

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Endoxan 50 mg drajeuri

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare drajeu conține ciclofosamidă anhidră 50 mg sub formă de ciclofosamidă monohidrat 53,5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare drajeu conține lactoză monohidrat 24,6 mg, zahăr 51,11 mg, polisorbat 20-0,19 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Drajeu.

Drajeuri rotunde, biconvexe, de culoare albă, cu diametrul de 8 mm.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Endoxan se utilizează în polichimioterapie sau ca monoterapie în:

Leucemii:

Leucemii acute sau cronice limfoide și mieloide

Limfoame maligne:

Boala Hodgkin, limfoame non-hodgkiniene, 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 aglutinelor la rece.

Tratament imunosupresor în transplante de organ.

4.2 Doze și mod de administrare

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:

Adulți și copii:

În terapie continuă, se administrează 1-4 drajeuri Endoxan (50-200 mg ciclofosamidă anhidră) zilnic; dacă este necesar, se pot administra mai multe drajeuri, dar numai pentru cure terapeutice de scurtă durată.

Dozele recomandate mai sus se aplică, în principal, monoterapiei cu ciclofosamidă. În cadrul polichimioterapiei în asociere cu alte citostatice cu toxicitate similară, poate fi necesară reducerea dozelor sau prelungirea intervalelor dintre tratamente.

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.

Ciclofosfamida este dializabilă.

Endoxan trebuie administrat dimineța. În timpul administrării sau imediat după administrare, trebuie consumată o cantitate corespunzătoare de lichide. Este important ca pacienții să urineze la intervale regulate.

Durata tratamentului și intervalele dintre cure vor depinde de indicații, schema de tratament aplicată (monoterapie sau polichimioterapie), starea generală de sănătate a pacientului, valorile hemogramei și a altor rezultate de laborator.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la ciclofosamidă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;

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 ciclofosfamidei deoarece sunt cunoscute efectele mielosupresive ale ciclofosfamidei, 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 al 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).

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 vezică urinară. Este important să se asigure că pacientul practică periodic golirea vezicii urinare. 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 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 antraciline sau pentostatin. În acest context, pacienților cu antecedente de boală cardiacă li se recomandă precauții speciale și un control regulat al electroliților.

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 eficace de contracepție.

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

Excipienți:

Deoarece medicamentul conține lactoză, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Deoarece medicamentul conține zahăr pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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, benzodiazepine 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 a ciclofosfamidei și metabolizarea lentă a acesteia.

Tratamentul cu antraciline, pentostatin sau trastuzumab poate crește potențialul cardiotoxic al ciclofosfamidei. De asemenea, intensificarea efectului cardiotoxic poate apare 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 ciclofosfamidă.

Raportări izolate au sugerat un risc mai mare de toxicitate pulmonară (pneumonii, fibroze alveolare) în cazul pacienților aflați sub tratament citotoxic cu ciclofosfamidă 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 ciclofosfamidă 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 cumulare cardiotoxicității fiecărei substanțe active în parte.

Interacțiunile dintre ondansetron și ciclofosamidă (în doze mari) au dus la scăderea ariei de sub curba concentrației plasmatică 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 ciclofosamidă. Schema de administrare și succesiunea acestor două medicamente poate fi de importanță critică.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Rezultatele din studiile pe animale arată că tratamentul cu Endoxan poate avea efect genotoxic și poate cauza afectare fetală atunci când este administrat la femeile gravide.

Dacă tratamentul cu ciclofosamidă este absolut necesar în cursul primului trimestru de sarcină, se impune o consultație medicală de specialitate în vederea avortului.

După primul trimestru de sarcină, dacă terapia nu poate fi amânată, chimioterapia poate fi administrată după informarea pacientei despre riscul minor, dar posibil, de efecte teratogene și de potențialul risc pentru făt.

Deoarece ciclofosamida se elimină în laptele matern, mamele nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului. Trebuie luată în considerare expunerea fătului la Endoxan prin intermediul placentei materne.

Bărbații tratați cu Endoxan trebuie informați despre posibilitatea prelevării și conservării spermei înaintea tratamentului. După întreruperea chimioterapiei, durata perioadei de contracepție la bărbați și femei depinde de prognosticul bolii primare și de dorința părinților de a avea un copil.

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

Datorită posibilelor reacții adverse, de exemplu greață și vărsături care pot duce la insuficiențe circulatorii, medicul trebuie să decidă individual asupra capacității pacientului de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

La pacienții aflați în monoterapie cu Endoxan efectele toxice limitante ale dozei sunt mielosupresia și urotoxicitatea.

Severitatea și frecvența toxicității asupra vezicii urinare poate fi redusă semnificativ prin administrare de UROMITEXAN (INN: mesna) sau printr-o hidratare adecvată. Alte efecte adverse frecvent întâlnite sunt: alopecia, starea de greață și vărsături.

Pacienții tratați cu Endoxan pot prezenta următoarele reacții adverse dependente de doză, care sunt reversibile în majoritatea cazurilor:

Reacții adverse: Incidențe

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

Clasificarea pe aparate, sisteme organe	Foarte frecvente ≥1/ 10	Frecvente ≥1/ 100 și <1/ 10	Mai puțin frecvente ≥1/ 1000 și <1/ 100	Rare ≥1/ 10 000 și <1/ 1000	Foarte rare > 1/ 10 000, cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Mielosupresie Leucopenie Neutropenie	Febră neutropenică	Trombocitopenie Anemie		Sindrom hemolitic – uremic Coagulare diseminată intravasculară
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
Tulburări psihice					Confuzie
Tulburări ale sistemului nervos				Senzație de amețală	Convulsii Parestezie Afectarea gustului Encefalopatie hepatică
Tulburări oculare				Încețoșarea vederii	Afectarea vederii Conjunctivite și edem al ochiului asociat cu hipersensibilitate
Tulburări cardiace			Cardiomiopatie Insuficiență cardiacă Tahicardie	Aritmie Aritmie ventriculară Aritmie supraventriculară	Fibrilație atrială Fibrilație ventriculară Angină pectorală Infarct miocardic Stop cardiac Miocardite Pericardite
Tulburări vasculare				Hemoragii	Tromboembolism Modificări ale tensiunii arteriale
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale					Bronhospasm Dispnee Tuse Pneumonie interstițială Pneumonii Fibroze pulmonare interstițiale cronice Edem pulmonar toxic Efuziune pleurală Insuficiență respiratorie

Clasificarea pe aparate, sisteme organe	Foarte frecvente ≥1/ 10	Frecvente ≥1/ 100 și <1/ 10	Mai puțin frecvente ≥1/ 1000 și <1/ 100	Rare ≥1/ 10 000 și <1/ 1000	Foarte rare > 1/ 10 000, cu frecvență necunoscută
					Sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) Afecțiuni pulmonare nespecifice Hipoxie Hipertensiune pulmonară
Tulburări gastrointestinale	Greață Vărsături			Diaree Stomatite Constipație Durere abdominală	Ascită Ulcerații Colite hemoragice Pancreatite acute
Tulburări hepatobiliare				Afecțiuni ale funcției ficatului Hepatite	Boala veno-ocluzivă a ficatului Hepatomegalie Icter Activarea virusului hepatitic
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 inflamatoriu Eritem în zona iradiată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv					Rabdomioliză Crampe
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cistite Hematurie microscopică	Cistite hemoragice Hematurie macroscopică			Hemoragie suburetrală Edem al peretelui vezical Inflamație interstitală, fibroză și scleroză vezicală Insuficiență renală Afecțiune renală
Tulburări ale aparatului genital și sânului			Afecțiuni ale spermatogenezei Disfuncții ovulatorii Amenoree Nivele scăzute ale hormonilor sexuali feminini	Oligospermie persistentă Azoospermie persistentă	

Clasificarea pe aparate, sisteme organe	Foarte frecvente ≥1/ 10	Frecvente ≥1/ 100 și <1/ 10	Mai puțin frecvente ≥1/ 1000 și <1/ 100	Rare ≥1/ 10 000 și <1/ 1000	Foarte rare > 1/ 10 000, cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Sindrom pseudogripal Astenie Oboseală Slăbiciune Disconfort general Mucozite		Dureri toracice	Cefalee Artralгии Insuficiență multiplă de organ
Investigații diagnostice			Modificări ale ECG Valori scăzute ale fracției de ejeție a ventriculului stâng Valori crescute ale LDH Valori crescute ale proteinei C-reactive	Creșteri ale 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 amenințătoare cu viața), rareori cu rezultat letal. Reacțiile infecțioase sunt indicate de valori crescute ale proteinei C reactive, febră, etc.

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.

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.

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, metaboliții 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.

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, 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 ECG și aritmii până la cardiomiopatii secundare cu scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) și insuficiență cardiacă, rareori cu rezultat letal.

Simptomele clinice ale cardiotoxicității EndoxanI 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.

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, edeme, 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 anafilactoide pot progresa în șoc anafilactic.

Date privind efectele imunosupresive ale Endoxan se regăsesc 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 letal. 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 asociată cu rezultat letal în terapia cu Endoxan.

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.

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 detresă 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).

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

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

4.9 Supradozaj

Deoarece nu există niciun antidot specific pentru ciclofosamidă, 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 ciclofosamidă 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 urotoxice.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, agenți alchilanți, 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 de 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 scad profund în următoarele 24 de ore, deși pot persista concentrații plasmatice decelabile până la 72 ore.

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

Timpu mediu de înjumătățire prin eliminare al a 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

Nucleu

Amidon de porumb

Lactoză monohidrat

Hidrogenofosfat de calciu dihidrat

Talc

Stearat de magneziu

Gelatină

Glicerol 85%

Strat de drajefiere
Sucroză (zahăr)
Dioxid de titan (E 171)
Carbonat de calciu
Macrogol 35000
Dioxid de siliciu coloidal
Povidonă
Carmeloză sodică
Polisorbat 20
Talc
Ceară montanglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 blistere din PVC-PVdC/Al a câte 10 drajeuri.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BAXTER HEALTHCARE S.R.L.
Calea 13 Septembrie nr. 90, Camera 6.15-6.16
Etaj 6, sector 5, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9095/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai, 2024

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