

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЕНДОКСАН®
(ENDOXYAN®)

Склад:

діюча речовина: циклофосфамід;

1 драже містить циклофосфаміду моногідрат еквівалентно циклофосфаміду безводному 50 мг;

допоміжні речовини:

ядро: крохмаль кукурудзяний, лактози моногідрат, кальцію гідрофосфату дигідрат, тальк, магнію стеарат, желатин, гліцерин 85 %;

цукрова оболонка: цукроза, тальк, титану діоксид (E 171; CI77891), кальцію карбонат, поліетиленгліколь 35000, кремнію діоксид колоїдний, полівідон 25, натрію карбоксиметилцелюлоза, полісорбат 20, віск монтан гліколевий.

Лікарська форма. Драже.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки. Циклофосфамід. Код АТС L01A A01.

Клінічні характеристики.***Показання.***

Ендоксан застосовують у рамках режиму комбінованої хіміотерапії чи у вигляді монотерапії таких захворювань, а саме:

лейкемій:

гострих чи хронічних лімфоцитарних і мієлогенних лейкемій;

злоякісних лімфом:

хвороби Ходжкіна, неходжкінських лімфом, плазмацитоми;

метастазуючих і неметастазуючих злоякісних солідних пухлин:

раку яєчників, раку яєчок, раку молочної залози, дрібноклітинного раку легенів, нейробластоми, саркоми Юінга;

прогресуючих “аутоімунних захворювань”:

в тому числі ревматоїдного артриту, псоріатичної артропатії, системного червоного вовчака, склеродермії, системного васкуліту (наприклад, з нефротичним синдромом), певних видів гломерулонефриту (наприклад, з нефротичним синдромом), тяжкої міастенії, аутоімунної гемолітичної анемії, синдрому холодової аглютинації.

Імуносупресивне лікування при трансплантації органів.***Протипоказання.***

Ендоксан® не можна призначати пацієнтам з:

- відомою гіперчутливістю до циклофосфаміду;
- тяжкими порушеннями функції кісткового мозку (особливо пацієнтам, які раніше отримували лікування цитотоксичними речовинами та/або радіотерапією);
- запаленням сечового міхура (циститом);
- порушеннями відтоку сечі,
- активними інфекціями.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Циклофосфамід екскретується у материнське молоко, тому жінкам під час лікування слід припинити годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

Ендоксан® має призначати досвідчений онколог.

Дозування слід підбирати індивідуально для кожного пацієнта.

Рекомендується таке дозування:

при подальшому лікуванні після завершення курсу внутрішньовенного введення Ендоксану® дорослим призначають по 1 - 4 драже (50 - 200 мг) на добу; за необхідності дозу можна збільшити.

Рекомендації щодо дозування стосуються головним чином монотерапії циклофосфамідом. У комбінації з іншими цитостатиками подібної токсичності може знадобитися зниження дози чи подовження інтервалів між періодами лікування.

Рекомендації щодо зниження дози у пацієнтів з мієлосупресією

Число лейкоцитів	Число тромбоцитів	Доза
4 x 10 ⁹ /л	100 г/л	100 % від запланованої дози
4 x 10 ⁹ /л - 2,5 x 10 ⁹ /л	50 - 100 г/л	50 % від запланованої дози
2,5 x 10 ⁹ /л	50 г/л	Корекція до нормалізації показників чи прийняття специфічного рішення

Рекомендації щодо корекції дози у пацієнтів з печінковою та нирковою недостатністю

Тяжка печінкова чи ниркова недостатність потребує зниження дози. При сироватковому рівні білірубіну 3,1 - 5 мг/100 мл рекомендується зниження дози на 25 %, а при швидкості гломерулярної фільтрації нижче 10 мл/хв – на 50%. Циклофосфамід виводиться під час діалізу.

Ендоксан® драже слід приймати вранці. Разом з драже або одразу після його прийому слід випити достатню кількість рідини. Лікаря важливо переконатися, що пацієнт регулярно спорожняє свій сечовий міхур.

Тривалість терапії і інтервали між курсами залежать від показань, схеми комбінованої хіміотерапії, загального стану здоров'я пацієнта і числа формених елементів крові і визначаються індивідуально.

Побічні реакції.

У пацієнтів, які отримують лише Ендоксан®, дозолімітуюча токсичність відповідає мієлосупресії та уротоксичності. Достатнє введення Уромітексану® (МНН: месна) чи інтенсивна гідратація можуть значно зменшити частоту і тяжкість токсичності відносно сечового міхура. Інші часті побічні ефекти включають алопецію, нудоту і блювання.

У пацієнтів, які лікуються Ендоксаном®, можуть виникати такі побічні ефекти:

Побічні ефекти: частота виникнення:

Інфекції: часто – інфекції, нечасто – пневмонія, сепсис, дуже рідко – септичний шок.

Новоутворення і злоякісні пухлини: рідко – вторинні пухлини, рак сечового міхура, мієлодиспластичні зміни, рак сечовивідних шляхів, гостра лейкемія, дуже рідко – синдром лізису пухлини.

Розлади крові і лімфатичної системи: дуже часто – мієлосупресія, лейкопенія, нейтропенія, часто – нейтропенічна гарячка, нечасто – тромбоцитопенія, анемія, дуже рідко – гемолітичний уремичний синдром, синдром дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції.

Розлади імунної системи: дуже часто – імуносупресія, нечасто – анафілактоїдні реакції, реакції гіперчутливості, дуже рідко – анафілактичний шок.

Ендокринні розлади: нечасто – розлади овуляції, зниження рівня чоловічих та жіночих статевих гормонів, рідко – необоротні розлади овуляції, дуже рідко – синдром недостатньої секреції алкогольдегідрогенази.

Розлади метаболізму: нечасто – анорексія, рідко – дегідратація, дуже рідко – затримка води, гіпонатріємія.

Психічні розлади: дуже рідко – сплутаність свідомості.

Розлади нервової системи: рідко – запаморочення, дуже рідко – судоми, парестезія, порушення смакових відчуттів, печінкова енцефалопатія.

Розлади зору: рідко – нечітке бачення, дуже рідко – порушення зору, кон'юнктивіт і набряк очей, що пов'язані з гіперчутливістю.

Серцеві розлади: нечасто – кардіоміопатія, серцева недостатність, тахікардія, рідко – аритмія, шлуночкова аритмія, надшлуночкова аритмія, дуже рідко – фібриляція передсердь, шлуночкова фібриляція, стенокардія, інфаркт міокарда, зупинка серця, міокардит, перикардит.

Судинні розлади: рідко – кровотеча, дуже рідко – тромбоемболія, зміни кров'яного тиску.

Дихальні розлади: дуже рідко – бронхоспазм, диспное, кашель, інтерстиціальна пневмонія, пневмоніт, хронічний інтерстиціальний фіброз легенів, токсичний набряк легенів, плевральний випот, дихальна недостатність, синдром гострої дихальної недостатності, неспецифічні розлади легенів, гіпоксія, легенева гіпертензія.

Шлунково-кишкові розлади: дуже часто – нудота, блювання, рідко – діарея, стоматит, констипація, абдомінальний біль, дуже рідко – асцит, утворення виразок, геморагічний коліт, гострий панкреатит.

Гепатобіліарні розлади: рідко – розлади функції печінки, гепатит, дуже рідко – первинний тромбоз печінкових вен, гепатомегалія, жовтяниця, активація вірусного гепатиту.

Розлади шкіри і підшкірних тканин: дуже часто – алопеція, нечасто – облісіння, рідко – висипи, дерматит, запалення шкіри, дуже рідко – синдром Стівенса-Джонсона, епідермальний некроліз, тяжкі шкірні реакції, знебарвлення долонь, нігтів на руках, ступень, запальний свербіж, еритема опроміненої ділянки.

Кістково-м'язові розлади: дуже рідко – гострий некроз скелетних м'язів, судоми.

Розлади нирок і сечовивідних шляхів: дуже часто – цистит, мікрогематурія, часто – геморагічний цистит, макрогематурія, дуже рідко – кровотеча на ділянці вище сечовивідного каналу, набряк стінок сечового міхура, інтерстиціальне запалення, фіброз і склероз сечового міхура, ниркова недостатність, порушення функції нирок.

Розлади репродуктивної системи: нечасто – порушення сперматогенезу, розлади овуляції, аменорея, рідко – стійкі олігоспермія, азооспермія, аменорея.

Загальні розлади: дуже часто – гарячка, часто – озноб, астеничні стани, втома, слабкість, тривога, мукозит, рідко – біль у плечах, дуже рідко – головний біль, інший біль, поліорганна недостатність.

Лабораторні показники: нечасто – зміни ЕКГ, зниження фракції викиду лівого шлуночка, зростання рівня лактатдегідрогенази, зростання рівня С-реактивного білка, рідко – зростання рівнів печінкових ензимів, зростання рівнів аспартатамінотрансферази, аланін амінотрансферази, гама-GT, лужної фосфатази, білірубіну, дуже рідко – збільшення ваги, падіння кров'яного тиску, зростання значення креатиніну.

Процедурні ускладнення: дуже рідко – дерматит після опромінення.

Передозування.

Специфічний антидот циклофосфаміду невідомий, тому щоразу при його застосуванні слід дотримуватись великої обережності. Циклофосфамід виводиться під час діалізу, тому при будь-якому навмисному чи випадковому передозуванні або інтоксикації показаний швидкий гемодіаліз. Виходячи з концентрації неметаболізованого циклофосфаміду у діалізаті (нормальний нирковий кліренс приблизно 5 - 11 мл/хв), було обчислено діалізний кліренс, що становив 78 мл/хв (за іншими даними, 194 мл/хв). Через 6 год діалізу у діалізаті було знайдено 72 % від введеної дози циклофосаміду. У випадку передозування серед інших реакцій слід очікувати на мієлосупресію, головним чином, лейкоцитопенію. Тяжкість і тривалість мієлосупресії залежить від ступеня передозування. Необхідні часті перевірки формули крові і моніторинг стану пацієнта. При розвитку нейтропенії слід впровадити профілактику та лікування інфекцій антибіотиками. При розвитку тромбоцитопенії слід забезпечити заміну тромбоцитів відповідно до потреби. Для уникнення уротоксичних ефектів винятково важливим

є призначення профілактики циститу за допомогою Уромітексану® (месни).

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Лікування циклофосфамідом може спричинити аномалії генотипу у чоловіків та жінок.

При застосуванні за життєвими показаннями у першому триместрі вагітності абсолютно необхідна медична консультація щодо абортів.

Після першого триместра вагітності, якщо терапію не можна відкласти і пацієнтка бажає зберегти вагітність, хіміотерапію можна призначити після попередження пацієнтки про незначний, але можливий ризик тератогенного ефекту.

Жінкам не слід вагітніти під час лікування. При вагітності під час лікування необхідна генетична консультація.

Циклофосфамід переходить у материнське молоко, тому жінкам під час лікування слід припинити годування груддю.

Чоловіків, які лікуються Ендоксаном®, слід поінформувати про необхідність консервації сперми перед лікуванням.

Тривалість контрацепції у чоловіків та жінок після завершення хіміотерапії залежить від прогнозу щодо основного захворювання і їхнього бажання мати дитину.

Діти.

Даних про застосування Ендоксану® у дітей недостатньо.

Особливі заходи безпеки.

Перед початком лікування необхідно проведення обстеження з метою виключення будь-яких порушень функції сечовивідних шляхів та електролітного дисбалансу.

Слід застосовувати з обережністю у ослаблених чи літніх пацієнтів, а також у пацієнтів, які раніше отримували радіотерапію.

Потребують ретельного нагляду пацієнти з ослабленою імунною системою, з цукровим діабетом, хронічними порушеннями функції печінки чи нирок.

При виникненні під час лікування Ендоксаном® циститу, з проявами мікро- чи макрогематурії, лікування слід припинити до нормалізації стану.

Під час лікування слід регулярно проводити контроль рівня лейкоцитів: через 5-7 днів після початку лікування і кожні 2 дні, якщо їхнє число нижче 3×10^9 /л крові. За певних обставин може знадобитися щоденний контроль. У пацієнтів, які отримують довготривале лікування, зазвичай достатньо контролю кожні два тижні. При появі ознак мієлосупресії рекомендується перевірити число еритроцитів і тромбоцитів. Слід також регулярно перевіряти осад у сечі щодо присутності еритроцитів.

Застереження

Взагалі, пацієнти, які отримують лікування циклофосфамідом, повинні утримуватись від вживання алкогольних напоїв.

Грейпфрутовий сік містить сполуки, що можуть погіршувати активацію циклофосфаміду і його ефективність, тому пацієнти не повинні їсти грейпфрути чи пити грейпфрутовий сік.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Через можливість розвитку побічних ефектів, наприклад, нудоти, блювання, що може спричинити циркуляторну недостатність, при застосуванні циклофосфаміду, лікар має індивідуально вирішувати питання щодо можливості пацієнта керувати автотранспортом чи працювати з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні з алопуринолом чи гідрохлортіазидом може підсилюватись глюкозознижуючий ефект сульфонілсечовини.

При наступному чи одночасному застосуванні фенобарбіталу, фенітоїну, бензодіазепінів чи хлоралгідрату можливе підвищення рівня мікосомальних печінкових ензимів.

Через імуносупресивний ефект циклофосфаміду можна очікувати на зменшення відповіді при будь-якій вакцинації; уведення активованої вакцини може супроводжуватися вакцино-індукованою інфекцією.

При одночасному застосуванні деполаризуючих м'язових релаксантів (наприклад, сукцихіноліну галогеніду) внаслідок зниження концентрації псевдохолінестерази може розвинутиись подовжене апное.

Одночасне застосування хлорамфеніколу призводить до подовження періоду напіввиведення циклофосфаміду і затримці метаболізації.

Лікування антрациклінами і пентостатином може підсилювати потенційну кардіотоксичність циклофосфаміду. Підсилення кардіотоксичного ефекту може також бути результатом попередньої радіотерапії на ділянці серця.

Одночасне призначення індометацину потребує великої обережності через зареєстрований одиничний випадок гострої водної інтоксикації.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Циклофосфамід – цитостатик з групи оксазафосфоринів, хімічно споріднений з азотистим іпритом. Циклофосфамід неактивний *in vitro* і активується мікосомальними ензимами у печінці до 4-гідроксициклофосфаміду, що знаходиться у рівновазі зі своїм таутомером альдофосфамідом. Цитотоксична дія циклофосфаміду базується на взаємодії між його алкілюючими метаболітами і ДНК. Це алкілювання призводить до розриву зв'язків ланцюгів ДНК і перехресного з'єднання ДНК-протеїнів. У клітинному циклі затримується перебіг G2-фази. Цитотоксична дія препарату неспецифічна відносно фази клітинного циклу, але специфічна відносно всього циклу.

Не можна виключати перехресної резистентності, особливо зі структурно спорідненими цитостатиками, такими як іфосфамід та інші алкілюючі речовини.

Фармакокінетика. Циклофосфамід майже повністю абсорбується у шлунково-кишковому тракті. У чоловіків через 24 години після одноразового внутрішньовенного введення міченого циклофосфаміду спостерігалось значне падіння плазмових концентрацій циклофосфаміду і його метаболітів, але рівні, що можна визначити, зберігались у плазмі до 72 годин.

Середній час напіввиведення циклофосфаміду з сироватки становить 7 годин для дорослих і 4 години для дітей.

Циклофосфамід і його метаболіти виводяться головним чином нирками.

Рівні у крові після внутрішньовенного введення і прийому внутрішньо біоквівалентні.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті цукровою оболонкою (драже), з білим ядром.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 драже в блістері; по 5 блістерів у картонній коробці.

ЗАТВЕРДЖЕНО

Сторінка 6 з 6. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробники.

Прасфарма Онколоджікос С.Л., Бакстер Онколоджі ГмбХ.

Місцезнаходження.

Прасфарма Онколоджікос С.Л.

С/Сан Хуан 9, 08560 Манлліу/Барселона, Іспанія.

Бакстер Онколоджі ГмбХ

Кантштрассе 2, 33790 Галле, Німеччина.