

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЕНДОКСАН®
(ENDOXAN®)

Склад:

діюча речовина: циклофосфамід;

1 таблетка, вкрита цукровою оболонкою, містить циклофосфаміду моногідрат 53,50 мг еквівалентно циклофосфаміду безводному 50 мг;

допоміжні речовини:

ядро: крохмаль кукурудзяний; лактоза, моногідрат; кальцію гідрофосфат, дигідрат; тальк; магнію стеарат; желатин; гліцерин (85 %);

цукрова оболонка: цукроза, тальк, титану діоксид (Е 171), кальцію карбонат, поліетиленгліколі 35000, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон 25, натрію карбоксиметилцелюлоза, полісорбати 20, віск монтан гліколевий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті цукровою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору круглі двоопуклі таблетки, вкриті цукровою оболонкою, з ядром білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки. Аналоги азотистого іприту. Циклофосфамід.

Код АТХL01A A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Циклофосфамід – цитостатик з групи оксазафосфоринів, хімічно споріднений з азотистим іпритом. Циклофосфамід неактивний *in vitro* та активується *in vivo* головним чином мікосомальними ензимами у печінці до 4-гідроксициклофосфаміду, що знаходиться у рівновазі зі своїм таутомером альдофосфамідом. Ці таутомери зазнають частково спонтанну, частково ферментну конверсію до неактивних і активних метаболітів (особливо фосфораміду іприт і акролеїн).

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. Акролеїн не має антинеопластичної активності, однак він відповідає за уротоксичну побічну дію. Крім того, обговорюється імуносупресивна дія циклофосфаміду. Не можна виключати перехресної резистентності, особливо зі структурно спорідненими цитостатиками, такими як іфосфамід та інші алкілюючі речовини.

Фармакокінетика.

Рівні у крові після внутрішньовенного введення і прийому внутрішньо біоеквівалентні.

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

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

Циклофосфамід самостійно майже не зв'язується з білками, хоча його метаболіти зв'язані з білками плазми крові приблизно на 50 %.

Циклофосфамід і його метаболіти виводяться головним чином нирками. При недостатності нирок необхідно коригувати дозу. Загальною рекомендацією є зменшення дози на 50 % при рівні гломерулярної фільтрації нижче 10 мл/хв.

У пацієнтів зі зниженою функцією печінки визначається уповільнена біотрансформація циклофосфаміду. При патологічно зміненій активності холінестерази це призводить до збільшення часу напіввиведення з сироватки крові. Рекомендується зменшити дозу на 25 % при рівні білірубіну у сироватці крові 3,1-5 мг /100 мл.

Циклофосфамід можна визначити у спинномозковій рідині і грудному молоці. Циклофосфамід і його метаболіти проникають через плацентарний бар'єр.

Після внутрішньовенного введення високих доз у рамках аlogenної трансплантації кісткового мозку концентрація у плазмі крові нативного циклофосфаміду слідує лінійній кінетиці 1-го порядку.

Інтраіндивідуальна ескалація дози у 8 разів не змінює фармаконінетичний параметр для нативного циклофосфаміду. Менше ніж на 15 % застосованої дози виділяється з сечею у незміненому вигляді.

Порівняно зі звичайною терапією циклофосфамідом це призводить до збільшення неактивних метаболітів, що вказують на насичення активуючих ферментних систем, а не ланок метаболізму, що призводять до їх інактивації. Протягом багатоденної терапії у високих дозах зменшується площа під кривою «час-концентрація» у плазмі крові материнської субстанції, швидше за все – внаслідок аутоіндукції метаболічної активності мікросом.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ендоксан® застосовувати у рамках режиму комбінованої хіміотерапії з іншими антинеопластичними лікарськими засобами або у вигляді монотерапії захворювань:

- ад'ювантна терапія з приводу раку молочної залози після резекції пухлини або мастектомії;
- паліативна терапія з приводу метастатичного раку молочної залози;
- аутоімунні захворювання з небезпечним для життя прогресуванням, а саме – тяжкі прогресуючі форми вовчакового нефриту та грануломатозу Вегенера.

Лікування вовчакового нефриту та грануломатозу Вегенера препаратом Ендоксан® слід проводити винятково під наглядом лікарів, які мають досвід лікування цих захворювань та застосування препарату Ендоксан®.

Особливі примітки:

Якщо на тлі лікування препаратом Ендоксан® розвивається цистит з мікро- або макрогематурією, лікування препаратом слід призупинити до нормалізації стану.

Протипоказання.

Ендоксан® не можна призначати пацієнтам із:

- відомою гіперчутливістю до циклофосфаміду або до будь-якої допоміжної речовини;
- тяжкими порушеннями функції кісткового мозку (особливо пацієнтам, які раніше отримували лікування цитотоксичними речовинами та/або радіотерапію);
- запаленням сечового міхура (циститом), інфекціями сечовивідних шляхів;
- гострою уротеліальною токсичністю після лікування цитотоксичними препаратами та/або радіотерапією;
- порушеннями відтоку сечі;
- активними інфекціями.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Заплановане одночасне або послідовне введення інших субстанцій або препаратів, що можуть підвищувати імовірність розвитку тяжких токсичних ефектів (шляхом фармакодинамічної або фармакокінетичної взаємодії) потребує уважного індивідуального підходу та оцінки очікуваної користі та ризиків. За пацієнтами, які отримують таку комбіновану терапію, слід ретельно спостерігати на предмет виявлення ознак токсичності, щоб вчасно провести необхідне втручання. Пацієнтів, яких лікують циклофосфамідом та сполуками, що знижують його активацію, необхідно спостерігати на предмет виявлення потенційного зниження терапевтичної ефективності та необхідності корекції дози.

Взаємодії, що впливають на фармакокінетику циклофосфаміду та його метаболітів

Зменшення активації циклофосфаміду може впливати на ефективність лікування циклофосфамідом.

Засоби, що затримують активацію циклофосфаміду:

- Апрепітант.

- Бупропіон.
- Бусульфан: повідомлялося про зменшення кліренсу циклофосфаміду та подовження періоду напівжиття у пацієнтів, які отримують високі дози циклофосфаміду менш ніж через 24 години після високих доз бусульфану.
- Ципрофлоксацин: при застосуванні ципрофлоксацину перед лікуванням циклофосфамідом (застосовувати у межах кондиціонуючої терапії перед трансплантацією кісткового мозку) повідомлялося про рецидив основного захворювання.
- Хлорамфенікол.
- Флуконазол.
- Ітраконазол.
- Прасугрел.
- Сульфонаміди.
- Тіотепа: повідомляється про виражене пригнічення біоактивації циклофосфаміду тіотепою у високодозових режимах хіміотерапії, якщо тіотепу вводили за 1 годину до циклофосфаміду. Збільшення концентрації цитотоксичних метаболітів може виникати при застосуванні з
- Алопуринолом.
- Хлоралгідратом.
- Циметидином.
- Дисульфірамом.
- Гліцеральдегідом.
- Індукторами мікросомальних печінкових та екстрапечінкових ферментів людини (наприклад, ферментів цитохрому P450): слід враховувати потенційну індукцію мікросомальних печінкових та екстрапечінкових ферментів у разі попереднього або одночасного лікування із речовинами, що відомі здатністю індукувати підвищену активність таких ферментів як рифампін, фенobarбітал, карбамазепін, фенітоїн, звіробій та кортикостероїди.
- Інгібіторами протеази: одночасне застосування інгібіторів протеази може підвищувати концентрацію цитотоксичних метаболітів. Відзначено, що лікувальні режими на основі інгібіторів протеази асоціюються із більш високою частотою інфекцій та нейтропенії у пацієнтів, які отримують циклофосфамід, доксорубіцин та етопозид (CDE), ніж при застосуванні комбінації з препаратами з групи ННІЗТ.

Ондансетрон: існують повідомлення про фармакокінетичну взаємодію між ондансетроном та високими дозами циклофосфаміду, що призводить до зниження AUC циклофосфаміду.

Фармакодинамічні взаємодії та взаємодії з невідомим механізмом, що впливають на застосування циклофосфаміду

Комбіноване або послідовне застосування циклофосфаміду та інших речовин з аналогічними токсичними ефектами може спричинити комбіновані (посилені) токсичні ефекти.

Підвищена гемотоксичність та/або імуносупресія можуть з'явитися у результаті комбінованого впливу циклофосфаміду та, наприклад:

- Інгібіторів АПФ: інгібітори АПФ можуть спричинити лейкопенію.
- Наталізумабу.
- Паклітакселу: повідомлялося про підвищену гемотоксичність при введенні циклофосфаміду після інфузій паклітакселу.
- Тіазидних діуретиків.
- Зидовудину.
- Клозапіну.

Підвищена кардіотоксичність може розвинути у результаті комбінованого впливу циклофосфаміду та, наприклад:

- Антрациклінів.
- Цитарабіну.
- Пентостатину.
- Променевої терапії у ділянці серця.
- Трастузумабу.

Підвищений токсичний вплив на органи дихання може спостерігатися у результаті комбінованого впливу циклофосфаміду та, наприклад:

- Аміодарону.

- Г-КСФ, ГМ-КСФ (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий фактор): за повідомленнями, існує підвищений ризик токсичного впливу на органи дихання у пацієнтів, які отримують цитотоксичну хіміотерапію, що включає циклофосфамід та Г-КСФ або ГМ-КСФ.

Підвищена нефротоксичність може розвинути у результаті комбінованого впливу циклофосфаміду та, наприклад:

- Амфотерицину В.

- Індометацину: гостра водна інтоксикація розвивалася при одночасному застосуванні з індометацином.

Підвищення інших токсичних проявів:

- Азатиоприн: підвищення ризику гепатотоксичності (некроз печінки).

- Бусульфан: відомо про збільшення випадків венооклюзійного захворювання печінки та мукозиту.

- Інгібітори протеази: збільшення випадків мукозиту.

- Гідрохлоротіазид. При одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом може посилюватися глюкозознижувальний ефект сульфонілсечовини.

- Грейпфрут і грейпфрутовий сік. Через можливість зменшеної активації і спричиненої цим зниженої дії циклофосфаміду під впливом речовини, що міститься у грейпфруті, потрібно відмовитися від вживання грейпфруту і грейпфрутового соку.

Інші види взаємодії

Алкоголь. При вживанні алкоголю одночасно із низькими пероральними дозами циклофосфаміду у тварин з пухлинами спостерігалася зменшена протипухлинна активність.

У деяких пацієнтів алкоголь може посилювати спричинені циклофосфамідом нудоту та блювання. При лікуванні препаратом потрібно відмовитися від вживання алкогольних напоїв.

Етанерцепт. У пацієнтів із гранулематозом Вегенера додавання етанерцепту до стандартного лікування, у тому числі до циклофосфаміду, було пов'язано із більш високою частотою нешкірних солідних злоякісних новоутворень.

Метронідазол. Відомо про випадки гострої енцефалопатії у пацієнтів, які отримували циклофосфамід і метронідазол. Причинно-наслідковий зв'язок залишається неясним. У дослідженні на тваринах комбінація циклофосфаміду із метронідазолом пов'язувалася із підвищенням токсичних проявів циклофосфаміду.

Тамоксифен. Одночасне застосування тамоксифену та хіміотерапії може збільшувати ризик тромбоемболічних ускладнень.

Взаємодія, що впливає на фармакокінетику та/або дію інших препаратів

Дигоксин. Одночасне застосування з дигоксином може призвести до недостатності дози останнього через мальабсорбцію.

Бупропіон. Метаболізм циклофосфаміду цитохромом CYP2B6 може перешкоджати метаболізму бупропіона.

Кумарини. Повідомлялося як про збільшення, так і про зменшення ефекту варфарину у пацієнтів, які отримували варфарин та циклофосфамід разом.

Циклоспорин. У пацієнтів, які отримували комбінацію циклофосфаміду та циклоспорину, відзначали більш низькі сироваткові концентрації циклоспорину, ніж у пацієнтів, які отримували тільки циклоспорин. Ця взаємодія може призвести до збільшення частоти реакції «трансплантат проти хазяїна».

Деполяризуючі міорелаксанти. Лікування циклофосфамідом спричиняє виражене та стійке пригнічення активності холінергастери. Тривале апное може виникнути при одночасному застосуванні із деполяризуючими міорелаксантами (наприклад, сукцинілхоліном). Якщо пацієнта лікували циклофосфамідом протягом 10 днів загальної анестезії, анестезіолог повинен пам'ятати про це.

β-ацетилдигоксин. Цитотоксичне лікування впливає на кишкову абсорбцію таблеток β-ацетилдигоксину.

Вакцини. Через імуносупресивний ефект циклофосфаміду можна очікувати на зниження реакції у пацієнта на будь-яку вакцинацію. Застосування живих вакцин може спричинити інфекцію, індуковану вакциною.

Верапаміл. Повідомлялося, що цитотоксичне лікування впливає на кишкову абсорбцію перорального верапамілу.

Особливості застосування.

Фактори ризику розвитку токсичного впливу циклофосфаміду та їх наслідки, описані нижче та в інших розділах, можуть становити протипоказання до застосування, якщо тільки циклофосфамід не застосовувати для лікування небезпечних для життя станів. У таких ситуаціях необхідно проводити індивідуальну оцінку ризику та очікуваних переваг.

Застереження

Мієлосупресія (пригнічення функцій кісткового мозку), імуносупресія, інфекції

Лікування циклофосфамідом може спричинити мієлосупресію та значне пригнічення імунних реакцій.

Індукована циклофосфамідом мієлосупресія може спричиняти лейкопенію, нейтропенію, тромбоцитопенію (яка пов'язана з більш високим ризиком епізодів кровотечі) та анемію.

Тяжка імуносупресія призводила до серйозних, іноді летальних інфекцій. Також повідомлялося про випадки сепсису та септичного шоку. Серед інфекцій, про які повідомлялося на тлі лікування циклофосфамідом, були пневмонії, а також інші бактеріальні, грибові, вірусні, протозойні та паразитарні інфекції.

Може спостерігатися реактивація латентних інфекцій. Повідомлялося про поновлення різних бактеріальних, грибкових, вірусних, протозойних та паразитарних інфекцій.

Необхідно здійснювати ретельний нагляд за пацієнтами, хворими на гепатит в анамнезі, оскільки відміна препарату Ендоксану® може спричинити реактивацію гепатиту.

Інфекції слід лікувати належним чином.

У певних випадках нейтропенії на розсуд лікаря, який веде хворого, можна призначати антимікробну профілактику.

У випадку нейтропенічної пропасниці необхідно призначати антибіотики та/або антимікотики.

Циклофосфамід слід з великою обережністю застосовувати, якщо взагалі не відміняти, для пацієнтів із тяжким ураженням функції кісткового мозку та пацієнтів із тяжкою імуносупресією.

За винятком життєвої необхідності, циклофосфамід не слід призначати пацієнтам з рівнем лейкоцитів нижче 2500 клітин/мкл (клітин/мм³) та/або тромбоцитів нижче 50000 клітин/мкл (клітин/мм³).

Лікування циклофосфамідом не можна призначати або має бути перервано, або зменшувати дози для пацієнтів, у яких існує або розвинулася серйозна інфекція.

Загалом на тлі підвищення дози циклофосфаміду може спостерігатися ще більше зменшення кількості клітин у периферичній крові та тромбоцитів, а також зростати час, необхідний для їх відновлення.

Найнижчих показників лейкоцити і тромбоцити зазвичай досягають на 1-му та 2-му тижнях лікування.

Кістковий мозок відновлюється відносно швидко, і показники кількості клітин у периферичній крові нормалізуються, як правило, приблизно через 20 днів.

Тяжкого пригнічення функції кісткового мозку слід очікувати, зокрема, у пацієнтів, які перед цим лікувалися та/або зараз отримують супутню хіміо- та/або радіотерапію.

Ретельний контроль гематологічних показників потрібен для всіх пацієнтів під час лікування.

Рівень лейкоцитів обов'язково визначати перед кожним введенням препарату та регулярно під час лікування (з інтервалами від 5 до 7 днів на початку лікування та кожні 2 дні, якщо кількість опускається нижче 3000 клітин/мкл (клітин/мм³)).

Кількість тромбоцитів та показник гемоглобіну необхідно визначати перед кожним введенням препарату та через відповідні проміжки часу після введення.

Загальні протипоказання для проведення аlogenної трансплантації кісткового мозку, як, наприклад, верхня вікова межа 50-60 років, контамінація кісткового мозку метастазами злоякісних (епітеліальних) пухлин, а також відсутність ідентичності із запланованим донором за HLA-системою при хронічному мієлоїдному лейкозі, необхідно визначити перед початком терапії.

Застосування циклофосфаміду у рамках підготовки перед трансплантацією кісткового мозку слід здійснювати лише в гематолого-онкологічних центрах, які мають спеціалістів відповідного профілю та оснащення для проведення аlogenної трансплантації кісткового мозку.

Токсичний вплив на сечовивідний тракт та нирки

Під час лікування циклофосфамідом спостерігали розвиток геморагічного циститу, пієліту, уретриту та гематурії. Можуть розвиватися виразки/некроз, фіброз/контрактури та вторинний рак сечового міхура.

Уротоксичні побічні явища вимагають переривання лікування.

У зв'язку з фіброзом, кровотечею або вторинними злоякісними утвореннями може знадобитися цистектомія.

Повідомлялося про випадки уротоксичних явищ з летальними наслідками.

Уротоксичність може виникати як під час короткотривалого, так і довготривалого застосування циклофосфаміду. Відомо про випадки геморагічного циститу після разових доз циклофосфаміду. Попередня та супутня променева терапія або лікування бусульфаном можуть збільшувати ризик геморагічного циститу, індукованого циклофосфамідом.

Цистит, як правило, спочатку абактеріальний. Далі може відбуватися вторинна бактеріальна колонізація. Перед початком лікування слід виключити або вилікувати будь-яку непрохідність сечовивідного тракту. Сечовий осад потрібно регулярно перевіряти на наявність еритроцитів та інші ознаки уро/нефротоксичності.

Циклофосфамід слід застосовувати з обережністю, якщо взагалі не відмінити, для пацієнтів з активними інфекціями сечовивідного тракту.

Адекватне лікування месною (Уромітексан®) та/або вживання великої кількості рідини для форсованого діурезу можуть помітно зменшити частоту та тяжкість токсичних дій на сечовий міхур. Важливо контролювати, аби пацієнти спорожнювали сечовий міхур з рівними інтервалами часу.

Гематурія зазвичай проходить протягом кількох днів після припинення лікування циклофосфамідом, але може бути стійкою.

У випадках тяжкого геморагічного циститу лікування циклофосфамідом зазвичай необхідно відмінити.

Циклофосфамід також пов'язували з нефротоксичністю, включаючи некроз каналців нирок.

У зв'язку з лікуванням циклофосфамідом повідомляли про розвиток гіпонатріємії, пов'язаної з підвищенням загального вмісту води в організмі, гострою водною інтоксикацією та синдромом, що нагадує СНАДГ (синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону). Повідомлялося про летальні наслідки.

Перед, під час і після прийому Ендоксану® необхідно звернути увагу на вживання достатньої кількості рідини і збереження видільної функції.

Кардіотоксичність, застосування пацієнтам із захворюваннями серця

На тлі лікування циклофосфамідом повідомляли про розвиток міокардиту та міоперикардиту, що іноді супроводжувалися значним перикардіальним випотом та тампонадою серця, та призводили до тяжкої, іноді летальної застійної серцевої недостатності.

Гістопатологічне дослідження вказує, головним чином, на геморагічний міокардит. Гемоперикард розвивався вторинно на тлі геморагічного міокардиту та некрозу міокарда.

Відомо про випадки гострої кардіотоксичності після разової дози циклофосфаміду менше 2 мг/кг.

Після застосування схем лікування, що включали циклофосфамід, повідомлялося про розвиток надшлуночкової аритмії (у тому числі фібриляції та тріпотіння передсердь), а також шлуночкової аритмії (у тому числі тяжке подовження інтервалу QT, пов'язане зі шлуночковою тахіаритмією) у пацієнтів з іншими ознаками кардіотоксичності та без них.

Ризик кардіотоксичності, спричиненої циклофосфамідом, може підвищуватися, наприклад, після високих доз циклофосфаміду, у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів, які попередньо отримували радіотерапію у ділянці серця та/або попереднє або одночасне лікування іншими кардіотоксичними препаратами.

Особливу увагу потребують пацієнти з факторами ризику кардіотоксичності та пацієнти з існуючими захворюваннями серця.

Токсичний вплив на органи дихання

Повідомляли про розвиток під час та після лікування циклофосфамідом пневмоніту та пневмофіброзу.

Також повідомлялося про випадки венооклюзійного захворювання легенів та інші форми легеневої токсичності. Відомі випадки легеневої токсичності, що призвели до дихальної недостатності.

Хоча частота виникнення легеневої токсичності, асоційованої з циклофосфамідом, низька, прогноз для уражених пацієнтів поганий.

Пізній початок пневмоніту (більш ніж через 6 місяців після початку лікування циклофосфамідом) асоціюється з особливо високим рівнем летальності. Пневмоніт може розвинутися навіть через роки після лікування циклофосфамідом.

Гостра легенева токсичність спостерігалася після введення разової дози циклофосфаміду.

Вторинні злоякісні новоутворення

Як і взагалі при цитотоксичному лікуванні, лікування циклофосфамідом супроводжується ризиком появи вторинних пухлин та їх провісників як пізніх ускладнень.

Зростає ризик розвитку раку сечовивідного тракту, а також ризик мелодиспластичних порушень, що частково можуть прогресувати у гострі лейкози. Після застосування циклофосфаміду та комбінованих режимів лікування із циклофосфамідом також повідомляли про виникнення інших злоякісних новоутворень, у тому числі лімфоми, раку щитовидної залози та сарком.

У деяких випадках вторинні пухлини розвивалися через кілька років після припинення лікування циклофосфамідом. Про появу злоякісних пухлин повідомляли також після експозиції *in utero*.

Ризик раку сечового міхура можна помітно зменшити шляхом попередження геморагічного циститу.

Венооклюзійне захворювання печінки

У пацієнтів, які отримували циклофосфамід, повідомляли про виникнення венооклюзійного захворювання печінки (VOLD).

Циторедуктивні режими лікування у рамках підготовки до трансплантації кісткового мозку, що передбачають застосування циклофосфаміду у комбінації з опроміненням усього тіла, бусульфаном або іншими препаратами, визнані одним з основних факторів ризику розвитку VOLD. Після циторедуктивного лікування клінічний синдром зазвичай розвивається через 1-2 тижні після трансплантації та характеризується різким збільшенням маси тіла, болючим збільшенням розмірів печінки, асцитом та гіпербілірубінемією/жовтяницею.

Однак також відомо про випадки поступового розвитку VOLD у пацієнтів, які отримували довготривалу імуносупресивну терапію низькими дозами циклофосфаміду.

В якості ускладнення VOLD може розвиватися гепаторенальний синдром та поліорганна недостатність.

Повідомляли про летальні випадки VOLD, асоційованого із циклофосфамідом.

Фактори ризику, що можуть спричинити розвиток VOLD у пацієнта, який отримує високодозову циторедуктивну терапію, включають існуючі порушення печінкової функції, попередню радіотерапію черевної порожнини та низький індекс загального стану здоров'я.

Генотоксичність

Циклофосфамід – генотоксичний та мутагенний препарат, що проявляє цей ефект як у соматичних, так і у чоловічих та жіночих статевих клітинах. З огляду на це під час лікування циклофосфамідом жінкам не можна вагітніти та чоловікам не можна зачинати дітей.

Чоловікам забороняється зачинати дітей протягом 6 місяців після закінчення лікування.

Дані, одержані на тваринах, вказують на те, що експозиція овоцитів під час фолікулярного розвитку може призводити до зменшення частоти імплантації та розвитку життєздатних вагітностей, а також до підвищеного ризику вад розвитку. Цей ефект слід враховувати у випадках запланованого запліднення або вагітності після відміни циклофосфаміду. Точна тривалість розвитку фолікулів у людини невідома, але може сягати більше 12 місяців.

Жінки та чоловіки, які ведуть статеве життя, повинні застосовувати ефективні методи контрацепції у ці періоди.

Вплив на фертильність

Циклофосфамід перешкодає оогенезу та сперматогенезу. В одб обох статей він може спричиняти стерильність.

Продемонстровано, що розвиток стерильності залежить від дози циклофосфаміду, тривалості терапії та статусу функції гонад на момент лікування.

У деяких пацієнтів стерильність, індукована циклофосфамідом, може бути необоротною.

Пацієнтам чоловічої і жіночої статі репродуктивного віку під час лікування і щонайменше 6 місяців після його закінчення необхідно застосовувати ефективні методи контрацепції.

Жінки

Аменорея, тимчасова або постійна, пов'язана зі зниженою секрецією естрогенів та підвищеною секрецією гонадотропіну, розвивається у значної частини жінок, які отримують циклофосфамід.

Зокрема, у жінок старшого віку аменорея може бути постійною.

Про розвиток олігоменореї також повідомляли у зв'язку з лікуванням циклофосфамідом.

У дівчаток, які проходять лікування циклофосфамідом у передпубертатний період, загалом нормально розвиваються вторинні статеві ознаки та регулярні менструації.

Дівчатка, які проходили лікування циклофосфамідом у передпубертатний період, у майбутньому вагітніють.

Дівчата, у яких на тлі лікування циклофосфамідом функція яєчників збереглася після завершення лікування, входять до групи підвищеного ризику розвитку передчасної менопаузи (припинення менструацій раніше 40 років).

Чоловіки

У чоловіків, які отримували лікування циклофосфамідом, може розвиватися олігоспермія або азооспермія, які зазвичай пов'язані з підвищеною секрецією гонадотропіну на тлі нормальної секреції тестостерону. Сексуальна потенція і лібідо, як правило, не страждають у цих пацієнтів.

У хлопчиків, які проходять лікування циклофосфамідом у передпубертатний період, вторинні статеві ознаки можуть розвиватися нормально, але може виникнути олігоспермія або азооспермія.

Може розвиватися деяка ступінь атрофії яєчок.

Азооспермія, індукована циклофосфамідом, у деяких пацієнтів буває оборотною, хоча відновлення може не наступати протягом кількох років після завершення лікування циклофосфамідом.

Чоловіки, які стають тимчасово стерильними через циклофосфамід, згодом зачинають дітей.

Лікування циклофосфамідом може мати мутагенну дію у чоловіків.

Рекомендується чоловікам, які лікуються Ендоксаном®, перед початком лікування законсервувати сперму.

Анафілактичні реакції, перехресна чутливість з іншими алкілюючими сполуками

У зв'язку з застосуванням циклофосфаміду повідомляли про випадки анафілактичних реакцій, у тому числі з летальними наслідками.

Повідомлялося про випадки перехресної чутливості з іншими алкілюючими сполуками.

Порушення загоювання ран

Циклофосфамід може негативно впливати на нормальне загоєння ран.

Ендоксан®, як і усі цитостатики, слід застосовувати з обережністю ослабленим пацієнтам і пацієнтам похилого віку, які перед цим отримували променеви терапію.

Особливу увагу необхідно приділяти пацієнтам з ослабленою імунною системою, наприклад, при цукровому діабеті, хронічних захворюваннях печінки, нирок.

Запобіжні заходи

Алопеція

Повідомлялося про розвиток алопеції, що частіше розвивається на тлі застосування підвищених доз.

Алопеція може прогресувати до облісіння.

Волосся після лікування препаратом відростає знову та може відростати навіть під час продовження лікування, хоча часто змінюється його структура та колір.

Нудота та блювання

Введення циклофосфаміду може спричинити нудоту та блювання.

Необхідно враховувати сучасні рекомендації щодо застосування протиблювальних засобів для профілактики та поліпшення нудоти і блювання.

Вживання алкоголю може посилювати прояви нудоти та блювання, спричинені циклофосфамідом.

Стоматит

Застосування циклофосфаміду може спричинити стоматит (мукозит ротової порожнини).

Необхідно враховувати сучасні рекомендації щодо заходів профілактики та поліпшення стоматиту.

Застосування пацієнтам із порушенням функції нирок

У пацієнтів із порушенням функції нирок, особливо у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю знижена ниркова екскреція може призвести до підвищення рівнів циклофосфаміду та його метаболітів у плазмі крові. Це може призводити до підвищеної токсичності, і тому має враховуватися під час визначення дози для лікування цих пацієнтів. Див. також розділ «Спосіб застосування та дози».

Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки

Тяжка печінкова недостатність може бути пов'язана зі зменшеною активацією циклофосфаміду. Це може впливати на ефективність лікування циклофосфамідом, і тому має враховуватися під час підбору дози та інтерпретації терапевтичної відповіді на обрану дозу.

Застосування пацієнтам після адреналектомії

Пацієнти із наднирковою недостатністю можуть потребувати збільшення дози кортикостероїдних препаратів, що застосовуються для поліпшення токсичного впливу цитостатиків, включаючи циклофосфамід.

Інші запобіжні заходи

Слід проявляти обережність при лікуванні пацієнтів із гострою порфірією, враховуючи порфірогенний ефект циклофосфаміду.

Препарат слід застосовувати з обережністю при лікуванні ослаблених пацієнтів, після проведення променевої терапії; особлива обережність потрібна при застосуванні хворим на цукровий діабет. Препарат містить цукрозу, що слід враховувати хворим на цукровий діабет.

Не можна приймати Ендоксан® пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, мальабсорбцією глюкози-галактози, дефіцитом сахарази-ізомальтази, непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або мальабсорбцією глюкози-галактози.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Циклофосфамід проникає через плацентарний бар'єр. Лікування циклофосфамідом може спричинити аномалії генотипу у чоловіків та жінок та ушкодження плода при застосуванні вагітним жінкам.

Повідомлялося про виникнення вроджених вад розвитку у дітей, народжених від матерів, які отримували циклофосфамід протягом I триместру вагітності. Однак наявні також повідомлення про дітей, які народилися без вад розвитку від жінок, які зазнали впливу препарату у I триместрі.

Експозиція циклофосфаміду *in utero* може спричинити викидень, затримку росту плода та ембріотоксичну дію, що проявляється у новонароджених, у тому числі лейкопенію, анемію, панцитопенію, тяжку гіпоплазію кісткового мозку та гастроентерит.

Дані, одержані на тваринах, вказують на підвищений ризик невдалої вагітності та вад розвитку, що може зберігатися після припинення лікування циклофосфамідом, оскільки існують ооцити/фолікули, які зазнали впливу циклофосфаміду під час фаз їхнього дозрівання.

Після I триместру 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 та ще 6 місяців після закінчення лікування препаратом Ендоксан®. У період вагітності під час лікування необхідна генетична консультація.

Циклофосфамід проникає у грудне молоко, тому жінкам під час лікування слід припинити годування груддю. У дітей, яких годували матері, які лікувалися циклофосфамідом, відзначали нейтропенію, тромбоцитопенію, низький гемоглобін та діарею.

Ендоксан® протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

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

Через можливість розвитку побічних ефектів, наприклад, нудоти, блювання, що може спричинити циркуляторну недостатність, а також побічних реакцій з боку нервової системи та розладів зору при застосуванні циклофосфаміду лікар має індивідуально вирішувати питання щодо можливості пацієнта керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Ендоксан® має призначати досвідчений онколог.

Дозування слід підбирати індивідуально для кожного пацієнта. Дози та тривалість лікування та/або інтервали лікування залежать від терапевтичних показань, схеми комбінованої терапії, загального стану здоров'я пацієнта, функції органів та від результатів лабораторного моніторингу (особливо моніторингу клітин крові).

Рекомендується таке дозування:

Ад'ювантна терапія з приводу раку молочної залози, паліативна терапія з приводу метастатичного раку молочної залози

«Типовий» протокол CMF: 100 мг/м² ППТ циклофосфаміду внутрішньо у дні 1-14 циклі терапії у комбінації з метотрексатом та 5-фторурацилом; цикл повторювати кожні 4 тижні. Застереження: У пацієнтів віком від 65 років необхідне зменшення дози.

Тяжкі прогресуючі форми вовчакового нефриту та грануломатозу Вегенера

Для щоденного застосування – 1-2 мг/кг МТ (2 мг/кг при грануломатозі Вегенера).

Для пероральної пульс-терапії застосовувати такі ж рекомендації з дозування, що й для відповідного внутрішньовенного застосування препарату (спочатку 500-1000 мг/м² ППТ).

Примітка: у стабільних пацієнтів пероральну пульс-терапію із застосуванням високих доз препарату у більшості випадків можна застосовувати в амбулаторних умовах. Однак високі дози препарату можна застосовувати хворим вдома винятково у присутності компетентної особи (у тому числі якщо доза приймається впродовж тривалого часу) або слід застосовувати у дні, коли лікар або поінформований представник доступні у будь-який час при необхідності.

При подальшому лікуванні після завершення курсу внутрішньовенного введення Ендоксану® дорослим призначати по 1-4 таблетки, вкриті цукровою оболонкою, (50-200 мг) на добу; при 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. Застосування факторів, що стимулюють гемопоєз (колонієстимулюючих факторів та факторів, що стимулюють еритропоєз), можна розглядати для зниження ризику ускладнень мієлосупресії та/або покращання сприйняття призначеного дозування.

Рекомендації щодо зниження дози у пацієнтів з мієлосупресією

Кількість лейкоцитів	Кількість 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 або прийняття специфічного рішення

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

Пацієнти з порушенням функції печінки

Тяжка печінкова недостатність може асоціюватися зі зниженою активацією циклофосфаміду. Це може впливати на ефективність лікування циклофосфамідом, що слід враховувати при виборі дози та інтерпретації відповіді на обрану дозу.

Пацієнти з порушенням функції нирок

У пацієнтів із порушеннями функції нирок, особливо у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, знижена ниркова екскреція може призводити до підвищення у плазмі крові рівнів циклофосфаміду та його метаболітів. Це може призводити до підвищення токсичності, що слід враховувати при визначенні дозування таким пацієнтам.

Циклофосфамід та його метаболіти виводяться при діалізі, хоча можлива різниця у кліренсі залежно від використаної діалізної системи. У пацієнтів на діалізі слід враховувати необхідність наявності відповідних інтервалів між введенням циклофосфаміду та виконанням діалізу.

Пацієнти літнього віку

У пацієнтів літнього віку необхідний моніторинг токсичності та корекція доз внаслідок більш високої частоти зниження функції печінки, нирок, серця та інших органів, а також наявності одночасних захворювань та застосування інших лікарських засобів.

Діти.

Даних щодо застосування Ендоксану® дітям недостатньо.

Передозування.

Специфічний антидот циклофосфаміду невідомий, тому щоразу при його застосуванні слід дотримуватись великої обережності. Лікування передозування включає негайне припинення застосування препарату Ендоксан®, а також загальні підтримуючі заходи, спрямовані на запобігання або тимчасове усунення усіх можливих токсичних проявів. Циклофосфамід виводиться під час діалізу, тому при будь-якому навмисному або 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). Значення, визначене другою робочою групою, становить 194 мл/хв. Через 6 годин діалізу у діалізаті було знайдено 72 % від застосованої дози циклофосаміду.

При передозуванні, поміж інших реакцій, слід припускати пригнічення функції кісткового мозку, найчастіше – лейкопенію. Тяжкість і тривалість пригнічення функції кісткового мозку залежить від ступеня передозування. Необхідний постійний контроль показників крові і контроль стану пацієнта. При розвитку нейтропенії слід вжити заходів щодо профілактики інфекцій; інфекції слід лікувати за допомогою відповідних антибіотиків (антибіотик широкого спектра дії, при необхідності – з

гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором або гранулоцитарно-макрофагальним колонієстимулюючим фактором). При розвитку тромбоцитопенії необхідно забезпечити, залежно від потреби, поповнення тромбоцитів. Це особливо стосується високодозової підготовки циклофосфамідом і комбінаціями з циклофосфамідом перед аlogenною трансплантацією кісткового мозку, коли очікується підвищений рівень тяжкості дозозалежних побічних реакцій.

Для уникнення уротоксичних ефектів винятково важливим є призначення профілактики циститу за допомогою Уромітексану® (месни). Можна застосувати месну внутрішньовенно протягом 24-48 годин; також можна провести гідратацію та олужнення сечі. Месну (використовується 20 % дози препарату Ендоксан®) вводити внутрішньовенно у часовій точці 0 (тобто якомога швидше після прийому надмірної дози препарату Ендоксан®) та через 4 та 8 годин після введення препарату Ендоксан®.

При дуже високих дозах загальну дозу месни можна збільшити до 120-160 % відповідної дози препарату Ендоксан®.

Побічні реакції.

Наведені нижче побічні реакції повідомлялися під час постмаркетингового спостереження. Реакції наведені за класами систем органів згідно з MedDRA термінами переважного використання та з урахуванням тяжкості за можливості.

Інфекції та інвазії: підвищений ризик і тяжкість пневмоній (включаючи летальні наслідки), інші бактеріальні, грибкові, вірусні, протозойні, паразитарні інфекції, реактивація латентних інфекцій, включаючи вірусний гепатит, туберкульоз, вірус Джона Канінгема із прогресивною багатогнищовою лейкоенцефалопатією (включаючи летальні наслідки), *Pneumocystis jiroveci*, оперізувальний лишай, *Strongyloides*, сепсис, септичний шок (включаючи летальні наслідки).

Новоутворення, доброякісні та злоякісні, нез'ясованої природи (включаючи кістки та поліпи): гострий лейкоз (гострий мієлоїдний лейкоз, гострий промієлоцитарний лейкоз); мієлодиспластичний синдром; лімфома (неходжкінська лімфома); саркоми; нирково-клітинна карцинома; рак ниркової миски; рак сечового міхура; рак сечовивідних шляхів; рак щитовидної залози; вторинні злоякісні новоутворення, пов'язані з лікуванням; канцерогенний ефект у потомства; синдром лізису пухлини; розвиток основних злоякісних утворень, включаючи летальні результати.

З боку крові і лімфатичної системи: мієлосупресія, що проявляється недостатністю функції кісткового мозку, панцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія (ускладнена кровотечею), лейкопенія, анемія, нейтропенічна гарячка, лімфопенія, гемолітичний уремічний синдром (з тромботичною мікроангіопатією), синдром дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції, зниження рівня гемоглобіну.

З боку імунної системи: імуносупресія, анафілактичний шок, анафілактичні/ анафілактоїдні реакції (включаючи летальні наслідки), реакції гіперчутливості.

З боку ендокринної системи: водна інтоксикація, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

З боку метаболізму та живлення: гіпонатріємія, затримка води, анорексія, підвищення рівня глюкози крові, зниження рівня глюкози крові.

З боку психіки: сплутаність свідомості.

З боку нервової системи: енцефалопатія, судоми, запаморочення, нейротоксичність у вигляді синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії, мієлопатія, периферична нейропатія, полінейропатія, невралгія, дизестезія, гіпестезія, парестезія, тремор, порушення смакових відчуттів, гіпогевзія, паросмія.

З боку органів зору: нечіткість зору, порушення зору, кон'юнктивіт, підвищена сльозотеча.

З боку органів слуху та лабіринту: глухота, погіршення слуху, шум у вухах.

З боку серця: зупинка серця, шлуночкова фібриляція, шлуночкова тахікардія, кардіогенний шок, ексудативний перикардит (що прогресує до блокади серця), міокардіальна кровотеча, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, серцева недостатність (включаючи летальні наслідки), лівошлуночкова недостатність, лівошлуночкова дисфункція, кардіоміопатія, міокардит, перикардит, кардит, фібриляція передсердь, надшлуночкова аритмія, шлуночкова аритмія, брадикардія, тахікардія, прискорене серцебиття, подовження QT-інтервалу на ЕКГ, зменшення фракції викиду.

З боку судин: легенева емболія, венозний тромбоз, васкуліт, периферична ішемія, артеріальна гіпертензія, припливи, гарячі припливи, зниження артеріального тиску.

Дихальні, торакальні та медіастинальні розлади: легенева веноооклюзійна хвороба, синдром гострої дихальної недостатності, інтерстиціальна хвороба легень у вигляді легеневого фіброзу, інтерстиціальна

пневмонія, дихальна недостатність (включаючи летальні наслідки), облітеруючий бронхіоліт, організуюча пневмонія, алергічний альвеоліт, пневмоніт, респіраторний дистрес-синдром, легенева гіпертензія, набряк легенів, плевральний випіт, бронхоспазм, диспное, гіпоксія, кашель, закладеність носа, дискомфорт у носі, ротоглотковий біль, ринорея, чхання.

З боку травного тракту: геморагічний ентероколіт, шлунково-кишкова кровотеча гострий панкреатит, коліт, ентерит, тифліт, утворення виразок на слизовій оболонці, стоматит, діарея, нудота, блювання, запор, абдомінальний біль, абдомінальний дискомфорт, запалення привушної залози.

З боку гепатобіліарної системи: венооклюзійна хвороба печінки, холестатичний гепатит, цитолітичний гепатит, гепатит, холестаза, гепатотоксичність із печінковою недостатністю, печінкова енцефалопатія, асцит, гепатомегалія, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну у крові, розлади функції печінки, підвищення рівня ферментів печінки (аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази крові, гамма-глутамілтрансферази).

З боку шкіри і підшкірних тканин: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, долонно-підшовна еритродизестезія, дерматит опроміненої ділянки, токсичні висипання на шкірі, кропив'янка, дерматит, висипання, пухирі, свербіж, еритема, знебарвлення шкіри та нігтів, розлади з боку нігтів, алопеція, набряк обличчя, гіпергідроз.

З боку опорно-рухового апарату: гострий некроз скелетних м'язів, склеродермія, м'язові спазми, міалгія, артралгія.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: ниркова недостатність, некроз ниркових каналців, розлади ниркових каналців, порушення функції нирок, токсична нефропатія, геморагічний цистит, геморагічний уретрит, субуретральна кровотеча, набряк стінки сечового міхура, інтерстиційне запалення сечового міхура, некроз сечового міхура, виразковий цистит, фіброз і контрактура сечового міхура, мікрогематурія і макрогематурія, кровотечі з клітинного шару, нефрогенний нецукровий діабет, цистит, атипові епітеліальні клітини сечового міхура, підвищення рівня креатиніну крові, підвищення рівня азоту сечовини крові.

Вагітність, післяпологовий період та перинатальний стан: передчасні пологи.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: безпліддя, недостатність функції яєчників, розлади функції яєчників, розлади овуляції, аменорея, олігоменорея, атрофія яєчків, азооспермія, олігоспермія, зниження рівня естрогену у крові, підвищення рівня гонадотропіну у крові.

Вроджені, сімейні та генетичні розлади: внутрішньоутробна загибель плода, вади розвитку плода, затримка росту плода, ембріональна токсичність (включно мієлосупресія, гастроентерит).

Загальні розлади: поліорганна недостатність, погіршення загального фізичного стану, грипоподібне захворювання, гарячка, набряк, біль у грудях, мукозит, астеничні стани, озноб, підвищена втомлюваність, слабкість, головний біль, інший біль.

Лабораторні показники: зростання рівня лактатдегідрогенази, зростання рівня С-реактивного білка.

Термін придатності.

3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток, вкритих цукровою оболонкою, у блістері. По 5 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Бакстер Онколоджі ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Кантштрассе 2, 33790 Галле/Вестфален, Німеччина.