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: білі, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті цукровою оболонкою, з білим ядром.

Фармакотерапевтична група.

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

Код АТХ L01A A01.

–

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

акролеїн).

Цитотоксична дія циклофосфаміду базується на взаємодії між його алкілуючими метаболітами і ДНК. Це алкілування 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, припускається імуносупресивна дія циклофосфаміду. Не можна виключати перехресної резистентності, особливо зі структурно спорідненими цитостатиками, такими як іфосфамід та інші алкілуючі речовини.

Фармакокінетика.

Рівні циклофосфаміду у крові після внутрішньовенного введення і прийому внутрішньо біоеквівалентні.

Всмоктування

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

Біотрансформація

В умовах *in vitro* циклофосфамід неактивний. Біотрансформація відбувається тільки в організмі. У пацієнтів зі зниженою функцією печінки біотрансформація циклофосфаміду уповільнена. При патологічно зміненій активності холінестерази це призводить до збільшення часу напіввиведення з сироватки крові.

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

Виведення

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.

Рекомендується зменшити дозу на 25 % при рівні білірубіну у сироватці крові 3,1−5 мг/100 мл.

Взаємозв'язок фармакокінетики/фармакодинаміки

Після внутрішньовенного введення високих доз у рамках алогенної трансплантації кісткового мозку концентрація у плазмі крові нативного циклофосфаміду слідує лінійній кінетиці 1-го порядку. Інтраіндивідуальна ескалація дози у 8 разів не змінює фармакокінетичні параметри нативного циклофосфаміду. Менше ніж 15 % застосованої дози виділяється з сечею у

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Ендоксан® застосовують у рамках режиму комбінованої хіміотерапії з іншими антинеопластичними лікарськими засобами для лікування таких типів пухлин:

- 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 гранулематозу Вегенера.

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

Протипоказання.

Ендоксан® не можна призначати пацієнтам із:

- відомою гіперчутливістю до циклофосфаміду, його метаболітів або до будь-якої допоміжної речовини;

- тяжкими порушеннями функції кісткового мозку (мієлосупресія, особливо пацієнтам, які раніше отримували лікування цитотоксичними речовинами та/або радіотерапію);

- запаленням сечового міхура (циститом);

- 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 або тяжкість 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 щодо виявлення ознак токсичності, щоб вчасно провести необхідне втручання. Пацієнтів, яких лікують циклофосфамідом та сполуками, що знижують його активацію, необхідно спостерігати щодо виявлення потенційного зниження терапевтичної ефективності та необхідності корекції дози. Загалом за пацієнтами слід спостерігати щодо посилення/зменшення терапевтичної ефективності та/або підвищення частоти та тяжкості побічних ефектів речовини, що вступає у взаємодію. Може бути потрібна корекція дози.

Взаємодії, що негативно впливають на фармакокінетику циклофосфаміду та його метаболітів

Зменшення активації циклофосфаміду може впливати на ефективність лікування циклофосфамідом. Засоби, що затримують активацію циклофосфаміду і, таким чином, зменшують ефективність циклофосфаміду, включають:

- апрепітант;

- бупропіон;

- бусульфан: на додаток до зменшеної активації циклофосфаміду повідомлялося про зменшення кліренсу циклофосфаміду та подовження періоду його напівжиття у пацієнтів, які отримують високі дози циклофосфаміду менш ніж через 24 години після високих доз бусульфану;

- ципрофлоксацин: на додаток до зменшеної активації циклофосфаміду 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: повідомлялося про виражене пригнічення біоактивації циклофосфаміду тіотепою у високодозових режимах хіміотерапії, якщо тіотепу вводити за 1 годину до циклофосфаміду.

Збільшення концентрації цитотоксичних метаболітів, що призводить до зростання частоти і тяжкості побічних ефектів, може виникати при застосуванні з

- алопуринолом;

- хлоралгідратом;

- циметидином;

- дисульфірамом;

- гліцеральдегідом;

- індукторами мікросомальних печінкових та екстрапечінкових ферментів людини (наприклад ферментів цитохрому Р450), оскільки вони можуть підвищувати концентрацію цитотоксичних метаболітів. Слід враховувати потенційну індукцію мікросомальних печінкових та екстрапечінкових ферментів у разі попереднього або одночасного застосування із речовинами, що відомі здатністю індукувати підвищену активність цих ферментів, такими як рифампін, фенобарбітал, 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 групи ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (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 негативно 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 виникнути 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.

Підвищена кардіотоксичність може розвинутися 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 колонієстимулювальний фактор, гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулювальний 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 розвинутися у результаті комбінованого впливу циклофосфаміду та, наприклад:

- амфотерицину В;

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

Підвищення інших токсичних проявів:

- азатіоприн: підвищення ризику гепатотоксичності (некроз печінки);

- бусульфан: відомо про збільшення випадків веноокклюзійного захворювання печінки та мукозиту;

- інгібітори протеази: збільшення випадків мукозиту;

- алопуринол та гідрохлоротіазид: може посилюватися мієлосупресивний ефект.

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.

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.

Взаємодії, що впливають на фармакокінетику та/або дію інших препаратів

Дигоксин, бета-ацетилдигоксин. Повідомлялося, що цитотоксична терапія порушувала кишкове всмоктування дигоксину та бета-ацетилдигоксину у формі таблеток, що призводило до зниження терапевтичної ефективності цих препаратів.

Бупропіон. Метаболізм циклофосфаміду цитохромом CYP2B6 може перешкоджати метаболізму бупропіону. Активація бупропіону може знизитися, що призводить до зниження ефективності.

Кумарини. Повідомлялося як про збільшення (підвищений ризик кровотечі), так і про

зменшення (зменшена антикоагулянтна активність) 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 холінестерази. Це може подовжувати нейром'язову блокаду, спричинену сукцинілхоліном. Тривале апное може виникнути при одночасному застосуванні із деполяризуючими міорелаксантами (наприклад сукцинілхоліном). Якщо пацієнта лікували циклофосфамідом протягом 10 днів до запланованої загальної анестезії, анестезіолог повинен знати про це.

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

Сульфонілсечовина. При одночасному застосуванні може посилюватися глюкозознижувальний ефект сульфонілсечовини.

Верапаміл. Повідомлялося, що цитотоксичне лікування впливає на кишкову абсорбцію перорального верапамілу, що може порушувати терапевтичну ефективність верапамілу.

Особливості застосування.

Фактори ризику розвиту 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.

Як і всі протипухлинні засоби, Ендоксан® слід з обережністю застосовувати слабким та літнім пацієнтам, а також пацієнтам, які попередньо пройшли курс радіотерапії. За пацієнтами із ослабленою імунною системою, цукровим діабетом, хронічними хворобами печінки або нирок та вже наявними хворобами серця також слід уважно спостерігати. У хворих на цукровий діабет протягом терапії циклофосфамідом також слід здійснювати ретельний моніторинг метаболізму глюкози.

Необхідно дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів із гострою порфірією у зв'язку із порфірогенною дією циклофосфаміду.

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, грибкові, вірусні, протозойні та паразитарні інфекції.

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

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 застосовувати з обережністю, якщо взагалі застосовувати, пацієнтам із тяжким порушенням функції кісткового мозку та пацієнтам із тяжкою імуносупресією.

Без необхідності циклофосфамід не слід приймати пацієнтам з кількістю лейкоцитів нижче 2500 клітин/мікролітр (клітини/мм^3) та/або числом тромбоцитів нижче 50000 клітин/мікролітр (клітини/мм^3).

Лікування циклофосфамідом не можна призначати або його слід перервати, або зменшити дозу пацієнтам, які мають або у яких розвивається серйозна інфекція.

Загалом на тлі підвищення дози циклофосфаміду може ще більш швидко зменшуватися кількість 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/мм^3)). У разі довготривалого лікування загалом достатньо здійснювати моніторинг з інтервалом приблизно 14 днів.

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

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 бути необхідною цистектомія.

Повідомлялося про випадки уротоксичних явищ з летальним наслідком.

Уротоксичність може виникати під час як 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 можлива 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.

Адекватне лікування препаратами, які містять месну, 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 через рівні інтервали часу.

Гематурія зазвичай проходить протягом кількох днів після припинення лікування циклофосфамідом, але може бути стійкою. Якщо на тлі лікування розвивається цистит з мікро- або макрогематурією, лікування препаратом слід призупинити до нормалізації стану.

Циклофосфамід також пов’язували з нефротоксичністю, включаючи некроз канальців 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.

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 20 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). 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 мієлодиспластичних 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 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). 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.

Як 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 мутагений 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 (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Вплив на фертильність

Циклофосфамід перешкоджає оогенезу та сперматогенезу. В осіб 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.

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.

Чоловікам, які лікуються Ендоксаном®, рекомендується перед початком лікування вдатися до кріоконсервації сперми.

Анафілактичні реакції, перехресна чутливість з іншими алкілуючими сполуками

У зв’язку із застосуванням циклофосфаміду повідомляли про випадки анафілактичних реакцій, у тому числі з летальним наслідком.

Повідомлялося про випадки перехресної чутливості з іншими алкілуючими сполуками.

Порушення загоювання ран

Циклофосфамід може негативно впливати на нормальне загоєння ран.

Запобіжні заходи

Алопеція

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

Алопеція може прогресувати до облисіння.

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

Нудота та блювання

Введення циклофосфаміду може спричинити нудоту та блювання.

Необхідно враховувати сучасні рекомендації щодо застосування протиблювотних засобів для профілактики та полегшення 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 полегшення стоматиту.

Застосування пацієнтам після адреналектомії

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

Інші запобіжні заходи

Для пацієнтів із порушеннями функції печінки або нирок необхідно зменшити дозу циклофосфаміду (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування циклофосфаміду у рамках підготовки до трансплантації кісткового мозку потрібно здійснювати виключно в гематолого-онкологічних центрах, в яких є спеціалісти із відповідним досвідом та оснащення для проведення алогенної трансплантації кісткового мозку.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Лікування циклофосфамідом може пошкоджувати генетичний матеріал у жінок. У зв’язку із цим циклофосфамід не слід застосовувати у період вагітності.

Якщо лікування показане протягом першого триместру вагітності для захисту життя пацієнтки, обов’язковою є медична консультація щодо потенційної загрози для плода і переривання вагітності.

Після І 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.

Годування груддю

Циклофосфамід проникає у грудне молоко, тому жінкам під час лікування слід припинити годування груддю.

Фертильність

Статевозрілим пацієнтам чоловічої і жіночої статі під час лікування і щонайменше 6 місяців після його закінчення необхідно застосовувати засоби контрацепції.

Щодо мутагенного впливу і можливих наслідків для фертильності див. розділ «Особливості застосування».

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

Через можливість розвитку побічних ефектів, наприклад нудоти, блювання, що може спричинити циркуляторну недостатність, лікар має індивідуально вирішувати питання про можливість пацієнта керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Особливо це стосується ситуацій, коли пацієнти вживають алкоголь.

Спосіб застосування та дози.

Дозування слід підбирати індивідуально для кожного пацієнта. Нижченаведені рекомендації щодо дозування стосуються і дітей, і дорослих.

Дозування

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

«Типовий» протокол CMF: 100 мг/м^2 площі поверхні тіла (ППТ) циклофосфаміду внутрішньо у дні 1−14 циклу терапії у комбінації з метотрексатом та 5-фторурацилом; цикл повторювати кожні 4 тижні.

Тяжкі прогресуючі форми вовчакового нефриту та гранулематозу Вегенера

Для щоденного застосування – 1−2 мг/кг маси тіла (МТ) (2 мг/кг при гранулематозі Вегенера).

Для пероральної пульс-терапії дотримуватися таких же рекомендацій з дозування, що й для відповідного внутрішньовенного застосування препарату (спочатку 500−1000 мг/м^2 ППТ).

Примітка: у стабільних пацієнтів пероральну пульс-терапію із застосуванням високих доз препарату у більшості випадків можна проводити 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 коли лікар або поінформований представник доступні у будь-який час при необхідності.

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. При порушенні функції печінки рекомендується зниження дози приблизно на 25 % при рівні білірубіну сироватки крові від 3,1 до 5 мг/100 мл.

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. При порушенні функції нирок рекомендується зниження дози приблизно на 50 % при швидкості гломерулярної фільтрації нижче 10 мл/хв.

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 (див. розділ «Особливості застосування»).

Рекомендації щодо зниження дози для пацієнтів з мієлосупресією

Кількість лейкоцитів (мкл)	Кількість тромбоцитів (мкл)	Доза
> 4000	> 100000	100 % запланованої дози
4000 – 2500	10000 – 50000	50 % запланованої дози
< 2500	< 50000	Корекція до нормалізації показників або прийняття специфічного рішення

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку Ендоксан® слід застосовувати з особливою обережністю з огляду на більш високу частоту зниження функції печінки, нирок, серця та інших органів, а також наявність одночасних захворювань та застосування інших лікарських засобів. Пацієнтам літнього віку необхідний посилений моніторинг токсичності та корекція доз.

Спосіб застосування

Застосування лікарського засобу Ендоксан® має здійснюватися лише лікарями із досвідом у галузі онкології/ревматології або під їх наглядом.

Дози, тривалість терапії та інтервали між курсами залежать від відповідних терапевтичних показань, схеми комбінованої терапії, що застосовується, загального стану здоров’я пацієнта, функцій органів, а також лабораторних показників (особливо аналізів крові).

У разі застосування лікарського засобу у комбінації з іншими цитотоксичними препаратами із подібними рівнями токсичності може бути необхідним зменшити дозу або подовжити інтервали, протягом яких препарат не застосовується.

Можна розглянути питання про призначення засобів стимуляції гематопоезу (колонієстимулювальних факторів та стимуляторів еритропоезу) для зниження ризику виникнення мієлосупресивних ускладнень та/або поліпшення застосування необхідних доз.

Обструкцію сечовивідних шляхів, запалення сечового міхура, інфекції та порушення балансу електролітів необхідно виключити та/або вилікувати до початку терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

Під час застосування лікарського засобу Ендоксан® або негайно після того пацієнтам необхідно споживати або одержати інфузії належної кількості рідини, щоб індукувати діурез і, таким чином, знизити ризик токсичного впливу на сечовивідні шляхи. У зв'язку із цим препарат слід застосовувати вранці (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарю важливо переконатися, що пацієнт регулярно спорожняє свій сечовий міхур.

Протягом лікування пацієнтам не слід їсти грейпфрути або пити грейпфрутовий сік, оскільки це може знизити ефективність циклофосфаміду.

Під час лікування лікарським засобом Ендоксан® слід регулярно робити аналіз крові та сечового осаду (див. розділ «Особливості застосування»).

Важливо переконатися, що протиблювотні засоби застосовуються вчасно, а гігієна ротової порожнини підтримується на належному рівні.

Діти.

Даних щодо застосування препарата Ендоксан® дітям недостатньо.

Передозування.

До серйозних наслідків передозування належать прояви дозозалежного токсичного впливу, такі як мієлосупресія, уротоксичність, кардіотоксичність (включаючи серцеву недостатність), вено-оклюзійна хвороба печінки та стоматит (див. розділ «Особливості застосування»).

За пацієнтами, які одержали надмірну дозу, слід уважно спостерігати щодо розвитку токсичних ефектів, зокрема гематотоксичності.

Специфічний антидот циклофосфаміду невідомий.

Циклофосфамід та його метаболіти виводяться за допомогою діалізу. Тому для лікування передозування внаслідок спроби суїциду або ненавмисного передозування показаний швидкий гемодіаліз.

У разі передозування необхідно перервати застосування лікарського засобу Ендоксан® і вжити підтримувальних заходів, в тому числі провести належне лікування будь-яких супутніх інфекцій, мієлосупресії або інших токсичних ефектів.

Профілактика циститу за допомогою препаратів, які містять месну, може запобігти або обмежити уротоксичні ефекти передозування циклофосфамідом (див. розділ

«Особливості застосування»). Месну слід застосувати негайно після передозування лікарського засобу Ендоксан®. Для запобігання геморагічного циститу внутрішньовенно препарати, які містять месну, можна застосувати протягом 24−48 годин.

Побічні реакції.

Наведені нижче побічні реакції спостерігалися під час постмаркетингового спостереження. Реакції представлено за класами систем органів згідно з MedDRA та за частотою: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), рідко (≥ 1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними).

Інфекції та інвазії: часто – інфекції[1]; нечасто – пневмонії[2], сепсис[1]; дуже рідко – септичний шок.

Новоутворення, доброякісні, злоякісні та невизначеного характеру (включаючи кісти та поліпи): рідко – вторинні пухлини[4] (гострий лейкоз, мієлодиспластичний синдром, рак сечового міхура, рак сечівника); дуже рідко – синдром лізису пухлини; частота невідома – лімфоми, прогресування основних злоякісних захворювань, саркоми, нирковоклітинна карцинома, перехідноклітинна карцинома ниркової миски, рак щитовидної залози, канцерогенні ефекти у потомства.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже часто – мієлосупресія (лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, анемія, панцитопенія, зниження рівня гемоглобіну); часто – фебрильна нейтропенія, нейтропенічна лихоманка; дуже рідко – синдром дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції, гемолітичний уремічний синдром; частота невідома – гранулоцитопенія, лімфопенія.

З боку імунної системи: дуже часто – імуносупресія; нечасто – реакції гіперчутливості; дуже рідко – анафілактичний шок, анафілактичні/анафілактоїдні реакції[2].

З боку ендокринної системи: дуже рідко – синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону; частота невідома – водна інтоксикація.

З боку метаболізму та харчування: часто – анорексія; рідко – дегідратація; дуже рідко – гіпонатріємія, затримка рідини; частота невідома – зміни рівня глюкози у крові (підвищення або зниження).

Психічні розлади: дуже рідко – сплутаність свідомості.

З боку нервової системи: нечасто – периферична нейропатія, полінейропатія, невралгія; рідко – запаморочення; дуже рідко – судоми, енцефалопатія, парестезія, зміни сприйняття смаку; частота невідома – нейротоксичність (дисгевзія, гіпогевзія), печінкова енцефалопатія (синдром задньої оборотної лейкоенцефалопатії, мієлопатія, дизестезія, гіпестезія, тремор, паросмія).

З боку органів зору: рідко – розмитість зору; дуже рідко – порушення зору, кон’юнктивіт, набряк ока; частота невідома – посилена сльозотеча.

З боку органів слуху та рівноваги: нечасто – глухота; частота невідома – шум у вухах.

З боку серця: нечасто – кардіоміопатія, міокардит, серцева недостатність (в тому числі окремі випадки з летальним наслідком), тахікардія; рідко – аритмія (шлуночкова аритмія, в тому числі шлуночкова тахікардія і шлуночкова фібриляція, надшлуночкова аритмія); дуже рідко – фібриляція передсердь, зупинка серця, інфаркт міокарда, перикардит; частота невідома – кардіогенний шок, перикардіальний випіт/тампонада серця, міокардіальна кровотеча, лівошлуночкова недостатність, брадикардія, серцеві аритмії, подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, зниження фракції викиду.

З боку судин: нечасто – відчуття жару, низький артеріальний тиск; дуже рідко – тромбоемболія, артеріальна гіпертензія, гіпотензія; частота невідома – легенева емболія, тромбоз вен, васкуліт, периферична ішемія.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: рідко – пневмоніт[4]; частота невідома – гострий респіраторний синдром, хронічний інтерстиціальний фіброз легенів, набряк легенів, легенева гіпертензія, бронхоспазм, диспное, гіпоксія, кашель, невизначені розлади функції легень, закладеність носа, дискомфорт у носі, ротоглотковий біль, ринорея, чхання, веноокклюзійна хвороба легень, облітеруючий бронхіоліт, пневмонія, що організується, алергічний альвеоліт, плевральний випіт.

З боку травної системи: часто – стоматит, діарея, блювання, запор, нудота; дуже рідко – геморагічний ентероколіт, гострий панкреатит, асцит, утворення виразок на слизовій оболонці, шлунково-кишкова кровотеча; частота невідома – абдомінальний біль, запалення привушної залози, коліт, ентерит, апендицит.

З боку гепатобіліарної системи: часто – порушення функції печінки; рідко – веноокклюзійна хвороба печінки[4], підвищення рівня білірубіну крові, підвищення рівня печінкових ферментів (аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза, гамма-глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза); дуже рідко – активація вірусного гепатиту, гепатомегалія, жовтяниця; частота невідома – гепатит (холестатичний гепатит, цитолітичний гепатит), холестаз, печінкова енцефалопатія, гепатотоксичність із печінковою недостатністю.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часто – алопеція; рідко – екзантема, дерматит, зміна забарвлення долонь, нігтів та підошов стоп; дуже рідко – синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, мультиформна еритема; частота невідома – радіаційні пошкодження шкіри, радіаційний опік, свербіж (в тому числі запальний свербіж), почервоніння шкіри (токсичний висип, синдром долонно-підошовної еритродизестезії, кропив’янка, утворення пухирів, почервоніння шкіри), набряк обличчя, гіпергідроз.

З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини: частота невідома – рабдоміоліз, склеродермія, м’язові спазми, міалгія, артралгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: дуже часто – цистит, мікрогематурія; часто – геморагічний цистит (в тому числі окремі летальні випадки), макрогематурія; дуже рідко – субуретральна кровотеча, набряк стінки сечового міхура, інтерстиціальне запалення з фіброзом і склерозом сечового міхура, ниркова недостатність, підвищення рівня креатиніну в крові, некроз канальців; частота невідома – ураження ниркових канальців, токсична нефропатія, геморагічний уретрит, виразковий цистит, контрактура сечового міхура,

нефрогенний нецукровий діабет, атипові епітеліальні клітини сечового міхура, підвищення рівня сечовини крові.

Вагітність, післяпологовий період та перинатальний стан: частота невідома – передчасні пологи.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: часто – порушення сперматогенезу; нечасто – розлади овуляції; рідко – аменорея[5], азооспермія[5], олігоспермія[5]; частота невідома – безпліддя, недостатність функції яєчників, дискомфорт при овуляції, олігоменорея, атрофія яєчок, зниження рівня естрогену в крові, підвищення рівня гонадотропіну в крові.

Вроджені, сімейні та генетичні розлади: частота невідома – внутрішньоутробна загибель плода, деформація плода, уповільнений ріст плода, токсичний вплив на плід (включаючи мієлосупресію/гастроентерит).

Загальні розлади: дуже часто – гарячка; часто – озноб, астенія, підвищена втомлюваність, дискомфорт, запалення слизової оболонки; рідко – біль у грудях; дуже рідко – головний біль, біль, поліорганна недостатність, флебіт; частота невідома – набряк, грипоподібне захворювання, загальна фізична нестабільність, затримка загоювання ран.

Лабораторні аналізи: дуже рідко – гіперурикемія внаслідок синдрому лізису пухлин; частота невідома – підвищення рівня лактатдегідрогенази крові, підвищення рівня С-реактивного білка.

[1] В тому числі реактивація інших латентних бактеріальних, грибкових, вірусних, протозойних і паразитарних інфекцій, включаючи вірусний гепатит, туберкульоз, вірус Джона Канінгема із прогресуючою мультифокальною лейкоенцефалопатією (в тому числі випадки із летальним наслідком), *Pneumocystis jirovecі*, оперізувальний герпес, стронгілоїд, сепсис і септичний шок (включаючи випадки із летальним наслідком).

[2] Включаючи летальні випадки.

[3] Включаючи гострий мієлолейкоз і гострий промієлоцитарний лейкоз.

[4] У разі терапії великими дозами: дуже часто.

[5] Персистувальне явище.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають важливе значення. Вони дають змогу здійснювати моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Працівникам охорони здоров’я слід повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему фармаконагляду.

Термін придатності.

3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

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 адреса місця провадження його діяльності.

Кантштрассе 2, 33790 Галле/Вестфален, Німеччина.