nebo účinek jiných léčiv

- **Bupropion**

Metabolizace cyklofosfamidu prostřednictvím CYP2B6 může inhibovat metabolismus bupropionu.

- **Kumariny**

U pacientů léčených warfarinem a cyklofosfamidem bylo zaznamenáno zvýšení i snížení účinku warfarinu.

- **Cyklosporin**

U pacientů léčených kombinací cyklofosfamidu a cyklosporinu byly pozorovány nižší sérové koncentrace cyklosporinu v porovnání s pacienty, kteří užívali pouze cyklosporin. Tato interakce může vést ke zvýšenému výskytu reakce štěpu proti hostiteli.

- **Depolarizační myorelaxancia**

Léčba cyklofosfamidem vyvolává významnou a trvalou inhibici aktivity cholinesterázy. Při souběžném použití depolarizačních myorelaxancií (např. succinylcholinu) může dojít k prodloužení apnoe. Pokud byl pacient léčen cyklofosfamidem během 10 dnů před celkovou anestezií, je nutno upozornit anesteziologa.

- **Digoxin, β-acetyldigoxin**

Bylo zjištěno, že cytotoxická léčba narušuje střevní absorpci tablet digoxinu a β-acetyldigoxinu.

- **Vakcíny**

Je možno očekávat, že imunosupresivní účinek cyklofosfamidu sníží odpověď na vakcinaci. Použití živých vakcín může vést k infekci vyvolané vakcínou.

- **Verapamil**

Bylo zaznamenáno, že cytotoxická léčba narušuje střevní absorpci perorálně podávaného verapamilu.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Cyklofosfamid přechází přes placentární bariéru. Léčba přípravkem Endoxan má genotoxický účinek a může vyvolat poškození plodu při podávání těhotným ženám.

- U dětí narozených matkám, které byly léčeny přípravkem Endoxan během prvního trimestru těhotenství, byly zaznamenány malformace. Existují však i hlášení o dětech bez malformací, které se narodily ženám léčeným přípravkem Endoxan během prvního trimestru.
- Expozice cyklofosfamidu in utero může vyvolat potrat, retardaci růstu plodu a fetotoxické účinky projevující se u novorozence jako leukopenie, anémie, pancytopenie, těžká hypoplazie kostní dřeně a gastroenteritida.
- Údaje získané u zvířat naznačují, že zvýšené riziko ukončení těhotenství a malformací může přetrvávat i po vysazení přípravku Endoxan tak dlouho, dokud existují oocyty/folikuly, které byly vystaveny cyklofosfamidu během kterékoliv fáze zrání. Viz bod 4.4. Genotoxicita.
- Je-li cyklofosfamid používán během těhotenství, nebo pokud pacientka otěhotní během léčby nebo po léčbě tímto přípravkem (viz bod 4.4. Genotoxicita), pacientka má být informována o možném riziku pro plod.

Kojení

- Cyklofosfamid přechází do mateřského mléka. U dětí kojených ženami, které byly léčeny přípravkem Endoxan, byla hlášena neutropenie, trombocytopenie, nízká hladina hemoglobinu a průjem. Ženy nesmí během léčby přípravkem Endoxan kojit.

Fertilita

- Přípravek Endoxan zasahuje do oogeneze a spermatogeneze. Může vyvolat sterilitu u obou pohlaví.
- Rozvoj sterility zřejmě závisí na dávce přípravku Endoxan, době podávání léčby a stavu funkce pohlavních orgánů v době léčby.

Sterilita vyvolaná přípravkem Endoxan může být u některých pacientů ireverzibilní.

Genotoxicita

- Přípravek Endoxan je genotoxický a mutagenní jak pro somatické, tak i mužské a ženské pohlavní buňky. Proto nemají ženy během léčby přípravkem Endoxan otěhotnět a muži počít dítě.
- Muži by neměli počít dítě dříve než za 6 měsíců po ukončení léčby.
- Sexuálně aktivní ženy a muži mají během těchto období používat spolehlivé antikoncepční metody

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti podrobující se léčbě cyklofosfamidem mohou zaznamenat nežádoucí účinky (včetně závratí, rozmazaného vidění, poruchy zraku), které by mohly ovlivnit jejich schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Rozhodnutí ohledně řízení a obsluhy strojů je třeba stanovit individuálně.

4.8. Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky z klinických studií

Seznam nežádoucích účinků cyklofosfamidu v tomto dokumentu je založen na údajích po uvedení na trh (viz níže).

Nežádoucí účinky zaznamenané po uvedení na trh

Četnost nežádoucích účinků byla posouzena na základě následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Nežádoucích účinky		
Třídy orgánových systémů	Preferenční MedDRA termín	Četnost
INFEKCE A INFESTACE	¹ Infekce Pneumonie Seps Septický šok	Časté Méně časté Méně časté Velmi vzácné
NOVOTVARY BENIGNÍ, MALIGNÍ A BLÍŽE NEURČENÉ (ZAHRNUJÍCÍ CYSTY A POLYPY)	Akutní myeloidní leukemie Akutní promyelocytární leukemie Myelodysplastický syndrom Sekundární tumory Karcinom močového měchýře Karcinom močové trubice Syndrom lýzy nádoru Progrese základní malignity Lymfom non-hodgkinova typu Sarkom Karcinom renálních buněk Karcinom ledvinové pánvičky Thyroidální karcinom Karcinogenní účinek u potomků	Vzácné Vzácné Vzácné Vzácné Vzácné Vzácné Velmi vzácné Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo
PORUCHY KRVE A LYMFATICKÉHO SYSTÉMU	Myelosuprese Leukopenie Neutropenie Febrilní neutropenie Trombocytopenie Anémie Diseminovaná intravaskulární koagulace Hemolyticko- uremický syndrom Pancytopenie Agranulocytóza Granulocytopenie Lymfopenie Snížení hemoglobinu	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté Méně časté Méně časté Velmi vzácné Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo
PORUCHY IMUNITNÍHO SYSTÉMU	Immunosuprese Anafylaktická/anafylaktoidní reakce Hypersenzitivní reakce Anafylaktický šok	Velmi časté Méně časté Méně časté Velmi vzácné
ENDOKRINNÍ PORUCHY	Poruchy ovulace Snížené hladiny ženských pohlavních hormonů Ireverzibilní poruchy ovulace SIADH (syndrom neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu) Intoxikace vodou	Méně časté Méně časté Vzácné Méně časté Není známo

PORUCHY METABOLISMU A VÝŽIVY	Anorexie Dehydratace Hyponatremie Retence tekutin Zvýšení glykemie Snížení glykemie	Méně časté Vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Není známo Není známo
PSYCHIATRICKÉ PORUCHY	Zmatenost	Velmi vzácné
PORUCHY NERVOVÉHO SYSTÉMU	Periferní neuropatie Polyneuropatie Neuralgie Křeče Dysgeuzie Hypogeuzie Závratě Hepatická encefalopatie Parestézie Reverzibilní syndrom okcipitální leukoencefalopatie Myelopatie Dysestézie Hypoestézie Tremor Parosmie Encefalopatie	Méně časté Méně časté Méně časté Vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo
PORUCHY OKA	Rozmazaný zrak Zrková porucha Konjunktivitida *Edém očí Zvýšené slzení	Vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Není známo
PORUCHY UCHA A LABYRINTU	Hluchota Porucha sluchu Tinnitus	Méně časté Není známo Není známo
SRDEČNÍ PORUCHY	Kardiomyopatie Myokarditida ** Srdeční selhání Tachykardie Ventrikulární arytmie Arytmie Supraventrikulární arytmie Srdeční zástava Ventrikulární fibrilace Angina pectoris Infarkt myokardu Perikarditida Atriální fibrilace Ventrikulární tachykardie Kardiogenní šok Perikardiální výpotek Myokardiální krvácení Levostranné ventrikulární selhání Bradykardie Palpitace Prodloužení QT intervalu na EKG Snížení ejekční frakce	Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté Vzácné Vzácné Vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo
CÉVNÍ PORUCHY	Krvácení Tromboembolie Hypertenze	Vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné

	Hypotenze Plicní embolie Žilní trombóza Vaskulitida Periferní ischemie Zčervenání	Velmi vzácné Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo
RESPIRAČNÍ, HRUDNÍ A MEDIASTINÁLNÍ PORUCHY	Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) Chronická intersticiální plicní fibróza Plicní edém Bronchospasmus Dyspnoe Hypoxie Kašel Nespecifické onemocnění plic Nosní kongesce Nosní diskomfort Orofaryngeální bolest Rinorea Kýchání Plicní venookluzivní onemocnění BOOP – (angl. zkr. bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) Alergická alveolitida Pneumonitida Pleurální výpotek	Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo
GASTROINTESTINÁLNÍ PORUCHY	Hemoragická enterokolitida Akutní pankreatitida Ascites Mukózní ulcerace Stomatitida Průjem Zvracení Zácpa Nauzea Bolest břicha Břišní dyskomfort Parotitida Gastrointestinální krvácení Kolitida Enteritida Tyflitida	Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo
PORUCHY JATER A ŽLUČOVÝCH CEST	Poruchy jaterních funkcí Hepatitida Venookluzivní onemocnění jater Aktivace viru hepatitidy Hepatomegalie Žloutenka Cholestatická hepatitida Cytolytická hepatitida Cholestáza Hepatotoxicita se selháním jater Zvýšení sérové hladiny bilirubinu Abnormální funkce jater Zvýšení jaterních enzymů	Vzácné Vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo
PORUCHY KŮŽE A PODKOŽNÍ TKÁŇ	Alopecie Alopecie	Velmi časté Méně časté

	Zvýšení sérového gonadotropinu	Není známo
VROZENÉ, FAMILIÁRNÍ A GENETICKÉ VADY	Nitroděložní odumření plodu Fetální malformace Fetální růstová retardace Fetální toxicita	Není známo Není známo Není známo Není známo
CELKOVÉ PORUCHY A REAKCE V MÍSTĚ APLIKACE	Horečka Třesavka Astenie Únava Malátnost Zánět sliznic Bolest na hrudi Bolest hlavy Bolest Multiorgánové poškození Reakce v místě vpichu infekce/infuze (trombóza, nekróza, flebitida, zánět, bolest, otok, erytém) Pyrexie Edém Onemocnění podobné chřipce	Velmi časté Časté Časté Časté Časté Časté Vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Není známo Není známo Není známo
VYŠETŘENÍ	Zvýšení laktát dehydrogenázy v krvi Zvýšení C-reaktivního proteinu Změny v EKG Snížené LVEF Zvýšení tělesné hmotnosti	Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté Velmi vzácné

¹ Zvýšené riziko vzniku pneumonií i závažných forem (včetně fatálních případů), jiných bakteriálních, mykotických, virových, protozoálních, parazitárních infekcí; reaktivace latentních infekcí, včetně virových hepatitidy, tuberkulózy, poliovirové infekce s progresivní multifokální leukoencefalopatií (včetně fatálních případů), *Pneumocystis jiroveci*, herpes zoster, *Strongyloides*, sepse a septického šoku (včetně fatálních případů).

* pozorováno v souvislosti s hypersenzitivitou

** včetně fatálních případů

*** perzistující

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9. Předávkování

- Mezi závažné důsledky předávkování patří projevy toxicity závislé na dávce, např. myelosuprese, urotoxicita, kardiotoxicita (včetně srdečního selhání), venookluzivní jaterní onemocnění a stomatitida. Viz bod 4.4.
- Pacienti, u nichž došlo k předávkování, mají být pečlivě sledováni z hlediska rozvoje toxicit, zejména hematotoxicity.
- Specifické antidotum cyklofosfamidu není známo.
- Cyklofosamid a jeho metabolity jsou dialyzovatelné. Proto je při léčbě suicidálního nebo náhodného předávkování či intoxikace indikovaná rychlá hemodialýza.
- Předávkování má být řešeno podpurnými opatřeními včetně adekvátní, moderní léčby jakýchkoli průvodních infekcí, myelosuprese či jiné toxicity, pokud se vyskytnou.

K profylaxi cystitidy je vhodné podávání mesny, aby se zabránilo urotoxickým účinkům při předávkování cyklofosfamidu nebo aby se tyto účinky omezily.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Analogy dusíkatého yperitu, cyklofosfamid
ATC kód: L01AA01

Cyklofosfamid prokázal cytotoxický účinek u mnoha druhů nádorů. Aktivní metabolity cyklofosfamidu jsou alkylační látky, které přenáší alkylové skupiny na DNA během procesu dělení buňky, což brání normální syntéze DNA.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Cyklofosfamid je dobře absorbován po perorálním podání s průměrným poločasem 4 – 8 hodin při perorálním i parenterálním podání.

Cyklofosfamid je inaktivní léčivo s alkylačními metabolity vznikajícími metabolizací v játrech, které dosahují vrcholových hladin za 4 – 6 hodin po i.v. injekci. Může dojít k indukci jaterních enzymů. Základní látka se pouze v malé míře váže na proteiny krevní plazmy, ale vazba aktivních metabolitů na proteiny krevní plazmy je vysoká. Látka se rozsáhle distribuuje a přechází přes hematocencefalickou bariéru, placentární bariéru a je nacházena v ascitu. Metabolity se vylučují renální cestou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje, které by byly relevantní pro předepisující lékaře a doplnily údaje již uvedené v předchozích bodech Souhrnu údajů o přípravku, nejsou k dispozici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Nejsou přítomny.

6.2. Inkompatibility

Roztoky obsahující benzylalkohol mohou snížit stabilitu cyklofosfamidu.

6.3. Doba použitelnosti

Neotevřený přípravek:
3 roky

Po rekonstituci k intravenóznímu podání

Chemická a fyzikální stabilita připraveného roztoku (ve vodním roztoku, roztoku chloridu sodného a roztoku glukózy) byla prokázána po dobu 48 hodin při teplotě 2 – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu.

Po rekonstituci: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před světlem.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla s gumovou zátkou, hliníkovým uzávěrem, odtrhovacím plastickým víčkem, krabička.

Velikost balení:

1 injekční lahvička přípravků Endoxan 500 mg a Endoxan 1 g

Vícečetné balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla s gumovou zátkou, hliníkovým uzávěrem, odtrhovacím plastickým víčkem, krabička, karton.

Velikost balení:

5x1, 10x1, 20x1 injekční lahvička přípravku Endoxan 200 mg

2x1, 5x1 injekční lahvička přípravků Endoxan 500 mg a Endoxan 1 g

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecné pokyny:

Pokud jsou lahvičky uchovávány při teplotě vyšší, než je doporučená teplota, může dojít k degradaci léčivé látky, která se projeví žlutě zbarveným vazkým obsahem lahvičky. Lahvičky s vazkým obsahem nesmí být použity.

Přípravek Endoxan je kompatibilní s následujícími infuzními roztoky: roztok chloridu sodného, roztok glukózy, roztok chloridu sodného a glukózy, roztok chloridu sodného a chloridu draselného a roztok chloridu draselného a glukózy.

Cyklofosfamid je cytotoxická látka. Zacházení s přípravkem Endoxan a jeho příprava musí být vždy v souladu se současnými bezpečnostními opatřeními pro zacházení s cytotoxickými látkami.

Cyklofosfamid je neúčinný, dokud není aktivován jaterními enzymy. Nicméně stejně jako u všech cytotoxických látek se doporučuje, aby rekonstituci prováděl školený personál na místě k tomu vyhrazeném.

K přípravě přípravku se mají použít ochranné rukavice. Je třeba opatrnosti, aby nedošlo k vniknutí přípravku do očí.

S přípravkem nesmí manipulovat těhotné a kojící ženy.

Jakmile jsou roztok a lahvička připraveny, musí být před podáním, stejně jako u jiných parenterálních léčivých přípravků, vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice či nejsou zbarveny.

Délka infuze má být též přizpůsobena objemu a typu infuzního ředícího roztoku.

K přímému podání podáním má být obsah lahvičky rekonstituován ve fyziologickém roztoku (0,9% chlorid sodný) dle následující tabulky:

Cyklofosfamid (mg/lahvička)	200	500	1000
Fyziologický roztok	10	25	50

(0,9% NaCl) (ml)			
------------------	--	--	--

Jemně na lahvičku poklepte, aby se prášek nakypřil a stal se kompaktní. Vstříkněte požadované množství fyziologického roztoku a pečlivě protřepejte, dokud se prášek zcela nerozpustí. Výsledný roztok bude mít koncentraci 20 mg cyklofosfamidu/ml.

Přípravek Endoxan rekonstituovaný ve vodě je hypotonický a nesmí být přímo injektován. K infuznímu podání má být cyklofosfamid rekonstituován přidáním sterilní vody a podán v doporučeném intravenózním roztoku.

Před podáním má být obsah lahvičky rekonstituován v odpovídajícím objemu fyziologického roztoku (0,9 % chlorid sodný), který se vstříkne do lahvičky a pečlivě protřepe, dokud se prášek zcela nerozpustí.

Pro krátkodobou infuzi se připravený roztok přípravku Endoxan přidá do fyziologického roztoku nebo roztoku glukózy do celkového množství např. 500 ml. Po rekonstituci vznikne čirý roztok s pH 4-6.

Před parenterálním podáním musí být látka zcela rekonstituována.

Veškeré nepoužité roztoky, prázdné lahvičky, materiál (injekční stříkačky, jehly atd.) použitý k rekonstituci a podání i veškerý odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle / Westfalen
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Endoxan 200 mg: 44/049/97-C
Endoxan 500 mg: 44/050/97-C
Endoxan 1 g: 44/051/97-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. 1. 1997
Datum posledního prodloužení registrace: 7. 3. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 7. 2017