

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

2002298/99/300

BG/MA/MK-49037-6

12-12-2019

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЕНДОКСАН 200 mg, прах за инжекционен разтвор
ENDOXAN 200 mg, powder for solution for injection

ЕНДОКСАН 500 mg, прах за инжекционен разтвор
ENDOXAN 500 mg, powder for solution for injection

ЕНДОКСАН 1 g, прах за инжекционен разтвор
ENDOXAN 1 g, powder for solution for injection

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ендоксан 200 mg / 500 mg / 1 g

Един флакон Ендоксан съдържа:

Лекарствен продукт	Активно вещество	
	Циклофосфамид монохидрат (<i>cyclophosphamide monohydrate</i>), еквивалентен на циклофосфамид безводен (<i>cyclophosphamide anhydrous</i>)	
Ендоксан 200 mg	213,8 mg	(200mg)
Ендоксан 500 mg	534,5 mg	(500mg)
Ендоксан 1 g	1069,0 mg	(1000mg)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Ендоксан /200 mg / 500 mg / 1 g:

Прах за инжекционен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Циклофосфамид се прилага в схема на комбинирана химиотерапия или като монотерапия при:

Левкемии:

Остри или хронични лимфоцитни и миелоцитни левкемии.

Малигнени лимфоми:

Болест на Хочкин, не-Хочкинов лимфом, плазмоцитом

Метастазирани и неметастазирани злокачествени солидни тумори:

- Рак на яйчниците
- Тестикуларни тумори
- Рак на млечната жлеза
- Дребноклетъчен рак на белите дробове
- Невробластом
- Сарком на Юинг
- Рабдомиосарком при деца
- Остеосарком



Прогресивни “автоимунни заболявания”

напр. ревматоиден артрит, псориазисна артропатия, системен еритематоден лупус, склеродермия, системни васкулити (напр. с нефрозен синдром), определени форми на гломерулонефрит (напр. с нефрозен синдром), миастения гравис, автоимунна хемолитична анемия, студовоаглутинационни болести, грануломатоза на Вегенер.

Имуносупресивна терапия при органна трансплантация

Състояния преди аlogenна костномозъчна трансплантация

- Тежки апластични анемии
- Остра лимфоцитна и миелоцитна левкоза
- Хронична миелоцитна левкоза

4.2 Дозировка и начин на приложение

Циклофосфамид е за интравенозно и перорално приложение.

Циклофосфамид трябва да се прилага само от медицински специалист с опит в противораковата химиотерапия. Циклофосфамид трябва да се прилага само в медицински учреждения, където може да се осъществява редовен контрол на клиничните, биохимичните и хематологичните параметри преди, по време и след приложението и по указанията на специалисти в областта на онкологията. Дадените препоръчани дози са главно за лечение с циклофосфамид като монотерапия. В комбинация с други цитостатици с подобна токсичност е необходимо редукция на дозата или удължаване на почивката между курсовете лечение.

Дозировка

Дозировката трябва да се определя индивидуално за всеки пациент.

Дозировката и продължителността на лечение и/или интервалите на почивка зависят от терапевтичните показания, използваната схема на комбинирана химиотерапия, общото здравословно състояние на пациента и функцията на органите, и от резултатите от лабораторните изследвания (и по-специално от броя на кръвните клетки).

При комбинация с други цитостатици с подобна токсичност, може да се наложи намаляване на дозата и удължаване на интервалите на почивка.

Може да се обмисли употребата на лекарствени продукти, стимулиращи хематопоезата (хематопоетични растежни фактори и лекарства, стимулиращи еритропоезата), за да се намали рискът от усложнения, свързани с миелосупресия и/или за да се помогне за ускоряване на усвояването на предвидената доза.

По време на или непосредствено след приложението, трябва да се приеме или приложи чрез инфузия достатъчно количество течност, за да се стимулира диурезата, с цел да се намали рискът от повишена токсичност спрямо пикочните пътища. Затова, циклофосфамид трябва да се прилага сутрин. Вижте точка 4.4.

Активирането на циклофосфамид изисква хепатален метаболизъм, затова пероралното и интравенозното приложение са за предпочитане,

Приложение

Циклофосфамид е инертен до активирането му от чернодробните ензими. Както, обаче, с всички цитостатици, се препоръчва разтворите да се приготвят от специално обучен персонал в предназначени за целта помещения.

Този, който приготвя разтвора, трябва да използва защитни ръкавици. Трябва да се предприемат специални мерки, за да се избегне попадане на капки от разтвора в очите. С тези материали не трябва да работят жени, които са бременни или които кърмят.



Перорално приложение

Може да се приготви тинктура при разтваряне на прах за инжекционен разтвор в Aromatic Elixir USP.

Интравенозно приложение

Лекарствените продукти за интравенозно приложение трябва да се проверяват визуално за наличие на неразтворени частици и за промяна на цвета преди приложение, когато разтворът и опаковката позволяват това.

Интравенозното приложение е за предпочитане да се осъществява като инфузия.

За да се намали вероятността от проява на нежелани реакции, които са свързани със скоростта на приложение (напр. лицев оток, главоболие, назална конгестия, парене на скалпа), циклофосфамид трябва да се прилага много бавно като инжекция или инфузия.

Продължителността на инфузията също трябва да бъде съобразена с обема и вида на разтворителя, използван за инфузията.

Ако се прилага директно, циклофосфамид за интравенозно приложение трябва да се разтвори във физиологичен разтвор (0,9% разтвор на натриев хлорид).

Циклофосфамид, разтворен във вода, е хипотоничен и не трябва да се прилага директно.

За инфузия, циклофосфамид трябва да се разтваря във вода за инжекции и да се прилага чрез инфузия с препоръчани разтвори за интравенозно приложение.

Преди приложение съдържанието на флакона трябва да се разтвори в подходящо количество физиологичен разтвор (0,9% w/v разтвор на натриев хлорид) при прибавяне на разтворителя във флакона и интензивното му разклащане до пълното разтваряне на праха. Разтварянето е завършено след получаването на бистър разтвор с рН между 4 и 6.

Инжекционният разтвор на циклофосфамид е съвместим със следните инфузионни разтвори: разтвор на натриев хлорид, разтвор на глюкоза, разтвор на натриев хлорид и глюкоза, разтвор на натриев хлорид и калиев хлорид и разтвор на калиев хлорид и глюкоза.

Преди интравенозното приложение прахът за инжекционен разтвор трябва да е напълно разтворен.

Пациенти с чернодробна недостатъчност

Тежка чернодробна недостатъчност може да бъде свързана с намалена активация на циклофосфамид. Това може да промени ефективността на лечението с циклофосфамид и трябва да се има предвид, когато се избира дозата и се тълкува отговора на лечението с избраната доза от страна на пациента. Тежки случаи на чернодробна недостатъчност изискват намаляване на дозата. Препоръчва се намаляване на дозата на 25% при пациенти със серумно ниво на билирубина от 3,1 до 5mg/100 ml.

Пациенти с бъбречна недостатъчност

При пациенти с бъбречна недостатъчност, особено при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, намаленото бъбречно елиминиране може да доведе до повишени плазмени нива на циклофосфамид и неговите метаболити. Това може да доведе до повишена токсичност и трябва да се има предвид, когато се определя дозировката при тези пациенти.

Циклофосфамид и неговите метаболити могат да бъдат елиминирани чрез диализа, въпреки че може да има разлики в клирънса в зависимост от използвания метод на диализа. При пациенти, при които се налага провеждането на диализа, циклите на приложение на циклофосфамид и диализа трябва да бъдат редувани с почивки. Вижте точка 4.4.

Пациенти в напреднала възраст

При пациенти в напреднала възраст проявата на токсичност и необходимостта от корекция на дозата



отразяват по-високата честота на проява на намалена чернодробна, бъбречна, сърдечна или на друг орган функция и съпътстващи заболявания или друга лекарствена терапия при тази популация.

Деца:

Липсва специфична информация. Циклофосфамид е прилаган на деца. Не са наблюдавани специфични реакции при тази популация.

Ако липсва предписание се препоръчват следните дозировки:

Ендоксан 200 mg / 500 mg / 1 g

- за продължително лечение при възрастни и деца - 3 до 6 mg/kg телесно тегло дневно (еквивалентни на 120 до 240 mg/m² телесна повърхност)
- за периодично лечение 10 до 15 mg/kg телесно тегло (еквивалентни на 400 до 600 mg/m² телесна повърхност) на интервали от 2 до 5 дни
- за високо дозирано периодично лечение, напр. 20 до 40 mg/kg телесно тегло (еквивалентни на 800 до 1600 mg/m² телесна повърхност) и по-високи дози (напр. преди костно-мозъчна трансплантация) на интервали от 21 до 28 дни.

Приготвяне на разтвора

За приготвяне на инжекционен разтвор към сухата субстанция се прибавя съответното количество физиологичен разтвор:

Ендоксан	200 mg	500 mg	1 g
Разтворител	10 ml	25 ml	50 ml

Субстанцията се разтваря бързо, ако флаконите се разклатят силно след прибавяне на разтворителя. Ако субстанцията не се разтвори веднага и напълно, се препоръчва да се изчака няколко минути. Разтворът е подходящ за интравенозно приложение, като се препоръчва да бъде под формата на инфузия. За краткотрайни интравенозни инфузии, приготвеният разтвор на Ендоксан се прибавя към разтвор на Рингер, физиологичен разтвор или глюкозен разтвор до общ обем, напр. 500ml. Продължителността на инфузията може да бъде от 30 минути до 2 часа, в зависимост от обема.

Продължителност на лечението

Терапевтичният цикъл на лечение може да бъде повтарян всеки 3-4 седмици. Продължителността на лечение и интервалите на почивка зависят от терапевтичните показания, използваната схема на комбинирана химиотерапия, общото здравословно състояние на пациента, лабораторните показатели и възстановяването на броя на кръвните клетки.

Специални препоръки за дозиране:

Препоръки за намаляване на дозата при пациенти с миелосупресия:

Брой левкоцити [μl]	Брой тромбоцити [μl]	Доза
>4000	>100 000	100% от предвидената доза
4000 - 2500	100 000 – 50 000	50% от предвидената доза
<2500	<50 000	Нагаждане до нормализиране на стойностите или индивидуално решение

Може да се наложи коригиране на дозата при комбинирана терапия с други миелосупресивни лекарства. Препоръчва се коригиране на дозата на цитостатичния продукт до най-ниското възможно ниво. За дозата на цитотоксичните лекарства при комбинирано приложение, могат да се прилагат към таблицата за регулиране на дозата спрямо броя на кръвните клетки при започване на лечението.



4.3 Противопоказания

Циклофосфамид е противопоказан при пациенти със:

- свръхчувствителност към циклофосфамид, към някои от неговите метаболити или към някои от помощните вещества,
- остри инфекции,
- костно-мозъчна аплазия,
- инфекции на пикочните пътища,
- остра токсичност на пикочните пътища от цитотоксична химиотерапия или лъчетерапия
- обструкции в изтичане на урината.

Циклофосфамид не трябва да се използва при лечение на немалигнени заболявания, с изключение на имunosупресия при животозастрашаващи състояния.

Циклофосфамид е противопоказан по време на бременност.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Описаните тук и в другите точки рискови фактори за токсичностите на циклофосфамид и тяхната последователност може да са противопоказания, ако циклофосфамид не се използва за лечение на животозастрашаващи състояния. В тези случаи се налага индивидуална оценка на риска и очакваните ползи.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Миелосупресия, имunosупресия, инфекции

- Лечението с циклофосфамид може да предизвика миелосупресия и значително потискане на имунния отговор.
- Дължащата се на циклофосфамид миелосупресия може да предизвика левкопения, неутропения, тромбоцитопения (свързана с повишен риск от кървене) и анемия.
- Тежката имunosупресия води до сериозни, понякога фатални, инфекции. Има съобщения също за сепсис и септичен шок. Наблюдаваните инфекции при циклофосфамид включват пневмонии, както и други бактериални, гъбични, вирусни, протозойни и паразитни инфекции.
- Латентни инфекции могат да бъдат реактивирани. Има данни за реактивиране на различни бактериални, гъбични, вирусни, протозойни и паразитни инфекции.
- Инфекциите трябва да бъдат третирани по подходящ начин.
- Антимикробна профилактика може да бъде показана в някои случаи на неутропения по преценка на лекуващия лекар.
- В случай на неутропенична треска, трябва да се назначават антибиотици и/или антимиотици.
- Циклофосфамид трябва да се използва с повишено внимание, ако изобщо се използва, при пациенти с тежко увреждане на функцията на костния мозък и при пациенти с тежка имunosупресия.
- Ако не е крайно необходимо, циклофосфамид не трябва да бъде прилаган на пациенти с брой на левкоцитите под $2500/\mu\text{l}$ (клетки / mm^3) и/или брой на тромбоцитите под $50\,000/\mu\text{l}$ (клетки / mm^3).
- Лечението с циклофосфамид може да не бъде показано, или трябва да се прекъсне или дозата да се намали, при пациенти, които имат или които развиват сериозна инфекция.
- По принцип с повишаване на дозата циклофосфамид намалява броят на периферните кръвни клетки и тромбоцитите и от там времето, необходимо за възстановяване може да се увеличи.
- Най-ниските стойности (надир) на левкоцитите и тромбоцитите обикновено се достигат в седмици 1 и 2 от лечението. Костният мозък се възстановява сравнително бързо, а нивата на периферните кръвни клетки се нормализират, като правило, след около 20 дни.
- Тежка миелосупресия трябва да се очаква, особено при пациенти, лекувани преди това и / или на лекувани едновременно с химиотерапия и / или лъчетерапия.
- Строг хематологичен мониторинг се налага при всички пациенти по време на лечението.



- Броят на левкоцитите трябва да бъде установяван преди всяко приложение и редовно по време на лечението (през интервали от 5-7 дни, когато се започва лечение, както и на всеки 2 дни, ако броят на левкоцитите пада под 3000 клетки / микролитър (клетки/mm³)).
- Броят на тромбоцитите и нивото на хемоглобина трябва да бъдат определяни преди всяко приложение и на равни интервали след приложение.

Уро- и нефротоксичност

- Хеморагичен цистит, пиелит, уретерит и хематурия са били наблюдавани при лечение с циклофосфамид. Възможно е да се развият язва / некроза на пикочния мехур, фиброза / контрактура и вторичен рак.
- Уротоксичността може да стане причина за прекъсване на лечението.
- Поради фиброза, кървене, или вторично злокачествено заболяване може да се наложи извършването на цистектомия.
- Има съобщения за случаи на уротоксичност с фатален изход.
- Уротоксичността може да се прояви, както при краткосрочна, така и при дългосрочна употреба на циклофосфамид. Има съобщения за хеморагичен цистит след приложение на еднократни дози циклофосфамид.
- Лъчетерапия или лечение с бусулфан в миналото или едновременно с лечението с циклофосфамид може да увеличи риска от предизвикан от циклофосфамид хеморагичен цистит.
- Циститът, по принцип, първоначално е абактериален, но впоследствие може да се развие вторична бактериална колонизация.
- Преди началото на лечението е необходимо да се изключат или отстранят обструкции на пикочните пътища. Вижте точка 4.3.
- Уринния седимент трябва да се проверява редовно за наличие на еритроцити или други признаци на уро / нефротоксичност.
- Циклофосфамид трябва да се използва с повишено внимание, ако изобщо се използва, при пациенти с активни инфекции на пикочните пътища.
- Трябва да се започне лечение с месна и / или да се осигури обилна хидратация за предизвикване на диуреза, за да може значително да се намали честотата и тежестта на токсичността спрямо пикочния мехур. Важно е да се осигури редовно изпразване на пикочния мехур на пациента.
- Хематурията обикновено преминава за няколко дни след като лечението с циклофосфамид бъде спряно, но е възможно и да персистира.
- Обикновено е наложително да се прекрати лечението с циклофосфамид в случаи на тежък хеморагичен цистит.
- Циклофосфамид е свързан и с нефротоксичност, включително бъбречна тубулна некроза.
- Хипонатриемия, свързана с повишаване на общото количество вода в организма, остра водна интоксикация и синдром, наподобяващ СНСАДХ (синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон) са били докладвани във връзка с приложението на циклофосфамид. В тази връзка има съобщения и за случаи с фатален изход.

Кардиотоксичност, употреба при пациенти със сърдечни заболявания

- Миокардит и миоперикардит, които могат да бъдат придружени от значителен перикарден излив и сърдечна тампонада, са били наблюдавани при лечение с циклофосфамид и са довели до тежка, понякога фатална застойна сърдечна недостатъчност.
- Хистопатологично изследване е показало първоначално развитие на хеморагичен миокардит. Хемоперикардит вторично се развива до хеморагичен миокардит и некроза на миокарда.
- Има съобщения за остра сърдечна токсичност при приложение на еднократна доза от по-малко от 2 mg циклофосфамид / kg телесно тегло.
- След излагането на схеми на лечение, които включват циклофосфамид, при пациенти с и без други признаци на кардиотоксичност са докладвани суправентрикуларни аритмии (включително предсърдно мъждене и трептене), както и вентрикуларни аритмии (включително тежка форма на удължаване на QT интервала, свързана с камерна тахикардия).
- Рискът от кардиотоксичност при приложение на циклофосфамид може да се увеличи например след високи дози циклофосфамид, при пациенти в напреднала възраст, както и при пациенти с



анамнестични данни за лъчетерапия на сърдечната област и / или предишно или съпътстващо лечение с други кардиотоксични агенти. Вижте точка 4.5.

- Особено внимание е необходимо при пациенти с рискови фактори за кардиотоксичност и при пациенти с предшестващо сърдечно заболяване.

Белодробна токсичност

- Пневмонит и белодробна фиброза са наблюдавани по време и след лечение с циклофосфамид. Белодробна вено-оклузивна болест и други форми на белодробна токсичност, също са били докладвани.

Има съобщения за белодробна токсичност, водеща до дихателна недостатъчност.

- Въпреки че честотата на свързаната с циклофосфамид белодробна токсичност е ниска, прогнозата за засегнатите пациенти е лоша.
- Късното начало на пневмонит (повече от 6 месеца след началото на лечението с циклофосфамид) изглежда, че е свързано с особено висока смъртност. Пневмонит може да се развие дори години след лечението с циклофосфамид.
- Има съобщения за остра белодробна токсичност след приложение на единична доза циклофосфамид.

Вторични малигнености

- Както при всички цитотоксични терапии, лечението с циклофосфамид включва риск от вторични тумори и техни предшественици за късни последствия.
- Нараства рискът от рак на пикочните пътища, както и рискът от миелодиспластични промени, част от които прогресират до остри левкози. Други злокачествени заболявания, докладвани след употреба на циклофосфамид или схеми на комбинирана химиотерапия с участието на циклофосфамид, включват лимфом, рак на щитовидната жлеза и саркоми.
- В някои случаи вторична малигненост се е развила няколко години след като лечението с циклофосфамид е било прекратено. Има съобщения за злокачествени заболявания след експозиция на плода в утробата.
- Рискът от рак на пикочния мехур може да бъде значително намален чрез профилактика за хеморагичен цистит.

Вено-оклузивно чернодробно заболяване

- Вено-оклузивно чернодробно заболяване (VOLD) е докладвано при пациенти, лекувани с циклофосфамид.
- Циторедуктивният режим в подготовката за трансплантация на костен мозък, която се състои от приложение на циклофосфамид в комбинация с облъчване на цялото тяло, бусулфан, или други средства, е идентифициран (вижте точка 4.5) като основен рисков фактор за развитието на VOLD. След циторедуктивната терапия, клиничният синдром обикновено се развива 1-2 седмици след трансплантацията и се характеризира с внезапно повишаване на телното, болезнена хепатомегалия, асцит и хипербилирубинемия / жълтеница.
- Освен това, има съобщения за постепенно развитие на VOLD при пациенти, получаващи продължително време ниски дози имunosупресивни дози циклофосфамид.
- Като усложнения на VOLD може да се развият хепаторенален синдром и мултиорганна недостатъчност. Има съобщения за свързано с циклофосфамид VOLD с фатален изход.
- Рискови фактори, предразполагащи пациентите за развитие на VOLD с високи дози циторедуктивната терапия включват:
 - съществуващо нарушение на чернодробната функция,
 - предшестваща лъчетерапия на корема и
 - незадоволителен резултат от терапията.

Генотоксичност

- Циклофосфамид е генотоксичен и мутагенен, както при соматични, така и при мъжки и женски зародишни клетки. Ето защо по време на лечение с циклофосфамид жените не трябва да забременяват и мъжете трябва да не създават деца.
- Мъжете трябва да не стават бащи до 6 месеца след края на лечението.



- Данните при животни показват, че експозицията на ооцити по време на развитието на фоликулите може да доведе до намаляване на честотата на закрепване на оплодената яйцеклетка върху стената на матката и развитието на нормална бременност, и до повишен риск от малформации. Тези ефект трябва да се имат предвид в случай на планирано забременяване или на бременност след спиране на лечението с циклофосфамид. Точната продължителност на развитие на фоликулите при хора не е известна, но може да бъде повече от 12 месеца.
- Сексуално активните жени и мъже трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на тези периоди.

Вижте също точка 4.6.

Ефекти върху фертилитета

- Циклофосфамид оказва влияние на оогенезата и сперматогенезата. Той може да причини стерилитет и при двата пола.
- Развитие на стерилитет изглежда зависи от дозата циклофосфамид, продължителността на лечението, както и състоянието на функцията на половите жлези по време на лечението.
- Предизвиканият от циклофосфамид стерилитет при някои пациенти може да бъде необратим.

Пациенти от женски пол

- Аменорея, временна или постоянна, свързана с понижена секреция на естроген и повишена на гонадотропин се развива в една значителна част от жените, лекувани с циклофосфамид.
- По-специално при по-възрастните жени, аменореята може да бъде постоянна.
- Във връзка с лечението с циклофосфамид има съобщения за олигоменорея.
- Момичета, лекувани с циклофосфамид по време на предпубертета, обикновено развиват вторични полови белези нормално и имат редовна менструация.
- Момичета, лекувани с циклофосфамид по време на предпубертета впоследствие нямат проблем да забременеят.
- Момичета, лекувани с циклофосфамид, които са запазили яйчниковата си функция след приключване на лечението, са с повишен риск от развитие на преждевременна менопауза (спиране на менструацията преди да навършат 40 години).

Пациенти от мъжки пол

- Мъжете, лекувани с циклофосфамид, може да развият олигоспермия или азооспермия, които обикновено са свързани с повишена секреция на гонадотропин, но нормална на тестостерон,
- Сексуалната потентност и либидото обикновено са незасегнати при тези пациенти.
- Момчета, лекувани с циклофосфамид по време на предпубертета може да се развият нормални вторичните полови белези, но може да имат олигоспермия или азооспермия.
- Възможно е да се предизвика известна степен на тестикуларна атрофия.
- Циклофосфамид-предизвиканата азооспермия е обратима при някои пациенти, въпреки че това може да се прояви няколко години след прекратяване на лечението.
- Мъжете временно оказали се стерилни от циклофосфамид впоследствие могат да станат бащи.

Анафилактични реакции, кръстосана свръхчувствителност с други алкилиращи агенти

Във връзка с приложението на циклофосфамид има данни за анафилактични реакции, включително и за такива с фатален изход.

Няма данни за възможна кръстосана свръхчувствителност с други алкилиращи агенти.

Нарушаване заздравяването на рани

- Циклофосфамид може да наруши нормалното заздравяване на раната.

ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

Алоpecia

- Има съобщения за алоpecia и вероятността и за поява нараства с повишаване на дозата.
- Алоpecia може да прогресира до плешивост.



- Може да се очаква косата да се възстанови след прекратяване на лечението с лекарството или дори в хода на самото лечение, въпреки че новата коса може да бъде различна по структура и цвят.

Гадене и повръщане

- Приложението на циклофосфамид може да предизвика гадене и повръщане.
- Трябва да бъдат взети предвид своевременни мерки за употребата на антиеметици за предотвратяване и облекчаване на гаденето и повръщането.
- Едновременната консумация на алкохол може да обостри предизвиканите от циклофосфамид повръщане и гадене.

Стоматит

- Приложението на циклофосфамид може да причини стоматит (орален мукозит).
- Трябва да бъдат взети предвид своевременни мерки за предотвратяване и облекчаване на стоматит.

Паравенозно приложение

- Цитостатичния ефект на циклофосфамид се проявява след неговото активиране, което се осъществява главно в черния дроб. Следователно рискът от увреждане на тъкан от случайно паравенозно приложение е нисък.
- В случай на инцидентно паравенозно приложение на циклофосфамид, инфузията трябва да се спре веднага, попадналият извън кръвоносния съд разтвор на циклофосфамид трябва да се аспирира с канюла от мястото, и да се предприемат други подходящи мерки.

Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане, особено при пациенти с тежко бъбречно увреждане, намалената бъбречна екскреция може да доведе до повишени плазмени нива на циклофосфамид и неговите метаболити. Това може да доведе до повишаване на токсичността и трябва да се вземе предвид при определяне на дозата при тези пациенти. Вижте също точка 4.2.

Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

Тежко чернодробно увреждане може да бъде свързано с понижено активиране на циклофосфамида. Това може да промени ефективността на лечението с циклофосфамид и трябва да се вземе предвид при избора на дозата и при тълкуване на отговора на избраната доза.

Употреба при пациенти след адrenaлeктомия

При пациенти с надбъбречна недостатъчност може да се наложи увеличение на дозата при кортикоид заместителната терапия, когато те са изложени на повишена токсичност, дължаща се на цитостатици, включително циклофосфамид.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Планирано едновременно приложение или последователно приложение на други вещества или лечения, които могат да повишат вероятността от и тежестта на токсичните ефекти (посредством фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия) изискват внимателна индивидуална оценка на очакваните ползи и рискове. Пациентите, при които се използват подобни комбинации, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на токсичност, с цел да се предприемат навремени мерки. Пациентите, лекувани с циклофосфамид и лекарствени продукти, които намаляват неговото действие, трябва да се следят за възможно понижаване на терапевтичната ефективност и необходимостта от корекция на дозата.

Взаимодействия, повлияващи фармакокинетиката на циклофосфамид и неговите метаболити

- Пониженото активиране на циклофосфамид може да промени ефективността на лечението него. Веществата, които забавят активирането на циклофосфамид са:
 - Апрепитант
 - Бупропион



- Бусулфан: Има данни за забавен клирънс и удължаване времето на елиминационен полуживот на циклофосфамид при пациенти, получавали високи дози циклофосфамид по-малко от 24 часа след като са получили високи дози бусулфан.
 - Ципрофлоксацин: Когато се е прилагал преди лечение с циклофосфамид (особено в условията на кондициониране на предшестваща трансплантация на костен мозък), ципрофлоксацин е довел до рецидив на основното заболяване.
 - Хлорамфеникол
 - Флуконазол
 - Итраконазол
 - Прасугрел
 - Сулфонамиди
 - Тиотепа: Има данни за силно инхибиране на биоктивацията на циклофосфамид от тиотепа във високодозови схеми на комбинирана химиотерапия, когато тиотепа се прилага 1 час преди циклофосфамид.
- Повишаване на концентрацията на цитотоксични метаболити може да възникне при едновременна употреба с:
 - Алопуринол
 - Хлоралхидрат
 - Циметидин
 - Дисулфирам
 - Глицералдеhid
 - Индуктори на човешките хепатални и екстрахепатални микрозомални ензими (напр. цитохром P450 ензимите): Потенциалът за индукция на хепаталните и екстрахепаталните микрозомални ензими, трябва да се има предвид в случай на предшестващо или съпътстващо лечение с вещества, за които е известно, че предизвикат повишена активност на тези ензими като рифампин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, жълт кантарион и кортикостероиди.
 - Протеазни инхибитори: Едновременното приложение на протеазни инхибитори може да повиши концентрацията на цитотоксичните метаболити. За използването на базирани на протеазен инхибитор схеми на лечение е установено, че е свързано с по-висока честота на инфекции и неутропения при пациенти, лекувани с циклофосфамид, доксорубицин и етопозид (CDE), отколкото при използването на NNRTI базирани схеми на комбинирана химиотерапия.
 - Ондансетрон
Има данни за фармакокинетично взаимодействие между ондансетрон и високи дози циклофосфамид, което води до намаляване на AUC на циклофосфамид.
- Фармакодинамични взаимодействия и взаимодействия с неизвестен механизъм, повлияващи ефективността на циклофосфамид
- Комбинирана или последваща употреба на циклофосфамид и други лекарствени продукти с подобна токсичност може да доведе до комбинирани (повишени) токсични ефекти.
- Повишена хематотоксичност и / или имunosупресия може да бъде резултат от комбинираните ефекти на циклофосфамид и, например
 - ACE инхибитори: ACE инхибиторите могат да предизвикат левкопения.
 - Натализумаб
 - Паклитаксел: Има данни за повишена хематотоксичност, когато циклофосфамид е прилаган след инфузията на паклитаксел.
 - Тиазидни диуретици
 - Зидовудин
 - Повишената кардиотоксичност може бъде резултат от комбинирания ефект на циклофосфамид и, например
 - Антрациклини
 - Цитарабин



- Пентостатин
- Лъчетерапия на сърдечната област
- Трастузумаб
- Повишената белодробна токсичност може да бъде резултат от комбинирания ефект на циклофосфамид и, например
 - Амiodарон
 - G-CSF, GM-CSF (гранулоцит колонии-стимулиращ фактор, гранулоцитно-макрофаген колонии-стимулиращ фактор): В научни съобщения се предполага повишен риск от белодробна токсичност при пациенти, лекувани с химиотерапия, която включва циклофосфамид и G-CSF или GM-CSF.
- Повишената нефротоксичност може да бъде резултат от комбинирания ефект на циклофосфамид и, например
 - Амфотерицин Б
 - Индометацин: Има данни за остра водна интоксикация при едновременно приложение с индометацин.
- Усилване на други токсични ефекти
 - Азатиоприн: повишен риск от хепатотоксичност (чернодробна некроза)
 - Бусулфан: докладвани са повишена честота на чернодробна венооклузивна болест и мукозит.
 - Протеазни инхибитори: повишена честота на мукозит

Други взаимодействия

- Алкохол
При животни с тумори е наблюдавано понижаване на антитуморната активност при прием на етанол (алкохол) по време на перорална ниско дозова терапия с циклофосфамид.
При някои пациенти, алкохолът може да обостри предизвиканите от циклофосфамид повръщане и гадене.
- Етанерцепт
При пациенти с грануломатоза на Вегенер, добавянето на етанерцепт към стандартното лечение, включително циклофосфамид, е било свързано с по-висока честота на не-кожни солидни злокачествени тумори.
- Метронидазол
Наблюдавана е остра енцефалопатия при пациенти, получаващи циклофосфамид и метронидазол. Причинно-следствената връзка не е доказана.
В проучване при животни, комбинацията от циклофосфамид с метронидазол е била свързана с повишена токсичност от страна на циклофосфамид.
- Тамоксифен
Едновременната употреба на тамоксифен и химиотерапия може да повиши риска от развитие на тромбоемболични усложнения.

Взаимодействия, повлияващи фармакокинетиката и / или ефективността на други лекарствени продукти

- Бупропион
CYP2B6 метаболизмът на циклофосфамид може да инхибира метаболизма на бупропион.
- Кумарини
Има данни, както за увеличаване, така и за намаляване ефектите на варфарина при пациенти, лекувани с варфарин и циклофосфамид.



- **Циклоспорин**

Установено е понижаване на серумните концентрации на циклоспорин при пациенти, получаващи комбинацията циклофосфамид и циклоспорин, в сравнение с тези, получаващи само циклоспорин. Взаимодействието може да доведе до увеличаване случаите на реакцията трансплантат срещу реципиент (*graft versus host disease*).

- **Деполаризиращи миорелаксанти**

Лечението с циклофосфамид причинява значително и продължително инхибиране на активността на холинестеразата. Може да се предизвика удължена апнея при едновременно приложение на деполаризиращи мускулни релаксанти (напр. сукцинилхолин). Анестезиологът трябва да бъдат предупреден, ако пациентът е бил лекуван с циклофосфамид в рамките на 10 дни преди въвеждане в обща анестезия.

- **Дигоксин, β -ацетилдигоксин**

Има данни, че цитотоксичното лечение нарушава чревната резорбция на дигоксин и β -ацетилдигоксин таблетки.

- **Ваксини**

Поради имunosупресивните ефекти на циклофосфамид, може да се очаква намаляване на отговора към ваксиниране. Използването на живи ваксини може да доведе до предизвикана от ваксината инфекция.

- **Верапамил**

Има данни, че цитотоксичното лечение нарушава чревната резорбция при перорално приложение на верапамил.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Циклофосфамид преминава плацентарната бариера. Лечението с циклофосфамид има генотоксичен ефект и може да причини увреждане на плода, когато се прилага при бременни жени.

- Наблюдавани са малформации при деца, родени от майки, лекувани с циклофосфамид по време на първия триместър на бременността. Въпреки това, има и съобщения за деца без малформации, родени от жени, лекувани с циклофосфамид по време на първия триместър.
- Излагане на действието на циклофосфамид в утробата може да доведе до спонтанен аборт, забавяне на растежа на плода и фетотоксични ефекти при новороденото, включително левкопения, анемия, панцитопения, тежка хипоплазия на костния мозък и гастроентерит.
- Данните при животни показват, че повишен риск от прекъсване на бременността и от малформации продължава да съществува и след прекратяване на лечението с циклофосфамид, докато съществуват ооцити / фоликули, които са били изложени на действието на циклофосфамид по време на всяка една от фазите си на съзряване. Вижте в точка 4.4, Генотоксичност.
- Ако циклофосфамид се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато се лекува с този лекарствен продукт или непосредствено след лечението (Вижте в точка 4.4, Генотоксичност), пациентката трябва да бъде уведомена за потенциалния риск за фетуса.
- Циклофосфамид преминава в майчиното мляко. Има данни за неутропения, тромбоцитопения, нисък хемоглобин и диария при деца, кърмени от жени, лекувани с циклофосфамид. Жените не трябва да кърмят по време на лечението с циклофосфамид.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При пациентите, подложени на лечение с циклофосфамид, може да се появят нежелани лекарствени реакции (включително напр. замаяност, замъглено виждане, нарушения на зрението), които биха могли да повлияят върху способността за шофиране или работа с машини. Лекарят трябва да прецени индивидуално възможностите на пациента за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

4.8.1 Нежелани реакции от клинични изпитвания

Списъкът на нежеланите реакции на циклофосфамид в този документ се основава на постмаркетингови данни (виж по-долу).

4.8.2 Нежелани реакции от постмаркетингови данни

Честота на НЛР се основава на следната класификация: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), Много редки ($< 1/10\,000$), С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нежелани лекарствени реакции		
Системо-органи класове (SOC) съгласно MedDRA- базата данни	Предпочитан MedDRA термин	Честота
ИНФЕКЦИИ И ИНФЕСТАЦИИ	¹ Инфекции Пневмония Сепсис Септичен шок	Чести Нечести Нечести Много редки
НЕОПЛАЗМИ – ДОБРОКАЧЕСТВЕНИ, ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ И НЕОПРЕДЕЛЕНИ (ВКЛ. КИСТИ И ПОЛИПИ)	Остра миелоидна левкемия Остра промиелоцитна левкемия Миелодиспластичен синдром Вторични тумори Рак на пикочния мехур Рак на пикочните пътища Тумор лизис синдром Прогресия на съществуващ малигнен процес Не-Ходжкинов лимфом Сарком Бъбречно-клетъчен карцином Рак на бъбречното легенче Рак на щитовидната жлеза Карциногенни ефекти върху потомството	Редки Редки Редки Редки Редки Редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
НАРУШЕНИЯ НА КРЪВТА И ЛИМФНАТА СИСТЕМА	Миелосупресия Левкопения Неутропения Фебрилна неутропения Тромбоцитопения Анемия Дисеминирана интраваскуларна коагулация Хемолитично-уремичен синдром Панцитопения Агранулоцитоза Гранулоцитопения Лимфопения Повишен хемоглобин	Много чести Много чести Много чести Чести Нечести Нечести Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота



НАРУШЕНИЯ НА ИМУННАТА СИСТЕМА	Имуносупресия Анафилактична/Анафилактоидна реакция Реакция на свръхчувствителност Анафилактичен шок	Много чести Нечести Нечести Много редки
НАРУШЕНИЯ НА ЕНДОКРИННАТА СИСТЕМА	Нарушения на овулацията Понижени нива на женските полови хормони Обратими нарушения на овулацията Синдром на неподходяща секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) Водна интоксикация	Нечести Нечести Редки Много редки С неизвестна честота
НАРУШЕНИЯ НА МЕТАБОЛИЗМА И ХРАНЕНЕТО	Анорексия Дехидратация Хипонатриемия Задръжка на течности Повишена кръвна захар Понижена кръвна захар	Нечести Редки Много редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота
ПСИХИЧНИ НАРУШЕНИЯ	Обърканост	Много редки
НАРУШЕНИЯ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА	Периферна невропатия Полиневропатия Невралгия Гърчове Дисгезия Хипогезия Замаяност Хепатална енцефалопатия Парестезия Синдром на обратима левкоенцефалопатия на задния дял на мозъка Миелопатия Дизестезия Хипоестезия Тремор Паросмия Енцефалопатия	Нечести Нечести Нечести Редки Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
НАРУШЕНИЯ НА ОЧИТЕ	Замъглено виждане Зрителни нарушения Конюнктивит * Едем на клепача Повишена лакримация	Редки Много редки Много редки Много редки С неизвестна честота
НАРУШЕНИЯ НА УХОТО И ЛАБИРИНТА	Глухота Нарушения на слуха Тинитус	Нечести С неизвестна честота С неизвестна честота
СЪРДЕЧНИ НАРУШЕНИЯ	Кардиомиопатия Миокардит **Сърдечна недостатъчност Тахикардия Вентрикуларна аритмия Аритмия Суправентрикуларна аритмия Сърдечен арест	Нечести Нечести Нечести Нечести Редки Редки Много редки



	Вентрикуларна фибрилация Ангина пекторис Миокарден инфаркт Перикардит Атриална фибрилация Вентрикуларна тахикардия Кардиогенен шок Перикарден излив Миокардиална хеморагия Левокамерна недостатъчност Брадикардия Палпитация Удължен QT интервал Намалена фракция на изтласкване (ФИ)	Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
СЪДОВИ НАРУШЕНИЯ	Кръвоизлив Тромбоемболия Хипертония Хипотония Белодробна емболия Венозна тромбоза Васкулит Периферна исхемия Зачервяване	Редки Много редки Много редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
РЕСПИРАТОРНИ, ГРЪДНИ И МЕДИАСТИНАЛНИ НАРУШЕНИЯ	Остър респираторен дистрес синдром(ARDS) Хронична интерстициална белодробна фиброза Белодробен едем Бронхоспазм Диспнея Хипоксия Кашлица Неспецифични белодробни нарушения Назална конгестия Назален дискомфорт Орофарингеална болка Ринорея Кихане Белодробно венооклузивно заболяване Облитеративен бронхиолит Организирана пневмония Алергичен алвеолит Пневмония Плеврален излив	Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
СТОМАШНО-ЧРЕВНИ НАРУШЕНИЯ	Хеморагичен ентероколит Остър панкреатит Асцит Улцерации по лигавиците Стоматит Диария Повръщане Констипация Гадене Абдоминална болка	Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки С неизвестна честота



	Абдоминален дискомфорт Възпаление на паротидната жлеза Стомашно-чревна хеморагия Колит Ентерит Тифлит	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
ХЕПАТОБИЛИАРНИ НАРУШЕНИЯ	Нарушения на чернодробната функция Хепатит Венооклузивна болест на черния дроб Активиране на вирусен хепатит Хепатомегалия Жълтеница Холестатичен хепатит Цитолитичен хепатит Холестаза Хепатотоксичност с чернодробна недостатъчност Повишаване нивото на билирубина в кръвта Абнормна чернодробна функция Повишаване на чернодробните ензими	Редки Редки Много редки Много редки Много редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
НАРУШЕНИЯ НА КОЖАТА И ПОДКОЖНАТА ТЪКАН	Алоpecia Оплешивяване Обрив Дерматит Синдром на Stevens-Johnson Токсична епидермална некролиза Тежки кожни реакции Промяна на цвета на дланите, ноктите, ходила Еритема в облъчваната област Токсичен кожен обрив Пруритус (включително възпалителни процеси на кожата, придружени със силен сърбеж) Еритема мултиформе Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия Уртикария Блистер Еритема Отоци по лицето Хиперхидроза	Много чести Нечести Редки Редки Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
НАРУШЕНИЯ НА МУСКУЛНО-СКЕЛЕТНАТА СИСТЕМА И СЪЕДИНИТЕЛНАТА ТЪКАН	Рабдомиолиза Крампи Склеродерма Мускулни спазми Миалгия Артралгия	Много редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
НАРУШЕНИЯ НА БЪБРЕЦИТЕ И ПИКОЧНИТЕ ПЪТИЩА	Цистит Микрохематурия Хеморагичен цистит Макрохематурия	Много чести Много чести Чести Чести

	Субуретрален кръвоизлив Интерстициално възпаление, фиброза и склероза на пикочния мехур Бъбречна недостатъчност Нарушения на бъбреците Повишени нива на креатин в кръвта Бъбречна тубуларна некроза Нарушение на тубуларната функция Токсична нефропатия Хеморагичен уретерит Цистит с улцерации Контрактура на пикочния мехур Нефрогенен безвкусен диабет Атипични за пикочния мехур епителни клетки Повишена нитроген кръвна урея	Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
СЪСТОЯНИЯ, СВЪРЗАНИ С БРЕМЕННОСТТА, РОДОВИЯ И ПОСЛЕРОДОВИЯ ПЕРИОД	Преждевременно раждане	С неизвестна честота
НАРУШЕНИЯ НА ВЪЗПРОИЗВОДИТЕЛНАТА СИСТЕМА И ГЪРДАТА	Нарушена сперматогенеза Нарушена овулация *** Аменорея *** Азоспермия *** Олигоспермия Безплодие Овариална недостатъчност Олигоменорея Тестикуларна атрофия Понижени нива на естроген в кръвта Повишени нива на гонадотропин в кръвта	Чести Нечести Редки Редки Редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
ВРОДЕНИ, ФАМИЛНИ И ГЕНЕТИЧНИ НАРУШЕНИЯ	Интраутеринна смърт на плода Малформация на плода Забавяне на растежа на плода Фетална токсичност	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
ОБЩИ НАРУШЕНИЯ И ЕФЕКТИ НА МЯСТОТО НА ПРИЛОЖЕНИЕ	Повишена телесна температура Втрисане Астения Умора Общо неразположение Възпаление на лигавиците Болка в гърдите Главоболие Болка Мултиорганна недостатъчност Реакции на мястото на инжекцията/ инфузията (тромбоза, некроза, флебит, възпаление, болка, оток, еритема) Пирексия Едем Грипоподобно заболяване	Много чести Чести Чести Чести Чести Чести Редки Много редки Много редки Много редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота



ИЗСЛЕДВАНИЯ	Повишени серумни нива на лактатна дехидрогеназа Повишени нива на С-реактивния протеин ЕКГ промени Намалена левокамерна фракция на изтласкване (LVEF) Повишаване на телесното тегло	Нечести Нечести Нечести Нечести Много редки
-------------	--	---

¹ Повишен риск от пневмония и обостряне на пневмония (включително и с фатален изход), различни бактериални, гъбични, вирусни, протозойни, паразитни инфекции, реактивиране на латентни инфекции, в това число вирусен хепатит, туберкулоза, JC вирус с прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (включително и с фатален изход), *Pneumocystis jiroveci*, херпес зостер, *Strongyloides*, сепсис и септичен шок (включително с фатален изход)

* Наблюдавани във връзка със свръхчувствителност

** Включително случаи с фатален изход

*** Персистиращи

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

- Сериозните последствия от предозиране включват прояви на дозозависими токсични ефекти като миелосупресия, уротоксичност, кардиотоксичност (включително сърдечна недостатъчност), вено-оклузивно чернодробно заболяване и стоматит. Вижте точка 4.4.
- Пациентите, при които се е получило предозиране, трябва да бъдат внимателно мониторираны за развитие на токсични ефекти, и по-специално на хематотоксичност.
- Не е известен специфичен антидот на циклофосфамид.
- Циклофосфамид и неговите метаболити могат да бъдат отстранени с диализа. Следователно е показана спешна хемодиализа при лечение на всяко предозиране със суицидна цел или случайно предозиране или интоксикация.
- Предозирането трябва да се овладее с поддържащи мерки, включително подходящи, най-съвременни методи за лечение на всички едновременно възникнали инфекции, миелосупресия или други токсични ефекти, в случай, че се появят.

Профилактиката на цистит с месна може да помогне за предотвратяване или ограничаване на уротоксичните ефекти от предозирането с циклофосфамид.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Циклофосфамид е цитостатик от групата на оксазафосфорините и химично се отнася към азотния иприт. Циклофосфамид е с доказан цитостатичен ефект при много видове тумори. Той е неактивен *in vitro* и се активира от микрозомните ензими на черния дроб до 4-хидроксициклофосфамид, който е в равновесие с тавтомера алдофосфамид. Цитотоксичното действие на циклофосфамид се основава на взаимодействието между неговите алкилиращи метаболити и ДНК. Активните метаболити на циклофосфамид са алкилиращи агенти, от които се осъществява трансфер на алкилни групи към ДНК по време на процеса на клетъчното деление, като по този начин се възпрепятства нормалния синтез на ДНК. Това алкилиране води до прекъсване и свързване на ДНК-веригите и ДНК.



белтъчните кръстосани връзки. В клетъчния цикъл, преминаването във фаза G₂ са забавя. Цитотоксичният ефект е неспецифичен за тази фаза, но е специфичен за клетъчния цикъл. Не може да се изключи кръстосана резистентност, особено към структурно близки цитостатици, като ифосфамид, както и към други алкилиращи агенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Циклофосфамид се резорбира почти напълно в гастро-интестиналния тракт след перорално приложение с време на елиминационен полуживот в рамките на 4-8 часа, както за перорално, така и за интравенозно приложение. Средното време на елиминационен полуживот на циклофосфамид е 7 часа при възрастни и 4 часа при деца.

В човешкия организъм, след приложение на една единствена интравенозна инжекция маркиран циклофосфамид се наблюдава рязко спадане на плазмената концентрация на циклофосфамид и неговите метаболити в следващите 24 часа, въпреки че и след 72 часа може да персистират доловими нива.

Той е неактивен *in vitro* и се превърща в активна форма *in vivo*.

Циклофосфамид е неактивно „pro drug” вещество с активни алкилиращи метаболити, получени при метаболизъм в черния дроб, достигащи пикови нива 4-6 часа след интравенозното приложение.

Може да се предизвика повишаване на чернодробните ензими. Основното вещество се свързва слабо с плазмените протеини, но активни му метаболити са в значителна степен свързани с тях. Основното вещество след приложение широко се дистрибутира в организма и преминава кръвно-мозъчната бариера, плацентарната бариера и се открива в асцитната течност.

Циклофосфамид и неговите метаболити се елиминират главно през бъбреците.

Кръвните нива след интравенозно и перорално приложение са биоеквивалентни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

В сравнение с другите цитостатици, острата токсичност на циклофосфамид е сравнително ниска. Това е доказано при изпитвания с мишки, морски свинчета, зайци и кучета. След еднократна интравенозна инжекция, LD₅₀ при плъхове е около 160 mg/kg, при мишки и морски свинчета 400 mg/kg, при зайци 130 mg/kg и при кучета 40 mg/kg.

Хронична токсичност

Хроничното приложение на токсични дози са довели до чернодробни увреждания, манифестиращи в мастна дегенерация, последвана от некроза. Чревната лигавица не е била засегната. Прагът за хепатотоксичните ефекти при зайци е 100 mg/kg, а при кучета съответно - 10 mg/kg.

В изпитвания при животни, циклофосфамид и неговите метаболити са показали мутагенни, карциногенни и тератогенни ефекти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма

6.2 Несъвместимости

Разтвори, съдържащи бензилов алкохол, могат да намалят стабилността на циклофосфамид.

6.3 Срок на годност

Неотворен

3 години



След разтваряне за интравенозно приложение

Химичната и физична стабилност при употреба е доказана (във водни разтвори, в разтвор на натриев хлорид и глюкозни разтвори) за 48 часа при температура от 2°C-8°C.

От микробиологична гледна точка, разтворът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето за съхранение на готовия за употреба разтвор и условията на съхранение преди

употреба са отговорност на потребителя и не би трябвало да бъдат повече от 24 часа при 2°-8°C, освен ако разтварянето е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

След разтваряне в Aromatic Elixir USP за перорално приложение

При концентрация от 2 mg циклофосфамид / ml в Aromatic Elixir USP, химическата и физическата стабилност е доказана за 14 дни при 2°-8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Ендоксан не трябва да се използва след изтичане срока на годност, обозначен на опаковката.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

След получаване на разтвора (както за интравенозно, така и за перорално приложение) да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C) и да се пази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони в съответствие с DIN, направени от безцветно стъкло (флакони с 200 mg, 500 mg и 1 g) от тип III /също и от клас I с различни обеми от 20 ml, 50 ml, 75 ml.

Запушалки от сив бромбутил каучук, тип FM 157/1, на Helvoet Pharma.

Flip-off запушалки, съставени от алуминиева обкатка и PP-дискове, които не са в директен контакт с продукта.

Големини на опаковката

Флакони с 200 mg	x1 и x10
Флакони с 500 mg	x1
Флакони с 1 g	x1

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Употребата и приготвянето за приложение на Ендоксан трябва да става винаги като се вземат под внимание мерките за безопасност при работа с цитотоксични лекарствени продукти.

Ако флаконите се съхраняват над препоръчителната температура, това може да предизвика разграждане на активното вещество, което може да се установи по появата на жълта разтопена маса във флаконите. Флаконите, съдържащи разтопен продукт, не трябва да се използват.

Циклофосфамид е цитотоксичен агент. Употребата и подготовка за приложение на циклофосфамид винаги трябва да бъде в съответствие с актуалните указания за безопасна работа с цитотоксични агенти.

С лекарствения продукт не трябва да работят жени, които са бременни или които кърмят.



Трябва да се предприемат адекватни действия и предпазни мерки при изхвърлянето на отпадъци и празни флакони и медицински изделия (спринцовки, игли и др.), използвани при разтваряне и приложение.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЕКОФАРМ ГРУП АД
ул. Атанас Дуков №29, ет.3,
1407 София, България
тел: (02) 906 90 70
факс: (02) 906 90 71

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА

20020298
20020299
20020300

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 03 април 2002 г.
Дата на последно подновяване: 13 декември 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2019

