

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Endoxan 50 mg obalené tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna obalená tableta obsahuje:
cyclophosphamidum 50 mg (jako cyclophosphamidum monohydricum).

Pomocné látky se známým účinkem: 24,6 mg monohydrát laktosy, 51,11 mg sacharosy a 0,08 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalená tableta.

Bílé, kulaté, bikonvexní obalené tablety (přibližně 8 mm v průměru)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

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

Leukemie

Akutní nebo chronická lymfoblastická/lymfatická a myeloidní leukemie

Maligní lymfomy

Hodgkinova choroba, non-hodgkinský lymfom, plazmocytom

Metastazující a nemetastazující maligní solidní tumory

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

Život ohrožující autoimunitní onemocnění jako např. těžké progresivní formy lupus nephritis a Wegenerovy granulomatózy

Imunosupresivní léčba při transplantaci orgánů

Příprava na alogení transplantaci kostní dřeně

- závažná aplastická anémie
- akutní myeloidní a akutní lymfoblastická leukemie

- chronická myeloidní leukemie

4.2. Dávkování a způsob podání

Přípravek Endoxan má podávat pouze lékař se zkušenostmi s podáváním protinádorové chemoterapie a lékař se zkušenostmi s podáváním cyklofosfamidu u daných autoimunitních onemocnění.

Dávkování

Dávkování musí být individuální.

Dávky a délka léčby a/nebo intervaly mezi podáním léčby závisí na terapeutické indikaci, rozvrhu kombinované terapie, celkovém zdravotním stavu a orgánových funkcích pacienta a na laboratorních výsledcích (zejména monitorování krevního obrazu).

Dávkovací režim používaný pro většinu indikací je 100 – 300 mg denně jako jednorázová nebo rozdělená dávka.

Život ohrožující autoimunitní onemocnění jako např. těžké progresivní formy lupus nephritis a Wegenerovy granulomatózy: 1 mg/kg/den - 2 mg/kg/den. Stanovení dávky a délka léčby závisí na zdravotním stavu pacienta, jak je uvedeno výše.

Pro dávkování u jednotlivých léčebných protokolů je třeba vycházet ze současné úrovně medicínských znalostí a z aktuálních literárních údajů.

V kombinaci s jinými cytostatiky, která mají podobnou toxicitu, může být nutné snížení dávky nebo prodloužení intervalů mezi terapiemi.

Je možno zvážit použití látek stimulujících krvetvorbu (kolonie-stimulující faktor a faktor stimulující erythropoézu) ke snížení rizika myelosupresivních komplikací a/nebo k usnadnění podání uvažovaných dávek.

Během podání nebo krátce po užití je nutno vypít nebo infuzí podat adekvátní množství tekutin na podporu diurézy ke snížení rizika toxických účinků na močové cesty. Z tohoto důvodu se má přípravek Endoxan podávat ráno, viz bod 4.4.

Porucha funkce jater

Těžká porucha funkce jater může vést ke snížení aktivace cyklofosfamidu. To může snížit účinnost léčby přípravkem Endoxan, proto je třeba vzít poruchu funkce jater 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 poruchu.

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.

4.3. Kontraindikace

Přípravek Endoxan je kontraindikován u pacientů s:

- hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kterýkoliv z jejích metabolitů nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- akutními infekcemi
- aplazií kostní dřeně
- infekcí močových cest
- akutní uroteliální toxicitou v důsledku cytotoxické chemoterapie nebo radioterapie
- obstrukcí močových cest.

Endoxan je kontraindikován u těhotných a kojících žen, viz bod 4.6.

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 užíván 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 sepsa a septický šok. Mezi infekce zaznamenané v souvislosti s podáním přípravku Endoxan patří pneumonie a další bakteriální, mykotické, virové, protozoální a parazitární infekce.
- Může dojít k reaktivaci latentních infekcí. Reaktivace byla zaznamenána u různých bakteriálních, mykotických, 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 těžkou poruchou 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 cyklem léčby 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 cyklem léčby 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 zakončením.
- Urotoxicita se může vyskytnout při krátkodobém i 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 ne bakteriální. 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 nepřiměřené 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. Hemoperikard se vyskytl 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 být 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.

- Opozděně 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*.
- 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 (veno-occlusive liver disease, VOLD).
- Cytoredukční režim v rámci přípravy na transplantaci kostní dřeně obsahující cyklofosfamid v kombinaci s radiací celého těla, busulfanem či jinými látkami byl identifikován jako hlavní rizikový faktor pro rozvoj VOLD (viz bod 4.5). 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 gravidit 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.

Vliv na plodnost

- 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.

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.
- Azoospermie 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 strukturu 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 pokyny 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 pokyny týkajícími se opatření k prevenci a zmírnění stomatitidy.

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 adrenalectomii

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

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 mají být sledováni z hlediska možného snížení terapeutické účinnosti a nutnosti úpravy dávkování.

Interakce ovlivňující farmakokinetiku cyklofosfamidu a jeho metabolitů

- Snížení aktivity 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. rifampicin, 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 (nenukleosidové inhibitory reverzibilní transkriptázy).

- 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 GM-CSF.
- Ke zvýšení nefrotoxicity může dojít v důsledku kombinovaného účinku cyklofosfamidu a např.
 - amfotericinu B
 - indometacinu: 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 ethanolu (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 cyklofosfamidů s metronidazolem spojena se zvýšením toxicity cyklofosfamidů.

- **Tamoxifen**

Souběžné použití tamoxifenu a chemoterapie může zvýšit riziko tromboembolických komplikací.

Interakce ovlivňující farmakokinetiku a/nebo účinek jiných léčiv

- **Bupropion**

Metabolizace cyklofosfamidů 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 cyklofosfamidů 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. sukcinylcholinu) může dojít k prodloužení apnoe. Pokud byl pacient léčen cyklofosfamidem během 10 dnů před celkovou anestézií, 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 cyklofosfamidů 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 na zvířatech 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
- Na základě klinické zkušeností s pacienty (kazuistiky a publikovaná literatura) se předpokládá, že cyklofosfamid způsobuje vrozené malformace (v průběhu těhotenství bylo pozorováno široké spektrum malformací).
- Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3)
- Cyklofosfamid se nesmí užívat během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu cyklofosfamidem.
- Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci během léčby a až 12 měsíců po léčbě.
- Je-li cyklofosfamid používán během těhotenství, nebo pokud pacientka otěhotní během léčby nebo po léčbě tímto přípravkem (viz bod 4.4. Genotoxicita), 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 (viz bod 4.3).

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 přípravku 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	Infekce Pneumonie Seps Septický šok	Časté Méně časté Méně časté Velmi vzácné
NOVOTVARY BENIGNÍ, MALIGNÍ A BLÍŽE NEURČENÉ (ZAHRNUJÍCÍ CYSTY A POLYPY)	Akutní leukemie Myelodysplastický syndrom Sekundární tumory Karcinom močového měchýře Karcinom močové trubice Syndrom nádorového rozpadu Lymfom Sarkom Karcinom renálních buněk Karcinom ledvinové pánvičky Tyroidální karcinom	Vzácné Vzácné Vzácné Vzácné Vzácné Velmi vzácné Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo
PORUCHY KRVE A LYMFATICKÉHO SYSTÉMU	Myelosuprese Leukopenie Neutropenie Febrilní neutropenie Trombocytopenie Anémie Diseminovaná intravaskulární koagulopatie Hemolyticko- uremický syndrom Agranulocytóza Lymfopenie Snížení hemoglobinu	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté Méně časté Méně časté Velmi vzácné Velmi vzácné Není známo Není známo Není známo
PORUCHY IMUNITNÍHO SYSTÉMU	Imunosuprese 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 nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu)	Méně časté Méně časté Vzácné Velmi vzácné
PORUCHY METABOLISMU A VÝŽIVY	Anorexie Dehydratace Hyponatremie Retence tekutin	Méně časté Vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné

	Periferní ischemie Zčervenání	Není známo Není známo
RESPIRAČNÍ, HRUDNÍ A MEDIASTINÁLNÍ PORUCHY	Syndrom akutní respirační tísně (ARDS) Chronická intersticiální plicní fibróza Plicní edém Pumonální hypertenze Bronchospasmus Dyspnoe Hypoxie Kašel Nespecifické onemocnění plic Pleurální výpotek Intersticiální pneumonie Pneumonitida Respirační selhání Alergická alveolitida Nosní kongesce Nosní diskomfort Orofaryngeální bolest Rinorea Kýchání Plicní venookluzivní onemocnění Obliterující bronchiolitida s organizující se pneumonií (BOOP, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia)	Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné 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 Není známo Není známo
GASTROINTESTINÁLNÍ PORUCHY	Zvracení Nauzea Stomatitida Zácpa Průjem Bolest břicha Hemoragická enterokolitida Akutní pankreatitida Ascites Mukózní ulcerace Břišní diskomfort Parotitida Gastrointestinální krvácení Kolitida Enteritida Tyflitida	Velmi časté Velmi časté Vzácné Vzácné Vzácné Vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné 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 Hepatotoxicita se selháním jater Zvýšení sérové hladiny bilirubinu Zvýšení jaterních enzymů	Vzácné Vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Není známo Není známo Není známo Není známo Není známo
PORUCHY KŮŽE A PODKOŽNÍ TKÁŇ	Alopecie Plešatost Vyrážka Dermatitida Zánět kůže	Velmi časté Méně časté Vzácné Vzácné Vzácné

	Stevensův-Johnsonův syndrom Toxická epidermální nekrolýza Těžké kožní reakce Změna zabarvení dlaní, nehtů, chodidel Erytém v místě po ozáření Pruritus (včetně zánětlivého svědění) Eryém Syndrom palmoplantární erytrodysestezie Kopřivka “Radioation recall“ dermatitida Erytém Otok obličeje Hyperhidróza	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 SVALOVÉ A KOSTERNÍ SOUSTAVY A POJIVOVÉ TKÁNĚ	Rhabdomyolýza Křeče Sklerodermie Svalové spasmy Myalgie Artralgie	Velmi vzácné Velmi vzácné Není známo Není známo Není známo Není známo
PORUCHY LEDVIN A MOČOVÝCH CEST	Cystitida Mikrohematurie Hemoragická cystitida Makrohematurie Suburetrální krvácení Edém stěny močového měchýře Intersticiální zánět, fibróza, a skleróza močového měchýře Renální selhání Porucha funkce ledvin Renální tubulární nekróza Renální tubulární onemocnění Toxická nefropatie Hemoragická uretritida Ulcerózní cystitida Kontrakce močového měchýře Nefrogenní diabetes insipidus Atypické epiteliální buňky močového měchýře Zvýšení dusíku močoviny v krvi	Velmi časté Velmi časté Časté Časté 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
STAVY SPOJENÉ S TĚHOTENSTVÍM, PERINATÁLNÍM OBDOBÍM A ŠESTINEDĚLÍM	Předčasný porod	Není známo
PORUCHY REPRODUKČNÍHO SYSTÉMU A PRSU	Porucha spermatogeneze Porucha ovulace Amenorea *** Amenorea *** Azoospermie *** Oligospermie Infertilita Oligomenorea Atrofie varlat	Méně časté Méně časté Méně časté Vzácné Vzácné Vzácné Není známo Není známo Není známo
VROZENÉ, FAMILIÁRNÍ A GENETICKÉ VADY	Intrauterinní odumření plodu Fetální malformace Fetální růstová retardace	Není známo Není známo Není známo

	Fetální toxicita Kancerogenetický vliv na potomky	Není známo Není známo
CELKOVÉ PORUCHY A REAKCE V MÍSTĚ APLIKACE	Horečka Zimnice Astenie Únava Malátnost Slabost Zánět sliznic Bolest na hrudi Bolest hlavy Bolest Multiorgánové selhání	Velmi časté Časté Časté Časté Časté Časté Časté Vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné
VYŠETŘENÍ	Zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi Zvýšení C-reaktivního proteinu Změny EKG Snížené LVEF Zvýšení hladin jaterních enzymů: - AST (SGOT) - ALT (SGPT) - gamma-GT -ALP -bilirubin Zvýšení tělesné hmotnosti Snížení krevního tlaku Zvýšení hodnot kreatininu Pokles krevního estrogenu Zvýšení krevního gonadotropinu	Méně časté Méně časté Méně časté Méně časté Vzácné Velmi vzácné Velmi vzácné Vemi vzácné Není známo Není známo

* 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.
- Cyklofosfamid 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: Analoga dusíkatého yperitu, cyklofosfamid
ATC kód: L01AA01

Cyklofosfamid je oxazafosforinový derivát s alkylačním mechanismem účinku. Cyklofosfamid je *in vitro* neaktivní, je aktivován mikrozomálními enzymy v játrech na 4-hydroxycyklofosfamid, který je v rovnováze se svým tautomerem aldofosfamidem. Cytotoxický účinek cyklofosfamidu je založen na interakci jeho alkylačních metabolitů s DNA. Tato alkylace vyvolá zlomy a spojování vláken DNA a křížení proteinů DNA. V buněčném cyklu se opoždí fáze G2. Cytotoxický účinek cyklofosfamidu ovlivňuje celý buněčný cyklus, řadí se tedy mezi tzv. fázově nespecifická cytostatika.

Nelze vyloučit zkříženou resistenci, zvláště se strukturálně podobnými cytostatiky, jako je ifosfamid a další alkylační agens.

Cyklofosfamid je aktivován metabolizací v játrech.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Informace ze studií o absorpci tablet s cyklofosfamidem ukazují, že jsou téměř zcela absorbovány z gastrointestinálního traktu. Maximální koncentrace cyklofosfamidu jsou dosaženy přibližně 1-2 hodiny po perorálním podání. Hodnoty AUC, C_{max} , a $t_{1/2}$ jsou srovnatelné pro perorální a intravenózní podání.

Distribuce

Průměrný distribuční objem je asi 0,69 l/kg u člověka, což naznačuje, že cyklofosfamid je distribuován v celkovém tělesném objemu.

Metabolismus

Cyklofosfamid je *in vitro* inaktivní a aktivován je metabolismem v játrech.

Eliminace

Cyklofosfamid a jeho metabolity se vylučují hlavně ledvinami. Poločas eliminace cyklofosfamidu je přibližně 4-8 hodin

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Chronická toxicita

Dlouhodobé podávání toxických dávek vedlo k hepatálním lézím s projevy tukové degenerace a následné nekrózy. Střevní sliznice nebyla postižena. Práh hepatotoxického účinku u králíka byl 100 mg/kg, u psa 10 mg/kg.

V experimentech na zvířatech vykazoval cyklofosfamid a jeho aktivní metabolity mutagenní, kancerogenní a teratogenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Kukuřičný škrob, monohydrát laktosy, mastek, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého, magnesium-stearát, želatina, glycerol 85%, oxid titaničitý, uhličitan vápenatý, makrogol, koloidní oxid křemičitý, povidon 25, sacharosa, sodná sůl karmelosy, montanglykolový vosk, polysorbát 20.

6.2. Inkompatibilita

Není známo.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Blistr: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Lahvička: Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5. Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistr

Balení 50 (100) obalených tablet: 5 (10) blisterů po 10 tbl. v krabičce

Al/Al blistr

Balení 50 obalených tablet: 5 blisterů po 10 tbl. v krabičce

Šedá HDPE lahvička utěsněná hliníkovým diskem (potaženým polyethylenem o střední hustotě) a uzavřená černým PE (polyethylenovým) šroubovacím uzávěrem.

Balení: 200, 500 a 1000 obalených tablet v lahvičce

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Obalová vrstva tablety chrání osoby, které s nimi manipulují, před přímým kontaktem s léčivou látkou. K zabránění neúmyslnému kontaktu třetí osoby s léčivou látkou nemají být tablety děleny nebo drceny.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Baxter Oncology GmbH

Kantstrasse 2

33790 Halle / Westfalen

Německo

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO(A)

44/085/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28.1.2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

28.1.2020