

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Endoxan Baxter 50 mg Compresse rivestite  
Endoxan Baxter 200 mg Polvere per soluzione iniettabile  
Endoxan Baxter 500 mg Polvere per soluzione iniettabile  
Endoxan Baxter 1 g Polvere per soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **Endoxan Baxter 50 mg Compresse rivestite**

Una compressa rivestita contiene:

Principio attivo: Ciclofosfamide monoidrata 53,5 mg, corrispondente a ciclofosfamide anidra 50 mg.

Eccipienti: lattosio, saccarosio

#### **Endoxan Baxter 200 mg Polvere per soluzione iniettabile**

Un flacone di vetro tipo III contiene:

Principio attivo: Ciclofosfamide monoidrata 213,8 mg, corrispondente a ciclofosfamide anidra 200 mg.

#### **Endoxan Baxter 500 mg Polvere per soluzione iniettabile**

Un flacone di vetro tipo III contiene:

Principio attivo: Ciclofosfamide monoidrata 534,5 mg, corrispondente a ciclofosfamide anidra 500 mg.

#### **Endoxan Baxter 1 g Polvere per soluzione iniettabile**

Un flacone di vetro tipo III contiene:

Principio attivo: Ciclofosfamide monoidrata 1,069 g, corrispondente a ciclofosfamide anidra 1 g.

**Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1**

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile.

Compressa rivestita.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento citostatico.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

- Endoxan Baxter deve essere somministrato solo da personale medico con esperienza in oncologia.
- Il trattamento inizia in genere con iniezioni endovenose. In caso queste ultime non siano possibili, Endoxan Baxter può essere iniettato per via intramuscolare. In casi particolari è possibile un'applicazione intrapleurica, intraperitoneale o in loco. Per un trattamento prolungato o per una terapia con dosi di mantenimento, dopo l'avvenuta regressione della sintomatologia, si consiglia la somministrazione per via orale.
- L'attivazione della ciclofosfamide richiede un metabolismo epatico, pertanto la somministrazione deve essere effettuata preferibilmente per via orale o endovenosa.

### Uso parenterale

- I medicinali da utilizzarsi per via parenterale devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione per valutare la presenza di materiale particolato e scolorimento della soluzione, quando la soluzione ed il contenitore lo permettono.
- La somministrazione endovenosa preferibilmente dovrebbe essere effettuata come infusione. Per ridurre la probabilità di reazioni avverse che sembrano essere correlate alla velocità di somministrazione (ad es. gonfiore al volto, cefalea, congestione nasale, infiammazione del cuoio capelluto), il medicinale dovrebbe essere iniettato o infuso molto lentamente. Inoltre la durata dell'infusione dovrebbe essere adeguata per il volume ed il tipo di soluzione di trasporto da infondere.
- Se iniettata direttamente, la soluzione Endoxan Baxter deve essere ricostituita con soluzione salina fisiologica (sodio cloruro 0,9%). Per preparare la soluzione iniettabile seguire le istruzioni riportate nel paragrafo 6.6
- Prima della somministrazione parenterale, il medicinale deve essere disciolto completamente.

Il dosaggio deve essere adattato alle necessità di ogni singolo paziente, tenendo conto delle reazioni generali e del quadro ematico.

Se non diversamente prescritto si raccomandano i seguenti dosaggi.

Per il trattamento si possono prendere in considerazione:

- a) trattamento continuo: 3-6 mg/kg di peso corporeo (equivalente a 120 - 240 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) e.v.
- b) terapia ad intervalli di 2-5 giorni: 10-15 mg/kg di peso corporeo (equivalente a 400 - 600 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) e.v.
- c) terapia ad intervalli di 10-20 giorni: da 20 a 40 mg/kg di peso corporeo (equivalente a 800 - 1600 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea) e.v.

La durata della terapia e gli intervalli tra una somministrazione e l'altra dipenderanno dalle indicazioni, dai medicinali oncologici eventualmente associati a ciclofosfamide, dallo stato generale del paziente, dai parametri di laboratorio in particolare dalla conta ematica.

Per la terapia di mantenimento si somministrano 50-200 mg al giorno (1-4 compresse rivestite), se necessario si possono eventualmente somministrare dosi più elevate.

Durante o immediatamente dopo la somministrazione devono essere ingerite o infuse sufficienti quantità di liquidi per stimolare la diuresi al fine di ridurre il rischio di tossicità alle vie urinarie. Pertanto il medicinale dovrebbe essere preferibilmente assunto al mattino. (far riferimento al paragrafo 4.4). È importante assicurarsi che il paziente provveda allo svuotamento della vescica ad intervalli regolari. Le posologie sopra riportate sono principalmente riferite a trattamenti in cui la sostanza attiva ciclofosfamide è utilizzata quale mono-terapia.

Se Endoxan Baxter viene associato ad altri citostatici di tossicità simile potrebbero rendersi necessari o una riduzione del dosaggio o una estensione dei periodi di intervallo.

Si può ritenere che l'uso di agenti che stimolano l'ematopoiesi (fattori stimolanti le colonie e agenti che stimolano l'eritropoiesi) riduca il rischio di complicazioni mielosoppressive e/o aiuti a facilitare la somministrazione del dosaggio programmato.

### *Raccomandazioni per la riduzione del dosaggio in pazienti con mielosoppressione*

Conta leucocitaria [ $\mu$ l]	Conta piastrinica [ $\mu$ l]	Dosaggio
> 4000	> 100 000	100% del dosaggio programmato
4000 – 2500	100 000 – 50 000	50% del dosaggio programmato
< 2500	< 50 000	Normalizzazione dei valori o decisione del medico

### *Raccomandazioni per la correzione del dosaggio in pazienti con insufficienza epatica o renale*

- Gravi insufficienze epatiche o renali richiedono una riduzione del dosaggio.
- Gravi insufficienze epatiche possono essere associate ad una minore attivazione della ciclofosfamide. Questo può alterare l'efficacia della terapia con ciclofosfamide e dovrebbe essere tenuto in considerazione nella determinazione del dosaggio e nell'interpretazione della risposta al dosaggio prescelto.
- In pazienti con insufficienza renale, soprattutto se grave, la minore eliminazione renale può risultare in un aumento dei livelli plasmatici della ciclofosfamide e dei suoi metaboliti. Questo può risultare in un aumento della tossicità e dovrebbe essere tenuto in considerazione nella determinazione del dosaggio per questo tipo di pazienti.
- Si consiglia una riduzione del 25% per valori di bilirubina sierica compresi tra 3,1 e 5 mg/100 ml e una riduzione del 50% per una velocità di filtrazione glomerulare inferiore a 10 ml/minuto.
- La ciclofosfamide e i suoi metaboliti sono dializzabili, sebbene ci possano essere differenze nella clearance in base al tipo di tecnica dialitica utilizzata. In pazienti che richiedono dialisi dovrebbe essere mantenuto un intervallo significativo tra la somministrazione di ciclofosfamide e la seduta dialitica.

### *Anziani*

Negli anziani, il monitoraggio della tossicità e la necessità di un adattamento del dosaggio deve riflettere la frequenza più alta di alterazioni del funzionamento a livello epatico, renale, cardiaco o di altri organi e la presenza concomitante di altre malattie o terapie con altri medicinali.

### **4.3. Controindicazioni**

Endoxan Baxter non dovrà essere somministrato a pazienti con:

- ipersensibilità al principio attivo, ai suoi metaboliti o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- funzione del midollo osseo gravemente compromessa (in particolare in pazienti che sono stati sottoposti a terapia preliminare con agenti citotossici e/o a radioterapia),
- infiammazione della vescica (cistite),
- ostruzione del flusso urinario,
- infezioni in atto,
- durante la gravidanza e l'allattamento (vedere 4.6).

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

I fattori di rischio per le tossicità della ciclofosfamide e le loro conseguenze descritte in questo e negli altri paragrafi possono costituire delle controindicazioni se il medicinale non è utilizzato per

trattamenti di condizioni a rischio vita. In queste situazioni è necessario una valutazione individuale del rapporto rischi/benefici attesi.

## AVVERTENZE

### Tossicità renali e delle vie urinarie

- Durante la terapia con ciclofosfamide sono state segnalate cistite emorragica, pielite, uretrite ed ematuria. Si possono sviluppare anche ulcerazione/necrosi della vescica, fibrosi/contrattura e tumori secondari.
- L'urotossicità può richiedere l'interruzione del trattamento.
- In caso di fibrosi, emorragia o tumori secondari può essere necessaria una cistectomia.
- Sono stati segnalati casi di urotossicità con esiti fatali.
- Può manifestarsi urotossicità in trattamenti con ciclofosfamide sia a breve che a lungo termine. E' stata segnalata cistite emorragica dopo una dose singola di ciclofosfamide.
- Una radioterapia o un trattamento con busulfano successivo o concomitante possono aumentare il rischio di cistite emorragica indotta da ciclofosfamide.
- Generalmente la cistite è inizialmente sterile ma può verificarsi una colonizzazione microbica secondaria.
- Prima di iniziare la terapia, sarà necessario eliminare o correggere le ostruzioni del tratto urinario efferente, cistiti e infezioni.
- Un'adeguata terapia con Uromitexan (INN: mesna) o una forte idratazione possono ridurre considerevolmente la frequenza e la gravità della tossicità per la vescica. Assicurarsi che i pazienti svuotino la vescica ad intervalli regolari.
- Se durante il trattamento con Endoxan Baxter dovesse comparire una cistite associata a micro o macroematuria, sospendere la terapia con Endoxan Baxter fino a normalizzazione. Generalmente questo accade dopo pochi giorni dalla sospensione del medicinale ma la cistite può anche persistere.
- Generalmente in caso di cistite emorragica grave è necessario interrompere il trattamento con Endoxan Baxter.
- La ciclofosfamide è stata anche associata con nefrotossicità compresa necrosi tubulare.
- In associazione con la somministrazione di ciclofosfamide sono stati segnalati iponatremia associata ad un aumento dell'acqua corporea totale, intossicazione acuta da acqua ed una sindrome simile alla SIADH (sindrome di secrezione insufficiente dell'ormone antidiuretico). Sono stati segnalati anche esiti fatali.
- I pazienti con funzione renale compromessa dovranno essere controllati attentamente durante il trattamento con Endoxan Baxter per la presenza di eritrociti e altri segni di uro/nefrotossicità (far riferimento anche alle "Raccomandazioni per la correzione del dosaggio in pazienti con insufficienza epatica o renale" al paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

### Mielosoppressione, Immunosoppressione, Infezioni

In generale, Endoxan Baxter, come tutti gli altri citostatici, dovrà essere impiegato con la massima attenzione in soggetti deboli o anziani, e in soggetti che sono stati precedentemente sottoposti a radioterapia.

Anche i soggetti con sistema immunitario indebolito, per esempio soggetti con diabete mellito, alterazioni epatiche o renali croniche, devono essere tenuti sotto stretta osservazione.

- Il trattamento con la ciclofosfamide può causare mielosoppressione e una significativa soppressione della risposta immunitaria.
- E' prevedibile una forte mielosoppressione, soprattutto in pazienti che hanno precedentemente subito trattamenti chemioterapici e/o radioterapia o in pazienti con funzione renale compromessa.
- La mielosoppressione indotta dalla ciclofosfamide può causare leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (associata ad un rischio più elevato di fenomeni emorragici) e anemia.
- Una grave immunosoppressione ha portato ad infezioni gravi, talvolta fatali. Sono stati segnalati anche sepsi e shock settico. Le infezioni segnalate con la ciclofosfamide includono sia polmoniti che altre infezioni di origine batterica, fungina, virale, protozoica e parassitica.
- Infezioni latenti possono essere riattivate. E' stata segnalata riattivazione per varie infezioni di origine batterica, fungina, virale, protozoica e parassitica.
- Le infezioni devono essere trattate in modo appropriato.
- A discrezione del medico curante, in alcuni casi di neutropenia può essere indicata una profilassi antimicrobica.
- In caso di febbre neutropenica e/o leucopenia, come profilassi dovranno essere somministrati antibiotici e/o antimicotici.
- Se necessario, la ciclofosfamide deve essere usata con cautela nei pazienti con una grave insufficienza della funzione del midollo osseo e nei pazienti con grave immunosoppressione.
- Il trattamento con ciclofosfamide può non essere indicato o dovrebbe essere interrotto o il dosaggio ridotto nei pazienti che abbiano o sviluppino una grave infezione.
- Teoricamente, la diminuzione della conta delle cellule ematiche periferiche e delle piastrine e il tempo necessario per il recupero è tanto maggiore quanto più è elevato il dosaggio.
- La conta minore di leucociti e piastrine si ha normalmente a una-due settimane dall'inizio del trattamento. Il midollo osseo recupera con relativa rapidità e normalmente i valori ematici si normalizzano dopo circa 20 giorni.
- Pertanto è opportuno che, durante il trattamento, tutti i pazienti eseguano un attento controllo ematologico con conta ematica eseguita regolarmente.
  - Prima di ogni somministrazione e ad appropriati intervalli, se necessario ogni giorno, dovranno essere controllati la conta dei globuli bianchi e delle piastrine e i valori di emoglobina.
  - I controlli leucocitari devono essere effettuati regolarmente durante il trattamento, ad intervalli di 5-7 giorni all'inizio del trattamento e ogni 2 giorni se la conta scende sotto  $3000/\text{mm}^3$  (far riferimento anche al paragrafo 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").
- Se non strettamente necessario Endoxan Baxter non dovrebbe essere somministrato a pazienti con una conta leucocitaria inferiore a  $2.500/\mu\text{l}$  e/o una conta piastrinica inferiore a  $50.000/\mu\text{l}$ .
- Si raccomanda inoltre un regolare controllo del sedimento urinario per rilevare l'eventuale presenza di eritrociti.

#### Cardiotossicità. Uso in pazienti con malattie cardiache

- Durante il trattamento con ciclofosfamide sono state segnalate miocardite e miopericardite che possono essere accompagnate da significativa effusione pericardiaca e tamponamento cardiaco e che hanno portato ad insufficienza cardiaca congestizia grave, talvolta fatale.
- L'esame istopatologico ha mostrato principalmente miocardite emorragica. Come effetto secondario a miocardite emorragica e necrosi miocardica si è verificato emopericardio.
- E' stata rilevata tossicità acuta cardiaca con una dose singola di meno di 20 mg/kg di ciclofosfamide.
- A seguito dell'esposizione a regimi di trattamento che comprendono la ciclofosfamide, sono state segnalate aritmie supraventricolari (comprese fibrillazione e flutter atriale) così come aritmie ventricolari (incluse gravi allungamenti del QT associati a tachiaritmia ventricolare) in pazienti con o senza altri sintomi di cardiotoxicità.
- E' stato dimostrato che l'utilizzo di alte dosi di ciclofosfamide in pazienti di età avanzata e in pazienti che avevano effettuato una precedente radioterapia alla regione cardiaca e/o il concomitante trattamento con antracicline e pentostatina o altri agenti cardi tossici (far riferimento al par. 4.5) possono intensificare l'effetto cardi tossico di Endoxan Baxter. In tale contesto, sarà necessario effettuare regolarmente un controllo elettrolitico e prestare particolare attenzione ai pazienti con un'anamnesi di disturbi cardiaci.

#### Tossicità polmonare

- In concomitanza o successivamente al trattamento con ciclofosfamide sono state segnalate polmonite e fibrosi polmonare. Sono state segnalate anche patologie veno-occlusive polmonari e altre forme di tossicità polmonare. E' stata segnalata tossicità polmonare che ha portato a insufficienza respiratoria.
- Mentre l'incidenza della tossicità polmonare associata alla ciclofosfamide è bassa, la prognosi dei pazienti affetti è infausta.
- L'insorgenza tardiva di polmoniti (più di 6 mesi dopo l'inizio del trattamento con ciclofosfamide) sembra essere associata ad una mortalità particolarmente alta. La polmonite può insorgere anche anni dopo il trattamento con ciclofosfamide.
- E' stata segnalata tossicità polmonare acuta dopo una singola dose di ciclofosfamide.

#### Tumori secondari

- Come per la terapia citostatica in generale, anche il trattamento con ciclofosfamide comporta il rischio di tumori secondari e dei relativi precursori quali conseguenze tardive.
- Aumenta il rischio di sviluppo di carcinoma del tratto urinario nonché di alterazioni mielodisplastiche che in parte progrediscono verso leucemie acute. Altri tumori segnalati dopo l'utilizzo di ciclofosfamide o trattamenti con ciclofosfamide comprendono linfoma, cancro alla tiroide e sarcomi.
- In alcuni casi, il tumore secondario si è sviluppato vari anni dopo che il trattamento con ciclofosfamide era stato terminato. Sono stati segnalati tumori anche in seguito ad esposizione in utero.
- Il rischio di tumore alla vescica può essere significativamente ridotto mediante prevenzione della cistite emorragica.

#### Patologia veno-occlusiva del fegato

- E' stata segnalata una patologia veno-occlusiva del fegato (VOLD) in pazienti a cui è stato somministrata ciclofosfamide.
- Il trattamento citoriduttivo in preparazione del trapianto di midollo osseo, che consiste in ciclofosfamide in combinazione con irradiazione integrale, busulfano o altri agenti, è stato identificato come il fattore maggiore di rischio di sviluppo della VOLD (far riferimento al par. 4.5). A seguito della terapia citoriduttiva, la sindrome clinica si sviluppa clinicamente da 1 a 2 settimane dopo il trapianto ed è caratterizzata da un rapido incremento ponderale, epatomegalia dolorosa, asciti e iperbilirubinemia/ittero.
- Comunque è stato segnalato lo sviluppo graduale di VOLD in pazienti trattati a lungo termine con dosi immunosoppressive a basso dosaggio di ciclofosfamide.
- Come complicazione della VOLD, si può sviluppare sindrome epatorenale ed insufficienza multiorganica. E' stato segnalato un esito fatale per VOLD associata a ciclofosfamide.
- I fattori di rischio che predispongono un paziente a sviluppare la VOLD con alte dosi di terapie citoriduttive comprendono:
  - disturbi preesistenti della funzione epatica
  - terapia radiante dell'addome e
  - basso punteggio di performance

#### Genotossicità

- Endoxan Baxter è genotossico e mutageno sia nelle cellule somatiche che in quelle germinali maschili e femminili. Pertanto, durante il trattamento con Endoxan Baxter le donne dovranno evitare gravidanze e gli uomini dovranno evitare di concepire bambini.
- Gli uomini dovranno evitare di concepire bambini fino a 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento.
- Gli studi sugli animali indicano che l'esposizione degli ovociti durante lo sviluppo follicolare può risultare in una minore percentuale di impianto e di gravidanze non a rischio ed in un maggior rischio di malformazioni. Questo effetto dovrebbe essere tenuto in considerazione in caso di fecondazione o gravidanza volontaria dopo il termine del trattamento con ciclofosfamide. La durata esatta dello sviluppo follicolare negli umani non è noto, ma può essere più lunga di 12 mesi.
- Gli uomini e le donne sessualmente attivi dovranno utilizzare efficaci metodi di contraccezione durante tale periodo.

Far riferimento anche al paragrafo 4.6.

#### Effetto sulla fertilità

- La ciclofosfamide interferisce con l'ovogenesi e la spermatogenesi. Potrebbe causare sterilità in entrambi i sessi.
- Lo sviluppo della sterilità sembra dipendere dalla dose di ciclofosfamide, dalla durata della terapia e dallo stato della funzione gonadica al tempo del trattamento.
- La sterilità indotta dalla ciclofosfamide può essere irreversibile in alcuni pazienti.

#### *Pazienti femminili*

- In una proporzione significativa di donne trattate con ciclofosfamide si sviluppa amenorrea, transitoria o permanente, associata a diminuzione di secrezione degli estrogeni e aumento della secrezione delle gonadotropine.
- In particolare per le donne più mature l'amenorrea può essere permanente.
- In associazione al trattamento con ciclofosfamide è stata segnalata anche oligomenorrea.
- Le ragazze trattate con ciclofosfamide nella prepubescenza generalmente sviluppano normalmente le caratteristiche sessuali secondarie e hanno cicli regolari.
- Le ragazze trattate con ciclofosfamide nella prepubescenza hanno successivamente concepito bambini.
- Ragazze trattate con ciclofosfamide che hanno mantenuto la funzione ovarica dopo l'interruzione del trattamento hanno un rischio maggiore di sviluppare una menopausa prematura (interruzione del ciclo prima dei 40 anni).

#### *Pazienti maschili*

- Gli uomini trattati con ciclofosfamide possono sviluppare oligospermia o azospermia che sono normalmente associate ad un aumento della secrezione delle gonadotropine ma a secrezione normale di testosterone.
- La potenza sessuale e la libido generalmente non sono compromesse in questi pazienti.
- I ragazzi trattati con ciclofosfamide nella prepubescenza possono sviluppare normalmente le caratteristiche sessuali secondarie ma possono avere oligospermia o azospermia.
- Può presentarsi atrofia testicolare a vari livelli.
- L'azospermia indotta dalla ciclofosfamide è reversibile in alcuni pazienti, sebbene la reversibilità possa non presentarsi per vari anni dopo l'interruzione della terapia.
- Uomini resi temporaneamente sterili dalla ciclofosfamide hanno in seguito concepito bambini.
- Poiché il trattamento con Endoxan Baxter può aumentare il rischio di infertilità permanente negli uomini, questi ultimi dovranno essere informati sulla conservazione dello sperma prima del trattamento.

#### Reazioni anafilattiche, sensibilità crociata con altri agenti alchilanti

- Sono state segnalate reazioni anafilattiche incluse quelle con esiti fatali in associazione alla ciclofosfamide.
- È stata segnalata una possibile sensibilità crociata con altri agenti alchilanti.

#### Alterazione del processo di guarigione delle ferite

- La ciclofosfamide può interferire con il normale processo di guarigione delle ferite.

#### Alopecia

- È stata segnalata alopecia che può presentarsi più comunemente all'aumentare del dosaggio.
- L'alopecia può progredire a calvizie.
- I capelli dovrebbero ricrescere dopo il trattamento con il medicinale o anche durante il trattamento sebbene possano essere differenti in consistenza e colore.

### Nausea e Vomito

- La somministrazione di ciclofosfamide può causare nausea e vomito.
- Dovrebbero essere tenute in considerazione le linee guida in vigore sull'uso di antiemetici per la prevenzione e il miglioramento di nausea e vomito.
- L'alcool può aumentare gli effetti emetici e la sensazione di nausea indotti da ciclofosfamide; per tali motivi, il consumo di alcool deve essere evitato nei pazienti trattati con ciclofosfamide.

### Stomatiti

- La somministrazione di ciclofosfamide può causare stomatiti (mucosite orale)
- Dovrebbero essere tenute in considerazione le linee guida in vigore per la prevenzione e il miglioramento delle stomatiti.
- Prestare particolare attenzione all'igiene orale per ridurre l'incidenza di stomatiti.

### Indagini diagnostiche

Il livello di zuccheri nel sangue deve essere controllato regolarmente nei pazienti diabetici per poter tempestivamente adattare la terapia antidiabetica (far riferimento anche al paragrafo 4.5 "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione")

## PRECAUZIONI D'USO

### Somministrazione paravenosa

- Dal momento che l'effetto citostatico di Endoxan Baxter si esplica dopo la sua attivazione, che ha luogo principalmente nel fegato, c'è solo un minimo rischio di danneggiare i tessuti in caso di accidentale somministrazione paravenosa.

Nota:

Nel caso di accidentale somministrazione per iniezione paravenosa, interrompere immediatamente l'infusione, aspirare il liquido travasato con la cannula applicata e intervenire con altre misure appropriate, ad. es. irrigare la zona con soluzione salina ed immobilizzare l'estremità.

### Uso in pazienti con insufficienza renale

In pazienti con insufficienza renale, soprattutto se grave, la minore eliminazione renale può risultare in un aumento dei livelli plasmatici della ciclofosfamide e dei suoi metaboliti. Questo può risultare in un aumento della tossicità e dovrebbe essere tenuto in considerazione nella determinazione del dosaggio per questo tipo di pazienti. Far riferimento anche al paragrafo 4.2.

### Uso in pazienti con insufficienza epatica

Gravi insufficienze epatiche possono essere associate ad una minore attivazione della ciclofosfamide. Questo può alterare l'efficacia della terapia con ciclofosfamide e dovrebbe essere tenuto in considerazione nella determinazione del dosaggio e nell'interpretazione della risposta al dosaggio prescelto. L'abuso di alcool può aumentare il rischio di sviluppare disfunzioni epatiche.

#### Uso in pazienti adrenalectomizzati

Pazienti con insufficienza renale possono richiedere un aumento del dosaggio di sostituzione dei corticoidi se esposti allo stress derivante dalla tossicità di citostatici, inclusa la ciclofosfamide.

**Le compresse contengono lattosio, quindi non sono adatte per i soggetti con deficit di lattasi, galattosemia o sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio; inoltre contengono saccarosio, quindi non sono adatte per i soggetti con intolleranza ereditaria al fruttosio, sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio o deficit di saccarasi-isomaltasi.**

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

La contemporanea o successiva somministrazione pianificata di altre sostanze o trattamenti che potrebbero aumentare la probabilità o la gravità degli effetti tossici (mediante interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche) richiede un attento esame individuale dei benefici attesi e dei rischi. I pazienti che ricevono tali combinazioni devono essere controllati attentamente per rilevare sintomi di tossicità e permettere così un intervento tempestivo. I pazienti trattati con ciclofosfamide e agenti che riducono la sua attivazione devono essere controllati per rilevare una riduzione potenziale dell'efficacia terapeutica e la necessità di un aggiustamento del dosaggio.

#### Interazioni che influiscono sulla farmacocinetica della ciclofosfamide e dei suoi metaboliti

- L'effetto ipoglicemizzante delle sulfaniluree può intensificarsi, come pure l'azione mielosoppressiva, quando si somministra simultaneamente allopurinolo o idroclorotiazide.
  - L'attivazione ridotta della ciclofosfamide può alterare l'efficacia del trattamento con ciclofosfamide. Le sostanze che ritardano l'attivazione della ciclofosfamide includono:
    - Aprepitant
    - Bupropione
    - Busulfano: La somministrazione di Endoxan Baxter ad alti dosaggi entro 24 ore dal trattamento con alti dosaggi di busulfano, può causare una minore clearance ed un'estensione dell'emivita di eliminazione della ciclofosfamide.
    - Ciprofloxacina: La somministrazione di antibiotici a base di fluorochinolone (come ad es. la ciprofloxacina) prima dell'inizio del trattamento con Endoxan Baxter (soprattutto in caso di condizionamento precedente ad un trapianto di midollo osseo) potrebbe ridurre l'efficacia di Endoxan Baxter e dar luogo pertanto ad un peggioramento della patologia primaria.
    - Cloramfenicolo: La somministrazione concomitante di cloramfenicolo porta ad un dimezzamento prolungato della ciclofosfamide e ad una metabolizzazione ritardata.
    - Fluconazolo, Itraconazolo: E' noto che gli antifungini azolici (fluconazolo, itraconazolo) inibiscono l'attività di metabolizzazione della ciclofosfamide da parte del citocromo P450. Nei pazienti trattati con itraconazolo è stata rilevata una maggiore esposizione a metaboliti tossici di Endoxan Baxter.
    - Prasugrel
    - Sulfonamidi
    - Tiotepa: Nei regimi di chemioterapia ad alti dosaggi è stata rilevata una forte inibizione della bioattivazione della ciclofosfamide da parte della tiotepa quando

questa è somministrata un'ora prima di Endoxan Baxter. La sequenza e i tempi di somministrazione di questi due agenti possono essere fattori di fondamentale importanza.

- Può presentarsi un aumento della concentrazione dei metaboliti citotossici con:
  - Allopurinolo
  - Cloralio idrato
  - Cimetidina
  - Disulfiram
  - Gliceraldeide
  - Induttori degli enzimi microsomiali umani epatici ed extraepatici (ad.es. enzimi citocromo P450): La potenziale induzione di enzimi microsomiali epatici ed extraepatici deve essere tenuta in considerazione in caso di precedente o concomitante trattamento con sostanze che sono note indurre un aumento dell'attività di tali enzimi quali rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, benzodiazepine, fentoina, St. John's wort e corticosteroidi.
  - Inibitori della proteasi: L'uso concomitante di inibitori della proteasi può aumentare la concentrazione di metaboliti citotossici. In pazienti a cui viene somministrata ciclofosfamide, doxorubicina e etoposide (CDE), l'uso di trattamenti a base di inibitori della proteasi è risultato essere associato ad un'incidenza di infezioni e neutropenia più alta rispetto all'uso di un trattamento a base di NNRTI.
  - Ondansetrone: Sono state rilevate interazioni farmacocinetiche tra ondansetrone ed Endoxan Baxter (ad alti dosaggi) con conseguente diminuzione dell'AUC (area sotto la curva) per la ciclofosfamide.
- Poiché il pompelmo contiene un composto in grado di inibire l'attivazione della ciclofosfamide e di conseguenza la sua efficacia, il paziente non deve consumare pompelmo o succo di pompelmo.

#### Interazioni farmacodinamiche ed interazioni con meccanismo non noto che influiscono sull'uso della ciclofosfamide

La combinazione o l'uso successivo di ciclofosfamide e di altri agenti con tossicità simili può causare effetti tossici combinati (maggiori).

- Può risultare un aumento della ematotossicità e/o immunosoppressione dalla combinazione degli effetti di ciclofosfamide e, ad esempio:
  - ACE inibitori: gli ACE inibitori possono causare leucopenia.
  - Natalizumab
  - Paclitaxel: E' stato segnalato un aumento dell'ematotossicità quando la ciclofosfamide è stata somministrata dopo un infusione con paclitaxel
  - Diuretici a base di tiazide
  - Zidovudina
- Può risultare un aumento della cardiotossicità dalla combinazione degli effetti di ciclofosfamide e, ad esempio:
  - Antracicline

- Pentostatine
  - Citarabina - La somministrazione di alti dosaggi di Endoxan Baxter e di citarabina nello stesso giorno, quindi in un intervallo di tempo molto limitato, potrà dare luogo ad un potenziamento dell'effetto cardi tossico, tenendo in considerazione che ciascuna sostanza è già di per sé cardi tossica.
  - Radioterapia alla regione cardiaca.
  - Trastuzumab
- Può risultare un aumento della tossicità polmonare dalla combinazione degli effetti di ciclofosfamide e, ad esempio:
    - Amiodarone
    - G-CSF o GM-CSF (fattore di stimolazione delle colonie di granulociti macrofagi e fattore di stimolazione delle colonie di granulociti): Le segnalazioni suggeriscono un aumento del rischio di tossicità polmonare (polmonite, fibrosi alveolare) in pazienti in trattamento chemioterapico con citotossici che includono Endoxan Baxter e G-CSF o GM-CSF.
  - Può risultare un aumento della nefrotossicità dalla combinazione degli effetti di ciclofosfamide e, ad esempio:
    - Anfotericina B
    - Indometacina: La somministrazione simultanea di indometacina dovrà essere effettuata con la massima attenzione, poiché è stata segnalata intossicazione acuta di acqua.
  - Aumento di altre tossicità:
    - Azatioprina: Aumento del rischio di epatotossicità (necrosi del fegato)
    - Busulfano: È stata segnalata una maggiore incidenza di patologie veno-occlusive e mucositi.
    - Inibitori della proteasi: aumento dell'incidenza di mucositi.

#### Altre interazioni:

- Alcool: Negli animali affetti da tumore è stata osservata una attività antitumorale ridotta nel caso di assunzione di etanolo (alcool) in concomitanza con bassi dosaggi orali di ciclofosfamide. In alcuni pazienti, l'alcool può aumentare gli effetti emetici e la sensazione di nausea indotti da ciclofosfamide.
- Etanercept: In pazienti con la granulomatosi di Wegener, l'aggiunta di etanercept al trattamento standard con ciclofosfamide è stata associata ad una maggiore incidenza di tumori solidi non cutanei.
- Metronidazolo: In un paziente trattato con ciclofosfamide e metronidazolo è stata osservata encefalopatia acuta. L'associazione causale non è chiara. In uno studio con animali la combinazione di ciclofosfamide e metronidazolo è stata associata ad un aumento della tossicità della ciclofosfamide.
- Tamoxifene: L'uso simultaneo di tamoxifene e chemioterapia può aumentare il rischio di complicazioni tromboemboliche.

#### Interazioni che influenzano la farmacocinetica e/o l'azione di altri medicinali

- Bupropione: La metabolizzazione della ciclofosfamide da parte di CYP2B6 può inibire il metabolismo del bupropione.
- Cumarine: Nei pazienti trattati con warfarina e ciclofosfamide è stato segnalato sia l'aumento che la diminuzione dell'effetto della warfarina.
- Ciclosporine: In pazienti trattati con una combinazione di Endoxan Baxter e ciclosporine è stata riscontrata una concentrazione serica di ciclosporine minore di quella rilevata in pazienti a cui venivano somministrate solo ciclosporine. L'interazione potrebbe risultare in un aumento dell'incidenza di reazioni di rigetto.
- Miorilassanti depolarizzanti: Se si applicano simultaneamente miorilassanti depolarizzanti (per esempio alogenuri di succinilcolina), potrebbe risultare un'apnea prolungata causata da un'inibizione significativa e persistente dell'attività della colinesterasi. Se il paziente è stato trattato con ciclofosfamide entro 10 giorni da un'anestesia generale, l'anestesista deve essere avvisato.
- Digossina,  $\beta$ -acetildigossina: E' stato segnalato che il trattamento citostatico altera l'assorbimento intestinale di compresse a base di digossina e  $\beta$ -acetildigossina.
- Vaccini: Poiché la ciclofosfamide ha effetti immunosoppressivi, il paziente potrebbe mostrare una risposta ridotta a vaccinazioni concomitanti; la vaccinazione con vaccini attivi può essere associata ad infezione indotta dal vaccino.
- Verapamil: E' stato segnalato che il trattamento citostatico altera l'assorbimento intestinale di verapamil somministrato per via orale.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento**

- Si dovrà considerare un possibile passaggio di Endoxan Baxter attraverso la placenta materna. Il trattamento con ciclofosfamide può causare anomalie genotipe se somministrato a donne incinte.
- Nel caso insorgessero rischi per la vita del paziente durante il primo trimestre di gravidanza, sarà assolutamente necessario consultare un medico ai fini dell'interruzione della gravidanza.
- Sono state segnalate malformazioni in bambini nati da madri trattate con ciclofosfamide durante il primo trimestre di gravidanza. Comunque sono stati segnalati anche bambini senza malformazioni nati da donne esposte durante il primo trimestre.
- Dopo il primo trimestre di gravidanza, se la terapia non può essere ritardata e la paziente desidera continuare la gravidanza, si potrà ricorrere alla chemioterapia dopo avere informato la paziente del rischio minore ma possibile di effetti teratogenetici.
- L'esposizione in utero alla ciclofosfamide può causare interruzione della gravidanza, ritardo della crescita fetale ed effetti fetotossici che si manifestano nel neonato, inclusi leucopenia, anemia, pancitopenia, grave ipoplasia del midollo osseo e gastroenterite.
- Durante il trattamento con Endoxan Baxter e fino ai 6 mesi successivi alla fine del trattamento, le donne dovranno evitare gravidanze e gli uomini dovranno evitare di concepire bambini.

- I risultati di studi sugli animali suggeriscono che un maggior rischio di interruzione di gravidanza e malformazioni può persistere dopo l'interruzione del trattamento con ciclofosfamide fintanto che sono presenti ovociti/follicoli che sono stati esposti alla ciclofosfamide in uno qualsiasi degli stadi di maturazione. Far riferimento al paragrafo 4.4, Genotossicità.
- Se la ciclofosfamide è utilizzata durante la gravidanza o se la paziente rimane incinta mentre sta assumendo questo medicinale o dopo l'interruzione del trattamento (far riferimento al paragrafo 4.4, Genotossicità), la paziente dovrà essere informata dei potenziali rischi per il feto.
- Dato che la ciclofosfamide passa nel latte materno, le madri non dovranno allattare durante la terapia. In bambini allattati da donne in trattamento con ciclofosfamide sono stati segnalati neutropenia, trombocitopenia, bassi valori di emoglobina e diarrea.
- Gli uomini che verranno trattati con Endoxan Baxter dovranno essere informati sulla conservazione dello sperma prima del trattamento.

#### 4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

A causa della possibilità di effetti collaterali derivanti dalla somministrazione di ciclofosfamide, (ad esempio nausea, vomito, vertigini, vista annebbiata e alterazione della vista) che possono compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari, il medico dovrà decidere su base individuale in merito alla capacità del paziente di guidare autoveicoli o di manovrare macchine.

#### 4.8. Effetti indesiderati

##### Reazioni avverse da studi clinici

L'elenco delle reazioni avverse relative alla ciclofosfamide si basa su dati post-marketing (vedi sotto).

##### Reazioni avverse post-marketing

La frequenza si basa sulla seguente scala: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1,000 < 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10,000 < 1/1,000$ ), molto raro ( $< 1/10,000$ ), non noto (reazioni avverse segnalate nell'esperienza post-marketing).

System Organ Classes (SOC) primari	Molto comune >1/10	Comune >1/100 - < 1/10	Non comune >1/1000 - < 1//100	Raro >1/10 000 - <1/1000	Molto raro >1/10 000 compresi le segnalazioni isolate	Non noto
Infezioni e infestazioni <sup>1</sup>		Infezioni	- Polmonite - Sepsi		- Shock settico*	

<b>System Organ Classes (SOC) primari</b>	<b>Molto comune &gt;1/10</b>	<b>Comune &gt;1/100 - &lt; 1/10</b>	<b>Non comune &gt;1/1000 – &lt; 1//100</b>	<b>Raro &gt;1/10 000 - &lt;1/1000</b>	<b>Molto raro &gt;1/10 000 compresi le segnalazioni isolate</b>	<b>Non noto</b>
<b>Neoplasie benigne e maligne e non specificate (inclusi cisti e polipi)</b>				- Tumori secondari - Tumore della vescica - Alterazioni mielodisplastiche - Tumore del tratto urinario - Leucemia acuta <sup>2</sup>	Sindrome da lisi tumorale	- Linfoma <sup>3</sup> - Sarcoma - Carcinoma a cellule renali - Tumore della pelvi renale - Cancro della tiroide - Effetto carcinogenico sulla progenie - Evoluzione del tumore preesistente*
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	-Mielosoppressione <sup>4</sup> - Leucopenia - Neutropenia	Febbre neutropenica	-Trobocitopenia <sup>5</sup> -Anemia		-Sindrome uremica emolitica <sup>6</sup> -Coagulazione vascolare disseminata	- Pancitopenia - Agranulocitosi - Granulocitopenia - Linfopenia - Diminuzione emoglobina
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Immunosoppressione		-Reazioni dovute ad ipersensibilità - Shock anafilattico		-Reazioni anafilattoidi/anafilattiche*	
<b>Patologie endocrine</b>			-Disturbi dell'ovulazione -Riduzione del livello degli ormoni sessuali femminili	-Disturbi irreversibili dell'ovulazione	Sindrome di secrezione insufficiente di ADH (SIADH)	- Intossicazione da acqua
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			Anoressia	Disidratazione	-Ritenzione idrica -Iponatremia	- Aumento del livello ematico di glucosio - Diminuzione del livello ematico di glucosio
<b>Disturbi psichiatrici</b>					Confusione	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			- Neuropatia periferica - Polineuropatia - Neuralgia	Vertigini	-Convulsioni -Parestesia -Alterazione del gusto - Disgeusia -Encefalopatia epatica	- Encefalopatia - Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile - Mielopatia - Disestesia - Ipoestesia - Tremito - Ipoguesia - Parosmia
<b>Patologie dell'occhio</b>				Offuscazione della vista	-Alterazione della vista -Congiuntivite -Edema oculare in associazione a ipersensibilità	- Aumento della lacrimazione

<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Sordità			- Difficoltà di udito - Tinnito
<b>System Organ Classes (SOC) primari</b>	<b>Molto comune</b> <b>&gt;1/10</b>	<b>Comune</b> <b>&gt;1/100 -</b> <b>&lt; 1/10</b>	<b>Non comune</b> <b>&gt;1/1000 –</b> <b>&lt; 1//100</b>	<b>Raro</b> <b>&gt;1/10 000 -</b> <b>&lt;1/1000</b>	<b>Molto raro</b> <b>&gt;1/10 000</b> <b>compresi le segnalazioni isolate</b>	<b>Non noto</b>
<b>Patologie cardiache<sup>7</sup></b>			-Cardiomiopatia -Insufficienza cardiaca* -Tachicardia - Miocardite	-Aritmia -Aritmia ventricolare -Aritmia sopraventricolare	-Fibrillazione atriale -Fibrillazione ventricolare -Angina pectoris -Infarto miocardico -Arresto cardiaco -Pericardite	- Tachicardia ventricolare - Shock cardiogeno - Effusione pericardica <sup>7</sup> - Emorragia miocardica - Insufficienza ventricolare sinistra - Bradicardia - Palpitazioni - QT dell'elettrocardiogramma prolungato - Diminuzione della frazione di eiezione
<b>Patologie vascolari<sup>8</sup></b>				Emorragia	-Tromboembolismo -Variazioni della pressione sanguigna (ipertensione, ipotensione)	- Embolia polmonare - Trombosi venosa - Vasculite - Ischemia periferica - Rossore
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>					-Broncospasmi -Dispnea -Tosse -Polmonite interstiziale -Fibrosi polmonare interstiziale cronica -Edema polmonare tossico -Effusione pleurica -Insufficienza respiratoria* -Sindrome di difficoltà respiratoria acuta (ARDS) -Ipossia -Ipertensione polmonare	- Polmonite -Generici disturbi ai polmoni - Malattia polmonare veno-occlusiva - Bronchiolite obliterante - Polmonite organizzativa - Alveolite allergica - Congestione nasale - Disagio nasale - Dolore orofaringeo - Rinorrea - Starnuti

System Organ Classes (SOC) primari	Molto comune >1/10	Comune >1/100 - < 1/10	Non comune >1/1000 - < 1//100	Raro >1/10 000 - <1/1000	Molto raro >1/10 000 compresi le segnalazioni isolate	Non noto
<b>Patologie gastrointestinali</b>					<ul style="list-style-type: none"> <li>-Ascite</li> <li>-Ulcerazione mucose</li> <li>-Enterocolite emorragica</li> <li>-Pancreatite acuta</li> <li>-Nausea</li> <li>-Vomito</li> <li>-Diarrea</li> <li>-Stomatite</li> <li>-Costipazione</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Dolore addominale</li> <li>- Disagio addominale</li> <li>- Emorragia gastrointestinale</li> <li>- Colite</li> <li>- Enterite</li> <li>- Cecitis</li> <li>- Infiammazione della ghiandola parotide</li> </ul>
<b>Patologie epatobiliari</b>				<ul style="list-style-type: none"> <li>-Disturbi della funzione epatica</li> <li>-Epatite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Patologia veno-occlusiva epatica</li> <li>-Epatomegalia</li> <li>-Itterizia</li> <li>-Attivazione del virus dell'epatite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Epatite colestatica</li> <li>- Epatite citolitica</li> <li>- Colestasi</li> <li>- Epatotossicità</li> <li>- Insufficienza epatica</li> <li>- Aumento del livello ematico della bilirubina</li> <li>- Funzione epatica anormale</li> <li>- Aumento degli enzimi epatici (aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento della Gamma-glutamilttransferasi)</li> </ul>

System Organ Classes (SOC) primari	Molto comune >1/10	Comune >1/100 - <1/10	Non comune >1/1000 - <1/100	Raro >1/10 000 - <1/1000	Molto raro >1/10 000 compresi le segnalazioni isolate	Non noto
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia		Calvizie	-Eruzione cutanea -Dermatite -Infiammazione della pelle	-Sindrome di Steven-Johnson -Necrolisi epidermica tossica -Reazioni cutanee gravi -Decolorazione dei palmi, unghie e piante dei piedi -Prurito infiammatorio -Eritema in corrispondenza dell'area irradiata - Eruzioni tossiche della pelle - Dermatite da richiamo di radiazione	- Eritema multiforme - Eritrodisestesia palmo-plantare - Orticaria - Vesciche - Eritema - Gonfiore facciale - Iperidrosi
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo					-Rabdomiolisi -Crampi	- Sclerodermia - Spasmi muscolari - Mialgia - Antralgia
Patologie renali e vie urinarie <sup>9</sup>	-Cistite - Microematuria	-Cistite emorragica -Macroematuria			-Emorragia suburetrale -Edema della parete vescicale - Infiammazione interstiziale -Fibrosi e sclerosi della vescica -Insufficienza renale - Compromissione della funzione renale - Aumento del livello ematico della creatinina	- Necrosi tubulare renale - Patologie ai tubuli renali - Nefropatia tossica - Uretrite emorragica - Cistite ulcerosa - Contrattura vescicale - Diabete insipido nefrogenico - Cellule epiteliali della vescica urinaria atipiche - Aumento dell'azoto ureico nel sangue (BUN)
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali						- Doglie premature

System Organ Classes (SOC) primari	Molto comune >1/10	Comune >1/100 - <1/10	Non comune >1/1000 - <1/100	Raro >1/10 000 - <1/1000	Molto raro >1/10 000 compresi le segnalazioni isolate	Non noto
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>		-Compromissione della spermatogenesi	-Alterazioni dell'ovulazione -Amenorrea	Persistenti: -Oligospermia -Azoospermia -Amenorrea		- Infertilità - Insufficienza ovarica - Oligomenorrea - Atrofia testicolare - Diminuzione del livello ematico di estrogeni - Aumento del livello ematico di gonadotropine
<b>Patologie congenite, familiari e genetiche</b>						- Morte intrauterina - Malformazione fetale - Ritardo della crescita fetale - Tossicità fetale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Febbre	-Brividi -Condizioni di astenia -Fatica -Debolezza -Malessere -Mucosite		-Dolore al torace	-Cefalea -Dolori -Reazioni al sito di iniezione/infusione (trombosi, necrosi, flebite, infiammazione, dolore, gonfiore, eritema) -Patologie pluri-organiche	- Piressia - Edema - Malattia simile all'influenza
<b>Esami diagnostici</b>			-Alterazioni dell'ECG (elettrocardiogramma) -Diminuzione di LVEF -Aumento del livello ematico di lattato deidrogenasi (LDH) -Aumento della proteina C-reattiva		-Aumento di peso	

\* compresi esiti fatali

<sup>1</sup> Le seguenti manifestazioni sono state associate a mielosoppressione e immunosoppressione dovute a ciclofosfamide: aumento del rischio e della gravità della polmonite (compresi esiti fatali), altre infezioni batteriche, fungine, virali, protozoiche e parassitiche; riattivazione di infezioni latenti, comprese epatiti virali, tubercolosi, il virus JC con leucoencefalopatia progressiva multifocale (compresi esiti fatali), *Pneumocystis jiroveci*, herpes zoster, *Strongyloides*.

<sup>2</sup> Leucemia mieloide acuta, Leucemia promielocitica acuta

<sup>3</sup> Linfoma Non-Hodgkin

<sup>4</sup> La mielosoppressione si manifesta come insufficienza del midollo osseo

<sup>5</sup> complicata da sanguinamento

<sup>6</sup> con microangiopatia trombotica

<sup>7</sup> Altre patologie cardiache sono: insufficienza cardiaca congestizia, disfunzione ventricolare sinistra, miocardite, cardite. L'effusione pericardica può progredire a tamponamento cardiaco.

<sup>8</sup> Altre patologie vascolari: vampate

<sup>9</sup> Altre patologie renali: Sindrome uremica emolitica (HUS)

#### 4.9. Sovradosaggio

- Conseguenze gravi del sovradosaggio includono manifestazioni di tossicità dose dipendente come mielosoppressione, urotossicità, cardiotoxicità (inclusa insufficienza cardiaca), malattia veno-occlusiva epatica e stomatite. Far riferimento al paragrafo 4.4.
- Dato che non si conosce uno specifico antidoto per la ciclofosfamide, si consiglia di procedere con molta cautela ogni qualvolta essa viene impiegata.
- La ciclofosfamide può essere dializzata. Pertanto in caso di sovradosaggio o di intossicazione accidentale o a scopo di suicidio è indicata una rapida emodialisi. Una clearance della dialisi di 78 ml/min è stata calcolata sulla concentrazione di ciclofosfamide non metabolizzata nel dializzato (la clearance renale normale è di circa 5-11 ml/min). Un secondo gruppo di lavoro ha riportato un valore di 194 ml/min. Dopo 6 ore di dialisi, nel dializzato è stato riscontrato il 72% della dose di ciclofosfamide somministrata.
- Un sovradosaggio può comportare, fra le varie reazioni, mielosoppressione, prevalentemente leucocitopenia. La gravità e la durata della mielosoppressione dipendono dall'entità del sovradosaggio. Sono necessari frequenti controlli della conta ematica ed il monitoraggio del paziente. In caso di neutropenia effettuare la profilassi dell'infezione e trattare con antibiotici. Se si sviluppa una trombocitopenia garantire il ricambio dei trombociti a seconda delle necessità.
- La profilassi della cistite con Uromitexan (mesna) può aiutare a prevenire o limitare gli effetti urotossici dovuti ad un sovradosaggio di ciclofosfamide.

### 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

#### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

**Categoria farmacoterapeutica: Antineoplastici, analoghi della mostarda azotata.**

Codice ATC: L01AA01.

La ciclofosfamide è un citostatico del gruppo delle ossazafosforine ed è chimicamente legata alla N-metil-bis(2-cloroetil)ammina.

La ciclofosfamide è inattivata in vitro e viene attivata in vivo dagli enzimi microsomiali del fegato in 4-idrossiciclofosfamide, che è in equilibrio con la propria aldofosfamide tautomera.

L'azione citotossica della ciclofosfamide si basa sull'interazione fra i propri metaboliti alchilanti e il DNA. Tale alchilazione produce la rottura e l'accoppiamento dei filamenti del DNA e la formazione di cross-link delle proteine del DNA. Nel ciclo cellulare viene ritardato il passaggio attraverso la fase G2. L'effetto citotossico non è specifico della fase del ciclo cellulare bensì del ciclo cellulare.

Non è possibile escludere una resistenza incrociata, in particolare con citostatici strutturalmente simili come l'ifosfamide e altri agenti alchilanti.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

La ciclofosfamide è quasi completamente assorbita dal tratto gastrointestinale.

Nell'uomo, singole iniezioni endovenose di ciclofosfamide marcata sono seguite entro 24 ore da una notevole riduzione delle concentrazioni plasmatiche della ciclofosfamide e dei suoi metaboliti, sebbene livelli rilevabili possano persistere nel plasma anche per 72 ore.

La ciclofosfamide è inattiva in vitro e viene bioattivata soltanto nell'organismo.

Il periodo di dimezzamento medio del siero della ciclofosfamide è di circa 7 ore negli adulti e di circa 4 ore nei bambini. La ciclofosfamide e i suoi metaboliti vengono in gran parte escreti dai reni.

I livelli ematici dopo dosi intravena e orali sono bioequivalenti.

## 5.3. Dati preclinici di sicurezza

### Tossicità acuta

A confronto con altri citostatici, la tossicità acuta della ciclofosfamide è relativamente bassa. Questo è stato dimostrato mediante sperimentazione su topi, cavie, conigli e cani. Dopo una singola iniezione intravena, la DL<sub>50</sub> nel ratto era di circa 160 mg/kg, nei topi e nelle cavie 400 mg/kg, nei conigli 130 mg/kg e nei cani 40 mg/kg.

### Tossicità cronica

La somministrazione cronica di dosi tossiche ha portato a lesioni epatiche che si manifestano sotto forma di degenerazione adiposa seguita da necrosi. La mucosa intestinale non è stata interessata. La soglia degli effetti epatotossici è 100 mg/kg nel coniglio e 10 mg/kg nel cane.

Nella sperimentazione animale, la ciclofosfamide e i suoi metaboliti attivi hanno manifestato effetti mutageni, cancerogeni e teratogenici.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Polvere per soluzione iniettabile: nessuno.

Compresse rivestite: Glicerolo 85%, Gelatina, Magnesio stearato, Talco, Calcio fosfato dibasico, Lattosio, Amido di mais, Macrogol 35.000, Calcio carbonato, Silice colloidale, Povidone, Caramellosa sodica, Polisorbato 20, Saccarosio, Titanio diossido, Estere etilenglicolico dell'acido montanico.

### 6.2. Incompatibilità

Le soluzioni contenenti alcool benzilico possono ridurre la stabilità della ciclofosfamide.

### 6.3. Periodo di validità

3 anni.

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il medicinale a temperatura non superiore a +25°C.

La soluzione deve essere iniettata il più presto possibile dopo la preparazione.

Conservabilità della soluzione: da 2 a 3 ore.

I flaconi non devono essere conservati a temperatura superiore a quella indicata poichè in questo caso potrebbe avvenire una degradazione del principio attivo identificabile dal colorito giallastro del contenuto del flacone che può assumere l'aspetto di sostanza fusa.

**Non utilizzare flaconi il cui contenuto abbia l'aspetto sopra descritto.**

#### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in vetro bianco di tipo III con tappo in gomma butilica e ghiera in alluminio.

Blisters di PVC/PVDC/alluminio.

Confezioni:

“200 mg polvere per soluzione iniettabile” 10 flaconi vetro tipo III 200 mg;

“500 mg polvere per soluzione iniettabile” 1 flacone vetro tipo III 500 mg;

“1 g polvere per soluzione iniettabile” 1 flacone vetro tipo III 1 g;

“50 mg compresse rivestite” 5 blisters da 10 compresse rivestite 50 mg.

Non tutte le confezioni potrebbero essere poste in commercio.

#### 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La manipolazione e la preparazione della ciclofosfamide deve essere sempre eseguita in conformità alle linee guida in vigore relative alla manipolazione sicura degli agenti citotossici.

Il rivestimento delle compresse previene il contatto diretto con il principio attivo alle persone che le manipolano. Per prevenire l'esposizione involontaria di terzi al principio attivo, le compresse non devono essere divise o frantumate.

Preparazione della soluzione iniettabile:

Endoxan Baxter per uso endovenoso è preparato in flaconi di vetro tipo III.

Per preparare la soluzione iniettabile, alla polvere secca va aggiunta la seguente quantità di soluzione fisiologica (sodio cloruro 0,9%):

<b>Endoxan Baxter Flaconi vetro tipo III</b>	<b>200 mg</b>	<b>500 mg</b>	<b>1 g</b>
Sostanza secca	213,8 mg	534,5 mg	1069 mg
corrispondente a ciclofosfamide anidra	200,0 mg	500,0 mg	1000 mg
Soluzione fisiologica	10 ml	25 ml	50 ml

Prima della somministrazione parenterale la sostanza deve essere completamente dissolta.

La sostanza si scioglie facilmente se i flaconi, dopo che vi è stato immesso il solvente (soluzione fisiologica) si agitano energicamente per mezzo o un minuto.

Se la sostanza non si scioglie subito senza lasciare residui, è opportuno lasciar riposare la soluzione per alcuni minuti finché non diventa limpida. Iniettando il solvente nel flacone si produce una iperpressione che si può evitare introducendo un secondo ago sterile nel tappo di gomma, in modo che l'aria fuoriesca dal flacone.

La ciclofosfamide ricostituita in acqua è ipotonica e non deve essere iniettata direttamente.

Se somministrata per infusione, la ciclofosfamide può essere ricostituita aggiungendo acqua sterile e infusa nelle soluzioni per uso endovenoso raccomandate.

Il medicinale è compatibile con le seguenti soluzioni per infusione: soluzione di sodio cloruro, soluzione di glucosio, soluzione di sodio cloruro e glucosio, soluzione di sodio cloruro e potassio cloruro, soluzione di potassio cloruro e glucosio.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Baxter S.p.A. – Piazzale dell'Industria, 20 – 00144 Roma

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Endoxan Baxter

50 mg Compresse rivestite:	AIC 015628 011
200 mg Polvere per soluzione iniettabile 10 flaconi vetro tipo III 200 mg:	AIC 015628 062
500 mg Polvere per soluzione iniettabile 1 flacone vetro tipo III 500 mg:	AIC 015628 074
1 g Polvere per soluzione iniettabile 1 flacone vetro tipo III 1g :	AIC 015628 086

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima A.I.C.: Settembre 1959.

Ultimo Rinnovo A.I.C.: Ottobre 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA di **Ottobre 2012**