

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

ENDOXAN 200 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju  
ENDOXAN 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju  
ENDOXAN 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

ENDOXAN 200 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju  
Jedna bočica sadrži 200 mg ciklofosfamida u obliku ciklofosfamid hidrata.

ENDOXAN 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju  
Jedna bočica sadrži 500 mg ciklofosfamida u obliku ciklofosfamid hidrata.

ENDOXAN 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju  
Jedna bočica sadrži 1000 mg ciklofosfamida u obliku ciklofosfamid hidrata.

Nakon pripreme, 1 ml otopine sadrži 20 mg ciklofosfamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli kristalni prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

ENDOXAN se koristi u kombiniranoj kemoterapiji ili kao monoterapija kod:

Leukemija:

akutne ili kronične limfocitne i mijeloične leukemije

Malignih limfoma:

Hodgkinov limfom, non-Hodgkinovi limfomi, multipli mijelom

Pripreme za presađivanje krvotvornih matičnih stanica

Malignih solidnih tumora:

rak jajnika, rak testisa, rak dojke, rak pluća malih stanica, neuroblastom, Ewingov sarkom

Teških oblika nekih autoimunih bolesti:

reumatoidni artritis, sistemski eritemski lupus, sistemska skleroza, neki oblici vaskulitisa, neki oblici glomerulonefritisa, teški oblici mijastenije gravis nakon neuspjeha konvencionalnog liječenja, autoimuna hemolitička anemija nakon neuspjeha konvencionalnog liječenja

U imunosupresivnom liječenju ne-malignih bolesti ENDOXAN se koristi u situacijama koje ugrožavaju život.

## 4.2. Doziranje i način primjene

Ciklofosfamid smiju propisivati samo kliničari s iskustvom u primjeni kemoterapije u liječenju malignih bolesti. Ciklofosfamid se smije davati samo u ustanovama u kojima se redovito mogu pratiti klinički, biokemijski i hematološki parametri prije, za vrijeme i nakon primjene te uz nadzor specijaliste onkologa.

### Doziranje

Doziranje mora biti prilagođeno svakom bolesniku ponaosob.

Doza i trajanje liječenja i/ili ciklusi liječenja ovise o indikaciji, shemi kombiniranog liječenja, općem stanju bolesnika i funkciji njegovih organa te rezultatima laboratorijskih pretraga (osobito pretraga krvnih stanica).

Ako nije drugačije propisano preporučuju se sljedeća doziranja:

- kontinuirano liječenje odraslih i djece:  
3 do 6 mg/kg tjelesne mase dnevno (što odgovara 120 do 240 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine)
- intermitentno liječenje odraslih i djece:  
10 do 15 mg/kg tjelesne mase (što odgovara 400 do 600 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine) u razmacima od 2 do 5 dana
- intermitentno liječenje odraslih i djece visokim dozama:  
20 do 40 mg/kg tjelesne mase (što odgovara 800 do 1600 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine) i višim dozama (npr. u pripremama za presađivanje koštane srži) u razmacima od 21 do 28 dana

Ovo liječenje potrebno je nastaviti do jasne remisije ili poboljšanja, odnosno potrebno ga je prekinuti kada leukopenija postane neprihvatljiva.

U kombinaciji s drugim citostaticima slične toksičnosti možda će biti potrebno smanjiti dozu i/ili produžiti razdoblja oporavka između ciklusa.

Za aktivaciju ciklofosfamida potreban je jetreni metabolizam; zbog toga se daje prednost oralnoj i intravenskoj primjeni.

Kako bi se smanjila opasnost za komplikacije mijelosupresije i/ili pomogla dostava ciljane doze, potrebno je razmotriti primjenu lijekova za poticanje hematopoeze (čimbenici poticanja kolonija i lijekovi za poticanje eritropoeze).

Tijekom ili odmah nakon primjene potrebno je uzeti dovoljnu količinu tekućine, bilo peroralno ili parenteralno, kako bi se potakla diureza te time smanjila opasnost za oštećenje mokraćnog sustava. Zbog toga je ciklofosfamid potrebno davati ujutro (vidjeti dio 4.4.).

Kako bi se smanjila vjerojatnost pojave nuspojava, koje čini se ovise o brzini primjene (npr. oticanje lica, glavobolja, začepljeni nos, osjećaj vrućine na tjemenu), ciklofosfamid je potrebno davati vrlo polako putem injekcije ili infuzije.

#### *Bolesnici s oštećenjem jetre*

Teško oštećenje jetre može biti povezano sa smanjenom aktivacijom ciklofosfamida. To može promijeniti učinkovitost liječenja ciklofosfamidom, stoga je to potrebno uzeti u obzir pri izboru doze i tumačenju odgovora na odabranu dozu.

#### *Bolesnici s oštećenjem bubrega*

U bolesnika s oštećenjem bubrega, osobito u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, smanjeno bubrežno izlučivanje može dovesti do porasta koncentracije ciklofosfamida i njegovih metabolita u plazmi. To može dovesti do povećane toksičnosti, što je potrebno uzeti u obzir pri određivanju doze u ovih bolesnika.

Ciklofosfamid i njegovi metaboliti se mogu dijalizirati, iako su moguće razlike u klirensu ovisno o sustavu za dijalizu koji se koristi. U bolesnika koji trebaju dijalizu potrebno je voditi računa da se intervali između primjene ciklofosfamida i dijalize ne mijenjaju (vidjeti dio 4.4.).

#### *Starije osobe*

U starijih bolesnika potrebno je pratiti znakove toksičnosti i dozu lijeka prilagoditi oslabljenoj funkciji jetre, bubrega, srca i ostalih organa te ostalim bolestima i lijekovima koje bolesnik uzima.

#### *Pedijatrijska populacija*

Nema posebnih informacija. Djeca su primala ciklofosfamid. Nisu prijavljene nuspojave svojstvene ovoj dobnoj skupini.

#### Način primjene

Ciklofosfamid je inertan dok ga ne aktiviraju jetreni enzimi. Međutim, kao i za ostale citotoksične lijekove, savjetuje se da pripremu obavlja kvalificirano osoblje u za to predviđenom prostoru.

Osobe koje obavljaju pripremu moraju nositi zaštitne rukavice. Oprez je potreban kako bi se izbjeglo prskanje u oči. Materijalom koji se koristi za pripremu ne smiju rukovati trudnice i dojilje.

Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je vizualno pregledati prije primjene kako bi se ustanovilo postoje li neotopljene čestice ili je došlo do promjene boje otopine.

Intravenski je najbolje primijeniti lijek u infuziji koja se obično daje direktno u cjevčicu brzo propuštajuće intravenske infuzije dok bolesnik leži. Oprez je potreban kako ne bi došlo do ekstrapozacije, međutim ako do nje dođe, posebne mjere nisu potrebne.

Trajanje infuzije treba biti u skladu s količinom i vrstom tekućine za infuziju, a može iznositi od 30 minuta do 2 sata, ovisno o volumenu.

Ako se injicira direktno, ciklofosfamid za parenteralnu primjenu potrebno je pripremiti s fiziološkom otopinom (0,9%-tni natrijev klorid); vidjeti dio 6.6. pH vrijednost vodene otopine je između 4 i 6.

Prije parenteralne primjene prašak se mora u potpunosti rastopiti.

Otopina je prikladna za intravensku primjenu koju je bolje davati u obliku infuzije. Za kratkotrajnu intravensku infuziju, pripremljena ENDOXAN otopina dodaje se u Ringerovu otopinu, fiziološku otopinu ili otopinu glukoze do ukupnog volumena od primjerice 500 ml.

### **4.3. Kontraindikacije**

Ciklofosfamid je kontraindiciran u bolesnika:

- preosjetljivih na ciklofosfamid i bilo koji njegov metabolit
- s akutnom infekcijom
- s aplazijom koštane srži
- s infekcijom mokraćnog sustava
- s akutnom urotelijalnom toksičnošću uslijed citotoksične kemoterapije ili radijacijskog liječenja
- sa smetnjama protoka urina

Ciklofosfamid je kontraindiciran u trudnoći i tijekom dojenja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6.).

Ciklofosfamid se ne smije koristiti za liječenje bolesti koje nisu zloćudne, osim za imunosupresiju u situacijama koje ugrožavaju život.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### **UPOZORENJA**

### Mijelosupresija, imunosupresija, infekcije

Liječenje ciklofosfamidom može uzrokovati mijelosupresiju i značajnu supresiju imunoloških odgovora.

Ciklofosfamidom izazvana mijelosupresija može uzrokovati leukopeniju, neutropeniju, trombocitopeniju (povezanu s visokim rizikom za krvarenja) i anemiju.

Teška imunosupresija dovela je do ozbiljnih infekcija, ponekad sa smrtnim ishodom. Sepsa i septički šok također su bili prijavljeni. Infekcije prijavljene uz ciklofosfamid uključuju upale pluća kao i druge bakterijske, gljivične, virusne, protozoalne i parazitarne infekcije.

Latentne infekcije se mogu ponovno aktivirati. Reaktivacija je bila prijavljena za različite bakterijske, gljivične, virusne, protozoalne i parazitarne infekcije.

Infekcije se moraju odgovarajuće liječiti.

Antimikrobna profilaksa može biti indicirana u nekim slučajevima neutropenije, ovisno o odluci nadležnog liječnika.

U slučaju neutropenijske vrućice moraju se primijeniti antibiotici i/ili antimikotici.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije koštane srži i teškom imunosupresijom, ako se ciklofosfamid uopće primjenjuje, potrebno ga je primjenjivati oprezno.

Osim ako je to neophodno, ciklofosfamid se ne bi smjelo davati bolesnicima u kojih je broj bijelih krvnih stanica ispod 2500 stanica/mikrolitru (stanica/mm<sup>3</sup>) i/ili broj trombocita ispod 50 000 stanica/mikrolitru (stanica/mm<sup>3</sup>).

Liječenje ciklofosfamidom nije indicirano, odnosno potrebno ga je prekinuti ili smanjiti dozu, u bolesnika koji imaju ili su dobili tešku infekciju.

U pravilu, povećanje doze ciklofosfamida može dovesti do smanjenja broja stanica u perifernoj krvi i broja trombocita te produljiti vrijeme oporavka.

Najmanji broj leukocita i trombocita obično nastaje u prvom i drugom tjednu liječenja. Koštana srž se oporavlja relativno brzo i broj stanica u perifernoj krvi se u pravilu normalizira nakon približno 20 dana.

Tešku mijelosupresiju treba očekivati osobito u bolesnika koji su prethodno bili istodobno liječeni kemoterapijom i/ili radioterapijom.

Preporučuje se pomno praćenje hematoloških parametara tijekom liječenja:

- Broj leukocita mora se odrediti prije svake primjene i redovito pratiti tijekom liječenja (svakih 5-7 dana na početku liječenja te svaka 2 dana ako njihov broj padne ispod 3000 stanica/mikrolitru (stanica/mm<sup>3</sup>)).
- Broj trombocita te razinu hemoglobina potrebno je provjeriti prije svake primjene i u odgovarajućim vremenskim razdobljima nakon primjene.

### Toksičnost za bubrege i mokraćni sustav

Hemoragični cistitis, pijelitis, ureteritis i hematurija su prijavljeni tijekom liječenja ciklofosfamidom.

Moguć je nastanak ulceracija/nekroze, fibroze/kontraktura te sekundarnog raka mokraćnog mjehura.

Urotoksičnost može zahtijevati prekid liječenja.

Cistektomija može biti potrebna u slučaju fibroze, krvarenja ili sekundarnog tumora.

Prijavljeni su i urotoksični slučajevi sa smrtnim ishodom.

Urotoksičnost se može pojaviti nakon kratkotrajne i nakon dugotrajne primjene ciklofosfamida. Prijavljena je hemoragična upala mokraćnog mjehura nakon pojedinačnih doza ciklofosfamida.

Prošla ili istodobna radijacija ili liječenje busulfanom mogu povećati rizik za hemoragičnu upalu mokraćnog mjehura.

Općenito, cistitis je početno nebakterijski, ali može uslijediti sekundarna bakterijska kolonizacija.

Prije početka liječenja, potrebno je isključiti ili korigirati bilo koju opstrukciju mokraćnog trakta (vidjeti dio 4.3.).

Potrebno je redovito provjeravati sediment mokraće kako bi se provjerila prisutnost eritrocita i drugih znakova uro/nefrotoksičnosti.

Ciklofosfamid je potrebno primijeniti s oprezom, ako uopće, u bolesnika s aktivnom infekcijom mokraćnog sustava.

Odgovarajuće liječenje mesnom i/ili jaka hidracija kako bi se potaknula diureza, mogu značajno smanjiti učestalost i težinu toksičnosti mokraćnog mjehura. Važno je osigurati da bolesnici redovito prazne mjehur.

Hematurija se obično povuče nakon nekoliko dana od prekida liječenja ciklofosfamidom, iako se može zadržati i nakon toga.

Obično je potrebno prekinuti liječenje ciklofosfamidom nakon pojave teškog hemoragičnog cistitisa.

U bolesnika liječenih ciklofosfamidom bila je prijavljena nefrotoksičnost uključujući nekrozu bubrežnih tubula.

Hiponatrijemija s povećanjem ukupne vode u tijelu, akutna intoksikacija vodom i sindrom nalik na sindrom nedovoljnog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH – engl. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) prijavljeni su tijekom liječenja ciklofosfamidom. Prijavljeni su i smrtni ishodi.

#### Kardiotoksičnost, primjena u bolesnika sa srčanom bolešću

Uz liječenje ciklofosfamidom zabilježeni su miokarditis i mioperikarditis, koji mogu biti praćeni znatnim perikardijalnim izljevom i srčanom tamponadom, s posljedičnim teškim, ponekad i fatalnim kongestivnim zatajenjem srca.

Histopatološke pretrage primarno su pokazale hemoragični miokarditis. Sekundarno se uz hemoragični miokarditis i nekrozu miokarda pojavio hemoperikard.

Zabilježena je akutna kardiotoksičnost nakon pojedinačne doze ciklofosfamida manje od 20 mg/kg.

Nakon primjene protokola liječenja koji su uključivali ciklofosfamid, u bolesnika koji jesu ili nisu imali druge znakove kardiotoksičnosti, zabilježene su supraventrikularne aritmije (uključujući fibrilaciju i treperenje atrijske) kao i ventrikularne aritmije (uključujući izrazito produljenje QT intervala uz prateću ventrikularnu tahiaritmiju).

Rizik za razvoj kardiotoksičnih učinaka može biti povećan kod primjene većih doza ciklofosfamida, u starijih bolesnika, u bolesnika koji su prethodno liječeni radioterapijom u području srca i/ili se istodobno liječe drugim kardiotoksičnim lijekovima (vidjeti dio 4.5.).

Osobit je oprez potreban kada se ciklofosfamid daje bolesnicima s čimbenicima rizika za kardiotoksičnost te bolesnicima koji već imaju srčanu bolest.

#### Plućna toksičnost

Pneumonitis i plućna fibroza su bili prijavljeni tijekom i nakon liječenja ciklofosfamidom kao i plućna venookluzivna bolest te drugi oblici plućne toksičnosti. Prijavljena je i plućna toksičnost koja je dovela do zatajenja disanja.

Učestalost plućne toksičnosti povezane uz ciklofosfamid je niska, ali je prognoza u tih bolesnika loša.

Kasna pojava pneumonitisa (više od 6 mjeseci nakon početka primjene ciklofosfamida), čini se, povezana je s visokom smrtnošću. Pneumonitis se može razviti čak i godinama nakon liječenja ciklofosfamidom.

Akutna plućna toksičnost je bila prijavljena nakon pojedinačne doze ciklofosfamida.

#### Sekundarni malignitet

Kao i kod svih citotoksičnih terapija, liječenje ciklofosfamidom uključuje rizik za sekundarne tumore i njihove prekursore kao kasne posljedice liječenja.

Povećana je opasnost od pojave raka mokraćnog sustava kao i opasnost od mijelodisplastičnih promjena, od kojih neke napreduju do akutnih leukemija. Drugi maligni tumori koji su prijavljeni nakon primjene ciklofosfamida uključuju limfom, rak štitnjače te sarkome.

U nekim se slučajevima sekundarni maligni tumor razvije nekoliko godina nakon što je liječenje ciklofosfamidom prekinuto. Malignitet je također bio prijavljen nakon unutar maternične izloženosti.

Opasnost od raka mokraćnog mjehura je moguće znatno smanjiti prevencijom hemoragičnog cistitisa.

#### Venookluzivna bolest jetre

Venookluzivna bolest jetre bila je prijavljena u bolesnika koji su primali ciklofosfamid.

Citoreduktivna terapija u pripremi za transplantaciju koštane srži koja sadrži ciklofosfamid u kombinaciji sa zračenjem cijelog tijela, busulfanom ili nekim drugim lijekom, potvrđena je kao najveći čimbenik rizika za razvoj venookluzivne bolesti jetre (vidjeti dio 4.5.). Nakon citoreduktivne terapije, klinički se sindrom obično razvije za 1 do 2 tjedna nakon transplantacije uz naglo povećanje tjelesne mase, bolnu hepatomegaliju, ascites i hiperbilirubinemiju/žuticu.

Međutim, također je prijavljena venookluzivna bolest jetre koja se postepeno razvijala u bolesnika koji su dugotrajno primali niske imunosupresivne doze ciklofosfamida.

Kao komplikacija venookluzivne bolesti jetre mogu se razviti hepatorenalni sindrom i zatajenje više organa. Prijavljen je smrtni ishod venookluzivne bolesti jetre povezane s liječenjem ciklofosfamidom.

Predisponirajući čimbenici rizika za razvoj venookluzivne bolesti jetre u bolesnika liječenih visokim dozama citoreduktivne terapije uključuju:

- postojeći poremećaj jetrene funkcije
- prethodnu radioterapiju abdomena te
- slab funkcionalni status bolesnika koji se očituje niskim rezultatom procjene (engl. *low performance score*)

### Genotoksičnost

Ciklofosfamid je genotoksičan i mutagen, kako u somatskim stanicama tako i u muškim i ženskim spolnim stanicama. Radi toga, žene ne smiju ostati trudne a muškarci postati očevi tijekom liječenja ciklofosfamidom.

I žene i muškarci moraju čekati najmanje 6 do 12 mjeseci nakon prestanka liječenja ciklofosfamidom prije pokušaja začeća.

Podaci o primjeni ciklofosfamida u životinja pokazuju da izloženost oocita tijekom razvoja folikula može dovesti do niže stope implantacija i održivih trudnoća te do povećanog rizika za malformacije ploda. Ovaj učinak potrebno je imati na umu u slučaju planiranja trudnoće nakon prestanka liječenja ciklofosfamidom. Točno trajanje razvoja folikula u ljudi nije poznato, ali može biti dulje od 12 mjeseci.

Spolno aktivne žene i muškarci moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom ovog razdoblja.

Vidjeti također dio 4.6.

### Anafilaktičke reakcije, unakrsna osjetljivost s drugim alkilirajućim lijekovima

Anafilaktičke reakcije, uključujući one sa smrtnim ishodom, bile su prijavljene uz ciklofosfamid.

Prijavljena je moguća unakrsna osjetljivost s drugim alkilirajućim lijekovima.

### Poremećaj zarastanja rane

Ciklofosfamid može ometati normalno zarastanje rane.

## MJERE OPREZA

### Alopecija

Prijavljena je alopecija i može se češće javiti uz povećanje doze.

Alopecija može napredovati do ćelavosti.

Može se očekivati da kosa ponovno naraste nakon liječenja ili čak tijekom neprekidnog liječenja, iako može biti drugačije strukture ili boje.

### Mučnina i povraćanje

Primjena ciklofosfamida može uzrokovati mučninu i povraćanje.

Potrebno je uzeti u obzir važeće smjernice primjene antiemetika za prevenciju i liječenje mučnine i povraćanja.

Konзумiranje alkohola može povećati ciklofosfamidom prouzrokovanu mučninu i povraćanje.

### Stomatitis

Primjena ciklofosfamida može uzrokovati stomatitis (mukozitis usne šupljine).

Potrebno je uzeti u obzir važeće smjernice za prevenciju i liječenje stomatitisa.

### Paravenska primjena

Citostatski učinak ciklofosfamida se javlja nakon njegove aktivacije koja se odvija u jetri. Zbog toga je rizik oštećenja tkiva pri slučajnoj paravenskoj primjeni mala.

Ako dođe do slučajne paravenske primjene ciklofosfamida, infuziju je potrebno odmah prekinuti, ekstravaskularnu otopinu ciklofosfamida potrebno je aspirirati pomoću igle te poduzeti ostale potrebne mjere.

#### Primjena u bolesnika s oštećenjem bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega, osobito u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, smanjeno izlučivanje putem bubrega može dovesti do povećane razine ciklofosfamida i njegovih metabolita u plazmi. To može dovesti do povećane toksičnosti i to je potrebno uzeti u obzir pri određivanju doze u ovih bolesnika (vidjeti također dio 4.2.).

#### Primjena u bolesnika s oštećenjem jetre

Teško oštećenje jetre može biti povezano sa sniženom aktivacijom ciklofosfamida. To može promijeniti učinkovitost liječenja ciklofosfamidom, stoga je to potrebno uzeti u obzir pri izboru doze i tumačenju odgovora na odabranu dozu.

#### Primjena u bolesnika kojima su uklonjene nadbubrežne žlijezde

U bolesnika s insuficijencijom nadbubrežne žlijezde možda će biti potrebno povećati nadomjesnu dozu kortikosteroida dok su izloženi stresu zbog toksičnosti citostatika, uključujući ciklofosfamid.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Istovremena ili sekvencijska primjena drugih lijekova ili načina liječenja koji mogu povećati vjerojatnost ili težinu toksičnih učinaka (obzirom na farmakodinamičke ili farmakokinetičke interakcije), zahtijeva pažljivu individualnu procjenu očekivanih koristi i rizika. Bolesnike koji primaju takve kombinacije potrebno je pažljivo pratiti kako bi se uočili znakovi toksičnosti te pravodobno djelovalo.

Bolesnike koji se liječe ciklofosfamidom i lijekovima koji smanjuju njegovo djelovanje, potrebno je pratiti zbog mogućeg sniženja terapijske učinkovitosti i moguće potrebe za prilagođavanjem doze.

#### Interakcije koje utječu na farmakokinetiku ciklofosfamida i njegovih metabolita

- Smanjena aktivacija ciklofosfamida može promijeniti učinkovitost liječenja ciklofosfamidom. Tvari koje odgađaju aktivaciju ciklofosfamida su:
  - aprepitant
  - bupropion
  - busulfan: prijavljen je pad klirensa ciklofosfamida te produženo poluvrijeme života u bolesnika koji su primali visoke doze ciklofosfamida u manje od 24 sata nakon visoke doze busulfana
  - ciprofloksacin: kada se davao prije liječenja ciklofosfamidom (za pripremu prije transplantacije koštane srži), prijavljeno je da ciprofloksacin dovodi do relapsa osnovne bolesti
  - kloramfenikol
  - flukonazol
  - itrakonazol
  - prasugrel
  - sulfonamidi
  - tiotepa: prijavljena je snažna inhibicija bioaktivacije ciklofosfamida tiotepom kod kemoterapije visokim dozama kada je tiotepa primjenjivana jedan sat prije ciklofosfamida



- Povećana koncentracija citotoksičnih metabolita se može pojaviti uz:
  - alopurinol
  - kloralhidrat
  - cimetidin
  - disulfiram
  - gliceraldehid
  - induktore ljudskih jetrenih i izvanjetrenih mikrosomalnih enzima (npr. citokrom P450 enzimi): potencijal indukcije jetrenih i izvanjetrenih mikrosomalnih enzima potrebno je imati na umu u slučaju prethodnog ili istodobnog liječenja tvarima za koje se zna da potiču pojačanu aktivnost tih enzima, kao što su rifampin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, Gospina trava i kortikosteroidi
  - inhibitore proteaze: istodobna primjena inhibitora proteaze može povećati koncentraciju citotoksičnih metabolita. Terapija koja se temelji na primjeni inhibitora proteaze bila je povezana s većom učestalošću infekcija i neutropenije u bolesnika koji su primali ciklofosfamid, doksorubicin i etoposid (CDE) nego u onih koji su primali terapiju temeljenu na nenukleozidnim analogima – inhibitorima reverzne transkriptaze (NNRTI).
- Ondansetron  
Postoje izvješća o farmakokinetičkoj interakciji između ondansetrona i visokih doza ciklofosfamida koja je dovela do pada AUC-a ciklofosfamida.

#### Farmakodinamičke interakcije i interakcije nepoznatog mehanizma koje utječu na primjenu ciklofosfamida

Kombinirana ili sekvencijalna primjena ciklofosfamida i drugih lijekova slične toksičnosti može imati kombinirane (povećane) toksične učinke.

- Povećana hematotoksičnost i/ili imunosupresija mogu biti posljedica kombiniranog učinka ciklofosfamida i npr.:
  - ACE inhibitora: ACE inhibitori mogu uzrokovati leukopeniju
  - natalizumaba
  - paklitaksela: povećana hematotoksičnost je bila prijavljena kada se ciklofosfamid primjenjivao nakon infuzije paklitaksela
  - tiazidnih diuretika
  - zidovudina
  - klozapina
- Povećana kardiotoksičnost može biti posljedica kombiniranog učinka ciklofosfamida i npr.:
  - antraciklina
  - citarabina
  - pentostatina
  - radioterapije područja srca
  - trastuzumaba
- Povećana plućna toksičnost može biti posljedica kombiniranog učinka ciklofosfamida i npr.:
  - amiodarona
  - G-CSF-a, GM-CSF-a (engl. *granulocyte colony-stimulating factor*/čimbenik stimulacije kolonije granulocita, engl. *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*/čimbenik stimulacije kolonije granulocita makrofaga): izvješća ukazuju na povećanu opasnost od plućne toksičnosti u bolesnika liječenih citotoksičnom kemoterapijom koja uključuje ciklofosfamid i G-CSF ili GM-CSF
- Povećana nefrotoksičnost može biti posljedica kombiniranog učinka ciklofosfamida i npr.:
  - amfotericina B
  - indometacina: akutna intoksikacija vodom je bila prijavljena uz istodobnu primjenu indometacina

- Povećanje ostalih toksičnosti
  - azatioprin: povećana opasnost od hepatotoksičnosti (nekroza jetre)
  - busulfan: prijavljena je povećana učestalost venookluzivne bolesti jetre i mukozitisa
  - inhibitori proteaze: povećana učestalost mukozitisa

#### Ostale interakcije

- Alkohol  
Smanjeno protutumorsko djelovanje je bilo zapaženo u životinja s tumorom koje su istodobno dobivale etanol (alkohol) i niske doze ciklofosfamida oralno.  
U nekih bolesnika alkohol može povećati ciklofosfamidom izazvanu mučninu i povraćanje.
- Etanercept  
U bolesnika s Wegenerovom granulomatozom, dodatak etanercepta standardnom liječenju, uključujući ciklofosfamid, bio je povezan s porastom učestalosti solidnih malignih tumora koji nisu uključivali kožne maligne tumore.
- Metronidazol  
Bila je prijavljena akutna encefalopatija u bolesnika koji je primao ciklofosfamid i metronidazol. Uzročna povezanost nije jasna. U ispitivanju u životinja, kombinacija ciklofosfamida i metronidazola je bila povezana s porastom toksičnosti ciklofosfamida.
- Tamoksifen  
Istodobna primjena tamoksifena i kemoterapije može povećati opasnost za tromboembolijske komplikacije.

#### Interakcije koje utječu na farmakokinetiku i/ili djelovanje drugih lijekova

- Bupropion  
Metabolizam ciklofosfamida putem CYP2B6 može inhibirati metabolizam bupropiona.
- Kumarini  
Prijavljeni su i pojačani i smanjeni učinak varfarina u bolesnika koji su primali varfarin i ciklofosfamid.
- Ciklosporin  
Zapažene su niže koncentracije ciklosporina u serumu u bolesnika koji su primali kombinaciju ciklofosfamida i ciklosporina u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo ciklosporin. Ova interakcija može dovesti do porasta učestalosti bolesti transplantata protiv domaćina (engl. *graft-versus-host disease*).
- Depolarizirajući mišićni relaksansi  
Liječenje ciklofosfamidom uzrokuje značajnu i trajnu inhibiciju aktivnosti kolinesteraze. Može doći do produžene apneje tijekom istodobne primjene s depolarizirajućim mišićnim relaksansima (npr. sukcinilkolin). Ako je bolesnik bio liječen ciklofosfamidom unutar 10 dana od opće anestezije, potrebno je upozoriti anesteziologa.
- Digoksin, β-acetildigoksin  
Prijavljeno je da citotoksično liječenje smanjuje crijevnu apsorpciju tableta digoksina i β-acetildigoksina.
- Cjepiva  
Može se očekivati da imunosupresivni učinci ciklofosfamida snižavaju odgovor na cjepiva. Primjena živih cjepiva može dovesti do cjepivom inducirane infekcije.

- Verapamil  
Citotoksično liječenje je prijavljeno kao uzrok smanjene crijevne apsorpcije oralno primijenjenog verapamila.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Lijek ENDOXAN je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti dio 4.3.).

Ciklofosfamid prolazi kroz placentu. Liječenje ciklofosfamidom ima genotoksični učinak i može uzrokovati oštećenje ploda kada se daje trudnicama.

I žene i muškarci moraju čekati najmanje 6 do 12 mjeseci nakon prestanka liječenja ciklofosfamidom prije nego pokušaju zatrudnjeti, odnosno začeti djecu.

Prijavljene su malformacije u djece majki liječenih ciklofosfamidom tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Međutim, također postoje izvješća o djeci bez malformacija koje su rodile majke liječene ciklofosfamidom tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Izloženost ciklofosfamidom *in utero* može uzrokovati pobačaj, zastoj rasta ploda te fenotoksične učinke u novorođenčadi, uključujući leukopeniju, anemiju, pancitopeniju, tešku hipoplaziju koštane srži i gastroenteritis.

Podaci u životinja ukazuju da povećani rizik za neuspjele trudnoće i malformacije može trajati nakon prestanka primjene ciklofosfamida toliko dugo koliko postoje oociti/folikuli koji su bili izloženi ciklofosfamidom tijekom bilo koje od njihove faze sazrijevanja (vidjeti dio 4.4. Genotoksičnost).

Ako se ciklofosfamid koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja ovog lijeka ili nakon liječenja (vidjeti dio 4.4. Genotoksičnost), bolesnicu je potrebno upozoriti na moguće opasnosti za plod.

##### Dojenje

Lijek ENDOXAN je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3.).

Ciklofosfamid prolazi u majčino mlijeko. Prijavljeni su neutropenija, trombocitopenija, nizak hemoglobin i proljev u djece dojilja liječenih ciklofosfamidom.

##### Plodnost

Ciklofosfamid interferira s oogenezom i spermatogenezom. Može uzrokovati sterilitet u oba spola.

Čini se da razvoj steriliteta ovisi o dozi ciklofosfamida, trajanju liječenja i stanju funkcije gonada u vrijeme liječenja.

Sterilitet izazvan ciklofosfamidom u nekih bolesnika može biti ireverzibilan.

Spolno aktivne žene i muškarci moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom ovog razdoblja.

##### *Bolesnice (žene)*

- U značajnog broja žena liječenih ciklofosfamidom dolazi do prolazne ili trajne amenoreje, povezane s padom estrogena i porastom lučenja gonadotropina.
- Osobito u starijih žena, amenoreja može biti trajna.

- Oligomenoreja povezana s liječenjem ciklofosfamidom također je bila prijavljena.
- Djevojčice liječene ciklofosfamidom tijekom pretpuberteta u pravilu razvijaju sekundarne spolne osobine i imaju redovite menstruacije.
- Djevojčice liječene ciklofosfamidom tijekom pretpuberteta su kasnije zatrudnjele.
- Djevojčice liječene ciklofosfamidom, koje su sačuvale funkciju jajnika, nakon završetka liječenja su u većoj opasnosti za preranu menopauzu (prestanak menstruacije u dobi ispod 40 godina starosti).

#### *Bolesnici (muškarci)*

- Muškarci liječeni ciklofosfamidom mogu razviti oligospermiju ili azospermiju, što je u pravilu povezano s povećanim lučenjem gonadotropina, ali normalnim lučenjem testosterona.
- Spolna moć i libido u pravilu nisu poremećeni u ovih bolesnika.
- Dječaci liječeni ciklofosfamidom tijekom pretpuberteta mogu razviti normalne sekundarne spolne osobine, ali mogu imati oligospermiju ili azospermiju.
- Može se pojaviti određeni stupanj atrofije testisa.
- Ciklofosfamidom uzrokovana azospermija je reverzibilna u nekih bolesnika, iako se reverzibilnost možda neće pojaviti nekoliko godina nakon prestanka liječenja.
- Muškarci koji su privremeno bili sterilni zbog ciklofosfamida kasnije su postali očevi.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bolesnici liječeni ciklofosfamidom mogu razviti nuspojave (uključujući omaglicu, zamagljen vid, oštećenje vida) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Odluku o upravljanju vozilima ili strojevima potrebno je donijeti na individualnoj osnovi.

#### **4.8. Nuspojave**

Nuspojave su prikazane prema sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Preporučeni MedDRA naziv</b>	<b>Učestalost</b>
Infekcije i infestacije	infekcije	često
	upala pluća	manje često
	sepsa	manje često
	septički šok	vrlo rijetko
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	akutna mijeloidna leukemija	rijetko
	akutna promijelocitna leukemija	rijetko
	mijelodisplastični sindrom	rijetko
	sekundarni tumori	rijetko
	rak mokraćnog mjehura	rijetko
	rak mokraćovoda	rijetko
	sindrom tumorske lize	vrlo rijetko
	progresija osnovnih malignih bolesti	nepoznato

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Preporučeni MedDRA naziv</b>	<b>Učestalost</b>
	non-Hodgkinov limfom	nepoznato
	sarkom	nepoznato
	karcinom bubrežnih stanica	nepoznato
	rak bubrežne nakapnice	nepoznato
	rak štitnjače	nepoznato
	kancerogeni učinak na potomstvo	nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava	mijelosupresija	vrlo često
	leukopenija	vrlo često
	neutropenija	vrlo često
	febrilna neutropenija	često
	trombocitopenija	manje često
	anemija	manje često
	diseminirana intravaskularna koagulacija	vrlo rijetko
	hemolitičko uremički sindrom	nepoznato
	pancitopenija	nepoznato
	agranulocitoza	nepoznato
	granulocitopenija	nepoznato
	limfopenija	nepoznato
	smanjena vrijednost hemoglobina	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava	imunosupresija	vrlo često
	anafilaktička/anafilaktoidna reakcija	manje često
	reakcija preosjetljivosti	manje često
	anafilaktički šok	vrlo rijetko
Endokrini poremećaji	poremećaji ovulacije	manje često
	snižene razine ženskih spolnih hormona	manje često
	ireverzibilni poremećaji ovulacije	rijetko
	sindrom nepravilnog lučenja antidiuretskog hormona	vrlo rijetko
	intoksikacija vodom	nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	anoreksija	manje često
	hiponatrijemija	vrlo rijetko
	zadržavanje tekućine	vrlo rijetko
	dehidracija	rijetko
	porast glukoze u krvi	nepoznato
	pad glukoze u krvi	nepoznato
Psihijatrijski poremećaji	konfuzija	vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	periferna neuropatija	manje često
	polineuropatija	manje često
	neuralgija	manje često
	konvulzije	rijetko
	dizgeuzija	vrlo rijetko
	hipogeuzija	vrlo rijetko
	omaglica	vrlo rijetko
	hepatalna encefalopatija	vrlo rijetko
	parestezije	vrlo rijetko
	sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije	nepoznato
	mijelopatija	nepoznato
	dizestezija	nepoznato
	hipostezijska	nepoznato
	tremor	nepoznato
	parozmija	nepoznato
encefalopatija	nepoznato	

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Preporučeni MedDRA naziv</b>	<b>Učestalost</b>
Poremećaji oka	zamućen vid	rijetko
	poremećaj vida	vrlo rijetko
	konjunktivitis	vrlo rijetko
	edem oka <sup>1</sup>	vrlo rijetko
	pojačano lučenje suza	nepoznato
Poremećaji uha i labirinta	gluhoća	manje često
	poremećaj sluha	nepoznato
	tinitus	nepoznato
Srčani poremećaji	srčani arest	vrlo rijetko
	ventrikularna aritmija	rijetko
	aritmija	rijetko
	ventrikularna fibrilacija	vrlo rijetko
	angina pektoris	vrlo rijetko
	ventrikularna tahikardija	nepoznato
	kardiogeni šok	nepoznato
	perikardijalni izljev	nepoznato
	miokardijalno krvarenje	nepoznato
	infarkt miokarda	vrlo rijetko
	zatajenje srca <sup>2</sup>	manje često
	zatajenje lijevog ventrikula	nepoznato
	kardiomiopatija	manje često
	miokarditis	manje često
	perikarditis	vrlo rijetko
	fibrilacija atriya	vrlo rijetko
	supraventrikularna aritmija	rijetko
	bradikardija	nepoznato
	tahikardija	manje često
	palpitacije	nepoznato
	produljeni QT interval u EKG-u	nepoznato
	smanjenje ejekecijske frakcije	nepoznato
Krvožilni poremećaji	krvarenje	rijetko
	tromboembolija	vrlo rijetko
	plućna embolija	nepoznato
	venska tromboza	nepoznato
	vaskulitis	nepoznato
	periferna ishemija	nepoznato
	hipertenzija	vrlo rijetko
	hipotenzija	vrlo rijetko
	navale crvenila	nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja	plućna venookluzivna bolest	nepoznato
	akutni respiratorni distress sindrom	vrlo rijetko
	kronična intersticijska plućna fibroza	vrlo rijetko
	obliterirajući bronhiolitis	nepoznato
	pneumonija u organizaciji	nepoznato
	alergijski alveolitis	nepoznato
	pneumonitis	nepoznato
	edem pluća	vrlo rijetko
	pleuralni izljev	vrlo rijetko
	bronhospazam	vrlo rijetko
	dispneja	vrlo rijetko
	hipoksija	vrlo rijetko
	kašalj	vrlo rijetko

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni MedDRA naziv	Učestalost
	nespecifični poremećaji pluća	vrlo rijetko
	začepljenje nosa	nepoznato
	neugoda u nosu	nepoznato
	bol u ustima i ždrijelu	nepoznato
	curenje nosa	nepoznato
	kihanje	nepoznato
	respiratorno zatajenje (uključujući smrtne ishode)	nepoznato
	plućna hipertenzija	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	hemoragični enterokolitis	vrlo rijetko
	krvarenje u probavnom sustavu	nepoznato
	akutna upala gušterače	vrlo rijetko
	kolitis	nepoznato
	enteritis	nepoznato
	cekitis	nepoznato
	ascites	vrlo rijetko
	ulkusi sluznice	vrlo rijetko
	stomatitis	vrlo rijetko
	proljevanje	vrlo rijetko
	povraćanje	vrlo rijetko
	konstipacija	vrlo rijetko
	mučnina	vrlo rijetko
	bol u trbuhu	nepoznato
	neugoda u abdomenu	nepoznato
upala parotidne žlijezde	nepoznato	
Poremećaji jetre i žuči	poremećaji funkcije jetre	rijetko
	hepatitis	rijetko
	venookluzivna bolest jetre	vrlo rijetko
	aktivacija virusa hepatitisa	vrlo rijetko
	hepatomegalija	vrlo rijetko
	žutica	vrlo rijetko
	kolestatski hepatitis	nepoznato
	citolitički hepatitis	nepoznato
	kolestaza	nepoznato
	hepatotoksičnost sa zatajenjem jetre	nepoznato
	porast bilirubina u krvi	nepoznato
	porast jetrenih enzima (aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze, alkalne fosfataze, gama-glutamilttransferaze)	nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	alopecija	vrlo često
	ćelavost	manje često
	osip	rijetko
	dermatitis	rijetko
	Stevens-Johnsonov sindrom	vrlo rijetko
	toksična epidermalna nekroliza	vrlo rijetko
	teške kožne reakcije	vrlo rijetko
	diskoloracija dlanova, noktiju, nogu	vrlo rijetko
	eritem ozračenog područja	vrlo rijetko
	toksična erupcija kože	vrlo rijetko
	svrbež (uključujući upalu praćenu svrbežom)	vrlo rijetko
	multiformni eritem	nepoznato
	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije	nepoznato
	urtikarija	nepoznato
mjehuri	nepoznato	

Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni MedDRA naziv	Učestalost
	eritem	nepoznato
	oticanje lica	nepoznato
	pojačano znojenje (hiperhidroza)	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	rabdomioliza	vrlo rijetko
	grčevi	vrlo rijetko
	sklerodermija	nepoznato
	grčevi u mišićima	nepoznato
	mialgija (bol u mišićima)	nepoznato
	artralgija (bol u zglobovima)	nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	cistitis (upala mokraćnog mjehura)	vrlo često
	mikrohematurija	vrlo često
	hemoragični cistitis	često
	makrohematurija	često
	suburetralno krvarenje	vrlo rijetko
	edem stijenke mokraćnog mjehura	vrlo rijetko
	intersticijska upala, fibroza i skleroza mokraćnog mjehura	vrlo rijetko
	zatajenje bubrega	vrlo rijetko
	oštećenje bubrega	vrlo rijetko
	porast kreatinina u krvi	vrlo rijetko
	bubrežna tubularna nekroza	vrlo rijetko
	poremećaji bubrežnih tubula	nepoznato
	toksična nefropatija	nepoznato
	hemoragična upala mokraćovoda	nepoznato
	ulceracijski cistitis	nepoznato
	kontraktura mokraćnog mjehura	nepoznato
	nefrogeni dijabetes insipidus	nepoznato
	netipične epitelne stanice mokraćnog mjehura	nepoznato
	porast dušika iz ureje u krvi	nepoznato
	Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	prijevreteni porod
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	poremećaj spermatogeneze	često
	poremećaj ovulacije	manje često
	amenoreja <sup>3</sup>	rijetko
	azoospermija <sup>3</sup>	rijetko
	oligospermija <sup>3</sup>	rijetko
	neplodnost	nepoznato
	zatajenje jajnika	nepoznato
	oligomenoreja	nepoznato
	atrofija testisa	nepoznato
	manjak estrogena u krvi	nepoznato
porast gonadotropina u krvi	nepoznato	
Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	unutar maternična smrt	nepoznato
	malformacije ploda/zastoj rasta ploda	nepoznato
	fetalna toksičnost	nepoznato
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrućica	vrlo često
	zimica	često
	astenija	često
	umor	često
	malaksalost	često
	upala sluznice	često
bol u prsima	rijetko	



Klasifikacija organskih sustava	Preporučeni MedDRA naziv	Učestalost
	glavobolja	vrlo rijetko
	bol	vrlo rijetko
	zatajenje više organa	vrlo rijetko
	reakcije na mjestu injekcije/infuzije (tromboza, nekroza, flebitis, upala, bol, oticanje, eritem)	vrlo rijetko
	pogoršanje općeg zdravstvenog stanja	nepoznato
	pireksija	nepoznato
	edem	nepoznato
	bolest slična gripi	nepoznato
Pretrage	porast laktat dehidrogenaze u krvi	manje često
	porast C-reaktivnog proteina	manje često

<sup>1</sup> povezano s preosjetljivošću

<sup>2</sup> uključujući fatalne ishode

<sup>3</sup> trajno

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

#### **4.9. Predoziranje**

Ozbiljne posljedice predoziranja uključuju pojavu o dozi ovisnih toksičnosti kao što su mijelosupresija, urotoksičnost, kardiotoksičnost (uključujući zatajenje srca), venskotoksična bolest jetre i stomatitis (vidjeti dio 4.4.).

Predozirane bolesnike potrebno je pažljivo pratiti zbog razvoja toksičnosti, osobito hematotoksičnosti.

Nema posebnog antidota za ciklofosamid.

Ciklofosamid i njegovi metaboliti se mogu dijalizirati te je stoga indicirana brza hemodijaliza u slučaju suicidalnog ili slučajnog predoziranja ili intoksikacije.

Predoziranje zahtijeva suportivno liječenje, uključujući prikladno liječenje bilo koje prateće infekcije, mijelosupresije ili drugih toksičnosti koje se mogu pojaviti, u skladu s najnovijim smjernicama.

Profilaktičko liječenje cistitisa primjenom mesne može pomoći spriječiti ili smanjiti urotoksične učinke predoziranja ciklofosamidom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, alkilirajući citostatici, analozi dušikovog plikavca, ATK oznaka: L01AA01

Ciklofosamid je citostatik iz grupe oksazafosforina, a po kemijskom sastavu je sličan dušikovom iperitu. Ciklofosamid je neaktivan *in vitro* i aktivira se u jetri mikrosomalnim enzimima do 4-hidroksiciklofosamida, koji je uravnotežen s aldoifosamidom, njegovim tautomerom. Citotoksični učinak ciklofosamida nastaje zbog interakcije alkilirajućih metabolita i DNK. Alkilacija rezultira cijepanjem i unakrsnim povezivanjem DNK. U ciklusu stanice usporen je prolaz kroz G<sub>2</sub> fazu. Citotoksični učinak nije specifičan za fazu staničnog ciklusa, ali je specifičan za stanični ciklus.

Ne može se izuzeti unakrsna rezistencija većinom sa strukturno sličnim citostaticima kao što je ifosfamid ali i s drugim alkilirajućim lijekovima.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

Ciklofosfamid se gotovo u potpunosti apsorbira iz probavnog sustava. Nakon intravenske primjene označenog ciklofosfamida u ljudi, unutar 24 sata dolazi do značajnog pada koncentracije ciklofosfamida i njegovih metabolita u plazmi; međutim još se i nakon 72 sata mogu utvrditi određene količine u plazmi.

Ciklofosfamid je neaktivan *in vitro*, a aktivira se *in vivo*.

Prosječni serumski poluvijek ciklofosfamida je 7 sati u odraslih, a 4 sata u djece.

Ciklofosfamid i njegovi metaboliti uglavnom se izlučuju putem bubrega.

Razine u krvi nakon intravenske primjene i primjene kroz usta su bioekvivalentne.

## **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### *Akutna toksičnost*

U usporedbi s drugim citostaticima, akutna toksičnost ciklofosfamida je relativno niska. To je dokazano ispitivanjima na miševima, zamorcima, zečevima i psima. Nakon jednokratne primjene intravenske injekcije, LD<sub>50</sub> u štakora je bila oko 160 mg/kg, u miševa i zamoraca 400 mg/kg, u zečeva 130 mg/kg i u pasa 40 mg/kg.

### *Kronična toksičnost*

Dugotrajna primjena toksičnih doza uzrokovala je jetrene lezije koje su se manifestirale masnom degeneracijom koja prelazi u nekrozu. Intestinalna mukoza nije bila zahvaćena. Hepatotoksične doze za zečeve su bile 100 mg/kg i za pse 10 mg/kg.

U ispitivanjima na životinjama, ciklofosfamid i njegovi aktivni metaboliti su pokazali mutagene, karcinogene i teratogene učinke.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Nema pomoćnih tvari.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Otopine koje sadrže benzilni alkohol mogu smanjiti stabilnost ciklofosfamida.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine.

Kemijska i fizikalna stabilnost otopine nakon pripreme dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu potrebno je primijeniti odmah. Ako se ne koristi odmah, odgovornost o vremenu i uvjetima čuvanja nakon pripreme otopine preuzima korisnik (odgoda

u normalnim uvjetima ne bi smjela biti dulja od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim kad je priprema izvedena u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima).

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon pripreme lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

Staklena bočica od 20 ml s praškom.

Staklena bočica od 50 ml s praškom.

Staklena bočica od 100 ml s praškom.

Veličina pakiranja: 1 bočica

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

##### *Priprema otopine*

Za pripremu otopine za injekciju, sadržaj bočice potrebno je otopiti dodavanjem određenog volumena 0,9%-tne otopine natrijevog klorida:

Bočica s 200 mg: 10 ml

Bočica s 500 mg: 25 ml

Bočica s 1000 mg: 50 ml

Prašak se otopi brzo kada se bočica snažno tresе nakon dodavanja otapala. Ako se prašak odmah potpuno ne otopi, potrebno je pričekati nekoliko minuta. Pripremljena otopina treba biti bistra tekućina s vrijednošću pH između 4 i 6.

Otopina ciklofosfamida kompatibilna je sa sljedećim otopinama za infuziju: otopina natrijevog klorida, otopina glukoze, otopina natrijevog klorida i glukoze, otopina natrijevog klorida i kalijevog klorida i otopina kalijevog klorida i glukoze.

##### *Opće upute*

Ako se bočice čuvaju iznad preporučene temperature, to može dovesti do razgradnje djelatne tvari što se može vidjeti kao žuto taljeni sadržaj bočice. Bočice koje sadrže taljeni sadržaj ne smiju se upotrijebiti.

Ciklofosfamid je citotoksičan lijek. Rukovanje i pripremanje ciklofosfamida treba uvijek biti u skladu s važećim smjernicama za sigurno rukovanje citotoksičnim lijekovima. Materijalom ne smiju rukovati trudnice i dojilje.

Potrebno je poduzeti prikladnu skrb i mjere opreza pri odlaganju praznih bočica i ostalog materijala (štrcaljke, igle, itd.) koji su korišteni za pripremu i primjenu lijeka.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Baxter d.o.o.  
Letališka cesta 29A  
1000 Ljubljana  
Slovenija

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ENDOXAN 200 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-082504880  
ENDOXAN 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-141815990  
ENDOXAN 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-857890693

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. rujna 1995.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. travnja 2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

17. veljače 2022.