

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Endoxan 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă/injectabilă

Endoxan 500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă/injectabilă

Endoxan 1 g pulbere pentru soluție perfuzabilă/injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Endoxan 200 mg

Un flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă/injectabilă conține ciclofosamidă 200 mg sub formă de ciclofosamidă monohidrat.

Endoxan 500 mg

Un flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă/injectabilă conține ciclofosamidă 500 mg sub formă de ciclofosamidă monohidrat.

Endoxan 1 g

Un flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă/injectabilă conține ciclofosamidă 1000 mg sub formă de ciclofosamidă monohidrat.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă/injectabilă

Pulbere cristalină de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Endoxan se utilizează în polichimioterapie sau ca monoterapie:

Leucemii:

Leucemii acute sau cronice limfoide și mieloide

Limfoame maligne:

Boala Hodgkin, limfoame nonhodgkiniene, plasmocitom.

Tumori maligne solide cu sau fără metastaze:

Cancer ovarian, cancer testicular, cancer mamar, carcinom pulmonar cu celule mici, neuroblastom, sarcom Ewing.

Boli autoimune progresive:

Artrită reumatoidă, artropatie psoriazică, lupus eritematos sistemic, sclerodermie, vasculite sistemice (de exemplu, cu sindrom nefrotic), anumite tipuri de glomerulonefrite (de exemplu, cu sindrom nefrotic), miastenia gravis, anemie hemolitică autoimună, boala aglutininelor la rece.

Tratament imunosupresor în transplante de organ.

4.2 Doze și mod de administrare

Endoxan trebuie utilizat numai în cadrul unităților specializate în administrarea chimioterapiei citotoxice și numai sub supravegherea unui medic cu experiență în administrarea chimioterapiei antineoplazice (vezi pct. 6.6).

Doze

Endoxan trebuie administrat numai de medici cu experiență.

Dozele trebuie adaptate individual pentru fiecare pacient.

Dacă nu este prescris într-un alt mod, dozele recomandate sunt următoarele:

- pentru tratamentul continuu la adulți și copii: 3 - 6 mg ciclofosfamidă anhidră/kg pe zi (echivalent cu 120-240 mg ciclofosfamidă anhidră/m²)
- pentru tratamentul intermitent: 10-15 mg ciclofosfamidă anhidră/kg, echivalent cu 400-600 mg ciclofosfamidă anhidră/m²) la intervale de 2 până la 5 zile
- pentru tratamentul intermitent cu doze mari: de exemplu 20-40 mg ciclofosfamidă anhidră/kg (echivalent cu 800 până la 1600 mg ciclofosfamidă anhidră/m²) sau cu doze mai mari (de exemplu pentru pregătire anterior transplantului de măduvă osoasă) la intervale de 21-28 zile

Recomandări pentru reducerea dozelor la pacienții cu mielosupresie:

Leucocite (/μl)	Trombocite (/μl)	Doze
> 4000	> 100000	100% din doza recomandată
4000-2500	100000-50000	50% din doza recomandată
< 2500	< 50000	Doza se ajustează până la normalizarea valorilor sau până la luarea unei decizii specifice

Recomandări pentru ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică și renală:

Insuficiența hepatică sau renală severă necesită reducerea dozelor. Se recomandă o reducere cu 25% pentru o bilirubinemie de 3,1-5 mg/100 ml și de 50% pentru o rată a filtrării glomerulare sub 10 ml/minut. Ciclofosfamidă este dializabilă.

Durata tratamentului și intervalele dintre cure vor depinde de indicații, schema de tratament aplicată, starea generală a pacientului, valorile parametrilor de laborator și hemogramei.

Mod de administrare

Prepararea soluției perfuzabile/injectabile

Pentru prepararea soluției perfuzabile/injectabile, se adaugă la substanța uscată (pulberea pentru soluție perfuzabilă/injectabilă) cantitatea corespunzătoare de solvent (ser fiziologic):

Endoxan	200 mg	500 mg	1000 mg
Solvent	10 ml	25 ml	50 ml

Substanța se dizolvă rapid dacă flaconul se agită energic după adăugarea solventului. Dacă substanța nu se dizolvă imediat și complet, se recomandă să se aștepte câteva minute.

Soluția se administrează pe cale intravenoasă, preferabil în perfuzie. Pentru perfuziile de scurtă durată, soluția preparată de Endoxan se adaugă în soluție Ringer, ser fiziologic sau glucoză, până la un volum total de 500 ml.

Durata perfuziei poate varia între 30 minute și 2 ore, în funcție de volum.

Dozele recomandate mai sus se aplică în principal, în tratamentul cu ciclofosamidă ca monoterapie. În asociere cu alte citostatice cu toxicitate similară, poate fi necesară reducerea dozelor sau prelungirea intervalelor dintre cure.

Manipularea și prepararea Endoxan trebuie să fie întotdeauna în concordanță cu măsurile de siguranță utilizate pentru manipularea medicamentelor citotoxice (vezi pct.6.6).

Atenție!

Dacă soluția de ciclofosamidă este administrată necorespunzător, prin injectare paravenoasă, nu există de obicei riscul de leziuni tisulare, întrucât acestea sunt improbabile înainte ca ciclofosamida să devină bioactivă la nivel hepatic. Cu toate acestea, dacă se produce administrarea paravenoasă, perfuzia trebuie oprită imediat și substanța se aspiră pe canulă, zona se irigă cu ser fiziologic și extremitatea se imobilizează.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la ciclofosamidă (vezi pct.4.8).

Pacienți cu deteriorare severă a funcției măduvei osoase (în special la pacienții care au făcut pretratament cu medicamente citotoxice mielosupresive sau radioterapie) (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8);

Pacienți diagnosticați cu cistită și obstrucție a tractului urinar (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8);

Pacienți cu infecții active; infecțiile acute sunt contraindicate pentru folosirea ciclofosamidei deoarece sunt cunoscute efectele mielosupresive ale ciclofosamidei, care cresc riscul de infecții acute, putând deveni amenințătoare de viață și chiar letale (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8);

Sarcina și alăptarea, vezi pct. 4.6.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Tulburări hematologice și limfatice/Tulburări vasculare/Tulburări ale sistemului imunitar

La toți pacienții tratați cu Endoxan trebuie monitorizată frecvent hemograma completă.

Înainte de fiecare administrare și la intervale adecvate (la nevoie zilnic) este necesar să se verifice numărul de: leucocite (WBC), trombocite (Pt) și hemoglobina (Hb).

Controlul numărului de leucocite trebuie efectuat cu regularitate în cursul tratamentului: la intervale de 5-7 zile la începutul tratamentului și la fiecare 2 zile dacă numărul de leucocite scade sub 3000/mm³(vezi pct. 4.2).

Endoxan nu trebuie administrat la pacienții cu un număr de leucocite sub 2500/μl și/sau cu număr de trombocite sub 50 000/μl, dacă nu este absolut necesar.

În situații de febră neutropenică și/sau leucopenie trebuie administrate profilactic antibiotice și/sau antimicotice.

La pacienții cu insuficiență renală sau care au efectuat anterior chimioterapie și/sau radioterapie, este de așteptat să apară mielosupresie severă.

Se impune verificarea periodică a prezenței eritrocitelor în sedimentul urinar.

Tulburări ale sistemului imunitar

Este necesară supravegherea atentă a pacienților cu imunitate scăzută (de exemplu, în caz de diabet zaharat, tulburări cronice hepatice sau renale). Au fost raportate infecții severe și uneori fatale, sepsis și șoc septic, ca urmare a imunosupresiei.

Similar oricărui citostatic, terapia cu Endoxan trebuie utilizată cu atenție la pacienții debilitați sau vârstnici și la cei tratați anterior prin radioterapie.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Înainte de începerea tratamentului, trebuie exclusă sau corectată orice obstrucție a tractului urinar, cistită, infecție, dezechilibru electrolitic. Hidratarea adecvată poate reduce marcant frecvența sau severitatea toxicității de vezica urinară. Este important ca pacienții să urineze la intervale regulate.

De asemenea, tratamentul cu UROMITEXAN (DCI: mesna) poate fi utilizat concomitent cu Endoxan pentru a reduce efectele toxice asupra vezicii urinare. Dacă se utilizează mesna (Uromitexan) pentru reducerea toxicității uroteliale trebuie evitată golirea frecventă a vezicii urinare.

Dacă în timpul tratamentului cu Endoxan apare o cistită cu hematurie microscopică sau macroscopică, terapia cu Endoxan trebuie întreruptă până la normalizare.

Pacienții care suferă deja de insuficiență renală și cei cu infecții ale tractului urinar trebuie ținuti atent sub observație (vezi de asemenea pct. 4.2).

Tulburări cardiace

Există dovezi că efectul cardiotoxic al Endoxan poate fi crescut la pacienții tratați anterior prin radioterapie în zona cardiacă și/sau în cazul utilizării concomitente cu antraciclina sau pentostatin. În acest context, pacienților cu antecedente de boală cardiacă li se recomandă precauții speciale și un control regulat al electroliților.

Tulburări respiratorii

Toxicitatea pulmonară acută a fost raportată după administrarea unei singure doze de ciclofosamidă.

Tulburări gastro-intestinale

Trebuie administrate profilactic antiemetice, pentru a reduce severitatea stărilor de greață și a vărsăturilor.

Alcoolul poate accentua stările de greață și vărsăturile induse de Endoxan; prin urmare, consumul de băuturi alcoolice trebuie evitat în timpul tratamentului cu Endoxan.

Pentru a reduce apariția stomatitelor trebuie acordată o atenție deosebită igienei orale.

Tulburări hepatobiliare

Administrarea la pacienți cu afecțiuni hepatice, necesită evaluarea stării de sănătate în mod individual înainte ca tratamentul să fie inițiat. Se recomandă monitorizarea atentă a acestor pacienți (vezi de asemenea pct. 4.2). Abuzul de alcool favorizează dezvoltarea disfuncțiilor hepatice.

Tulburări ale aparatului genital și sânului/ Afecțiuni congenitale familiale și genetice

Endoxan are potențial mutagenic și efect genotoxic. Tratamentul cu Endoxan poate produce anomalii ale genotipului, atât la bărbați, cât și la femei. De aceea, în timpul tratamentului cu Endoxan și timp de 6 luni de la întreruperea acestuia, femeile nu trebuie să rămână gravide, iar bărbații nu trebuie să conceapă copii. În această perioadă de timp, pacienții (bărbați și femei) activi sexual trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție.

Tratamentul aplicat bărbaților poate crește riscul infertilității ireversibile: aceștia trebuie informați în legătură cu posibilitatea conservării spermei, înainte începerii tratamentului.

Investigații diagnostice

La pacienții cu diabet zaharat trebuie verificat periodic nivelul glicemiei pentru a ajusta din timp tratamentul antidiabetic (vezi de asemenea pct. 4.5).

Afecțiuni ale pielii și anexelor pielii

Alopecie

Alopecia a fost raportată mai frecvent la utilizarea dozelor crescute. Alopecia poate progresa spre calviție.

Este de așteptat ca părul să crească la loc după tratament sau chiar în timpul tratamentului, însă poate fi diferit ca textură sau culoare.

Ciclofosfamida poate afecta procesul de vindecare a rănilor.

Administrare paravenoasă

Efectul citostatic al ciclofosfamidei apare după activarea acesteia, care are loc în principal în ficat. De aceea, riscul apariției leziunilor ca urmare a administrării paravenoase accidentale este mic.

În cazul administrării paravenoase accidentale a ciclofosfamidei, perfuzia trebuie oprită imediat, soluția extravazată trebuie aspirată cu canula și trebuie luate alte măsuri adecvate.

Tulburări metabolice

Utilizarea la pacienți cu adrenalectomie

Pacienții cu insuficiență a glandelor suprarenale pot necesita o doză mai mare de substituție a corticoizilor atunci când sunt expuși la toxicitate indusă de citostatice, inclusiv ciclofosamidă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă sau ulterioară a altor substanțe sau tratamente ce pot crește probabilitatea sau severitatea reacțiilor adverse (prin interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice) impune o evaluare individuală atentă a beneficiului așteptat și a riscurilor.

Pacienții tratați cu asemenea asocieri trebuie monitorizați îndeaproape în vederea semnelor de toxicitate, pentru a permite intervenția din timp. Pacienții tratați cu ciclofosamidă și agenți care reduc nivelul său de activare trebuie monitorizați pentru o potențială diminuare a eficacității și necesitatea ajustării dozelor.

Efectul hipoglicemiant al sulfonilureelor poate fi accentuat, precum și efectul mielosupresor atunci când se administrează concomitent alopurinol sau hidroclorotiazidă.

Tratamentul anterior sau concomitent cu fenobarbital, fenitoină, carbamazepină, benzodiazepine, rifampicină, corticosteroizi sau cloralhidrat implică posibilitatea efectului inductor la nivelul enzimelor microzomale hepatice.

Antibioticele fluorochinolone (cum ar fi: ciprofloxacină) administrate înainte de tratamentul cu Endoxan (mai ales în cazul pregătirii dinaintea transplantului de măduvă osoasă) pot reduce eficacitatea ciclofosfamidei și astfel recidivarea bolii de bază.

Deoarece ciclofosfamidă are efecte imunosupresive, este de așteptat ca pacientul să dovedească un răspuns diminuat la orice vaccinare; administrarea de vaccinuri cu virusuri vii poate fi însoțită de infecția indusă de vaccin.

Dacă se utilizează concomitent miorelaxante depolarizante (de exemplu, succinilcolină halogenat), poate apare apnee prelungită, datorită reducerii concentrației pseudocolinesterazei.

Administrarea concomitentă de cloramfenicol determină prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică al ciclofosfamidei și metabolizarea lentă a acesteia.

Tratamentul cu antracicline, pentostatina sau trastuzumab poate crește potențialul cardiotoxic al ciclofosfamidei.

De asemenea, intensificarea efectului cardiotoxic poate apărea și după radioterapia regiunii cardiace.

Administrarea concomitentă de indometacin trebuie efectuată cu mare grijă deoarece a fost raportat un caz de intoxicație acută cu apă.

Deoarece în grapefruit se găsește un compus care poate inhiba activarea ciclofosfamidei și, prin urmare, eficacitatea sa, pacientul nu trebuie să consume grapefruit sau să bea suc de grapefruit în perioada tratamentului cu Endoxan.

La animale cu tumori, s-a observat o activitate antitumorală redusă la administrarea concomitentă a etanolului (alcoolului) și a dozelor scăzute de ciclofosamidă.

Raportări izolate au sugerat un risc mai mare de toxicitate pulmonară (pneumonii, fibroze alvolare) în cazul pacienților aflați sub tratament citotoxic cu ciclofosamidă și G-CSF (factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite) sau GM-CSF (factorul de stimulare a coloniilor formatoare de granulocite și macrofage).

După administrarea ciclofosfamidei urmată de azathioprină, în cazul a trei pacienți, s-a observat o posibilă interacțiune cu azathioprina manifestată prin necroze hepatice. Antifungicele azolice (fluconazolul, itraconazolul) sunt cunoscute ca fiind inhibitori ai enzimelor citocromului P450 implicate în metabolizarea ciclofosfamidei.

Pacienții care primesc doze mari de ciclofosamidă în mai puțin de 24 de ore după tratamentul cu doze mari de busulfan pot avea un clearance mai scăzut și un timp de înjumătățire mai lung al ciclofosfamidei. Acest lucru poate duce la incidența crescută a bolii obstructive venoase și a mucozitelor.

Concentrația plasmatică a ciclosporinei a fost mai mică la pacienții cărora li s-a administrat o combinație de ciclofosamidă și ciclosporină decât la pacienții care fost tratați numai cu ciclosporină. Interacțiunea poate conduce la creșterea incidenței rejetului de grefă în cazul transplantului.

Administrarea dozelor mari de ciclofosamidă și citarabină în aceeași zi, într-un interval foarte scurt, potențează cardiotoxicitatea prin cumulara cardiotoxicității fiecărei substanțe active în parte.

Interacțiunile farmacocinetice dintre ondansetron și ciclofosamidă (în doze mari) au dus la scăderea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) pentru ciclofosamidă.

S-a raportat o inhibare intensă a bioactivării ciclofosfamidei de către thiotepa atunci când aceasta a fost administrată în doze terapeutice mari cu o oră înainte de ciclofosfamidă. Schema de administrare și succesiunea acestor două medicamente poate fi de importanță critică.

Alte substanțe care întârzie activarea ciclofosfamidei includ: apreptant, bupropion, cloramfenicol, prasugrel, sulfonamide.

Poate avea loc o creștere a concentrațiilor metabolitelor citotoxice în cazul utilizării de cimetidină, disulfiram, gliceraldehidă, inhibitori de proteaze (pot crește concentrația metabolitelor citotoxice).

La pacienții care utilizează ciclofosfamidă, doxorubicină și etopozid (CDE), terapiile bazate pe inhibitori de proteaze au fost asociate cu o incidență mai mare a infecțiilor și neutropeniei, comparativ cu terapiile cu inhibitori non-nucleozidici de revers-transcriptază.

Utilizarea concomitentă sau ulterioară a ciclofosfamidei cu alte medicamente similar citotoxice poate determina efecte toxice combinate (accentuate).

Hematotoxicitatea accentuată și/sau imunosupresia pot reprezenta un efect combinat al ciclofosfamidei cu: inhibitori ai ECA (pot induce leucopenie), natalizumab, paclitaxel (hematotoxicitate crescută), diuretice tiazidice, clozapină.

Cardiotoxicitatea accentuată poate reprezenta un efect combinat al ciclofosfamidei cu antracicline, pentostatină, radioterapie la nivelul regiunii cardiace, trastuzumab. Utilizarea concomitentă a ciclofosfamidei cu amiodaronă poate induce toxicitate pulmonară accentuată.

Nefrotoxicitatea accentuată poate reprezenta un efect combinat al ciclofosfamidei cu amfotericină B.

Asocierea ciclofosfamidei cu azathioprină implică risc crescut de hepatotoxicitate (necroză hepatică), iar cu inhibitori de proteaze o incidență crescută de mucozită.

Alte interacții

La animalele purtătoare de tumori a fost observată o activitate antitumorală redusă în timpul consumului de etanol (alcool) concomitent cu administrarea orală de ciclofosfamidă în doze mici.

La unii pacienți, alcoolul poate exacerba vărsăturile și starea de greață induse de ciclofosfamidă.

La un pacient tratat cu ciclofosfamidă și metronidazol a fost raportată encefalopatie acută. Relația cauzală nu este clară. În cadrul studiilor la animale, asocierea de ciclofosfamidă și metronidazol a fost corelată cu o toxicitate crescută a ciclofosfamidei.

Utilizarea tamoxifenului în asociere cu chimioterapii poate crește riscul de complicații tromboembolice.

Interacțiuni care afectează farmacocinetica și/sau activitatea altor medicamente

Metabolizarea ciclofosfamidei de către izoenzima CYP2B6 poate inhiba metabolizarea bupropionului.

La pacienții care utilizează warfarină împreună cu ciclofosfamidă a fost raportată atât potențarea, cât și diminuarea efectului warfarinei.

S-a observat că terapiile citotoxice diminuează absorbția intestinală a digoxinei și a comprimatelor de β-acetildigoxină.

Este de așteptat ca efectele imunosupresoare ale ciclofosfamidei să diminueze răspunsul la vaccinări.

Utilizarea vaccinurilor vii poate duce la infecții induse de vaccinuri.

S-a observat că terapiile citotoxice diminuează absorbția intestinală a verapamilului administrat pe cale orală.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Ciclofosfamida este contraindicată în sarcină (vezi pct. 4.3).

Ciclofosfamida trece bariera placentară. Tratamentul cu ciclofosfamidă are efect genotoxic și poate produce leziuni fetale atunci când este administrat femeilor gravide. Este recomandat ca, atât femeile cât și bărbații, să aștepte cel puțin 6 -12 luni de la întreruperea tratamentului cu ciclofosfamidă până la conceperea unui copil.

La copiii a căror mame au fost tratate cu ciclofosfamidă în timpul primului trimestru de sarcină, s-au observat malformații. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de copii fără malformații, ale căror mame au fost expuse la ciclofosfamidă în primul trimestru.

Expunerea *in utero* la ciclofosfamidă poate cauza avort, întârziere în dezvoltarea fetală și efecte fetotoxice manifestate la nou-născut, inclusiv leucopenie, anemie, pancitopenie, hipoplazie medulară severă și gastroenterită.

Datele provenite din studiile la animale sugerează că riscul crescut de pierdere a sarcinii și malformațiile pot persista după întreruperea tratamentului cu ciclofosfamidă, atâta timp cât persistă ovocitele expuse la ciclofosfamidă în timpul maturării.

Dacă ciclofosfamidă este utilizată în timpul sarcinii, sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament, pacienta trebuie informată în legătură cu pericolul asupra fătului.

Alăptare

Ciclofosfamidă se excretă în laptele uman. La copiii alăptați de femei tratate cu ciclofosfamidă au fost raportate neutropenie, trombocitopenie, concentrații scăzute ale hemoglobinei și diaree. Femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu ciclofosfamidă.

Fertilitate

Ciclofosfamidă interferează cu ovogeneza și spermatogeneza. Poate cauza sterilitate la ambele sexe. Instalarea sterilității pare a fi dependentă de doza de ciclofosfamidă, de durata tratamentului și de statusul funcției gonadelor la momentul tratamentului.

- **Paciente de sex feminin**

Amenoreea temporară sau permanentă, asociată cu o scădere a secreției de estrogen și o creștere a secreției de gonadotropine, apare la o proporție semnificativă din femeile tratate cu ciclofosfamidă.

În mod special în cazul femeilor mai în vârstă, amenoreea poate fi permanentă.

Oligomenoreea a fost de asemenea raportată ca fiind asociată utilizării ciclofosfamidei.

În general, fetele tratate cu ciclofosfamidă în timpul prepubertății dezvoltă caractere sexuale secundare în mod normal și au menstruate regulate. Fetele tratate cu ciclofosfamidă, care și-au menținut funcția ovariană după încetarea tratamentului, au un risc crescut de menopauză prematură (încetarea menstruelor înaintea vârstei de 40 de ani).

- **Pacienți de sex masculin**

Bărbații tratați cu ciclofosfamidă pot prezenta oligospermie sau azospermie, asociate în mod normal cu hipersecreție de gonadotropine și secreție normală de testosteron. La acești pacienți, potența sexuală și libidoul nu sunt afectate în general.

Băieții tratați cu ciclofosfamidă în timpul prepubertății pot dezvolta caractere sexuale secundare în mod normal, însă pot avea oligospermie sau azospermie.

Poate apărea un anumit grad de atrofie testiculară.

Azospermia indusă de ciclofosfamidă este reversibilă la unii pacienți, deși această reversie poate avea loc la mai mulți ani de la încetarea terapiei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții aflați sub tratament cu ciclofosfamidă pot manifesta reacții adverse (inclusiv amețeli, vedere în ceață, tulburări vizuale) care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Decizia de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje trebuie luată după caz.

4.8 Reacții adverse

Frecvența reacțiilor adverse se bazează pe următoarea clasificare: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), Frecvente ($\geq 1/100 - < 1/10$), Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000 - < 1/100$), Rare ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), Foarte rare ($< 1/10000$), Cu frecvență necunoscută (reacții adverse raportate în cadrul experienței de după punerea pe piață).

Clasificarea pe aparate, sisteme organe	Foarte frecvente $\geq 1/10$	Frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/10$	Mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/100$	Rare $\geq 1/10\,000$ și $< 1/1000$	Foarte rare $> 1/10\,000$, cu frecvență necunoscută
Infecții și		Infecții	Pneumonie		Șoc septic

infestări			Septicemie		
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)				Tumori secundare Cancer de vezică urinară Sindrom mielodisplastic Cancer de tract urinar Leucemie acută	Sindrom de liză tumorală
Tulburări hematologice și limfatice	Mielosupresie Leucopenie Neutropenie	Febră neutropenică	Trombocitopenie Anemie		Sindrom hemolitic – uremic Coagulare diseminată intravasculară Limfopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Imunosupresie		Reacții de tip anafilactoid Reacții de hipersensibilitate		Șoc anafilactic
Tulburări endocrine			Disfuncții ovulatorii Nivele scăzute de hormoni sexuali feminini	Tulburare ovulatorie ireversibilă	Sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)
Tulburări metabolice și de nutriție			Anorexie	Deshidratare	Retenție de apă Hiponatremie Modificări ale glicemiei (creșteri sau scăderi)
Tulburări psihice					Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos				Senzație de amețeală	Convulsii Parestezie Afectarea gustului Encefalopatie hepatică Neurotoxicitate
Tulburări oculare				Încețoșarea vederii	Afectarea vederii Conjunctivite și edem al ochiului asociat cu hipersensibilitate Hiperlacrimație
Tulburări cardiace			Cardiomiopatie Insuficiență cardiacă Tahicardie	Aritmie Aritmie ventriculară Aritmie supraventriculară	Fibrilație atrială Fibrilație ventriculară Angină pectorală Infarct

					miocardic Stop cardiac Miocardite Pericardite Efuziune pericardică Șoc cardiogenic
Tulburări vasculare			Înroșirea pielii	Hemoragii	Tromboembolis m Modificări ale tensiunii arteriale Embolism pulmonar Tromboză venoasă Vasculită Ischemie periferică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale					Bronhospasm Dispnee Tuse Pneumonie interstițială Pneumonii Fibroze pulmonare interstițiale cronice Edem pulmonar toxic Efuziune pleurală Insuficiență respiratorie Sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) Afecțiuni pulmonare nespecifice Hipoxie Hipertensiune pulmonară Boală veno- ocluzivă pulmonară Tuse Congestie nazală Rinoree Durere orofaringiană
Tulburări gastro- intestinale	Greață Vărsături			Diaree Stomatite Constipație	Ascită Ulcerații Colite

				Durere abdominală	hemoragice Pancreatite acute Hemoragie gastrointestinală Colită Enterită Tiflită Inflamația glandelor parotide
Tulburări hepatobiliare				Afecțiuni ale funcției ficatului Hepatite	Boala veno-ocluzivă a ficatului Hepatomegalie Icter Activarea virusului hepatitic Colestază Ascită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie		Calviție	Erupție cutanată Dermatite Inflamații cutanate	Sindromul Stevens - Johnson Necroliză epidermică toxică Reacții cutanate severe Decolorarea palmelor, unghiilor, tălpilor Prurit inflamator Eritem în zona iradiată Eritrodizestezie palmo-plantară Dermatită post-iradiere Eritem Urticarie vezicule edem facial Hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv					Rabdomioliză Spasme musculare Sclerodermie Mialgie Artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cistite Hematurie microscopică	Cistite hemoragice Hematurie macroscopică			Hemoragie suburetrală Edem al peretelui vezical Inflamație interstițială,

					fibroză și scleroză vezicală Insuficiență renală Afecțiune renală Creșterea creatininemiei Necroză tubulară Nefropatie toxică Uretrită hemoragică Cistită ulcerativă Contractură vezicală Diabet insipid nefrogen Celule epiteliale vezicale atipice Concentrații serice crescute ale azot uric
Condiții în legătură cu sarcina, perioada puerperală și perinatală					Travalu prematur
Tulburări ale aparatului genital și sânelui			Afecțiuni ale spermatogenezei Disfuncții ovulatorii Amenoree Nivele scăzute ale hormonilor sexuali feminini	Azoospermie persistentă Oligospermie persistentă	Infertilitate Insuficiență ovariană Oligomenoree Atrofie testiculară Nivele crescute ale gonadotropinelor
Afecțiuni congenitale, familiale și genetice					Moarte intrauterină Malformații fetale Întârziere în dezvoltarea fetală Toxicitate fetală (inclusiv mielosupresie/g astroenterită)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Sindrom pseudogripal Astenie Oboseală Slăbiciune		Dureri toracice	Cefalee Artralгии Reacții locale și la nivelul locului de

		Disconfort general Mucozite			administrare, de exemplu, flebite Insuficiență multiplă de organ Edem Sindrom pseudogripal Deteriorare fizică generală
Investigații diagnostice			Modificări ale EKG Valori scăzute ale fracției de ejeție a ventriculului stâng Valori crescute ale LDH Valori crescute ale proteinei C-reactive	Creșteri ale valorilor enzimelor hepatice: ASAT ALAT GGT Fosfataza alcalină Creșteri ale valorilor bilirubinei	Creștere ponderală Scăderi ale tensiunii arteriale Creșteri ale valorilor creatininei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile de utilizare					Dermatite recurente de iradiere

Infecții și infestări/Tulburări generale/Investigații diagnostice

Frecvent, leziunile severe de la nivelul măduvei osoase pot conduce la febră neutropenică și infecții secundare, cum ar fi pneumonie cu tendință spre septicemie (infecții care pun în pericol viața), rareori cu rezultat letal. Reacțiile infecțioase sunt indicate de valori crescute ale proteinei C reactive, febră, etc. Se poate produce reactivarea infecțiilor latente. Reactivarea a fost raportată în cazul infecțiilor cu diferite bacterii, virusuri, protozoare și paraziți.

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

La fel ca orice tratament citotoxic, terapia cu Endoxan are rareori drept consecință riscul apariției de tumori secundare și a precursorilor acestora, ca sechele tardive. Riscul de a dezvolta cancer de tract urinar și modificări mielodisplazice cu potențial evolutiv către leucemie este crescut. Alte neoplazii raportate la utilizarea ciclofosfamidei sunt limfomul, neoplasmul tiroidian și sarcoamele. În unele cazuri, tumorile secundare au apărut la mai mulți ani după tratamentul cu ciclofosamidă.

Studiile la animale au arătat că riscul cancerului vezical poate fi redus semnificativ prin administrarea corespunzătoare de UROMITEXAN (DCI: mesna).

S-a raportat foarte rar sindromul lizei tumorale provenite din răspunsul rapid al tumorilor mari sensibile la chimioterapie.

Neoplaziile au fost de asemenea raportate după expunerea *in utero* la ciclofosamidă.

Tulburări hematologice și limfatice/Tulburări vasculare/Tulburări ale sistemului imunitar

În funcție de doza administrată, poate să apară foarte frecvent mielosupresie de diverse grade, însoțită de leucopenie, neutropenie, trombocitopenie asociată cu un risc foarte crescut de evenimente hemoragice și anemie.

Valoarea minimă a leucocitelor și trombocitelor este atinsă de obicei în săptămânile 1 și 2 de tratament. Măduva osoasă se reface relativ repede și analizele hematologice revin în parametrii normali de regulă în aproximativ 20 de zile.

Anemia se dezvoltă, de obicei, numai după mai multe cicluri de tratament. O mielosupresie mai severă este de așteptat la pacienții pretratați cu chimioterapie și/sau radioterapie și la cei cu afectare renală.

Acțiunea imunosupresivă, utilă pentru indicațiile terapeutice specifice (vezi pct. 4.1) poate duce la complicații asociate cu stări de imunodepresie, ca de exemplu apariția infecțiilor (inclusiv reactivarea sau agravarea unor infecții preexistente).

Există o incidență mică a unor complicații cum ar fi: tromboembolie și ischemie periferică, coagulare intravasculară diseminată (CID), sau sindrom uremic hemolitic (SUH) care pot fi de asemenea induse de boala de bază, dar pot să apară cu o frecvență crescută în cursul chimioterapiei cu Endoxan.

Tulburări gastro-intestinale

Reacțiile adverse gastro-intestinale, cum sunt greața și vărsăturile, sunt reacții adverse foarte frecvente dependente de doză. Formele moderate sau severe apar la aproximativ 50% din pacienți. Diareea, constipația, inflamațiile mucoaselor (mucozite), variind de la stomatită la ulceratii, apar rareori. Au existat raportări foarte rare privind cazuri de hemoragie gastro-intestinală și colită hemoragică.

În cazuri rare, poate să apară deshidratarea cauzată de vărsături și diaree.

Foarte rar pot apărea pancreatite severe.

S-au raportat, în cazuri rare, dureri abdominale asociate cu afecțiuni gastro-intestinale.

Tulburări ale sistemului nervos

Rareori, sunt descrise atacuri de amețală. S-au raportat efecte adverse neurotoxice cum ar fi: parestezie, neuropatie periferică, polineuropatie, dar și dureri neuropatice sau afectarea gustului, convulsii.

Tulburări oculare

S-a raportat rar vedere încețoșată tranzitor și, foarte rar, afectarea vederii.

Tulburări renale și ale căilor urinare/ Investigații diagnostice

Vezica urinară:

După excreția în urină, metabolizii ciclofosfamidei determină modificări la nivelul tractului urinar și, în mod special, la nivelul vezicii urinare. Cistita hemoragică, hematuria microscopică și macroscopică sunt cele mai frecvente complicații dependente de doză ale tratamentului cu Endoxan, impunând întreruperea tratamentului. Cistita apare foarte frecvent și în general este inițial abacteriană, putând urma colonizarea bacteriană secundară. Au fost raportate cazuri foarte rare de cistită hemoragică cu sfârșit letal. De asemenea, au fost observate foarte rar edemul peretelui vezical, hemoragii suburetrale, inflamație interstițială cu fibroză la nivelul peretelui vezical și potențial de apariție a sclerozei. Pot apărea de asemenea ulceratii/necroză a vezicii urinare, fibroză/contractură și neoplazii secundare. Poate fi necesară cistectomia.

Rinichi:

Afecțiunile renale sunt reacții adverse foarte rare.

Insuficiența renală acută sau cronică, nefropatia toxică, disfuncții renale tubulare pot să apară în special la pacienții cu un istoric al funcției renale reduse. În cazuri foarte rare, aceasta poate progresa spre insuficiență renală. Toate aceste efecte adverse presupun o scădere a valorilor creatininei sau a azotului ureic sanguin (BUN), îndeosebi după administrarea dozelor mari de Endoxan.

Tulburări hepatobiliare/Investigații diagnostice

Tulburările funcției hepatice și hepatita au fost rareori raportate, fiind reflectate de o creștere a valorilor testelor funcției hepatice și a enzimelor hepatice (ALAT, ASAT, GGT, fosfataza alcalină și bilirubina).

În contextul bilirubinei crescute cu colestază, cazurile de icter au fost raportate foarte rar.

S-a raportat mai puțin frecvent creșterea neobișnuită a valorilor lactat dehidrogenazei plasmatice (LDH) datorită afectării funcției hepatice cauzată de chimioterapice, inclusiv de Endoxan. Totuși, acestea pot rezulta și din degradarea celulelor în tumorile maligne. Prin urmare, nu poate fi clar atribuită tratamentului cu Endoxan.

Boala veno-ocluzivă (BVO) este observată la aproximativ 15 până la 50% dintre pacienții tratați cu doze mari de Endoxan în asociere cu busulfan sau iradiere corporală totală în timpul transplantului alogen de măduvă osoasă. Pe de altă parte, boala veno-ocluzivă este numai, rareori observată la pacienții cu anemie aplastică tratați cu doze mari de Endoxan în monoterapie. Sindromul apare tipic la 1-3 săptămâni post-transplant și este caracterizat prin creștere ponderală bruscă, hepatomegalie, ascită, hiperbilirubinemie și hipertensiune portală. De asemenea, se poate dezvolta foarte rar encefalopatia hepatică.

Factorii de risc cunoscuți, care predispun un pacient la dezvoltarea bolii veno-ocluzive, sunt tulburările preexistente ale funcției hepatice, iradiere anterioară a abdomenului, tratamentul cu medicamente

hepatotoxice concomitent cu doze mari de chimioterapice, în special când busulfanul este un element al terapiei de condiționare.

În situații rare, s-a raportat activarea virusului hepatitic preexistent.

Tulburări cardiace

Cardiotoxicitatea indusă de Endoxan se manifestă printr-o varietate de efecte cardiace de la modificări minore la nivelul tensiunii arteriale, modificări de EKG și aritmii până la cardiomiopatii secundare cu scăderea fracției de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS) și insuficiență cardiacă, rareori cu rezultat fatal.

Simptomele clinice ale cardiotoxicității Endoxanului se manifestă prin: dureri toracice și crize de angină pectorală. S-au raportat, în cazuri rare, aritmii ventriculare și supraventriculare. În timpul terapiei cu Endoxan, pot să apară fibrilații atriale sau ventriculare și stop cardiac.

Rareori au fost raportate: miocardite, pericardite și infarct miocardic.

Efectul cardiotoxic este intensificat după administrarea unor doze mari de Endoxan (120-240 mg/kg corp) și/sau de combinația cu alte medicamente cardiotoxice, cum ar fi antraciclinele sau pentostatinul.

Mai mult, există dovezi că efectul cardiotoxic poate fi crescut la pacienții pretratați prin radioterapie în regiunea cardiacă sau la pacienții vârstnici.

Tulburări ale sistemului imunitar/ Tulburări vasculare (Reacții de hipersensibilitate)

Mai puțin frecvent pot apărea reacții de hipersensibilitate, însoțite rareori de erupție cutanată; de asemenea pot să apară febră (foarte frecvent), senzație de răceală (frecvent), tahicardie (mai puțin frecvent), brohospasm, dispnee, edem, bufeuri de căldură și scăderi ale tensiunii arteriale (foarte rar).

Simptome similare conjunctivitei și edeme ale ochiului asociate cu reacții de hipersensibilitate pot să apară foarte rar.

În cazuri foarte rare, reacțiile anafilactice pot duce la șoc anafilactic.

Au fost raportate posibile reacții de sensibilitate încrucișată la alți agenți alchilanți.

Date privind efectele imunosupresive ale Endoxanului se găsesc în secțiunea legată de tulburări hematologice și limfatice.

Tulburări endocrine/Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte rar s-a observat SIADH (sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic/sindromul Schwartz-Bartter) cu hiponatremie, retenție hidrică și simptomele asociate (stare de confuzie, crampe).

Mai puțin frecvent, s-au observat tulburări ovulatorii (vezi de asemenea tulburări ale aparatului genital).

Au fost raportate: mai puțin frecvent anorexie, rareori deshidratare, foarte rar retenție hidrică și hiponatremie.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Tratamentul cu Endoxan poate induce în cazuri rare slăbiciune musculară și poate fi, de asemenea, un factor favorizant în dezvoltarea rabdomiolizei.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Un efect foarte frecvent este alopecia putându-se ajunge chiar la calviție. În general, fenomenul este reversibil după întreruperea tratamentului cu Endoxan.

De asemenea, au fost raportate foarte rar cazuri de decolorare cutanată (depigmentare) a palmelor, unghiilor și tălpilor.

Rareori, pot să apară dermatite sub formă de inflamații ale tegumentelor și mucoaselor.

Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții tegumentare severe, de exemplu: sindromul Stevens-Johnson, necroză epidermoidă toxică și sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară.

După radioterapie urmată de tratament cu Endoxan s-au raportat foarte rar: reacții inflamatorii pruriginoase, eritem în zona iradiată (dermatite recurente de iradiere).

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

De obicei, simptomele afecțiunilor respiratorii sunt manifestate prin: hipoxie, bronhospasm, dispnee sau tuse. Foarte rar, pot să apară pneumonia sau pneumonie interstițială cu evoluție spre fibroză pulmonară interstițială cronică.

Un debut tardiv al fibrozelor pulmonare poate fi ireversibil și poate avea un rezultat fatal. Foarte rar, poate să apară boala pulmonară veno-ocluzivă, uneori ca o complicație a fibrozelor pulmonare.

Au fost raportate cazuri foarte rare de edem pulmonar toxic, hipertensiune pulmonară, embolism pulmonar, efuziune pleurală.

Există raportări foarte rare de sindrom de detresă respiratorie și insuficiență respiratorie cu rezultat letal în terapia cu Endoxan.

Deși incidența toxicității pulmonare asociată ciclofosfamidei este mică, prognosticul pentru pacienții afectați este slab. Debutul întârziat al pneumoniei (după mai mult de 6 luni de la inițierea tratamentului cu ciclofosfamidă) pare a fi asociat cu o mortalitate deosebit de mare. Pneumonita poate apărea chiar la mai mulți ani după tratamentul cu ciclofosfamidă.

Tulburări ale aparatului genital/Tulburări endocrine

Datorită mecanismului său de acțiune ca agent alchilant, ciclofosfamida produce mai puțin frecvent afectarea spermatogenezei (rareori ireversibilă), ducând rareori la azoospermie sau oligospermie persistentă.

Au fost observate mai puțin frecvent tulburările de ovulație, care sunt rareori ireversibile. Au fost raportate mai puțin frecvent amenoree și nivele scăzute ale hormonilor sexuali feminini.

Datele experimentale obținute la animale demonstrează că expunerea ovocitelor la ciclofosfamidă în timpul dezvoltării foliculare poate determina o rată scăzută a implantărilor și a sarcinilor viabile și un risc crescut de malformații. Acest efect trebuie avut în vedere în cazul intenției de fertilizare sau în cazul sarcinii apărute după terapia cu ciclofosfamidă. Durata exactă a dezvoltării foliculare la om nu este cunoscută, însă poate fi mai mare de 12 luni. Femeile și bărbații activi din punct de vedere sexual trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în acest interval.

Tulburări generale

În timpul tratamentului cu Endoxan, apare foarte frecvent febră în contextul neutropeniei și asociată cu infecții sau în contextul reacțiilor de hipersensibilitate. Foarte rar, s-a observat febră din cauze necunoscute.

Stări astenice de oboseală, slăbiciune, senzație de disconfort general etc. sunt complicații frecvente care apar la pacienții bolnavi de cancer. Asemenea tratamentului cu alte citostatice, Endoxan poate intensifica aceste simptome.

În cazuri foarte rare, s-au raportat afecțiuni dureroase, de exemplu: cefalee, artralgie.

Rareori, efectele adverse implică mai mult decât un sistem de organe (de exemplu: sindromul de deprimare respiratorie acută, insuficiență cardiacă și șoc septic) care poate duce la insuficiența multiplă de organe cu rezultat letal.

În situații foarte rare, poate surveni decesul datorită reacțiilor adverse (vezi Clasificarea pe aparate, sisteme, organe).

Totuși, progresia bolii maligne de bază poate ea însăși să fie cauza decesului sau poate contribui la deces.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Deoarece nu există niciun antidot specific pentru ciclofosfamidă, se recomandă prudență maximă la fiecare utilizare. Ciclofosfamida este dializabilă. De aceea, hemodializa rapidă este indicată în tratamentul oricărei intoxicații sau supradozaj accidental sau cu intenție de suicid. A fost calculat un clearance de dializă de 78

ml/min, pe baza concentrației ciclofosfamidei nemetabolizate din dializat (clearance-ul renal normal este de aproximativ 5-11 ml/min).

Un al doilea grup de studiu a raportat o valoare de 194 ml/min. După 6 ore de dializă, 72% din doza de ciclofosfamidă administrată a fost regăsită în dializat. În caz de supradozaj, dintre diferitele reacții adverse este de așteptat mielosupresia, în special cu leucopenie. Severitatea și durata mielosupresiei depind de mărimea supradozei. Sunt necesare controale frecvente ale hemoleucogramei și monitorizarea pacientului. Dacă apare neutropenia, trebuie administrată profilaxia antiinfecțioasă, și infecțiile trebuie tratate corespunzător cu antibiotice. Dacă se dezvoltă trombocitopenia, trebuie asigurată terapia de substituție, în funcție de necesități. Este esențială profilaxia cistitei cu mesna, pentru evitarea oricăror efecte urot toxice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, agenți alchilanti, analogi ai derivaților de azot din muștar, codul ATC: L01AA01

Ciclofosfamida este un citostatic din grupul oxazafoforinelor și este înrudită chimic cu derivații de azot din muștar. Ciclofosfamida este inactivă *in vitro* și este activată de enzimele microzomale hepatice la 4-hidroxiciclofosfamidă, care se află în echilibru cu tautomerul său, aldofosfamida. Acțiunea citotoxică a ciclofosfamidei se bazează pe interacțiunea dintre metaboliții săi alchilanți și ADN. Alchilarea duce la rupturi și formarea de legături între lanțurile de ADN și creează legături încrucișate între proteinele lanțului ADN. În ciclul celular, faza G2 este întârziată. Acțiunea citotoxică nu este specifică pentru faza ciclului celular, ci pentru întreg ciclul.

Nu poate fi exclusă rezistența încrucișată, în special cu citostatice înrudite structural, cum este ifosfamida, precum și cu alți agenți alchilanți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ciclofosfamida se absoarbe aproape complet din tractul gastro-intestinal. La om, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de ciclofosfamidă marcată cu 14-C, concentrațiile plasmatice ale ciclofosfamidei și metaboliților săi ating concentrația serică maximă în 4-6 ore de la administrare și scad profund în următoarele 24 de ore, deși pot persista concentrații plasmatice decelabile până la 72 ore.

Compusul parental se leagă în proporție mică la proteinele plasmatice, însă metaboliții activi sunt legați la proteine în proporție semnificativă. Medicamentul are o distribuție largă și trece bariera hemato-encefalică și bariera placentară, fiind detectabil în lichidul de ascită.

Ciclofosfamida este inactivă *in vitro*, fiind activată *in vivo*.

Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al ciclofosfamidei este de 7 ore la adulți și 4 ore la copii.

Ciclofosfamida și metaboliții săi se excretă în principal pe cale renală.

Concentrațiile plasmatice după administrarea unor doze pe cale orală sau i.v. sunt similare.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

În comparație cu alte citostatice, toxicitatea acută a ciclofosfamidei este relativ mică. Acest lucru a fost dovedit în experimente la șoarece, cobai, iepure și câine. După o injecție i.v. unică, LD50 la șobolan a fost de aproximativ 160 mg/kg, la șoarece și cobai de 400 mg/kg, la iepure de 130 mg/kg și la câine de 40 mg/kg.

Toxicitate cronică

Administrarea cronică de doze toxice a determinat leziuni hepatice manifestate ca degenerescență grasă urmată de necroză. Mucoasa intestinală nu a fost afectată. Pragul de hepatotoxicitate la iepure a fost de 100 mg/kg și la câine de 10 mg/kg.

În experimentele la animale, ciclofosfamida și metaboliții săi au prezentat efecte mutagene, carcinogene și teratogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu conține excipienți.

6.2 Incompatibilități

Soluțiile care conțin alcool benzilic pot reduce stabilitatea ciclofosfamidei.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Soluția injectabilă/perfuzabilă:

Stabilitatea fizică și chimică a soluției perfuzabile a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 de ore la temperaturi de 2°C până la 8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

În timpul transportului sau păstrării produsului, variațiile de temperatură pot produce lichefierea conținutului. Flacoanele care conțin pulberea lichefiată se pot diferenția ușor de cele cu conținutul intact: pulberea lichefiată apare sub forma unui lichid vâscos, incolor sau gălbui. Nu trebuie utilizate flacoanele cu un conținut lichefiat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Endoxan 200 mg

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, tip III sau I, cu capacitatea de 20 ml, închis cu un dop din cauciuc bromobutlic și sigilat cu capsă flip-off din aluminiu, prevăzută cu disc din polipropilenă, lăcuită, de culoare albastră; flaconul conține pulbere pentru soluție perfuzabilă/injectabilă.

Endoxan 500 mg

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, tip III sau I, cu capacitatea de 50 ml, închis cu un dop din cauciuc bromobutlic și sigilat cu capsă flip-off din aluminiu, prevăzută cu disc din polipropilenă, lăcuită, de culoare roșie; flaconul conține pulbere pentru soluție perfuzabilă/injectabilă.

Endoxan 1 g

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, tip III sau I, cu capacitatea de 75 ml, închis cu un dop din cauciuc bromobutlic și sigilat cu capsă flip-off din aluminiu, prevăzută cu disc din polipropilenă, lăcuită, de culoare gri; flaconul conține pulbere pentru soluție perfuzabilă/injectabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Endoxan este un medicament citotoxic și, la fel ca în cazul altor compuși cu potențial toxic, manipularea Endoxan trebuie să se facă cu precauție.

Prepararea soluțiilor injectabile a medicamentelor citotoxice și administrarea Endoxan trebuie făcută de către personal calificat de specialitate într-un spațiu special amenajat care să cunoască medicamentele utilizate și

să le utilizeze în condiții de siguranță a mediului și, în particular, a persoanelor care manipulează medicamentele.

Se recomandă utilizarea de mănuși, ochelari și îmbrăcăminte de protecție. În cazul în care soluția de Endoxan intră în contact cu pielea sau ochii, spălați imediat zona afectată cu apă din abundență și săpun. În cazul împrăștierei soluției se iau măsuri de izolare a zonei afectate, limitând împrăștierea soluției prin acoperirea cu material absorbant.

Toate obiectele folosite pentru constituire, administrare sau curățare, inclusiv mănușile, materialele absorbante trebuie colectate în saci din polietilenă pentru a fi incinerate la temperatură mare (1100°C, timp de cel puțin 1 secundă).

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BAXTER ONCOLOGY GmbH
Kantstraße 2, 33790 Halle,
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9092/2016/01

9093/2016/01

9094/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2016

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.