

ВНАТРЕШНО УПАТСТВО: ИНФОРМАЦИИ ЗА КОРИСНИКОТ

Endoxan®/Ендоксан®

**50 mg обложени таблети
(cyclophosphamide)**

Пред употреба на лекот внимателно прочитајте го упатството.

- Чувајте го упатството. Можеби ќе треба да го прочитате повторно.
- Ако имате дополнителни прашања, обратете се кај Вашиот доктор или фармацевт.
- Овој лек ви е препишан Вам лично и не треба да го давате на други лица, бидејќи може да им наштети дури и ако нивните симптоми се исти како Вашите.
- Ако некоја од несаканите појави стане сериозна или ако забележите несакана појава која не е наведена во ова упатство, Ве молиме известете го Вашиот доктор или фармацевт.

Упатството содржи:

1. Што претставува Endoxan® (Cyclophosphamide) и за што се употребува
2. Што мора да знаете пред да употребите Endoxan® (Cyclophosphamide)
3. Како да се употребува Endoxan® (Cyclophosphamide)
4. Можни несакани дејства
5. Чување и рок на употреба на Endoxan® (Cyclophosphamide)
6. Дополнителни информации

1 Обложена таблета Endoxan® содржи:

Циклофосфамид 1 H₂O 53,5 mg (еквивалентно на 50 mg анхидрозен циклофосфамид).

Активна супстанција: циклофосфамид.

Експципиенси: калциум карбонат, калциум хидроген фосфат дихидрат, кармелоза натриум, желатин, глицерол, лактоза монохидрат, пченкарен скроб, магнезиум стеарат, макрогол, монтан гликол восок, полисорбат, поливидон 25, сахароза, силициум диоксид, талк, боја E171.

Носител на одобрението за ставање на лекот во промет:

Фарма Трејд дооел
Ул. Антон Попов бр. 1/1-3
1000 Скопје

Име и адреса на производител:

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen



1. ШТО ПРЕТСТАВУВА ENDOXAN® И ЗА ШТО СЕ УПОТРЕБУВА

Endoxan® претставува антитуморен лек (антинеопластичен агенс).

Терапевтски индикации

Endoxan® се користи во рамки на протокол за комбинирана хемотерапија или како монотерапија во следните случаи:

- Адјувантна терапија на рак на дојки по ресекција на тумор или мастектомија (хируршко отстранување на дојката).
- Палијативна терапија на метастатски рак на дојка.
- Опасни по живот „автоимуни заболувања“: тешка, прогресивна форма на лупусен нефрит и Вегенер-ова (Wegener's) грануломатоза.

За третманот на лупусен нефрит и Вегенер-ова грануломатоза, Endoxan® треба да се применува само од страна на лекар со особено искуство за овие состојби и за употребата на Endoxan®.

Посебна забелешка:

Доколку при третманот со Endoxan® се јават цистит или макроскопска хематурија, терапијата треба да се прекине сè до постигнување на нормализација.

2. ШТО ТРЕБА ДА ЗНАЕТЕ ПРЕД ДА УПОТРЕБИТЕ ENDOXAN®

Немојте да го употребувате Endoxan® ако:

- Имате историја на хиперсензитивност кон циклофосфамид
- Имате тешко нарушена функција на коскената срцевина (особено кај пациенти кои претходно биле третирани со цитотоксични агенси и/или радиотерапија)
- Имате воспаление на мочниот меур (цистит)
- Имате потешкотии при мокрење
- Имате активни инфекции

Предупредувања и мерки на претпазливост:

Особено внимание е индицирано кај пациенти со ослабен имун систем, пр. во случај на дијабетес мелитус или хронични заболувања на бубрезите и црниот дроб.

Пред почетокот на терапијата мора да се исклучи постоење на проблеми во протокот на еферентниот уринарен тракт, воспаление на мочниот меур, како и инфекции и електролитен дисбаланс, или овие состојби да бидат успешно третирани.

Поради порфириогениот ефект на циклофосфамид, потребна е претпазливост кога се лекуваат пациенти со акутна порфирија.

Како и со другите цитотоксични лекови, Endoxan® треба да се користи внимателно кај слаби или геријатриски пациенти, како и кај пациенти претходно третирани со радиотерапија.

Употреба на други лекови

Ве молиме да го информирате Вашиот лекар или фармацевт ако употребувате, или ако неодамна сте употребувале било кој друг лек, вклучувајќи и лекови што не се земаат на рецепт.

При истовремена терапија со алопуринол или хидрохлортијазид, може да дојде до интензивирање на ефектот на намалување на нивото на глюкоза во крв на сулфонилиуреа агенсиите, како и на миелосупресивниот ефект.

Претходно спроведената или истовремената терапија со фенобарбитон, фенитоин, бензодијазепини, хлорал хидрат или дексаметазон ја зголемува можноста за индукција на микрозомални хепатални ензими, што води до зголемување на ефектот на циклофосфамид поради зголемено создавање на активни алкилирачки метаболити на циклофосфамид.



Поради имуносупресивниот ефект на циклофосфамид може да се очекува пациентот да покаже намален одговор кон одредени вакцини: инјектирањето на живи вакцини може да доведе до инфекција индуцирана од вакцината.

Доколку истовремено се администрираат деполаризирачки мускулни релаксанти (пр. succinylcholine halogenide) може да дојде до намалување на концентрацијата на псевдохолинестеразата, и како последица на тоа се јавува пролонгирана апнеа.

Истовремената администрација на хлорамфеникол доведува до пролонгиран полу-живот на циклофосфамид и до одложено метаболизирање.

Третманот со антрациклини и пентостатин може да ја интензивира потенцијалната кардиотоксичност на циклофосфамид. До интензивирање на кардиотоксичниот ефект може да дојде и по претходна радиотерапија во срцевата регија.

Истовремената администрација на индометацин треба да се врши многу внимателно, бидејќи во еден случај е пријавена акутна водна интоксикација.

Воспаление на интестиналната мукоза е чест несакан ефект од циклофосфамид. Истовремената администрација на дигоксин може да доведе до субдозирање поради малапсорпција.

Употреба на Endoxan® со храна и со пијалок

Генерално, земањето на алкохол треба да се избегнува кај пациентите кои се на третман со Endoxan®.

Грејпфрутот содржи супстанца која може да ја намали активацијата на циклофосфамид и со тоа да му ја намали и ефикасноста. Поради тоа, пациентите кои се лекуваат со циклофосфамид не смеат да конзумираат грејпфрут или сок од грејпфрут.

Оваа информација може да се однесува и на неодамна употребуваните медицински производи.

Бременост и доење

Советувајте се со Вашиот лекар или фармацевт пред да земете било каков лек.

Третманот со циклофосфамид може да предизвика оштетување во генетскиот материјал кај жени. При витални индикации во текот на првиот триместар од бременоста, апсолутно е неопходно да се направи медицинска консултација во врска со абортус.

По првиот триместар од бременоста, доколку терапијата не може да се одложи и пациентката сака да продолжи со бременоста, хемотерапијата може да се спроведе по информирање на пациентката за малите, но можни ризици од тератогени ефекти. Жените не смеат да останат бремени во текот на терапијата и 6 месеци по терапијата со Endoxan®.

Доколку пациентката сепак остане бремена во текот на терапијата, се препорачува задолжително генетско советување.

Циклофосфамид се излачува во мајчиното млеко, поради што доењето е контраиндицирано во текот на терапијата.

Циклофосфамид може да предизвика оштетување во генетскиот материјал кај мажи. Поради тоа мажите не смеат да зачнуваат деца за време и 6 месеци по третманот, и доколку е можно да побараат генетско советување.

Мажите кои треба да се лекуваат со Endoxan® треба да бидат информирани за презервација на сперма пред третманот.

Сексуално активните пациенти мора да користат контрацепција за време и најмалку 6 месеци по прекин на терапијата.



Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Можните несакани ефекти како наузеа и повраќање можат да доведат до циркулаторна инсуфициенција, поради што лекарот треба да одлучи индивидуално дали пациентот може активно да учествува во сообраќајот или да управува со машини.

Важни информации за некои составни компоненти на Endoxan®

Овој лек содржи сахароза и лактоза монохидрат. Не го употребувајте Endoxan® без претходна консултација со Вашиот лекар доколку сте нетолерантни кон шеќери.

3. КАКО ДА СЕ УПОТРЕБУВА ENDOXAN®

Секогаш земајте го Endoxan® точно онака како што Ви препишал докторот. Ако не сте сигурни како, консултирајте се со Вашиот доктор или фармацевт.

Начин и времетраење на администрација

Администрацијата на Endoxan® треба да се врши само од страна на искусни онколози/ревматолози. Endoxan® обложените таблети треба да се земаат наутро. Пред, во тек или непосредно по земањето треба да се внесе доволна количина течност. Мора да се обезбеди редовно празнење на мочниот меур. Лекарот терапевт го одредува времетраењето на употреба и интервалите на дозирање. Времетраењето на третманот и интервалите на дозирање зависат од индикацијата, планот за комбинирана хемотерапија, лабораториските параметри, општата здравствена состојба на пациентот и враќањето на крвната слика во нормала.

Дозата мора да се прилагоди на секој пациент поединечно.

Се препорачуваат следните дози:

Адјувантен третман на рак на дојка, палијативен третман на метастазиран рак на дојка:

„Класичен“ CMF протокол: 100 mg/m² телесна површина (BSA) перорален циклофосфамид на денови 1 до 14 од терапевтски циклус во комбинација со methotrexate и 5-fluorouracil: повторување на терапевтскиот циклус на секои 4 седмици.

ВНИМАНИЕ! Дозата треба да се намали кај пациенти со возраст над 65 години (погледнете ја медицинската литература).

Тешка прогресивна форма на лупусен нефрит и Вегенер-ова (Wegener's) грануломатоза
Ако се користи секодневно, 1-2 mg/kg TT (2 mg/kg за Вегенер-ова грануломатоза).

За перорален интермитентен третман се препорачува истата доза како за соодветната интравенска апликација (иницијално 500-1000 mg/m² BSA).

Забелешка: Пероралната интермитентна виско-дозажна терапија по амбулантски пат е опција само кај доверливи пациенти. Сепак, високите дози треба да се земаат во домашни услови исклучиво во присуство (и тоа континуирано по земањето на лекот) на стручно лице и во денови кога лекарот терапевт или неговиот заменик се достапни во секое време доколку е потребно.

При тешка хепатална или бубрежна инсуфициенција потребна е редукција на дозата. Не постојат податоци за употреба на високи дози циклофосфамид кај пациенти со нарушена бубрежна или црнодробна функција.

Следните препораки за дозирање се однесуваат на стандардните дози циклофосфамид:

Вообичаено се препорачува редукција на дозата од 50% за стапка на гломеруларна филтрација под 10 ml/min и редукција на дозата од 25% при постоење на вредности на билирубин во серум од 3,1 до 5 mg/ 100ml.



Препораки за редукција на дозата во случај на миелосупресија

Леукоцити[μ L]	Тромбоцити[μ L]	
> 4000	>100 000	100% од планираната доза
4000 – 2500	100 000 – 50 000	50% од планираната доза
< 2500	< 50 000	Одлагање до нормализација или индивидуална одлука

Податоци што треба да се знаат при употреба на Endoxan®

Темелната орална хигиена е значајна, особено кога се администрираат високи дози Endoxan®. Секоја инфекција мора да биде излекувана пред да се започне со третманот.

Во тек на третманот со Endoxan®, потребно е да се прават редовни проверки на крвната слика и уринарниот седимент.

Контролите на леукоцитите мора да се прават редовно или, ако е потребно, секојдневно (доколку има знаци за оштетување на коскената срцевина). Доколку постојат знаци за оштетување на коскената срцевина се препорачува контрола на еритроцити и тромбоцити.

Пред да се започне со терапијата мора да се исклучи било какво пореметување на протокот во еферентниот уринарен тракт, а доколку постои електролитен дисбаланс истиот мора да се коригира.

Пред, во текот и по администрацијата на Endoxan® е значајно да се осигура адекватно примање на течности и ефикасна елиминација.

Доколку во текот на терапијата се јави цистит со микрохематурија или макроскопска хематурија, лекот треба да биде прекинат сè додека состојбата не се нормализира.

Пациентите со постоечки хепатит треба внимателно да се следат бидејќи хепатитот може да се реактивира по прекин на третманот со Endoxan®.

Ако сте употребиле Endoxan® повеќе отколку што треба

Не постои специфичен антидот за интоксикација со циклофосфамид. При предозирање неопходно е веднаш да се прекине со употребата на циклофосфамид како и да се преземат општи мерки за превенција или привремено справување со можна токсична фаза.

Во случај на предозирање, меѓу другите реакции може да се очекува миелосупресија, претежно во форма на леукопенија. Тежината и времетраењето на миелосупресијата зависат од обемот на предозирањето. Потребни се чести проверки на крвната слика, како и внимателно следење на пациентот. Доколку се развие неутропенија, мора да се даде профилакса на инфекции, а сите инфекции да бидат адекватно третирани со антибиотици (антибиотици со широк спектар, и доколку е можно во комбинација со G-CSF/GM-CSF). Доколку се развие тромбоцитопенија, треба да се обезбеди заместителна терапија со тромбоцити.

Бидејќи циклофосфамид се врзува за протеините во мал степен, подлежи на хемодијализа поради што е индицирана брза хемодијализа при третман на суицидално или акцидентално предозирање. Пресметан е дијализен клиренс од 78 ml/min од концентрациите на неметаболизираниот циклофосфамид во дијализатот (нормалниот ренален клиренс е околу 5-14 ml/min). Друга работна група пресмета вредност од 194 ml/min. По 6 часа дијализа, 72% од дозата на администрираниот циклофосфамид е најдена во дијализатот. Со цел да се превенира хеморагичниот цистит, може да се примени интравенска апликација на месна во тек на 24-48 часа, хидрација и алкализација на



урината. Mesna, во количина од 20% од дозата на Endoxan®, се администрира преку интравенска инјекција во времето 0 (односно веднаш по предозираноста со Endoxan®) и по 4 или 8 часа од администрацијата на Endoxan®.

Истото се однесува и за високо-дозажна терапија на кондиционирање со циклофосфамид и комбинации со циклофосфамид пред алогена трансплантација на коскената срцевина, во текот на кои треба да се смета на зголемена појава на дозно-зависни несакани и ефекти. При многу високи дози, вкупната доза на mesna може да се зголеми на 120 до 160% од соодветната доза на Endoxan®.

Доколку имате дополнителни прашања во врска со употребата на овој лек, обратете се кај Вашиот доктор или фармацевт.

4. МОЖНИ НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Како и сите други лекови и Endoxan® може да предизвика несакани ефекти, кои не се појавуваат кај сите пациенти.

Класификацијата на несаканите ефекти се базира на следните спецификации во однос на фреквенцијата:

Многу чести: Повеќе од 1 на 10 третирани лица	Чести: Помалку од 1 на 10, но повеќе од 1 на 100 третирани лица
Невообичаени: Помалку од 1 на 100, но повеќе од 1 на 1000 третирани лица	Ретки: Помалку од 1 на 1000, но повеќе од 1 на 10000 третирани лица
Многу ретки: Помалку од 1 на 10 000 третирани лица, вклучително и индивидуални пријави	
Непозната честота: Честотата не може да биде пресметана врз основа на достапните податоци	

Општи информации за несаканите ефекти асоцирани со употреба на високи дози (100-200 mg/kg телесна тежина, поделени во 2 до 4 дена) циклофосфамид во тек на кондиционирање пред алогена трансплантација на коскената срцевина:

По администрација на високи дози циклофосфамид, во принцип сите несакани ефекти кои се опишани за стандардните дози на циклофосфамид може да се јават со зголемена честота и тежина.

Освен тоа, и покрај интензивните мерки на поддршка, целокупната терапевска процедура на алогена трансплантација на коскената срцевина сè уште останува да биде поврзана со одреден морталитет.

Како најзначајни причини за смрт предизвикани од кондиционирањето, и како што е назначено тука според честотата, се смета дека се интерстицијална пневмонија, ВОБ (погледнете подолу под „црнодробни нарушувања“), инфекции и хеморагија.

При терапија со Endoxan® може да се јават следниве, обично реверзибилни несакани ефекти, зависно од дозата:

Нарушувања на крвта и лимфниот систем

Зависно од аплицираната доза, може да се јават миелосупресија (општување на коскената срцевина) од различен степен со леукопенија (намален број на бели крвни клетки), тромбоцитопенија (намален број на тромбоцити) и анемија. Леукопенијата со или без треска и ризикот од секундарни (понекогаш опасни по живот) инфекции, како и тромбоцитопенијата и



зголемениот ризик од крварење се чести несакани ефекти. Најголемото снижување на леукоцитите и тромбоцитите обично се јавува во текот на првата и втората седмица од третманот и е реверзибилно по три до четири седмици од почетокот на третманот. Анемијата вообичаено се јавува по неколку терапевтски циклуси. Кај пациенти претходно третирани со хемотерапија и/или радиотерапија или кај пациенти со оштетена ренална функција, може да се очекува доста тешка миелосупресија.

Може да биде индицирано прилагодување на дозата во тек на комбинирана терапија со други миелосупресивни лекови. Молиме да се обратите на релевантните табели за прилагодување на дозата на цитотоксичните лекови врз основа на крвната слика на почеток на циклусот и на надолно прилагодените дози на цитотоксичните лекови.

Гастроинтестинални нарушувања

Гадење, повраќање, анорексија, дијареа, констипација и стоматит вообичаено се дозно-зависни и чести несакани ефекти. Постојат индивидуални пријави за хеморагичен колит и улцерации на оралната мукоза.

Ренални и уринарни нарушувања

По екскрецијата на урината, метаболитите на циклофосфамид (продуктите на деградација) предизвикуваат промени во уринарениот тракт, особено во мочниот меур по екскреција во урината. Хеморагичниот цистит (инфекција на мочниот меур со крв во урината); микрохематуријата (присуство на еритроцити во урината, видливи само под микроскоп) и макроскопската хематурија (крв во урината, видлива со голо око) се чести дозно-зависни компликации на терапијата со Endoxan® кои бараат задолжителен прекин на терапијата. Циститот иницијално е абактериски, но може да биде следен со секундарна бактериска колонизација. Пријавени се изолирани случаи на хеморагичен цистит кои довеле до смрт. Исто така се пријавени едем на сидот на мочниот меур, субуретрално крвање, интерстицијално крвање со фиброза и потенцијал за склерозирање на сидот на мочниот меур. Реналните лезии (особено со историја на нарушена ренална функција) се ретка реакција по администрација на циклофосфамид.

Забелешка:

Третманот со Uromitexan® (mesna) или силната хидрација и алкализација на урината можат значајно да ја намалат честотата и тежината на овие уротоксични несакани ефекти. Реакции на хиперсензитивност по администрација на Uromitexan® (mesna) се пријавени почесто кај пациенти со автоимуни заболувања, во споредба со пациенти со тумор. Поради тоа, кај овие пациенти треба да се земе во предвид заштита на уринарниот тракт со Uromitexan® (mesna) само под медицински надзор и откако ќе се направи внимателна проценка на односот ризик/корист.

Нарушувања на репродуктивен систем и на дојки

Поради својот алкилирачки механизам на дејство лекот може да предизвика, понекогаш иреверзибилно, пореметување на сперматогенезата (продукција на сперма) кое доведува до азооспермија (отсуство на сперма) и/или перзистентна олигоспермија (редукција на сперма). Пријавени се понекогаш иреверзибилни пореметувања на овулацијата кои довеле до аменореа (отсуство на менструален циклус) и намалени нивоа на женски полови хормони.

Хепатобилијарни нарушувања

Пријавени се ретки случаи на хепатална дисфункција која се манифестира преку покачување на соодветните лабораториски вредности (AST, ALT, gamma-GT, алкална фосфатаза, билирубин).

Кардиоваскуларни нарушувања

Пријавена е појава на секундарна кардиомиопатија индуцирана од цитотоксични лекови, која се манифестира како аритмии, промени на ЕКГ и лево-вентрикуларна слабост, намалена ејекциона фракција на левата комора на срцето; пр. срцева слабост), особено по администрирање на високи



доза циклофосфамид (120-240 mg/kg телесна тежина). Исто така, пријавени се миокардит и перикардит, со хеморагичен тек. Освен тоа, постојат докази за зголемена кардиотоксичност на циклофосфамид во случај на претходна радиотерапија на регионот на срцето и дополнителен третман со антрациклини и пентостатин. Во овој смисол е важно да се напомене дека постои потреба за редовна контрола на електролитите и дека треба да се обрне особено внимание на пациенти со постоечки срцеви заболувања.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Во ретки случаи, при конвенционално дозирање може да се јават пневмонит или интерстицијална пневмонија која може да се прошири на хронична интерстицијална пулмонална фиброза.

Бенигни неоплазми, малигни и неодредени (вклучително и цисти и полипи)

Како што е вообичаено со цитотоксичните терапии, апликацијата на циклофосфамид носи ризик од развој на секундарни тумори или нивни прекурсори како задоцнета последица. Постои зголемен ризик од појава на карцином на уринарниот тракт и миелодиспластичен синдром кој кулминира во акутна леукемија, меѓу другото. Претклиничките студии спроведени на стаорци покажуваат дека ризикот од карцином на мочниот меур може значајно да се намали преку соодветна администрација на Uromitexan®.

Метаболни и нутритивни нарушувања

Како последица на синдромот на „брза лиза на тумор“ може да биде зголемено нивото на урична киселина, особено кај пациенти со не-Хоџкин лимфом или леукемија. Меѓутоа, последицата од хиперурикемијата може да се надмине со адекватна хидрација и/или администрација на алопуринол.

Други несакани ефекти

Алопедијата, која е честа компликација, вообичаено е реверзибилна. Пријавени се случаи на пигментација на дланките, ноктите и табаните, како и дерматит и мукозит.

Понатаму, забележани се и следниве несакани ефекти:

- SIADH (синдром на неадекватна секреција на антидиуретичен хормон [хормон што ја регулира количината на вода во телото]; Шварц-Бартер-ов синдром [Schwartz-Bartter]) со хипонатремија и ретенција на вода
- Хиперсензитивна реакција со треска, која во индивидуални случаи прогредира во шок
- Транзиторно заматување на видот и вртоглавица
- Индивидуални случаи на акутен панкреатит
- Во многу ретки случаи (<0,01%) се пријавени тешки кожни реакции како Стивен Џонсон-ов синдром и токсична епидермална некролиза.

Забелешка:

Одредени компликации, како тромбоемболизам, дисиминирана интраваскуларна коагулација (ДИК) или хемолитичен уремичен синдром (ХУС; распаѓање на еритроцитите и оштетување на бубрезите), кој може да биде индуциран од постоечката болест, може да се јават почесто при хемотерапија со Endoxan®. Треба да се обрне внимание на навременото администрирање на антиеметици, а оралната хигиена треба да биде беспрекорна.

Во текот на третманот се индицирани редовни крвни слики: интервали од 5-7 дена при иницијална терапија, во интервали од 2 дена во случај на леукоцити намалени под 3000 mm³, понекогаш и секојдневно.

Таблетите генерално се користат за долгорочен третман. Во случај на долготрајна терапија доволни се проверки еднаш на секои 14 дена.

Ако приметите било какви несакани дејства кои не се споменати во ова упатство, Ве молиме да го информирате Вашиот лекар или фармацевт.



5. НАЧИН НА ЧУВАЊЕ И РОК НА УПОТРЕБА НА ENDOXAN®

Лекот треба да се чува на места достапни за деца!

Да се чува на собна температура до +25°C.

Да не се користи по датумот за истек на рокот на употреба наведен на самото пакување.

Датумот на истек на рокот на употреба се однесува на последниот ден од наведениот месец.

Лековите не треба да се фрлаат во отпадна вода ниту во отпад од домаќинството. Прашајте го Вашиот фармацевт како да ги отстраните лековите кои повеќе не Ви се потребни. Овие мерки ќе помогнат да се заштити околината.

6. ДОПОЛНИТЕЛНИ ИНФОРМАЦИИ

Начин на издавање на лекот

Лекот се применува само во здравствена установа.

Големина на пакувањата:

Обложени таблети: пакувања по 50 и 100, болнички пакувања.

Датум на последна ревизија на внатрешното упатство

Ноември, 2019

