

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ЕНДОКСАН 200 мг, ЕНДОКСАН 500 мг, ЕНДОКСАН 1 г
(ENDOXAN 200 mg, ENDOXAN 500 mg, ENDOXAN 1 g)**Склад:**

діюча речовина: циклофосфамід;

1 флакон Ендоксану містить у вигляді порошку для приготування розчину для ін'єкцій:

Ендоксан	200 мг	500 мг	1 г
Циклофосфаміду моногідрату, що відповідає	213,8 мг	534,5 мг	1069,0 мг
циклофосфаміду безводному	200 мг	500 мг	1000 мг

Лікарська форма. Порошок для приготування розчину для ін'єкцій.**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Алкілувальні сполуки. Циклофосфамід. Код АТС L01A A01.**Клінічні характеристики.****Показання.**

Ендоксан застосовується для моно- або поліхіміотерапії при лікуванні:

- **лейкозів:** гострих або хронічних лімфобластних/лімфоцитарних і мієлоїдних/мієлогенних лейкозів;
- **злоякісних лімфом:** хвороби Ходжкіна (лімфогрануломатоз), неходжкінських лімфом, плазмцитомі;
- **великих злоякісних пухлин з наявністю метастазів або без них:** раку яєчника, раку яєчок, раку молочної залози, дрібноклітинного раку легенів, нейробластоми, саркоми Юінга, рабдоміосаркоми у дітей, остеосаркоми;
- **прогресуючих “автоімунних захворювань”**, таких як ревматоїдний артрит, псоріатична артропатія, системний червоний вовчак, склеродермія, системний васкуліт (наприклад, з нефротичним синдромом), певні типи гломерулонефриту (наприклад, з нефротичним синдромом), міастенія гравіс, автоімунна гемолітична анемія, хвороба холодних аглютинінів, гранулематоз Вегенера.

Ендоксан застосовується також як засіб пригнічення імунітету при трансплантації органів та для кондиціонування перед пересаджуванням кісткового мозку при тяжкій апластичній анемії, гострому мієлоїдному і гострому лімфобластному лейкозах, хронічному мієлоїдному лейкозі.

Протипоказання.

Ендоксан протипоказаний при:

- відомій підвищеній чутливості до циклофосфаміду;
- тяжких порушеннях функцій кісткового мозку (особливо у пацієнтів, які перед тим проходили лікування цитотоксичними препаратами та/або радіотерапією);
- запаленні сечового міхура (циститі);
- затримці сечовипускання;
- активних інфекціях.

Спосіб застосування та дози.

Внутрішньовенна інфузія.

Ендоксан може призначати тільки досвідчений онколог.

Дозування повинно підбиратись для кожного пацієнта індивідуально.

Наступні рекомендації відносно дозування можуть використовуватись для монотерапії циклофосфамідом. При спільному призначенні інших цитостатиків аналогічної токсичності може стати необхідним зниження дози або подовження пауз при лікуванні препаратом.

Якщо не призначено інакше, рекомендуються такі дозування:

для безперервного лікування дорослих і дітей – від 3 до 6 мг/кг маси тіла, щоденно (еквівалентне від 120 до 240 мг/м² площі поверхні тіла);

для переривчастого лікування дорослих і дітей – від 10 до 15 мг/кг маси тіла (еквівалентне від 400 до 600 мг/м² площі поверхні тіла), з інтервалами від 2 до 5 днів;

для переривчастого лікування дорослих і дітей з високою дозою, наприклад від 20 до 40 мг/кг маси тіла (еквівалентне від 800 до 1600 мг/м² площі поверхні тіла), або зі ще більшою дозою (наприклад, при кондиціонуванні перед пересаджуванням кісткового мозку), з інтервалами від 21 до 28 днів.

Приготування розчину

Для приготування розчину для ін'єкцій фізіологічний розчин додають до сухої речовини у флаконі в таких кількостях:

Ендоксан	200 мг	500 мг	1 г
Суша речовина, що відповідає циклофосфаміду безводному	213,8 мг	534,5 мг	1069,0 мг
Фізіологічний розчин	200 мг	500 мг	1000 мг
	10 мл	25 мл	50 мл

Речовина легко розчиняється при енергійному струшуванні після додавання розчинника. Якщо речовина не розчиняється одразу ж і повністю, рекомендується дати флакону постояти кілька хвилин.

Розчин придатний для внутрішньовенного призначення, при цьому найкраще проводити введення у вигляді внутрішньовенної інфузії. При короткотерміновому внутрішньовенному вливанні розчин Ендоксану додають до розчину Рінгера, фізіологічного розчину або розчину декстрози до загального об'єму приблизно 500 мл. Тривалість інфузії – від 30 хв до 2 год, залежно від об'єму.

Лікувальні цикли при переривчастій терапії можуть повторюватися кожні 3-4 тижні.

Тривалість терапії та інтервали між курсами залежать від показань, застосованої комбінації хіміотерапевтичних препаратів, загального стану здоров'я пацієнта, лабораторних показників і відновлення числа формених елементів крові.

Спеціальні рекомендації з дозування

Рекомендації щодо підбирання дози для пацієнтів з печінковою недостатністю

Тяжка печінкова недостатність вимагає зниження дози. Загальною рекомендацією є зниження дози на 25 % при вмісті у сироватці білірубіну від 3,1 до 5 мг/100 мл.

Рекомендації щодо підбирання дози для пацієнтів з нирковою недостатністю

Рекомендується зниження дози на 50 % при швидкості гломерулярної фільтрації на рівні менше 10 мл/хв. Циклофосфамід можна виводити з організму за допомогою діалізу.

Діти й підлітки

Дозування відповідно до прийнятого плану лікування; рекомендації щодо підбирання дози й застосування препарату для лікування дітей та підлітків такі, як і для дорослих пацієнтів.

Пацієнти літнього віку й фізично ослаблені пацієнти

Загалом, беручи до уваги підвищену частоту випадків зниження печінкової, ниркової або серцевої функції, а також наявність супутніх захворювань і застосування іншої медикаментозної терапії, підбирання дози для цієї групи пацієнтів слід здійснювати з обережністю.

Побічні реакції.

У пацієнтів, які отримують Ендоксан при монотерапії, токсичними впливами, що обмежують дозу, є пригнічення кісткового мозку та уротоксичність. Відповідне лікування уропротектором Уромітексан (месна), а також прийом достатньої кількості рідини може помітно знизити частоту й тяжкість токсичного впливу на сечовий міхур.

Інші побічні дії, що часто зустрічаються, включають алопецію, нудоту й блювання.

Крім того, пацієнти, які проходять лікування Ендоксаном, залежно від дози можуть зазнавати таких побічних дій.

Інфекції та інвазії

Звичайно тяжке пригнічення кісткового мозку може призводити до агранулоцитарної гарячки і вторинних інфекцій типу пневмонії, що прогресує до сепсису (інфекції, небезпечні для життя), які у поодиноких випадках можуть закінчуватися смертю.

Доброякісні та злоякісні новоутворення (включаючи кісти та поліпи)

Як і взагалі при цитотоксичному лікуванні, застосування Ендоксану зрідка супроводжується ризиком появи вторинних пухлин та їх провісників як пізніх ускладнень. Зростає ризик розвитку раку сечового тракту, а також мієлодиспластичних змін, які частково можуть прогресувати в гострі лейкози. Дослідження на тваринах показали, що загрозу раку сечового міхура можна значно зменшити шляхом відповідного призначення Уромітексану (месна).

У поодиноких випадках повідомлялося про синдром розпаду пухлини внаслідок швидкої відповідної реакції великих, чутливих до хіміотерапії, пухлин.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи / Судинні розлади / Порушення з боку імунної системи

Залежно від дози можуть мати місце різні ступені пригнічення кісткового мозку, такі як лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія з підвищеним ризиком кровотечі та анемія. Найменша кількість лейкоцитів і тромбоцитів звичайно відзначається протягом 1-го та 2-го тижнів лікування. Кістковий мозок відновлюється відносно швидко, а картина крові нормалізується, як правило, приблизно через 20 днів після початку лікування. Анемія звичайно може розвинути лише після декількох циклів лікування. Тяжке пригнічення функції кісткового мозку слід враховувати у пацієнтів, яких перед цим лікували за допомогою хіміо- і/або радіотерапії, а також у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Рідко можуть мати місце реакції гіперчутливості, що супроводжуються висипаннями, ознобом, гарячкою, тахікардією, бронхоспазмом, задишкою, набряком, припливом крові й падінням артеріального тиску.

У поодиноких випадках анафілактоїдні реакції можуть прогресувати до анафілактичного шоку.

Основне захворювання може також спричинити певні, дуже рідкісні ускладнення, такі як тромбоемболія й периферична ішемія, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові або гемолітичний уремичний синдром; частота цих ускладнень може зростати при хіміотерапії Ендоксаном.

Розлади гепатобіліарної системи

Рідко повідомлялося про порушення функції печінки, які виявлялись зміною показників крові, активності печінкових ферментів (сироваткова глутамощавлевооцтова трансаміназа, сироваткова глутамопіровиноградна трансаміназа, гамма-глутаміл-транспептидаза, лужна фосфатаза, білірубін).

Облітеруючий ендоефлебіт печінкових вен спостерігався приблизно у 15-50 % пацієнтів, які отримували високі дози циклофосфаміду в поєднанні з бусульфамом або опромінюванням усього тіла при алогенній трансплантації кісткового мозку. І навпаки, це ускладнення лише зрідка спостерігалось у пацієнтів з апластичною анемією, які отримували тільки високі дози Ендоксану. Синдром звичайно розвивається через 1-3 тижні після трансплантації і виявляється через різке збільшення маси, гепатомегалію, асцит, гіпербілірубінемію і портальну гіпертензію. Дуже рідко може також розвинути печінкова енцефалопатія.

Відомими факторами ризику, що сприяють розвиненню в пацієнта облітеруючого ендоефлебіту печінкових вен, є наявне порушення печінкової функції, терапія гепатотоксичними препаратами у поєднанні з (хіміо)терапією високими дозами та, особливо, якщо елементом кондиціонуєчої терапії є алкілююча сполука бусульфам.

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи

Після виділення в сечу метаболіти циклофосфаміду спричиняють зміни в сечовому тракті, зокрема у сечовому міхурі. Геморагічний цистит, мікрогематурія і макрогематурія є найбільш поширеними ускладненнями, що залежать від дози, при лікуванні Ендоксаном і вимагають переривання терапії. Цистити розвиваються дуже часто; спочатку вони, як правило, стерильні, але може статися вторинне мікробне зараження. В окремих випадках повідомлялося про геморагічні цистити, які спричинили летальний кінець. Також спостерігалися набряки стінок сечового міхура, кровотечі із клітинного шару, інтерстиціальні запалення з фіброзом і можливістю розвитку склерозу сечового міхура. Дисфункція нирок є дуже рідкою побічною дією при застосуванні високих доз. Можуть спостерігатися гостра або хронічна ниркова недостатність, токсична нефропатія, особливо в пацієнтів зі зниженою функцією нирок в анамнезі.

Шлунково-кишкові розлади

Такі побічні дії, як нудота і блювання, є дуже частими і залежними від дозування. Середні і тяжкі їх форми виявляються приблизно у 50 % пацієнтів. Анорексія, діарея, запор і запалення слизової оболонки від стоматиту до утворення виразок спостерігаються з меншою частотою. В окремих випадках повідомлялося про шлунково-кишкову кровотечу і геморагічний коліт.

При нудоті й блюванні зрідка може розвинути дегідратація.

У дуже рідких випадках може спостерігатися гострий панкреатит.

Повідомлялося про поодинокі випадки абдомінального болю через шлунково-кишкові розлади.

Порушення з боку нервової системи

У рідких випадках спостерігалось запаморочення. У поодиноких випадках повідомлялося про нейротоксичні побічні дії, такі як парестезія, периферична нейропатія, полінейропатія, а також про невропатичний біль, порушення смаку й судоми.

Порушення з боку органів зору

Зрідка повідомлялося про тимчасове порушення чіткості зображення й дуже рідко про погіршення зору.

Через реакції підвищеної чутливості дуже рідко повідомлялося про такі симптоми, як кон'юнктивіт і припухлість повік.

Кардіальні порушення

Кардіотоксичність, що спричиняється Ендоксаном, демонструє широкий діапазон впливів на серце, починаючи від невеликих змін артеріального тиску, змін ЕКГ, аритмії, до вторинної кардіоміопатії зі зниженням функції лівого шлуночка й серцевої недостатності, які у поодиноких випадках можуть спричинити смерть. Клінічні симптоми кардіотоксичності можуть виявлятися, наприклад, у вигляді болю в грудях і нападах стенокардії.

Зрідка повідомлялося про вентрикулярну, суправентрикулярну аритмії. Дуже рідко при терапії Ендоксаном можуть розвиватися фібриляція передсердя або шлуночка, а також може мати місце зупинка серця.

У дуже рідких випадках повідомлялося про міокардит, перикардит і інфаркт міокарда.

Кардіотоксичність особливо посилюється після застосування Ендоксану у високих дозах (120-240 мг/кг маси тіла) і/або при комбінованому його застосуванні з іншими кардіо-токсичними препаратами, наприклад антрациклінами або пентостатином. Посилення кардіотоксичної дії може також відбуватися після попередньої радіотерапії ділянки серця.

Ендокринні розлади / Порушення обміну речовин, метаболізму

Дуже рідко спостерігалися СНАДГ (синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, синдром Шварц-Барттера) з гіпонатріємією і затримкою виділення води, а також супутні симптоми (сплутаність свідомості, спазми).

В окремих випадках повідомлялося про анорексію, рідко про зневоднювання й дуже рідко про

затримку виділення води та гіпонатріємію.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини

У поодиноких випадках лікування Ендоксаном може спричинити м'язову слабкість, а також бути додатковим чинником розвитку рабдоміолізу.

Зміни з боку шкіри й підшкірної клітковини

Частим побічним ефектом є вогнищева алопеція, яка може прогресувати до тотального облісіння. Як правило, вона має оборотний характер.

У поодиноких випадках повідомлялося про зміну кольору шкіри долонь, нігтів пальців рук і підшав (пігментація). Зрідка можуть розвиватися дерматити, що виражається запаленням шкіри й слизової оболонки. У дуже рідких випадках повідомлялося про тяжкі шкірні реакції, наприклад, синдром Стивенса Джонсона, токсичний епідермальний некроз і синдром еритродизестезії (відчуття поколювання в долонях і підшвах аж до сильного болю).

Дуже рідко, після радіаційної терапії й наступного лікування Ендоксаном повідомлялося про запальне подразнення та еритему на опроміненій ділянці (променеий дерматит).

Порушення з боку дихальної системи

Як правило, симптоми розладів органів дихання виявляються у вигляді бронхоспазму, задишки або кашлю, що призводить до гіпоксії.

У дуже рідких випадках можуть розвинути пнеумоніт та інтерстиціальна пнеумонія, аж до переходу в хронічний інтерстиціальний фіброз легенів, який може бути необоротним і призвести до летальних наслідків. Дуже рідко може розвинути облітеруючий ендоефлібіт легенів, іноді як ускладнення фіброзу легенів.

Дуже рідко повідомлялося про токсичний легенеий набряк, легенеу гіпертензію, емболію легенів і плевральний випіт.

У поодиноких випадках, у зв'язку з лікуванням Ендоксаном, повідомлялося про респіраторний дистрес-синдром і респіраторну недостатність зі смертельним кінцем.

Розлади репродуктивної системи

Завдяки алкілюючій дії циклофосфамід зрідка може спричинити порушення сперматогенезу (іноді необоротне) і призводити до азооспермії і/або стійкої олігоспермії. Зрідка спостерігалися порушення овуляції. В окремих випадках повідомлялося про аменорею та зниження рівнів жіночих статевих гормонів.

Загальні розлади / Порушення в місці введення

Гарячка, при лікуванні Ендоксаном дуже частий побічний ефект в умовах розвитку реакцій гіперчутливості або нейтропенії (асоційованої з інфекцією).

Астенічні стани, слабкість, нездужання є частими ускладненнями в онкологічних хворих. Ендоксан, як і інші цитостатичні препарати, може посилювати ці симптоми.

Дуже рідко внаслідок екстравазації можуть відмічатися реакції у місці введення препарату у вигляді еритеми, запалення або флебіту.

Дуже рідко повідомлялося про головний біль або артралгію.

У поодиноких випадках респіраторний дистрес-синдром, серцева недостатність або септичний шок можуть призвести до летальних наслідків.

Передозування.

Оскільки жодний специфічний антидот циклофосфаміду невідомий, слід дотримуватись особливої обережності при застосуванні Ендоксану. Циклофосфамід можна виводити з організму за допомогою діалізу. Тому при передозуванні показаний швидкий гемодіаліз. Кліренс діалізу 78 мл/хв був обчислений з концентрації циклофосфаміду, що не мета-болізувався, у діалізатах (нормальний нирковий кліренс становить приблизно 5-11 мл/хв). Інша робоча група повідомляла про величину 194 мл/хв. Після 6 год діалізу 72 % уведеної дози циклофосфаміду було знайдено у діалізаті. При передозуванні, поміж інших реакцій, слід припускати пригнічення функції кісткового мозку, найчастіше лейкоцитопенію. Тяжкість і тривалість пригнічення функції кісткового мозку залежить від ступеня передозування. Необхідний ретельний контроль показників крові та стану пацієнта. При розвиненні нейтропенії слід вжити заходів щодо профілактики інфекцій; інфекції слід лікувати за допомогою відповідних антибіотиків. При появі тромбоцитопенії слід забезпечити поповнення тромбоцитів. З метою запобігання уротоксичним явищам необхідно вжити заходів щодо профілактики циститу за допомогою Уромітексану (месна).

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Лікування циклофосфамідом може спричинити у чоловіків і жінок генетичні аномалії.

При життєво важливих показаннях для застосування Ендоксану у перші три місяці вагітності

необхідно вирішити питання про переривання вагітності.

У подальшому, якщо лікування не можна відкласти і пацієнтка бажає продовжувати виношування плода, хіміотерапія може проводитись тільки після повідомлення хворій про ймовірний ризик тератогенних ефектів.

Оскільки циклофосфамід переходить у грудне молоко, не дозволяється годування груддю під час лікування.

Особливі заходи безпеки.

При застосуванні Ендоксану та приготуванні розчину необхідно дотримуватись правил техніки безпеки для роботи з цитотоксичними речовинами.

Діти. Рекомендації щодо підбирання дози й застосування препарату для лікування дітей та підлітків такі, як і для дорослих пацієнтів.

Особливості застосування.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи

Слід очікувати на серйозне пригнічення функції кісткового мозку, особливо в пацієнтів, яких перед цим лікували за допомогою хіміо- та/або радіотерапії, а також у пацієнтів з порушеною функцією нирок. Тому для всіх пацієнтів під час лікування показаний постійний гематологічний контроль із регулярним підрахунком формених елементів крові. Підрахунок лейкоцитів і тромбоцитів і визначення вмісту гемоглобіну слід здійснювати перед кожним введенням препарату, а також з визначеними інтервалами. У процесі лікування необхідно систематично контролювати кількість лейкоцитів: при початковому лікуванні – з інтервалом 5-7 днів, якщо їх кількість знижується до <3000 у мм^3 , то раз на два дні або щоденно. При тривалому лікуванні звичайно достатньо проводити аналіз крові раз на два тижні. Без гострої потреби Ендоксан не можна призначати пацієнтам при кількості лейкоцитів менше 2500/мкл та/або кількості тромбоцитів менше 50 000/мкл.

У випадку агранулоцитарної гарячки та/або лейкопенії необхідно профілактично призначати антибіотики та/або протигрибкові препарати.

Слід регулярно аналізувати сечовий залишок на вміст еритроцитів.

Порушення з боку імунної системи

Пацієнти з ослабленою імунною системою, наприклад хворі на цукровий діабет, з хронічною нирковою або печінковою недостатністю, також потребують особливого догляду.

Загалом, Ендоксан, як і інші цитостатики, слід застосовувати з обережністю при лікуванні ослаблених пацієнтів і людей літнього віку, а також після проведення радіотерапії.

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи

Перед початком лікування слід звернути увагу на стан сечовивідної системи.

Відповідне лікування уропротектором Уромітексан (месна), а також прийом достатньої кількості рідини може помітно знизити частоту й тяжкість токсичного впливу препарату. Важливе регулярне вивільнення сечового міхура.

Якщо при лікуванні Ендоксаном спостерігається поява циститу з мікро- або макрогоматурією, терапію препаратом треба припинити до нормалізації стану.

Пацієнти, які страждають на захворювання нирок, під час лікування Ендоксаном потребують ретельного догляду.

Кардіальні порушення

Є свідчення посилення кардіотоксичного ефекту Ендоксану в пацієнтів після попередньої радіотерапії ділянки серця та/або супутнього лікування антрациклінами або пентостатином. Слід пам'ятати про необхідність регулярних перевірок електролітного складу крові, приділяти особливу увагу пацієнтам із серцевими захворюваннями в анамнезі.

Шлунково-кишкові розлади

Для зменшення частоти і тяжкості таких ефектів, як нудота й блювання, необхідно профілактично призначати протиблювотні препарати. Алкоголь може посилювати ці побічні явища, тому пацієнтам, які отримують лікування Ендоксаном, слід рекомендувати відмовитися від прийому алкоголю.

Для зниження частоти появи стоматиту треба приділяти увагу гігієні порожнини рота.

Розлади гепатобіліарної системи

Застосовувати препарат для лікування пацієнтів з порушенням функції печінки слід лише після ретельної оцінки в кожному конкретному випадку. Такі пацієнти потребують пильного догляду.

Зловживання алкоголем може підвищити ризик розвитку печінкової дисфункції.

Розлади репродуктивної системи / Генетичні розлади

Лікування Ендоксаном може спричинити у чоловіків і жінок генетичні аномалії. Тому під час лікування препаратом і протягом шістьох місяців після його закінчення слід уникати вагітності. Протягом цього часу сексуально активні чоловіки і жінки повинні застосовувати ефективні методи контрацепції.

У чоловіків лікування може підвищити ризик розвитку необоротної безплідності, тому вони повинні бути повідомлені про необхідність збереження сперми до початку лікування.

Загальні розлади / Порушення в місці введення

Оскільки цитостатичний ефект Ендоксану виявляється після його біоактивування, що відбувається у печінці, ризик ушкодження тканин при ненавмисному паравенному введенні розчину препарату є незначним.

Примітка

При ненавмисному паравенному введенні розчину Ендоксану слід негайно зупинити інфузію, відсмоктати введений препарат за допомогою канюлі, промити ділянку шкіри фізіологічним розчином та іммобілізувати кінцівку.

У пацієнтів, які страждають на цукровий діабет, необхідно регулярно перевіряти рівень цукру в крові для того, щоб вчасно відкоригувати протидіабетичну терапію.

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

Унаслідок можливості виникнення побічних ефектів, при призначенні Ендоксану лікар повинен попередити пацієнта про необхідність дотримання обережності при керуванні автотранспортом або заняття потенційно небезпечними видами діяльності, які потребують підвищеної уваги.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

- При спільному призначенні алопуринолу або гідрохлортіазиду може підсилюватися гіпоглікемічний ефект під впливом сульфонілурази, так само як і пригнічення функції кісткового мозку.
- Попереднє або паралельне лікування фенобарбіталом, фенітоїном, бензодіазепінами або хлоргідратом може спричинити мікросомальну індукцію печінкових ферментів.
- Фторхінолонові антибіотики (типу ципрофлоксацину), що приймалися до початку лікування Ендоксаном (особливо при кондиюванні перед пересадженням кісткового мозку), можуть знижувати ефективність препарату й тим самим призводити до рецидиву основного захворювання.
- Оскільки циклофосфамід чинить імуносупресивну дію, слід чекати на зниження реакції у пацієнта на будь-яку вакцинацію; ін'єкція з активованою вакциною може супроводжуватись інфекцією, що індукована вакциною.
- Якщо одночасно використовуються деполаризуючі речовини, що розслаблюють м'язи (наприклад, галогеніди сукцинілхолінів), то результатом може стати тривале апное внаслідок зниження концентрації псевдохолінерастери.
- Одночасне застосування хлорамфеніколу веде до збільшення періоду напіввиведення циклофосфаміду і до затримки метаболізації.
- Лікування антрациклінами, пентостатином і трастузумабом може посилювати потенційну кардіотоксичність Ендоксану. Інтенсифікація кардіотоксичного ефекту може статися також після попередньої радіотерапії ділянки серця.
- Паралельне застосування індометацину слід проводити дуже обережно, оскільки в одному випадку спостерігалася гостра затримка рідини.
- Оскільки у грейпфруті міститься сполука, яка може послабити дію Ендоксану і через це його ефективність, пацієнтам не можна їсти грейпфрути та пити грейпфрутовий сік.
- У тварин з пухлинами спостерігалася зниження протипухлинної активності при споживанні етанолу (алкоголю) і одночасному лікуванні низькими дозами перорального Ендоксану.
- Окремі повідомлення свідчать про підвищений ризик легеневої токсичності (пневмонія, альвеолярний фіброз) у пацієнтів, які отримували цитотоксичну хіміотерапію, включаючи Ендоксан і G-CSF або GM-CSF.
- Можлива взаємодія з азатіоприном, що призводить до некрозу печінки, спостерігалася в трьох пацієнтів після введення Ендоксану, якому передувало лікування азатіоприном.
- Відомо, що азольні протигрибкові засоби (флуконазол, ітраконазол) інгібують ензими цитохрому

P450, що метаболізують циклофосфамід. Повідомлялося про більш високий вплив токсичних метаболітів Ендоксану серед пацієнтів, що лікувалися ітраконазолом.

- У пацієнтів, які отримують високі дози Ендоксану, менше, як через 24 год після лікування високими дозами бусульфону, може спостерігатися нижчий кліренс і триваліший період напіввиведення циклофосфаміду. Це може призводити до підвищення частоти веноокклюзивної хвороби і запалення слизової оболонки (мукоцита).
- Концентрація циклоспорину в сироватці пацієнтів, які отримували Ендоксан і циклоспорин у комбінації, виявилася нижчою, ніж у пацієнтів, котрі отримували тільки циклоспорин. Це може призводити до підвищення частоти хвороби «трансплантат проти хазяїна».
- Уведення високої дози Ендоксану і цитарабіну в той самий день (з дуже коротким часовим інтервалом) буде посилювати кардіальну токсичність, беручи до уваги кардіальну токсичність кожної активної речовини.
- Повідомлялося про фармакокінетичну взаємодію між ондансетроном і Ендоксаном (у високій дозі), що виявлялися у зниженні AUCs для циклофосфаміду.
- Повідомлялося про сильне інгібування біоактивації циклофосфаміду тіотепом у режимі високодозової хіміотерапії, коли тіотепа вводилася за одну годину до Ендоксану. Визначення послідовності і термінів введення цих двох компонентів може мати критичне значення.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Циклофосфамід – це цитостатик групи оксазафосфоринів. Циклофосфамід *in vitro* є неактивним. Його активування відбувається за допомогою мікросомних ензимів у печінці, де він перетворюється на 4-гідрокси-циклофосфамід, який знаходиться в рівновазі з його таутомером – альдофосфамідом. Цитотоксична дія циклофосфаміду базується на взаємодії між його алкілюючими метаболітами і ДНК. Це алкілювання призводить до розриву та зчеплення поперечних зв'язків ниток ДНК та ДНК-білків. У клітинному циклі перенесення через G2 фазу сповільнюється. Цитотоксична дія не є характерною для фази клітинного циклу, але вона специфічна для клітинного циклу.

Не можна виключати взаємну протидію, особливо із цитостатиками подібної структури, як, наприклад, з іфосфамідом, а також з іншими алкілантами.

Фармакокінетика. Циклофосфамід майже повністю всмоктується із шлунково-кишкового тракту. Після разової внутрішньовенної ін'єкції циклофосфаміду протягом 24 год відбувається значне зниження концентрації циклофосфаміду і його метаболітів у плазмі, але рівні, що виявляються у плазмі, можуть бути наявними аж до 72 год.

Час напіввиведення циклофосфаміду із сироватки крові становить у середньому 7 год для дорослих і 4 год – для дітей.

Виведення циклофосфаміду та його метаболітів відбувається переважно нирками.

Рівні у крові після внутрішньовенного і орального дозування біоеквівалентні.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: біла кристалічна речовина.

Несумісність.

Розчини, що містять бензиловий спирт, можуть зменшувати стабільність циклофосфаміду.

Термін придатності.

Термін придатності Ендоксану у закритих флаконах – 3 роки.

Приготовлений розчин слід використати протягом 24 год (при цьому зберігати при температурі не вище 8 °С).

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці, при температурі не вище 25 °С.

У процесі транспортування або зберігання Ендоксану у вигляді сухої речовини коливання температури можуть призвести до розплавлення циклофосфаміду. Флакони, які містять розплавлену речовину, можна легко візуально відрізнити від тих, які містять неушкоджену активну речовину: розплавлений циклофосфамід являє собою прозору або жовтувату в'язку рідину (яка звичайно виявляється у зв'язаній фазі або у вигляді крапельок на стінках флаконів). Використовувати флакони

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 9 з 9. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України
для приготування ін'єкцій з розплавленим вмістом забороняється!

Упаковка.

По 200 мг, 500 мг або 1 г порошку у флаконі з прозорого безбарвного скла.

По 1 флакону з порошком у картонній коробці.

Для Ендоксану 200 мг додатково: по 10 картонних коробок у бандеролі з плівки.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Бакстер Онкологі ГмбХ (Baxter Oncology GmbH), Німеччина.

Місцезнаходження.

Кантштрассе 2,
33790 Галле, Німеччина.