

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕНДОКСАН<sup>0</sup> 200 мг, ЕНДОКСАН<sup>0</sup> 500 мг, ЕНДОКСАН<sup>0</sup> 1 г

(ENDOCHAN<sup>0</sup> 200 mg, ENDOCHAN<sup>0</sup> 500 mg, ENDOCHAN<sup>0</sup> 1 g)

### Склад:

діюча речовина: cyclophosphamide;

1 флакон містить:

назва діючої речовини	200 мг	500 мг	1 г
циклофосфаміду моногідрат, що відповідає циклофосфаміду безводному	213,8 мг 200 мг	534,5 мг 500 мг	1069 мг 1000 мг

**Лікарська форма.** Порошок для розчину для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білого кольору кристалічна речовина.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Алкілувальні сполуки. Аналоги азотистого іприту. Циклофосфамід. Код АТХ L01A A01.

### Фармакологічні властивості.

*Фармакодинаміка.*

Циклофосфамід – це антинеопластичний засіб класу оксазафосфоринів. Він споріднений з азотистим іпритом.

Циклофосфамід *in vitro* є неактивним. Його активація відбувається *in vivo* головним чином за допомогою мікросомальних ензимів у печінці, де він перетворюється на 4-гідроксициклофосфамід, який знаходиться у рівновазі з його таутомером – альдофосфамідом. Ці таутомери піддаються частково спонтанній, частково ферментній конверсії в неактивні та активні метаболіти (особливо фосфораміду іприт і акролеїн).

Цитотоксична дія циклофосфаміду базується на взаємодії між його алкілувальними метаболітами і ДНК. Це алкілування призводить до розриву та перехресного з'єднання поперечних зв'язків ниток ДНК та ДНК-білків. У клітинному циклі сповільнюється перебіг фази G2. Цитотоксична дія не специфічна для фази клітинного циклу, але специфічна для всього клітинного циклу. Акролеїн не має антинеопластичної активності, однак він відповідає за уротоксичну побічну дію. Крім того, обговорюється імуносупресивна дія циклофосфаміду.

Не можна виключати перехресну резистентність, особливо із цитостатиками подібної

структури, такими як іфосфамід, а також з іншими алкілувальними речовинами.

#### *Фармакокінетика.*

Рівні у крові після внутрішньовенного і перорального застосування є біоеквівалентними.

#### *Всмоктування*

Циклофосфамід майже повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. У людини після разової внутрішньовенної ін'єкції радіоактивно міченого циклофосфаміду протягом 24 годин відбувається значне зниження концентрації циклофосфаміду і його метаболітів у плазмі, але рівні, які можна визначити у плазмі крові, зберігаються аж до 72 годин.

#### *Біотрансформація*

В умовах *in vitro* циклофосфамід неактивний. Біоактивація відбувається лише в організмі.

У пацієнтів із порушенням функції печінки біотрансформація циклофосфаміду уповільнена. У зв'язку з цим у випадках патологічно зниженої активності холінестерази спостерігається подовження періоду напіввиведення препарату із сироватки крові.

Циклофосфамід був виявлений у спинномозковій рідині та грудному молоці. Циклофосфамід та його метаболіти перетинають плацентарний бар'єр.

#### *Виведення*

Час напіввиведення циклофосфаміду із сироватки крові становить у середньому 7 годин у дорослих і 4 години - у дітей.

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

Виведення циклофосфаміду та його метаболітів відбувається переважно нирками. При нирковій недостатності необхідно регулювати дозу. Загальною рекомендацією є зменшення дози на 50 % при рівні гломерулярної фільтрації нижче 10 мл/хв.

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

#### *Фармакокінетичний/фармакодинамічний взаємозв'язок*

Після внутрішньовенного введення у високих дозах у рамках аlogenної трансплантації кісткового мозку концентрація у плазмі крові нативного циклофосфаміду демонструє лінійну кінетику I порядку. Збільшення дози в одного пацієнта у 8 разів не змінювало фармакокінетичні параметри нативного циклофосфаміду. Менше 15 % введеної дози виділяється з сечею у незміненому вигляді. Однак порівняно з традиційною терапією циклофосфамідом це призводить до збільшення неактивних метаболітів, що вказує на насичення активуючих ферментних систем, а не ланок метаболізму, які ведуть до їх інактивації. Протягом багатоденної терапії у високих дозах зменшується площа під кривою концентрація/час у плазмі крові початкової сполуки, швидше за все внаслідок аутоіндукції метаболічної активності мікросомальних ферментів.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

ЕНДОКСАН® призначений для застосування у хіміотерапії перерахованих нижче пухлин у комбінації з іншими антинеопластичними засобами:

- індукція ремісії і консолідуєча терапія при гострому лімфобластному лейкозі;
- індукція ремісії при хворобі Ходжкіна;
- неходжкінські лімфоми (залежно від гістологічного типу і від стадії захворювання також у вигляді монотерапії);
- хронічний лімфоцитарний лейкоз (ХЛЛ) після відсутності ефективності стандартної терапії (хлорамбуцил/преднізон);
- індукція ремісії при плазмоцитомі (також у комбінації з преднізоном);
- ад'ювантна терапія раку молочної залози після резекції пухлини або мастектомії;
- паліативна терапія поширеного раку молочної залози;
- поширений рак яєчників;
- дрібноклітинний рак легенів;
- саркома Юїнга;
- нейробластома;
- рабдоміосаркома у дітей;
- остеосаркома.

Підготовка перед аlogenною трансплантацією кісткового мозку при:

- тяжких апластичних анеміях – у вигляді монотерапії або у комбінації з антитромбоцитарним глобуліном;
- гострому мієлоїдному і гострому лімфобластному лейкозі – у комбінації з опроміненням усього тіла або бусульфаном;
- хронічному мієлоїдному лейкозі – у комбінації з опроміненням усього тіла або бусульфаном.

Прогресуючі аутоімунні захворювання: тяжкі прогресуючі форми люпус-нефриту і гранулематозу Вегенера.

### **Протипоказання.**

ЕНДОКСАН® протипоказаний при:

- підвищеній чутливості до циклофосфаміду, його метаболітів або до інших компонентів лікарського засобу;
- тяжких порушеннях функцій кісткового мозку (мієлосупресія, особливо у пацієнтів, які перед тим проходили лікування цитотоксичними препаратами та/або радіотерапією);
- запаленні сечового міхура (цистит);
- непрохідності сечовидільних шляхів;
- активних інфекціях;
- вагітності або годуванні груддю.

Загальні протипоказання для проведення аlogenної трансплантації кісткового мозку, такі як верхня вікова межа 50–60 років, контамінація кісткового мозку метастазами злоякісних (епітеліальних) пухлин, а також відсутність HLA -ідентичності із запланованим донором у разі хронічного мієлоїдного лейкозу, що необхідно ретельно з'ясувати до початку підготовчої терапії лікарським засобом ЕНДОКСАН®.

### ***Особливі заходи безпеки.***

При застосуванні лікарського засобу ЕНДОКСАН® та приготуванні розчину необхідно дотримуватися правил техніки безпеки для роботи з цитотоксичними речовинами.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

При запланованому супутньому або послідовному застосуванні інших речовин або видів терапії, що збільшують імовірність або тяжкість токсичного впливу (унаслідок фармакодинамічної або фармакокінетичної взаємодії), необхідно ретельно оцінити очікувану користь та ризики у кожному окремому випадку.

За пацієнтами, які проходять комбіноване лікування, необхідно пильно спостерігати на випадок виникнення ознак токсичності, щоб своєчасно вжити заходів. За пацієнтами, які отримують циклофосфамід та препарати, що послаблюють його активацію, слід ретельно спостерігати щодо можливого зменшення терапевтичної ефективності та необхідності корекції дози. Загалом за пацієнтами слід спостерігати на предмет посиленої/зменшеної терапевтичної ефективності та/або підвищення частоти та тяжкості побічних ефектів речовини, що вступає у взаємодію. Може потребуватися корекція дози.

### **Взаємодії, що негативно впливають на фармакокінетику циклофосфаміду та його метаболітів**

Зменшена активація циклофосфаміду може зменшувати ефективність терапії циклофосфамідом. До речовин, що уповільнюють активацію циклофосфаміду і, таким чином, зменшують ефективність циклофосфаміду, належать:

- апрепітант;
- бупропіон;

- бусульфан: відзначалося, що на додаток до зменшеної активації циклофосфаміду кліренс циклофосфаміду знижувався і період напіввиведення подовжувався у пацієнтів, які приймали високі дози циклофосфаміду менше ніж через 24 години після прийому високої дози бусульфану;
- ципрофлоксацин: повідомлялося, що на додаток до зменшеної активації циклофосфаміду при застосуванні перед терапією циклофосфамідом (що використовується для підготовки до трансплантації кісткового мозку) ципрофлоксацин призводив до рецидиву основного захворювання;
- хлорамфенікол;
- флуконазол;
- ітраконазол;
- прасугрел;
- сульфонаміди;
- тіотепа: відзначалося значне пригнічення біоактивації препаратом тіотепа при високодозовій хіміотерапії, якщо тіотепу застосовували за 1 годину до введення циклофосфаміду.

Збільшення концентрації цитотоксичних метаболітів, що призводить до зростання частоти і тяжкості побічних ефектів, можливе при застосуванні таких препаратів:

- алопуринол;
- хлоралгідрат;
- циметидин;
- дисульфірам;
- гліцеральдегід;
- індуктори печінкових та позапечінкових мікосомальних ферментів людини (наприклад, ферментів цитохрому P450): можуть підвищувати концентрацію цитотоксичних метаболітів. Слід враховувати можливість стимуляції печінкових та позапечінкових мікосомальних ферментів у випадку попереднього або супутнього застосування речовин, здатних призводити до підвищення активності цих ферментів, таких як рифампін, фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн, звіробій та кортикостероїди;
- інгібітори протеази: супутнє застосування інгібіторів протеази може підвищувати концентрацію цитотоксичних метаболітів. Застосування схем, в основі яких лежить застосування інгібіторів протеази, як встановлено, супроводжується більшою частотою інфекцій та нейтропенії у пацієнтів, які приймають циклофосфамід, доксорубіцин та етопозид («CDE-схема»), порівняно з тими, хто застосовує схеми на основі нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ).

#### *Ондансетрон*

Повідомлялося про фармакокінетичну взаємодію між ондансетроном та високими дозами

циклофосфаміду, що призводило до зменшення AUC циклофосфаміду.

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

Комбіноване або послідовне застосування циклофосфаміду та інших препаратів із подібними токсичними ефектами може призвести до комбінації (посилення) токсичних ефектів.

Підвищена гемотоксичність та/або імуносупресія можуть виникати у випадку комбінованої дії циклофосфаміду та таких препаратів, як:

- інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ): інгібітори АПФ можуть спричинити лейкопенію;
- наталізумаб;
- паклітаксел: посилення гемотоксичності відзначалося при застосуванні циклофосфаміду після інфузії паклітакселу;
- тіазидні діуретики;
- зидовудин.

Підвищена кардіотоксичність може виникати внаслідок комбінованої дії циклофосфаміду та, наприклад, таких препаратів:

- антрацикліни;
- цитарабін;
- пентостатин;
- променева терапія зони серця;
- трастузумаб.

Підвищена легенева токсичність може виникати при комбінованому ефекті циклофосфаміду та, наприклад, таких препаратів:

- аміодарон;
- ГКСФ, ГМКСФ (гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор): повідомлялося про підвищений ризик легеневої токсичності у пацієнтів, які отримували цитотоксичну хіміотерапію, що включала циклофосфамід та ГКСФ або ГМКСФ.

Підвищена нефротоксичність може виникати у результаті комбінованого ефекту циклофосфаміду та, наприклад, таких препаратів:

- амфотерицин В;
- індометацин: гостра водна інтоксикація відзначалася при супутньому застосуванні індометацину.

Посилення інших токсичних впливів:

- азатиоприн: підвищений ризик гепатотоксичності (некроз печінки);
- бусульфан: повідомлялося про підвищення частоти венооклюзійної хвороби печінки та мукозиту;
- інгібітори протеази: підвищення частоти мукозиту;
- алопуринол та гідрохлоротіазид: посилений міелосупресивний ефект.

### Інші взаємодії

- Алкоголь

Знижена протипухлинна активність спостерігалася у тварин із пухлинами при споживанні етанолу (алкоголю) та супутньому пероральному введенні малих доз препаратів циклофосфаміду.

У деяких пацієнтів алкоголь може посилювати зумовлені циклофосфамідом блювання та нудоту.

- Етанерцепт

У пацієнтів із гранулематозом Вегенера додавання етанерцепту до стандартної терапії, у тому числі циклофосфамідом, супроводжувалося більшою частотою нешкірних солідних злякісних новоутворень.

- Метронідазол

Гостра енцефалопатія відзначалася у пацієнтів, які отримували циклофосфамід та метронідазол. Причинно-наслідковий зв'язок нез'ясований.

У дослідженні на тваринах застосування комбінації циклофосфаміду із метронідазолом супроводжувалося підвищенням токсичності циклофосфаміду.

- Тамоксифен

Супутнє застосування тамоксифену та хіміотерапії посилює ризик тромбоемболічних ускладнень.

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

- Бупропіон

Метаболізм циклофосфаміду за участю CYP2B6 може пригнічувати метаболізм бупропіону.

Активация бупропіону може знизитися, що призводить до зниження ефективності.

- Кумаринові препарати

Посилення (підвищений ризик кровотечі) та послаблення (зменшена антикоагулянтна активність) дії варфарину спостерігалася у пацієнтів при застосуванні варфарину із циклофосфамідом.

- Циклоспорин

Зниження сироваткових концентрацій циклоспорину відзначалося у пацієнтів, які застосовували комбінацію циклофосфаміду із циклоспорином, порівняно з пацієнтами, які отримували лише циклоспорин. Така взаємодія призводить до збільшення частоти реакції «трансплантат проти хазяїна».

- Деполяризуючі міорелаксанти

Лікування циклофосфамідом призводить до вираженого та стійкого інгібування активності холінестерази. Це може подовжувати нейром'язову блокаду, спричинену сукцинілхоліном. При супутньому застосуванні деполяризуючих міорелаксантів (наприклад, сукцинілхоліну) може виникати тривале апное. Якщо пацієнт отримував циклофосфамід протягом 10 днів, перед загальною анестезією слід попередити анестезіолога.

- Дигоксин, β-ацетилдигоксин

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

- Вакцини

Імуносупресивна дія циклофосфаміду може послабити відповідь організму на вакцинацію. Застосування живих вакцин може призводити до інфекцій, індукованих вакцинами.

- Верапаміл

Повідомлялося, що застосування цитотоксичних препаратів порушувало кишкове всмоктування верапамілу для перорального застосування, що може порушувати терапевтичну ефективність верапамілу.

- Сульфонілсечовина

При одночасному застосуванні може посилюватися глюкозознижувальний ефект сульфонілсечовини.

### **Особливості застосування.**

Фактори ризику розвитку токсичного впливу циклофосфаміду та їх пізні наслідки, описані нижче та в інших розділах, можуть бути протипоказанням до застосування, якщо тільки лікарський засіб ЕНДОКСАН® не застосовують для лікування стану, що загрожує життю. У таких ситуаціях необхідно проводити індивідуальну оцінку ризику та очікуваної користі.

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 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*

#### Анафілактичні реакції, перехресна чутливість з іншими алкілюючими засобами

При застосуванні циклофосфаміду відзначалися випадки анафілактичних реакцій, у тому числі з летальними наслідками.

Повідомлялося про можливість перехресної чутливості з іншими алкілюючими засобами.

#### Міелосупресія, імуносупресія, інфекції

Застосування циклофосфаміду може спричинити міелосупресію та значно пригнічувати імунну відповідь.

Міелосупресія, зумовлена застосуванням циклофосфаміду, може призводити до лейкопенії, нейтропенії, тромбоцитопенії (що супроводжується підвищеним ризиком кровотечі) та анемії.

Тяжка імуносупресія призводила до серйозних, інколи летальних інфекцій. Також відзначені випадки сепсису та септичного шоку. До інфекцій, відзначених на тлі застосування циклофосфаміду, належать пневмонія, а також інші бактеріальні, грибові, вірусні, протозойні та паразитарні інфекції.

Можлива реактивація латентних інфекцій. Повідомлялося про реактивацію різноманітних бактеріальних, грибових, вірусних, протозойних та паразитарних інфекцій.

Інфекції слід лікувати належним чином.

У певних випадках нейтропенії, на розсуд лікаря, може бути призначена антимікробна профілактика.

У випадку нейтропенічної лихоманки слід застосовувати антибіотики та/або антимікотичні засоби.

Загалом зниження кількості клітин периферичної крові та кількості тромбоцитів може прискорюватися, а час, необхідний для відновлення їх кількості, може збільшуватися при підвищенні доз циклофосфаміду.

Найменша кількість лейкоцитів та тромбоцитів зазвичай відзначається на 1–2 тижні лікування. Кістковий мозок відновлюється відносно швидко, і рівні клітин периферичної крові нормалізуються зазвичай приблизно через 20 днів.

Тяжкої міелосупресії варто очікувати особливо у пацієнтів, які раніше та/або супутньо проходять хіміотерапію та/або радіотерапію.

Гематологічні параметри всіх пацієнтів протягом періоду лікування слід ретельно контролювати.

- 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 знижується нижче 3000 клітин/мкл (клітин/мм<sup>3</sup>)]. 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 нирки та сечовидільну систему

На тлі застосування циклофосфаміду відзначалися випадки геморагічного циститу, пієліту та уретрити, а також гематурії. Можливий розвиток виразок/некрозу, а також фіброзу/контрактур та вторинного раку сечового міхура.

У випадку уротоксичності може виникнути необхідність перервати терапію.

Потреба у цистектомії може виникнути у випадку фіброзу, кровотечі або появи вторинних злоякісних новоутворень.

Повідомлялося про випадки уротоксичності із летальними наслідками.

Уротоксичний вплив можливий як при короткочасному, так і при довгостроковому застосуванні циклофосфаміду. Повідомлялося про геморагічний цистит після застосування разових доз циклофосфаміду.

Попередня або супутня радіотерапія чи терапія бусульфаном підвищують ризик індукованого циклофосфамідом геморагічного циститу.

У цілому цистит спочатку абактеріальний. Можлива вторинна бактеріальна колонізація.

Перед початком терапії слід виключити або вилікувати будь-яку непрохідність сечовидільних шляхів (див. розділ «Протипоказання»).

Необхідно регулярно перевіряти сечовий осад на наявність еритроцитів та інших ознак уро-/нефротоксичності.

Належне застосування «Месни» та/або споживання значної кількості рідини для посилення діурезу можуть значним чином зменшити частоту та тяжкість токсичного впливу на сечовий міхур. Важливо, щоб пацієнт регулярно випорожняв сечовий міхур.

Гематурія зазвичай минає через кілька днів після припинення застосування циклофосфаміду, але може бути стійкою. Якщо на тлі лікування розвивається цистит з мікро- або макрогематурією, лікування препаратом слід призупинити до нормалізації стану.

На тлі застосування циклофосфаміду відзначалися також випадки нефротоксичності, у тому числі некроз ниркових канальців.

При застосуванні циклофосфаміду відзначалася гіпонатріємія, що супроводжувалася збільшенням кількості загальної рідини в організмі, гострою водною інтоксикацією та синдромом, подібним до синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону. Повідомлялося про випадки із летальними наслідками.

#### Кардіотоксичність: застосування пацієнтам із хворобами серця

На тлі терапії циклофосфамідом відзначалися випадки міокардиту та міоперикардиту, які можуть супроводжуватися значним перикардіальним випотом та тампонадою серця і призводити до тяжкої, інколи летальної застійної серцевої недостатності.

Результати гістопатологічних обстежень свідчили, у першу чергу, про геморагічний міокардит.

Гемоперикард виникав на тлі геморагічного міокардиту та некрозу міокарду.

Гостра кардіотоксичність відзначалася після застосування разової дози циклофосфаміду менш ніж 20 мг/кг.

Після проходження схем лікування, що включали застосування циклофосфаміду, у пацієнтів з іншими ознаками кардіотоксичності та без них відзначалися надшлуночкові аритмії (у тому числі фібриляція та тріпотіння передсердь), а також шлуночкові аритмії (у тому числі виражене подовження інтервалу QT, що супроводжувалося шлуночковою тахіаритмією).

Ризик токсичного впливу циклофосфаміду на серце може зростати, наприклад, при застосуванні високих доз препарату, у пацієнтів старшого віку та осіб, які раніше одержували радіотерапію на ділянку серця та/або попереднє чи супутнє лікування іншими кардіотоксичними засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливої обережності слід дотримуватися пацієнтам із факторами ризику кардіотоксичності та пацієнтам з уже наявними хворобами серця.

### Легенева токсичність

Під час та після терапії циклофосфамідом відзначалися випадки пневмоніту та легеневого фіброзу. Також відзначені випадки венооклюзійної хвороби легень та інші форми легеневої токсичності.

Повідомлялося про випадки легеневої токсичності, що призводила до дихальної недостатності.

Хоча частота легеневої токсичності, спричиненої циклофосфамідом, низька, прогноз для уражених пацієнтів несприятливий.

Пізній початок пневмоніту (більш ніж через 6 місяців після початку терапії циклофосфамідом) супроводжується дуже високою летальністю. Пневмоніт може розвинутися навіть через кілька років після лікування циклофосфамідом.

Гостра легенева токсичність відзначалася після разової дози циклофосфаміду.

-

-

### Вторинні злоякісні новоутворення

Як і у випадку будь-якої цитотоксичної терапії, застосування циклофосфаміду пов'язане із ризиком таких віддалених ускладнень, як утворення вторинних пухлин та їх попередників.

Підвищується ризик раку сечовивідного тракту, а також ризик мієлодиспластичних змін, частина яких прогресує до гострого лейкозу. До інших злоякісних новоутворень, що відзначаються після застосування циклофосфаміду або схем лікування, що передбачають його застосування, належать лімфоми, рак щитовидної залози та саркоми.

У деяких випадках вторинні злоякісні новоутворення виникають через кілька років після припинення терапії циклофосфамідом. Злоякісні новоутворення також відзначені після експозиції *in utero*.

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

### Венооклюзійна хвороба печінки

Випадки венооклюзійної хвороби печінки (ВОХП) відзначені у пацієнтів, які приймали циклофосфамід.

Встановлено, що циторедуктивна терапія при підготовці пацієнта до трансплантації кісткового мозку, яка передбачає застосування циклофосфаміду у поєднанні з опроміненням усього тіла, бусульфаном або іншими препаратами, є значним фактором ризику розвитку ВОХП (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Після циторедуктивної терапії клінічний синдром зазвичай розвивається через 1–2 тижні після трансплантації та характеризується раптовим збільшенням маси тіла, болісною гепатомегалією, асцитом та гіпербілірубінемією/жовтяницею.

Однак також повідомлялося про випадки поступового розвитку ВОХП на тлі довготривалого застосування низьких імуносупресивних доз циклофосфаміду.

Ускладненнями ВОХП можуть бути гепаторенальний синдром та поліорганна недостатність. Повідомлялося про летальний наслідок ВОХП, зумовленої застосуванням циклофосфаміду.

До факторів ризику, що роблять пацієнта схильним до розвитку ВОХП на тлі високодозової циторедуктивної терапії, належать:

- вже наявні порушення печінкових функцій;
- попередня радіотерапія черевної порожнини;
- низький бал загального стану.

### Генотоксичність

Циклофосфамід чинить генотоксичну та мутагенну дію на соматичні клітини та чоловічі і жіночі гамети. З цієї причини жінкам слід уникати вагітності, а чоловікам – зачаття дітей протягом терапії циклофосфамідом.

Чоловікам слід зачекати щонайменше 6 місяців після припинення терапії циклофосфамідом, перш ніж розпочинати спроби зачати дитину.

Дані досліджень на тваринах свідчать, що дія препарату на ооцити під час розвитку фолікулів може призвести до зниженої частоти імплантацій та життєздатних вагітностей і підвищеного ризику вад розвитку. Це слід враховувати при плануванні зачаття або вагітності після припинення терапії циклофосфамідом. Точна тривалість розвитку фолікулів у людини невідома, але може становити більше 12 місяців.

Статеві активні жінкам та чоловікам протягом цього періоду слід користуватися ефективними засобами контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

### Вплив на фертильність

Циклофосфамід перешкоджає оогенезу та сперматогенезу. Він може спричинити стерильність

в осіб обох статей.

Розвиток стерильності залежить від дози циклофосфаміду, тривалості терапії та стану функції гонад на момент лікування.

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

### *Жінки*

Аменорея, тимчасова або постійна, пов'язана зі зниженою секрецією естрогенів та підвищеною секрецією гонадотропіну, розвивається у значної частини жінок, яких лікують циклофосфамідом.

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 вагітніли.

Дівчатка, 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*

Чоловікам, які проходять лікування циклофосфамідом, рекомендується проконсультуватися щодо консервації сперми перед початком терапії.

У чоловіків, яких лікують циклофосфамідом, може розвинутиися 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 розвинутиися деякий ступінь атрофії яєчок.

Азооспермія, зумовлена циклофосфамідом, у деяких пацієнтів буває оборотною, хоча відновлення може не відбуватися протягом кількох років після завершення терапії.

Чоловіки, які стали тимчасово стерильними через циклофосфамід, згодом зачинали дітей.

### Порушення загоєння ран

Циклофосфамід може порушувати нормальне загоєння ран.

### *Заходи безпеки*

### Алопеція

Відзначені випадки алопеції; її частота може зростати при збільшенні дози.

Алопеція може прогресувати до облисіння.

Волосся може відрости знову після завершення терапії або навіть протягом періоду лікування, однак його текстура або колір можуть змінитися.

### Нудота та блювання

Циклофосфамід може спричинити нудоту та блювання.

Слід взяти до уваги сучасні інструкції щодо застосування протиблювотних препаратів для запобігання та полегшення нудоти та блювання.

Вживання алкоголю може посилювати блювання та нудоту, спричинені застосуванням циклофосфаміду.

### Стоматит

Циклофосфамід може спричинити стоматит (запалення слизової оболонки ротової порожнини).

Слід взяти до уваги сучасні інструкції щодо запобігання та полегшення стоматиту.

-

-

-

### Паравенозне введення

Цитостатичний ефект циклофосфаміду спостерігається після його активації, яка відбувається переважно у печінці. Тому ризик ураження тканин від випадкового паравенозного введення низький.

У випадку ненавмисного паравенозного введення циклофосфаміду інфузію слід негайно припинити, аспірувати екстраваскулярний розчин циклофосфаміду через вже введену голку та вжити інших необхідних заходів.

### Застосування пацієнтам після адреналектомії

Пацієнтам із недостатністю кори надниркових залоз може потребуватися більша доза кортикоїдних замінників при стресі від токсичності, зумовленій застосуванням цитостатиків, у тому числі циклофосфаміду.

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 оснащенням для проведення алогенної трансплантації кісткового мозку.

## Застосування пацієнтам перед аlogenною трансплантацією кісткового мозку

Показання до трансплантації кісткового мозку із застосуванням для підготовчої терапії препарату ЕНДОКСАН® залежать від комплексної сукупності факторів і враховуються в індивідуальному порядку. До важливих факторів щодо прийняття рішення на користь трансплантації кісткового мозку належать: стадія хвороби, прогноз (група ризику), характер та успішність попередніх схем лікування основної хвороби, вік пацієнта та його загальний стан, а також наявність відповідного донора кісткового мозку.

*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 I триместру вагітності, якщо лікування не можна відкласти і пацієнтка бажає продовжувати виношування плода, хіміотерапію можна проводити тільки після повідомлення хворій про ризик тератогенних ефектів, хоча й незначний. Жінкам не можна вагітніти під час лікування препаратом ЕНДОКСАН® і 6 місяців після його закінчення. Якщо протягом лікування пацієнтка завагітніє, то слід отримати консультацію у генетика.

### Годування груддю

Оскільки циклофосфамід проникає у грудне молоко, 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. у розділі «Особливості застосування».

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

У зв'язку із можливим розвитком таких побічних ефектів, як нудота, блювання та асоційована слабкість кровообігу, рішення щодо того, чи пацієнти, яких лікують препаратом ЕНДОКСАН®, можуть керувати автотранспортом або працювати з механізмами, має приймати лікар в індивідуальному порядку. Особливо це стосується ситуацій, коли пацієнти вживають алкоголь.

### **Спосіб застосування та дози.**

Дозування слід підбирати для кожного пацієнта індивідуально.

Нижченаведені рекомендації щодо дозування стосуються і дітей, і дорослих.

### Індукція ремісії і консолідаційна терапія при гострому лімфоцитарному лейкозі

Циклофосфамід застосовують дітям і дорослим залежно від різних груп ризику у рамках різних комплексів поліхіміотерапії. Типове дозування з метою індукції ремісії і проведення консолідаційної терапії у дорослих становить  $650 \text{ мг/м}^2$  площі поверхні тіла (ППТ) циклофосфаміду внутрішньовенно, наприклад у комбінації з цитарабіном і меркаптопурином.

### Хронічний лімфоцитарний лейкоз

$600 \text{ мг/м}^2$  ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у день 6-й у комбінації з вінкристином і преднізоном або  $400 \text{ мг/м}^2$  ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у дні 1-й та 5-й, також у комбінації з вінкристином і преднізоном, повторювати кожні 3 тижні.

### Хвороба Ходжкіна

$650 \text{ мг/м}^2$  ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у дні 1-й та 8-й у комбінації з вінкристином, прокарбазином і преднізоном («СОРР-протокол»).

### Неходжкінські лімфоми

Циклофосфамід можна застосовувати при неходжкінських лімфомах (НХЛ) залежно від гістологічного типу і стадії захворювання у вигляді монотерапії або у комбінації з іншими антинеопластичними лікарськими препаратами. Далі наведена стандартна терапія для неходжкінських лімфом з низьким і середнім/високим ступенями малігнізації:

НХЛ з низьким ступенем малігнізації:  $600\text{--}900 \text{ мг/м}^2$  ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у день 1-й у вигляді монотерапії або у комбінації з кортикостероїдами; повторювати кожні 3–4 тижні;

НХЛ з середнім чи високим ступенем малігнізації:  $750 \text{ мг/м}^2$  ППТ циклофосфаміду в/в у день 1-й у комбінації з доксорубіцином, вінкристином і преднізоном («СНОР-протокол»); повторювати кожні 3–4 тижні.

### Плазмоцитома

$1000 \text{ мг/м}^2$  ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у день 1-й у комбінації з преднізоном; повторювати кожні 3 тижні.

Прикладом поліхіміотерапії, ефективність якої доведена для лікування плазмоцитоми, є так званий «ВВМСР-протокол», який наводиться нижче:

$400 \text{ мг/м}^2$  ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у день 1-й у комбінації з мелфаланом, кармустином, вінкристином і преднізоном; повторювати кожні 5 тижнів.

### Рак молочної залози

Циклофосфамід слід застосовувати для ад'ювантної і паліативної терапії раку молочної залози у комбінації з іншими цитостатиками. Далі для прикладу наведено два протоколи, ефективність яких доведена:

«СМФ-протокол»:  $600 \text{ мг/м}^2$  ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у дні 1-й та 8-й у комбінації

з метотрексатом і 5-фторурацилом; повторювати кожні 3–4 тижні.

«CAF-протокол»: 500 мг/м<sup>2</sup> ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у день 1-й у комбінації з доксорубіцином і 5-фторурацилом; повторювати кожні 3–4 тижні.

### Поширений рак яєчників

750 мг/м<sup>2</sup> ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у день 1-й у комбінації з цисплатином; повторювати кожні 3 тижні.

500–600 мг/м<sup>2</sup> ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у день 1-й у комбінації з карбоплатином; повторювати кожні 4 тижні.

### Дрібноклітинний рак легенів

Циклофосфамід слід застосовувати у комбінації з іншими антинеопластичними лікарськими засобами. Як приклад ефективної поліхіміотерапії нижче наводиться так званий «CAV-протокол»:

1000 мг/м<sup>2</sup> ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у день 1-й у комбінації з доксорубіцином і вінкристином; повторювати кожні 3 тижні.

### Саркома Юїнга

Прикладом поліхіміотерапії, ефективність якої при саркомі Юїнга доведена, є наведений нижче «VACA-протокол»:

500 мг/м<sup>2</sup> ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно 1 раз на тиждень у комбінації з вінкристином, доксорубіцином та актиноміцином D.

### Остеосаркома

Циклофосфамід слід застосовувати у рамках комплексної поліхіміотерапії для неoad'ювантної (передопераційної) та ад'ювантної (післяопераційної) терапії. Далі наведено протокол Мультиінституціонального дослідження остеосаркоми (MIOS) як приклад ад'ювантної терапії: 600 мг/м<sup>2</sup> ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно на добу у день 2-й на 2-й, 13-й, 26-й, 39-й і 42-й тижні лікування у комбінації з блеоміцином, актиноміцином D, доксорубіцином, цисплатином і метотрексатом.

### Нейробластома

Залежно від стадії захворювання і віку пацієнта циклофосфамід слід застосовувати у рамках різних хіміотерапевтичних протоколів. Прикладом комбінованої терапії поширеної нейробластоми є наведений нижче «OPES-протокол»:

600 мг/м<sup>2</sup> ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у день 1-й у комбінації з вінкристином, цисплатином і теніпозидом; повторювати кожні 3 тижні.

### Рабдоміосаркома у дітей

Циклофосфамід слід застосовувати залежно від стадії захворювання і гістологічного типу у різних протоколах комплексної поліхіміотерапії. Типове дозування для пацієнтів на стадії III (після операції наявний макроскопічний залишок пухлини) і IV (віддалені метастази) становить

10 мг/кг маси тіла циклофосфаміду внутрішньовенно протягом 3 послідовних днів з багаторазовим повторенням у комбінації з вінкристином та актиноміцином D («VAC-протокол»).

#### Підготовка перед аlogenною трансплантацією кісткового мозку при гострому мієлоїдному і гострому лімфобластному лейкозах

60 мг/кг маси тіла циклофосфаміду внутрішньовенно на добу 2 дні поспіль у комбінації з опроміненням усього тіла чи бусульфаном.

Примітка: належний вибір компонентів терапії для комбінації з циклофосфамідом потребує спеціальних знань, оскільки результати лікування можуть суттєво відрізнятись при застосуванні різних комбінацій залежно від основного захворювання і його стадії.

#### Підготовка перед аlogenною трансплантацією кісткового мозку при хронічному мієлоїдному лейкозі

60 мг/кг маси тіла циклофосфаміду внутрішньовенно на добу 2 дні поспіль у комбінації з опроміненням усього тіла чи бусульфаном.

Примітка: при хронічному мієлоїдному лейкозі обидві можливі комбінації компонентів циклофосфаміду призводять до схожих результатів терапії.

#### Підготовка перед аlogenною трансплантацією кісткового мозку при тяжкій апластичній анемії

Нижченаведені рекомендації щодо дозування діють для підготовки без опромінення усього тіла, від якого зазвичай відмовляються при тяжкій апластичній анемії:

50 мг/кг маси тіла циклофосфаміду внутрішньовенно на добу 4 дні поспіль у вигляді монотерапії або у комбінації з антитимоцитарним глобуліном.

При наявності анемії Фанконі добову дозу необхідно зменшити з 50 до 35 мг/кг маси тіла циклофосфаміду внутрішньовенно на добу 4 дні поспіль.

#### Тяжкі прогресуючі форми люпус-нефриту та гранулематозу Вегенера

Початкова доза 500–1000 мг/м<sup>2</sup> ППТ внутрішньовенно.

#### *Порушення функції нирок*

У пацієнтів із порушеннями функції нирок, особливо у пацієнтів із важкими порушеннями ниркової функції, знижена ниркова екскреція може призводити до підвищення рівнів циклофосфаміду та його метаболітів у плазмі крові. Це може спричинити підвищену токсичність, що слід враховувати при визначенні дозування для таких пацієнтів. При порушенні функції нирок рекомендується зниження дози приблизно на 50 % при швидкості гломерулярної фільтрації нижче 10 мл/хв.

Циклофосфамід та його метаболіти виводяться за допомогою діалізу, хоча може спостерігатися різниця у кліренсі залежно від системи діалізу, яку використовують. Для пацієнтів, яким потрібен діаліз, слід узгодити інтервал часу між застосуванням лікарського засобу ЕНДОКСАН® та сеансом діалізу (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Порушення функції печінки*

Тяжкі порушення функції печінки можуть супроводжуватися зниженою активацією циклофосфаміду. Це може впливати на ефективність лікування препаратом ЕНДОКСАН<sup>®</sup>, 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.

*Рекомендації щодо зниження дози для пацієнтів з пригніченням функції кісткового мозку*

Кількість лейкоцитів (мкл)	Кількість тромбоцитів (мкл)	Дозування
> 4000	> 100000	100 % від запланованої дози
4000–2500	100000–50000	50 % від запланованої дози
< 2500	< 50000	Підбирання дози до нормалізації показників або прийняття окремого рішення

*Пацієнти літнього віку*

Пацієнтам літнього віку лікарський засіб ЕНДОКСАН<sup>®</sup> слід застосовувати з особливою обережністю у зв'язку із більш високою частотою погіршення функції печінки, нирок, серця або інших органів, а також наявності супутніх захворювань та застосування інших лікарських засобів у цій групі пацієнтів. У зв'язку із цим потрібен посилений моніторинг на предмет розвитку токсичних ефектів, також може потребуватися корекція дози.

Спосіб застосування

Введення лікарського засобу ЕНДОКСАН<sup>®</sup> 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 (колоніестимулювальних факторів та стимуляторів еритропоезу) для зниження ризику виникнення мієлосупресивних ускладнень та/або полегшення 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<sup>®</sup> 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»).

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»).

ЕНДОКСАН® вводять внутрішньовенно у вигляді болюсної ін'єкції або короткої інфузії. Внутрішньовенно препарат бажано вводити у вигляді інфузії.

Щоб знизити ризик розвитку небажаних реакцій, які вважають залежними від швидкості введення лікарського засобу (наприклад набряк обличчя, головний біль, закладеність носа, відчуття печіння на волосяній частині голови), ЕНДОКСАН® у вигляді ін'єкції або інфузії слід вводити дуже повільно.

Тривалість інфузії також має відповідати об'єму та типу рідини-носія, яку планується вводити. Тривалість інфузії може становити від 30 хвилин до 2 годин.

Для парентерального застосування у вигляді безпосередньої болюсної ін'єкції лікарський засіб ЕНДОКСАН® слід відновити за допомогою фізіологічного розчину (0,9 % натрію хлориду). У разі відновлення лікарського засобу ЕНДОКСАН® водою утворюється гіпотонічний розчин, який не можна вводити безпосередньо.

Для застосування у вигляді інфузії препарат ЕНДОКСАН® відновлюють у стерильній воді або фізіологічному розчині та додають до рекомендованого розчину для інфузій.

Перед застосуванням лікарський засіб потрібно оглянути на предмет видимих сторонніх часток та зміни забарвлення, якщо розчин та ємність, в якій він знаходиться, дають таку можливість. Перед внутрішньовенним введенням речовина повинна повністю розчинитися.

#### *Приготування розчину*

Для приготування 2 % ізотонічного розчину додають відповідний об'єм фізіологічного розчину до сухої речовини (10 мл фізіологічного розчину до лікарського засобу ЕНДОКСАН® 200 мг, 25 мл – до лікарського засобу ЕНДОКСАН® 500 мг і 50 мл – до препарату ЕНДОКСАН® 1 г).

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

При короткотерміновому внутрішньовенному вливанні розчин препарату ЕНДОКСАН® додають до розчину Рінгера, фізіологічного розчину або розчину глюкози до загального об'єму приблизно 500 мл.

#### *Діти.*

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

#### ***Передозування.***

До серйозних наслідків передозування належать прояви дозозалежного токсичного впливу, такі як мієлосупресія, уротоксичність, кардіотоксичність (включаючи серцеву недостатність),

венооклюзійна хвороба печінки та стоматит (див. розділ «Особливості застосування»).

За пацієнтами, які одержали надмірну дозу, слід уважно спостерігати на предмет 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<sup>®</sup> і вжити підтримувальних заходів, в тому числі провести належне лікування будь-яких супутніх інфекцій, міелосупресії або інших токсичних ефектів.

Профілактика циститу за допомогою «Месни» може запобігти або обмежити уротоксичні ефекти передозування циклофосфамідом (див. розділ «Особливості застосування»). «Месну» слід застосувати негайно після передозування лікарського засобу ЕНДОКСАН<sup>®</sup>. Для запобігання геморагічного циститу внутрішньовенно «Месну» можна застосувати протягом 24–48 годин.

*Примітка:* при ненавмисному паравенозному введенні належним чином розведеного циклофосфаміду загрози цитотоксичного ушкодження тканин зазвичай не існує, тому що цитотоксична активність головним чином має місце після біоактивації, що відбувається переважно у печінці.

Однак, якщо екстравазація відбулася, слід негайно зупинити інфузію, аспірувати введений препарат за допомогою голки, промити ділянку фізіологічним розчином та іммобілізувати кінцівку.

### **Побічні реакції.**

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

Клас системи органів	Побічна реакція	Частота
Інфекції та інвазії	Інфекції <sup>1</sup>	Часто
	Пневмонії <sup>2</sup>	Нечасто
	Сепсис <sup>1</sup>	Нечасто
	Септичний шок	Дуже рідко

Новоутворення, доброякісні, злоякісні та невизначеного характеру (включаючи кісти та поліпи)	Вторинні пухлини <sup>4</sup>	Рідко	
	Гострий лейкоз	Рідко	
	Мієлодиспластичний синдром	Рідко	
	Рак сечового міхура	Рідко	
	Рак сечівника	Рідко	
	Синдром лізису пухлини	Дуже рідко	
	Лімфоми	Частота невідома	
	Прогресування основних злоякісних захворювань	Частота невідома	
	Саркоми	Частота невідома	
	Нирковоклітинна карцинома	Частота невідома	
	Перехідно-клітинна карцинома ниркової миски	Частота невідома	
	Рак щитовидної залози	Частота невідома	
	Канцерогенні ефекти у потомства	Частота невідома	
	З боку крові та лімфатичної системи	Мієлосупресія	Дуже часто
		Лейкопенія	Дуже часто
Нейтропенія		Дуже часто	
Тромбоцитопенія		Дуже часто	
Агранулоцитоз		Дуже часто	
Анемія		Дуже часто	
Панцитопенія		Дуже часто	
Зниження рівня гемоглобіну		Дуже часто	
Фебрильна нейтропенія		Часто	
Нейтропенічна лихоманка		Часто	
Синдром дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції		Дуже рідко	
Гемолітичний уремічний синдром		Дуже рідко	
Гранулоцитопенія		Частота невідома	
Лімфопенія		Частота невідома	
З боку імунної системи	Імуносупресія	Дуже часто	
	Реакції гіперчутливості	Нечасто	
	Анафілактичний шок	Дуже рідко	
	Анафілактичні/анафілактоїдні реакції <sup>2</sup>	Дуже рідко	
З боку ендокринної системи	Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону	Дуже рідко	
	Водна інтоксикація	Частота невідома	
З боку метаболізму та харчування	Анорексія	Часто	
	Дегідратація	Рідко	
	Гіпонатріємія	Дуже рідко	
	Затримка рідини	Дуже рідко	
	Зміни рівня глюкози у крові (підвищення або зниження)	Частота невідома	
Психічні розлади	Сплутаність свідомості	Дуже рідко	

З боку нервової системи	Периферична нейропатія	Нечасто
	Полінейропатія	Нечасто
	Невралгія	Нечасто
	Запаморочення	Рідко
	Судоми	Дуже рідко
	Енцефалопатія	Дуже рідко
	Парестезія	Дуже рідко
	Зміни сприйняття смаку	Дуже рідко
	Нейротоксичність	Частота невідома
	Дисгевзія	Частота невідома
	Гіпогевзія	Частота невідома
	Печінкова енцефалопатія	Частота невідома
	Синдром задньої оборотної лейкоенцефалопатії	Частота невідома
	Мієлопатія	Частота невідома
	Дизестезія	Частота невідома
	Гіпестезія	Частота невідома
	Тремор	Частота невідома
Паросмія	Частота невідома	
З боку очей	Розмитість зору	Рідко
	Порушення зору	Дуже рідко
	Кон'юнктивіт	Дуже рідко
	Набряк ока	Дуже рідко
	Посилена сльозотеча	Частота невідома
З боку органів слуху та рівноваги	Глухота	Нечасто
	Шум у вухах	Частота невідома
З боку серця	Кардіоміопатія	Нечасто
	Міокардит	Нечасто
	Серцева недостатність (в тому числі окремі випадки з летальними наслідками)	Нечасто
	Тахікардія	Нечасто
	Аритмія	Рідко
	Шлуночкова аритмія (в тому числі шлуночкова тахікардія і шлуночкова фібриляція)	Рідко
	Надшлуночкова аритмія	Рідко
	Фібриляція передсердь	Дуже рідко
	Зупинка серця	Дуже рідко
	Інфаркт міокарда	Дуже рідко
	Перикардит	Дуже рідко
	Кардіогенний шок	Частота невідома
	Перикардіальний випіт/тампонада серця	Частота невідома
	Міокардіальна кровотеча	Частота невідома
	Лівощлуночкова недостатність	Частота невідома
	Брадикардія	Частота невідома
	Серцеві аритмії	Частота невідома
	Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі	Частота невідома
	Зниження фракції викиду	Частота невідома

З боку судин	Відчуття жару	Нечасто
	Низький артеріальний тиск	Нечасто
	Тромбоемболія	Дуже рідко
	Артеріальна гіпертензія	Дуже рідко
	Гіпотензія	Дуже рідко
	Легенева емболія	Частота невідома
	Тромбоз вен	Частота невідома
	Васкуліт	Частота невідома
	Периферична ішемія	Частота невідома
З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння	Пневмоніт <sup>4</sup>	Рідко
	Гострий респіраторний синдром	Частота невідома
	Хронічний інтерстиціальний фіброз легенів	Частота невідома
	Набряк легенів	Частота невідома
	Легенева гіпертензія	Частота невідома
	Бронхоспазм	Частота невідома
	Диспное	Частота невідома
	Гіпоксія	Частота невідома
	Кашель	Частота невідома
	Невизначені розлади функції легень	Частота невідома
	Закладеність носа	Частота невідома
	Дискомфорт у носі	Частота невідома
	Ротоглотковий біль	Частота невідома
	Ринорея	Частота невідома
	Чханья	Частота невідома
	Венооклюзійна хвороба легень	Частота невідома
	Облітеруючий бронхіоліт	Частота невідома
	Пневмонія, що організується	Частота невідома
	Алергічний альвеоліт	Частота невідома
	Плевральний випіт	Частота невідома
З боку травної системи	Стоматит	Часто
	Діарея	Часто
	Блювання	Часто
	Запор	Часто
	Нудота	Часто
	Геморагічний ентероколіт	Дуже рідко
	Гострий панкреатит	Дуже рідко
	Асцит	Дуже рідко
	Утворення виразок на слизовій оболонці	Дуже рідко
	Шлунково-кишкова кровотеча	Дуже рідко
	Абдомінальний біль	Частота невідома
	Запалення привушної залози	Частота невідома
	Коліт	Частота невідома
	Ентерит	Частота невідома
	Апендицит	Частота невідома

З боку гепатобіліарної системи	Порушення функції печінки	Часто
	Венооклюзійна хвороба печінки <sup>4</sup>	Рідко
	Підвищення рівня білірубину крові	Рідко
	Підвищення рівня печінкових ферментів (аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза, гамма-глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза)	Рідко
	Активація вірусного гепатиту	Дуже рідко
	Гепатомегалія	Дуже рідко
	Жовтяниця	Дуже рідко
	Гепатит	Частота невідома
	Холестатичний гепатит	Частота невідома
	Цитолітичний гепатит	Частота невідома
	Холестаза	Частота невідома
	Печінкова енцефалопатія	Частота невідома
	Гепатотоксичність із печінковою недостатністю	Частота невідома
	З боку шкіри та підшкірної клітковини	Алопеція
Екзантема		Рідко
Дерматит		Рідко
Зміна забарвлення долонь, нігтів та підошов стоп		Рідко
Синдром Стівенса–Джонсона		Дуже рідко
Токсичний епідермальний некроліз		Дуже рідко
Мультиформна еритема		Дуже рідко
Радіаційні пошкодження шкіри		Частота невідома
Радіаційний опік		Частота невідома
Свербіж (в тому числі запальний свербіж)		Частота невідома
Почервоніння шкіри		Частота невідома
Токсичний висип		Частота невідома
Синдром долонно-підошовної еритродизестезії		Частота невідома
Кропив'янка		Частота невідома
Утворення пухирів		Частота невідома
Почервоніння шкіри		Частота невідома
Набряк обличчя		Частота невідома
Гіпергідроз	Частота невідома	
З боку скелетної мускулатури та сполучної тканини	Рабдоміоліз	Частота невідома
	Склеродермія	Частота невідома
	М'язові спазми	Частота невідома
	Міалгія	Частота невідома
	Артралгія	Частота невідома

З боку нирок та сечовивідних шляхів	Цистит	Дуже часто	
	Мікрогематурія	Дуже часто	
	Геморагічний цистит (в тому числі окремі летальні випадки)	Часто	
	Макрогематурія	Часто	
	Субуротеліальна кровотеча	Дуже рідко	
	Набряк стінки сечового міхура	Дуже рідко	
	Інтерстиціальне запалення з фіброзом і склерозом сечового міхура	Дуже рідко	
	Ниркова недостатність	Дуже рідко	
	Підвищення рівня креатиніну в крові	Дуже рідко	
	Некроз каналців	Дуже рідко	
	Ураження ниркових каналців	Частота невідома	
	Токсична нефропатія	Частота невідома	
	Геморагічний уретерит	Частота невідома	
	Виразковий цистит	Частота невідома	
	Контрактура сечового міхура	Частота невідома	
	Нефрогенний нецукровий діабет	Частота невідома	
	Атипові епітеліальні клітини сечового міхура	Частота невідома	
	Підвищення рівня сечовини крові	Частота невідома	
	Вагітність, післяпологовий період та перинатальний стан	Передчасні пологи	Частота невідома
	З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Порушення сперматогенезу	Часто
Розлади овуляції		Нечасто	
Аменорея <sup>5</sup>		Рідко	
Азооспермія <sup>5</sup>		Рідко	
Олігоспермія <sup>5</sup>		Рідко	
Безпліддя		Частота невідома	
Недостатність функції яєчників		Частота невідома	
Дискомфорт при овуляції		Частота невідома	
Олігоменорея		Частота невідома	
Атрофія яєчок		Частота невідома	
Зниження рівня естрогену в крові		Частота невідома	
Підвищення рівня гонадотропіну в крові		Частота невідома	
Вроджені, сімейні та генетичні розлади		Внутрішньоутробна загибель плода	Частота невідома
	Деформація плода	Частота невідома	
	Уповільнений ріст плода	Частота невідома	
	Токсичний вплив на плід (включаючи міелосупресію/гастроентерит)	Частота невідома	

Загальні розлади та стан місця введення	Гарячка	Дуже часто
	Озноб	Часто
	Астенія	Часто
	Підвищена втомлюваність	Часто
	Дискомфорт	Часто
	Запалення слизової оболонки	Часто
	Біль у грудях	Рідко
	Головний біль	Дуже рідко
	Біль	Дуже рідко
	Поліорганна недостатність	Дуже рідко
	Флебіт	Дуже рідко
	Реакції у місці ін'єкції/інфузії (тромбоз, некроз, запалення, біль, припухлість, почервоніння шкіри)	Частота невідома
	Набряк	Частота невідома
	Грипоподібне захворювання	Частота невідома
	Загальна фізична нестабільність	Частота невідома
Лабораторні аналізи	Затримка загоювання ран	Частота невідома
	Гіперурикемія внаслідок синдрому лізису пухлин	Дуже рідко
	Підвищення рівня лактатдегідрогенази крові	Частота невідома
	Підвищення рівня С-реактивного білка	Частота невідома

<sup>1</sup> 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 летальними наслідками), *Pneumocystis jiroveci*, оперізувальний герпес, стронгілоїд, сепсис і септичний шок (включаючи випадки із летальними наслідками).

<sup>2</sup> Включаючи летальні випадки.

<sup>3</sup> Включаючи гострий мієлолейкоз і гострий промієлоцитарний лейкоз.

<sup>4</sup> У разі терапії великими дозами: дуже часто.

<sup>5</sup> Персистувальне явище.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу мають важливе значення. Вони дозволяють 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.**

У закритих флаконах – 3 роки.

Приготований розчин слід використати протягом 24 годин (при цьому зберігати при температурі не вище 8 °C).

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

### **Умови зберігання.**

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

У процесі транспортування або зберігання препарату ЕНДОКСАН® у вигляді сухої речовини коливання температури можуть призвести до розплавлення циклофосфаміду. Флакони, які містять розплавлену речовину, можна легко візуально відрізнити від тих, які містять неушкоджену активну речовину: розплавлений циклофосфамід являє собою прозору або жовтуватого кольору в'язку рідину (яка зазвичай проявляється у зв'язаній фазі або у вигляді крапельок на стінках флаконів). Використовувати флакони для приготування ін'єкцій з розплавленим вмістом забороняється!

### **Несумісність.**

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

### **Упаковка.**

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

По 1 флакону з порошком у картонній коробці.

Для лікарського засобу ЕНДОКСАН® 200 мг додатково: по 10 картонних коробок у бандеролі з плівки.

### **Категорія відпуску.**

за рецептом.

### **Виробник.**

Бакстер Онкологі ГмбХ/

Baxter Oncology GmbH.

### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Кантштрассе 2, 33790 Галле/Вестфален, Німеччина/

Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Germany.