

UPUTSTVO ZA LEK

Endoxan[®], 500 mg, prašak za rastvor za injekciju

Endoxan[®], 1g, prašak za rastvor za injekciju

ciklofosamid

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Endoxan i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Endoxan
3. Kako se primenjuje lek Endoxan
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Endoxan
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Endoxan i čemu je namenjen

Lek Endoxan sadrži aktivnu supstancu ciklofosamid.

Lek Endoxan je citostatik (lek za lečenje raka, odnosno malignih bolesti). Deluje tako što ubija ćelije raka, što se ponekad naziva „hemioterapija“.

Lek Endoxan se koristi zajedno sa drugim lekovima za lečenje sledećih tipova raka:

- Započinjanje lečenja (indukcija remisije) i terapija održavanja akutne limfoblastne leukemije (maligno oboljenje krvi)
- Indukcija remisije *Hodgkin*-ove bolesti
- *Non-Hodgkin*-ovi limfomi (kao monoterapija u zavisnosti od histopatološkog tipa i stadijuma bolesti)
- Hronična limfocitna leukemija (maligno oboljenje krvi) nakon neuspeha standardne terapije (hlorambucil/prednizon)
- Indukcija remisije plazmocitoma (maligno oboljenje plazma ćelija) (ili u kombinaciji sa prednizonom)
- Adjuvantna terapija raka dojke nakon resekcije tumora ili mastektomije (uklanjanje dojke)
- Palijativno lečenje uznapredovalog raka dojke
- Uznapredovali rak ovarijuma
- Mikrocelulami rak pluća
- *Ewing*-ov sarkom (oblik raka kostiju)
- Neuroblastom (maligno oboljenje nervnog sistema)
- Rabdomiosarkom (maligni tumor poprečnoprugastih mišića) kod dece
- Osteosarkom (maligno oboljenje kostiju)

Upotreba u stanjima koja prethode alogenoj transplantaciji koštane srži:

- Izrazita aplastična anemija kao monoterapija ili u kombinaciji sa antitrombocitnim globulinom
- Akutna mijeloidna i akutna limfoblastna leukemija u kombinaciji sa zračenjem ili busulfanom
- Hronična mijeloidna leukemija u kombinaciji sa zračenjem ili busulfanom

Takođe, koristi se za lečenje autoimunske bolesti: teškog, progresivnog oblika lupusnog nefritisa i *Wegener*-ove granulomatoze.

Upozorenje:

Ako postoji zapaljenje mokraćne bešike sa vidljivim znakovima prisustva krvi u urinu ili bez vidljivih znakova prisustva krvi u urinu (cistitis sa mikrohematurijom ili makrohaturijom) tokom lečenja lekom Endoxan terapiju treba obustaviti sve dok se stanje ne normalizuje.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Endoxan

Lek Endoxan ne smete primati:

- ukoliko ste alergični (preosetljivi) na ciklofosamid, njegove metabolite ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6),
- ukoliko imate teško oštećenje funkcije koštane srži (posebno ako ste prethodno lečeni citotoksičnim lekovima i/ili radioterapijom),
- ukoliko imate zapaljenje mokraćne bešike (cistitis),
- ukoliko imate probleme sa otežanim mokrenjem (smetnje protoka urina),
- ukoliko ste u skorije vreme imali infekcije (ako je Vaš imunski sistem oslabljen).

Za primenu leka tokom trudnoće i laktacije videti, odeljak Trudnoća, dojenje i plodnost.

Opšte kontraindikacije za izvođenje alogene transplantacije koštane srži, kao što je gornja uzrasna granica od 50 do 60 godina, kontaminacija koštane srži sa metastazom malignih (epitelnih) tumora, kao i nedostatak

identiteta HLA sistema namenjenog donora u slučajevima hronične mijeloidne leukemije moraju pažljivo da se procene pre početka lečenja sa lekom Endoxan.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što primite lek Endoxan.

Faktori rizika za toksičnost ciklofosfamida i posledice mogu predstavljati kontraindikacije, ako se lek Endoxan ne koristi u lečenju životno ugrožavajućih stanja. U ovakvim slučajevima Vaš lekar će izvršiti individualnu procenu rizika i očekivane koristi.

Treba obratiti posebnu pažnju prilikom primene leka Endoxan:

- akoimate ili ste nedavno primali terapiju zračenjem ili lekovima;
- akoimate šećernu bolest (dijabetes);
- akoimate probleme sa jetrom ili problem sa stvaranjem pigmenta u crvenim krvnim zrnima (akutna porfirija);
- akoimate probleme sa bubrezima. Vaš lekar će na osnovu analiza krvi proveriti funkciju Vaše jetre i bubrega;
- akoimate oboljenje srca;
- akoimate starija osoba ili osoba sa oslabljenim imunitetom.

UPOZORENJA

Mijelosupresija, imunosupresija, infekcije

- Primena ciklofosfamida može da prouzrokuje mijelosupresiju (anemiju, leukopeniju, neutropeniju i trombocitopeniju) i značajnu supresiju imunološkog odgovora, koji može da dovede do ozbiljnih, ponekad fatalnih infekcija.
- Prijavljeni su sepsa i septički šok. Infekcije prijavljene sa ciklofosfamidom uključuju pneumoniju, kao i druge bakterijske, gljivične, virusne, protozoalne i parazitarne infekcije.
- Teška mijelosupresija se naročito javlja ukoliko ste prethodno i/ili istovremeno dobijali hemioterapiju i/ili terapiju zračenjem.

Urinarni trakt i bubrežna toksičnost

- Ciklofosamid je urotoksičan i nefrotoksičan.
- Prilikom lečenja ciklofosfamidom, prijavljeni su slučajevi hemoragijskog cistitisa (zapaljenje mokraćne bešike), pijelitisa, ureteritisa i krvi u urinu (hematurije). Ulceracije mokraćne bešike/nekroze, fibroze/kontrakture i sekundarni maligniteti se mogu razviti.
- Urotoksičnost može biti razlog za prekid terapije. Prijavljeni su slučajevi urotoksičnosti sa smrtnim ishodom.
- Prethodna ili istovremena primena zračne terapije ili primena busulfana može da poveća rizik za nastanak hemoragijskog cistitisa izazvanog ciklofosfamidom.
- Pre početka primene treba isključiti ili korigovati bilo koju opstrukciju urinarnog trakta (videti odeljak Lek Endoxan ne smete primati).
- Primena ciklofosfamida je povezana sa urotoksičnim dejstvom, Vaš lekar će Vam možda propisati upotrebu leka (mesna) koji sprečava urotoksično dejstvo ciklofosfamida.
- Hiponatremija udružena sa povećanjem ukupne količine telesne tečnosti, akutnom intoksikacijom vodom i sindromom sličnim sindromu neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona (engl. *syndrome of inappropriate ADH secretion*, SIADH) prijavljeni su pri primeni ciklofosfamida. Prijavljeni su i smrtni ishodi.

Kardiotoksičnost, primena kod pacijenata sa srčanom bolešću

- Miokarditis i mioperikarditis (zapaljenje određenih delova srca) prijavljeni su pri primeni ciklofosfamida i mogu dovesti do teške, ponekad fatalne kongestivne srčane insuficijencije.
- Pri primeni ciklofosfamida mogu se javiti aritmije i prijavljene su kod pacijenata koji ili jesu ili nisu imali druge znakove kardiotoksičnosti.

- Rizik od pojave kardiotsičnosti može biti povećan pri primeni velikih doza ciklofosfamida, kod pacijenata starije životne dobi i kod pacijenata koji su prethodno zračeni u području srca i/ili istovremeno ili prethodno lečeni drugim kardiotsičnim lekovima (videti odeljak Drugi lekovi i Endoxan).
- Poseban oprez pri primeni ciklofosfamida je potreban kod pacijenata sa faktorima rizika za kardiotsičnost i kod pacijenata sa već postojećim srčanim oboljenjem.

Pulmonalna toksičnost

- Mogu se javiti problemi sa plućima (pneumonitis i plućna fibroza) tokom i nakon lečenja ciklofosfamidom. Takođe su prijavljeni drugi oblici pulmonalne toksičnosti. Pijavljena je pulmonalna toksičnost koja vodi u plućnu slabost, kao i fatalni ishod.

Sekundarni malignitet

- Primena ciklofosfamida podrazumeva rizik od pojave sekundarnih tumora i njihovih prekursora, kao krajnje posledice.

Venookluzivna bolest jetre

Venookluzivna bolest jetre je prijavljena sa hemioterapijom koja je uključivala i ciklofosamid.

- Faktori rizika za razvoj venookluzivne bolesti jetre kod pacijenata lečenih sa velikim dozama citoreduktivne terapije su:
 - postojeći poremećaji funkcije jetre,
 - prethodna terapija zračenjem abdomena i
 - nizak broj bodova procene sposobnosti.

Genotoksičnost

- Ciklofosamid je genotoksičan i mutagen.
- Zbog toga, žene ne treba da zatrudne, a muškarci ne treba da ostvaruju potomstvo tokom terapije sa ciklofosfamidom.
- Dodatno muškarci ne treba da ostvaruju potomstvo 6 meseci nakon završetka terapije.
- Seksualno aktivne žene i muškarci treba da koriste efektivne metode kontracepcije tokom terapije (videti odeljak Trudnoća, dojenje i plodnost).

Dejstva na plodnost

- Ciklofosamid može izazvati sterilitet kod oba pola.
- Sterilnost izazvana ciklofosfamidom može biti ireverzibilna kod nekih pacijenata.

Žene

- U značajnom procentu kod žena koje su lečene ciklofosfamidom razvija se amenoreja (izostanak menstruacije), prolazna ili trajna.
- Posebno kod žena starije životne dobi, amenoreja može biti trajna.
- Može se javiti čak i oligomenoreja (nedovoljna menstruacija) povezana sa terapijom ciklofosfamidom.
- Ženska deca lečena ciklofosfamidom tokom prepuberteta mogu da razviju sekundarne polne karakteristike normalno i imaju redovni menstrualni ciklus.
- Povećan rizik za razvoj prevremene menopauze (prestanak menstruacija pre uzrasta od 40 godina) uočen je kod žena lečenih ciklofosfamidom kod kojih postoji funkcija jajnika nakon završetka lečenja.

Muškarci

- Muškarci koji su lečeni ciklofosfamidom, savetovani su da mogu da se konsultuju o zamrzavanju sperme pre početka lečenja.
- Muškarci lečeni ciklofosfamidom mogu da razviju oligospermiju ili azospermiju.
- Seksualne funkcije i libido su generalno nepromenjeni kod ovih pacijenata.
- Kod dečaka koji su primili terapiju ciklofosfamidom, sekundarne seksualne karakteristike mogu se razviti normalno tokom prepuberteta, ali može biti prisutna oligospermija ili azospermija.
- Može se javiti određeni stepen atrofije testisa.

- Muškarci sa privremenim, ciklofosfamid uzrokovanim, sterilitetom kasnije mogu začeti dete.

Anafilaktičke reakcije, unakrsna osetljivost sa drugim alkilirajućim agensima

Prijavljene su anafilaktičke reakcije uključujući i one sa smrtnim ishodom, a povezane sa primenom ciklofosfamida. Javljala se i unakrsna osetljivost sa drugim alkilirajućim agensima.

Poremećaj zarastanja rana

Primena ciklofosfamida može uticati na normalno zarastanje rana.

MERE OPREZA

Alopecija (gubitak kose)

- Prijavljena je alopecija i može se povećati sa povećanjem doze.
- Alopecija može napredovati do ćelavosti.
- Kosa može ponovo da poraste, ali se može razlikovati u strukturi ili boji.

Mučnina i povraćanje

- Primena ciklofosfamida može izazvati mučninu i povraćanje.
- Vaš lekar će razmotriti primenu lekova (antiemetika) za prevenciju i ublažavanje mučnine i povraćanja.
- Upotreba alkohola može pojačati mučninu i povraćanje uzrokovano ciklofosfamidom.

Stomatitis (zapaljenje sluzokože usta i desni)

- Primena ciklofosfamida može prouzrokovati stomatitis (oralni mukozitis).
- Vaš lekar će razmotriti preduzimanje odgovarajućih mera za prevenciju i ublažavanje stomatitisa.

Paravenska primena

- Citostatsko dejstvo ciklofosfamida pojavljuje se posle njegove aktivacije, koja se odvija uglavnom u jetri. Zbog toga je rizik od povrede tkiva pri slučajnoj paravenskoj primeni nizak. Vaš lekar ili medicinska sestra će se pobrinuti da sadržaj koji se nalazi oko krvnog suda na odgovarajući način uklone.

Primena kod pacijenata nakon adenalektomije

Kod pacijenata sa adrenalnom insuficijencijom, može biti potrebno povećanje supstitucione doze kortikosteroida, kada su izloženi stresu zbog toksičnosti uzrokovanom ciklofosfamidom ili drugim citostaticima.

Ukoliko imate oštećenje funkcije jetre ili bubrega, Vaš lekar će odlučiti o tome da li će Vam smanjiti dozu leka.

Drugi lekovi i Endoxan

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Sledeći lekovi mogu da smanje efikasnost leka Endoxan:

- aprepitant (koristi se za sprečavanje povraćanja);
- bupropion (antidepresiv);
- busulfan, tiotepa (lekovi koji se koriste za lečenje raka);
- hloramfenikol, ciprofloksacin (antibiotici koji se koriste za lečenje bakterijskih infekcija);
- flukonazol, itraconazol (lekovi za lečenje gljivičnih infekcija);
- prasugrel (koristi se za razređivanje krvi);
- sulfonamidi, kao što su sulfadiazin, sulfasalazin ili sulfametoksazol (antibiotici koji se koriste za lečenje bakterijskih infekcija).

Sledeći lekovi mogu povećati toksičnost leka Endoxan:

- alopurinol (lek koji se koristi za lečenje gihta);

- hloralhidrat (lek koji se koristi za lečenje nesаницe);
- cimetidin (koristi se za smanjenje želudačne kiseline);
- disulfiram (lek koji se koristi za lečenje alkoholizma);
- gliceraldehid (lek u terapiji bradavica);
- ondansetron (lek za sprečavanje mučnine i povraćanja);
- inhibitori proteaze (koristi se za lečenje virusnih infekcija);
- lekovi koji dovode do indukcije enzima jetre kao što su:
 - rifampicin (koristi se za lečenje bakterijskih infekcija);
 - fenobarbital, karbamazepin, fenitoin (lekovi koji se koriste za lečenje epilepsije);
 - kantaron (koristi se za lečenje blage depresije);
 - kortikosteroidi (koriste se za lečenje zapaljenja).

Sledeći lekovi mogu da povećaju toksično dejstvo ciklofosfamida na krvne ćelije i/ili imunitet:

- ACE inhibitori (koriste se za lečenje visokog krvnog pritiska);
- natalizumab (koristi se za lečenje multiple skleroze);
- paklitaksel (lek koji se koristi za lečenje raka);
- tiazidni diuretici (lekovi koji se koriste za lečenje visokog krvnog pritiska i zadržavanja tečnosti);
- zidovudin (koristi se za lečenje virusnih infekcija).

Sledeći lekovi mogu da povećaju toksično dejstvo ciklofosfamida na srce:

- antraciklini kao što su bleomicin, doksorubicin ili epirubicin (lekovi koji se koriste za lečenje raka);
- citarabin, pentostatatin, trastuzumab (lekovi koji se koriste za lečenje raka);
- zračenje srčane regije.

Sledeći lekovi mogu da povećaju toksično dejstvo ciklofosfamida na pluća:

- amjodaron (koristi se za lečenje poremećaja srčanog ritma);
- G-CSF, GM-CSF (koriste se za povećanje broja belih krvnih zrnaca nakon hemioterapije).

Sledeći lekovi mogu da povećaju toksično dejstvo ciklofosfamida na bubrege:

- amfotericin B (lek koji se koristi za lečenje gljivičnih infekcija);
- indometacin (lek koji se koristi za lečenje bola i zapaljenja).

Drugi lekovi koji mogu uticati na ciklofosfamid ili ciklofosfamid može uticati na njih su:

- azatioprin (koristi se za sprečavanje odbacivanja transplantata), hidrohlorotiazid (lek koji se koristi za lečenje visokog krvnog pritiska);
- etanercept (koristi se za lečenje reumatoidnog artritisa);
- metronidazol (koristi se za lečenje bakterijskih ili protozoalnih infekcija);
- tamoksifen (koristi se za lečenje raka dojke);
- bupropion (lek koji se koristi kao pomoć pri prestanku pušenja), kumarini kao što je varfarin (koriste se za razređivanje krvi);
- ciklosporin (koristi se za smanjenje aktivnosti imunskog sistema), lekovi miorelaksantnog dejstva, uključujući suksinilholin (koriste se za opuštanje mišića tokom medicinskih postupaka);
- digoksin, beta-acetildigoksin (koriste se za lečenje srčanih oboljenja), vakcine;
- sulfonilurea (ako se koristi istovremeno sa ciklofosfamidom, koncentracije šećera u krvi se mogu smanjiti);
- verapamil (koristi se za lečenje visokog krvnog pritiska, angine pektoris ili poremećaja srčanog ritma).

Primena leka Endoxan sa hranom, pićima i alkoholom

Nemojte konzumirati alkoholna pića, grejpfrut ili sok od grejpfruta tokom lečenja ciklofosfamidom zbog mogućnosti smanjene efikasnosti ciklofosfamida. Uzimanje alkohola može pojačati mučninu i povraćanje izazvanu primenom ciklofosfamida.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili

farmaceutu za savet pre nego što primite ovaj lek.

Trudnoća

Ciklofosfamid može da ima genotoksično dejstvo. Zbog toga, ciklofosfamid ne treba koristiti tokom trudnoće.

Ako se lečenje ciklofosfamidom primeni da bi se spasao život trudnice, neophodno je savetovanje o mogućem štetnom dejstvu na plod.

Žene ne treba da zatrudne tokom i 6 meseci posle lečenja ciklofosfamidom. Ako zatrudnite tokom lečenja potrebno je genetsko savetovanje.

Dojenje

Ciklofosfamid se izlučuje u majčino mleko, dojenje nije dozvoljeno tokom lečenja ovim lekom.

Plodnost

Muškarci i žene u reproduktivnom periodu treba da preuzmu odgovarajuće mere kontracepcije u toku terapije i nakon najmanje 6 meseci.

Za informacije o mutagenosti i uticaju na plodnost, videti odeljak Upozorenja i mere opreza.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek Endoxan može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Vaš lekar će odlučiti da li je za Vas sigurno da to radite. Ovo se posebno odnosi na primenu sa alkoholom.

3. Kako se primenjuje lek Endoxan

Lek Endoxan će vam dati lekar ili medicinska sestra koji imaju iskustvo u primeni hemioterapije.

Ovaj lek se primenjuje intravenski.

- Uobičajeno se lek dodaje u veliku kesu rastvora i sporo ubrizgava u venu (putem infuzije). Za ovo se koristi vena na ruci, na nadlanci ili velika vena ispod vaše ključne kosti. U zavisnosti od doze, primena leka obično traje od 30 minuta do 2 sata.
- Lek Endoxan se često primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima protiv raka ili sa terapijom zračenjem (radioterapija).

Uobičajena doza

- Vaš lekar će odlučiti koja doza leka Vam je potrebna i kada treba da je primite.
- Vaša doza zavisi od različitih faktora:
 - od vrste bolesti koju imate;
 - od telesne visine i telesne mase;
 - od opšeg stanja;
 - od toga da li istovremeno primete druge lekove za lečenje raka ili radioterapiju,
 - od pojave neželjenih dejstava.

Lek Endoxan se uobičajeno primenjuje u više terapijskih ciklusa. Nakon svakog ciklusa sledi pauza u terapiji (tokom koje ne primete lek), pre nego što nastavite sa narednim terapijskim ciklusom.

Pre, tokom i posle primene leka Endoxan važno je unositi obilne količine tečnosti.

Savetuje se da se ovaj lek primenjuje ujutru.

Veoma je važno je da se antiemetici (lekovi protiv povraćanja) daju u prikladno vreme i da se uredno održava oralna higijena.

Ako ste primili više leka Endoxan nego što treba

S obzirom da ćete ovaj lek primati pod strogim nadzorom lekara, malo je verovatno da ćete primiti više leka nego što treba. Međutim, ako primetite bilo koje neželjeno dejstvo nakon primene ciklofosfamida odmah se javite lekaru ili hitnoj službi najbliže bolnice. Možda će Vam trebati hitna medicinska pomoć.

Simptomi predoziranja ciklofosfamidom uključuju neželjena dejstva navedena u odeljku Moguća neželjena dejstva.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji primaju ovaj lek.

Odmah se obratite Vašem lekaru, ako se kod Vas pojavi neko od sledećih ozbiljnih neželjenih dejstava:

- Alergijske reakcije čiji znaci mogu biti skraćenje daha, otežano disanje, osip, svrab ili oticanje lica i usana.
- Stvaranje podliva bez prethodne povrede ili krvarenje iz desni. To bi moglo ukazivati na suviše nisku vrednost trombocita u Vašoj krvi.
- Snižena vrednost belih krvni zrnaca - Vaš lekar će ovo redovno proveravati tokom lečenja. Ovde ne mora doći do ispoljavanja simptoma, ali ste podložniji infekcijama. Ako mislite da imate infekciju (povišena temperatura, osećaj hladnoće i drhtavica ili osećaj vreline i znojenje, ili znaci infekcije poput kašljanja ili osećaja žarenja tokom mokrenja), možda ćete morati da se lečite antibioticima, jer je broj belih krvnih zrnaca smanjen.
- Izrazito bledilo, bezvoljnost i zamor. To može ukazivati na smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca (anemija). U ovom slučaju se normalno ne zahteva lečenje, jer će Vaš organizam vremenom nadoknaditi crvena krvna zrnca. Ako pak imate tešku anemiju, možda će Vam trebati transfuzija krvi.
- Krv u urinu, bol pri mokrenju ili smanjeno mokrenje.

Ciklofosamid, takođe može uzrokovati sledeća neželjena dejstva:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- privremeno ili trajno oštećenje koštane srži, što dovodi do smanjenog stvaranja krvnih ćelija (mijelosupresija);
- smanjenje broja belih krvnih zrnaca (leukocitopenija);
- smanjenje broja određene vrste belih krvnih zrnaca (neutropenija);
- smanjenje broja krvnih pločica (trombocitopenija);
- nedostatak, smanjenje broja određene vrste belih krvnih zrnaca (agranulocitoza);
- malokrvnost (anemija);
- smanjenje broja svih krvnih zrnaca (pancitopenija);
- smanjene vrednosti hemoglobina;
- supresija imunskog odgovora;
- gubitak kose (alopecija);
- zapaljenje mokraćne bešike (cistitis);
- mikrohematurija (bez vidljivih znakova prisustva krvi u mokraći);
- groznica.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- infekcije¹;
- gubitak apetita (anoreksija);
- zapaljenje sluzokože usta (stomatitis);
- proliv (dijareja);

- povraćanje;
- zatvor;
- mučnina;
- smanjenje broja određene vrste belih krvnih zrnaca sa produženom groznicom (febrilna neutropenija);
- smanjenje broja određene vrste belih krvnih zrnaca prouzrokovano hemioterapijom koje može dovesti do infekcije i groznice (neutropenijska groznica);
- poremećaj funkcije jetre;
- zapaljenje mokraćne bešike sa krvarenjem (hemoragijski cistitis, uključujući izolovane slučajeve sa smrtnim ishodom);
- pojava krvi u urinu;
- poremećaj spermatogeneze;
- jeza;
- opšta slabost (astenija);
- zamor;
- osećaj slabosti;
- zapaljenje sluzokože.

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- zapaljenje pluća (pneumonija)²;
- sepsa¹;
- oboljenja perifernih nerava (periferna neuropatija);
- sistemsko oštećenje perifernih nerava (polineuropatija);
- bol u delu koji inervira nerv (neuralgija);
- reakcije preosetljivosti;
- gluvoća;
- bolest srčanog mišića (kardiomiopatija);
- zapaljenje srčanog mišića (miokarditis);
- srčana slabost (insuficijencija) (uključujući izolovane slučajeve sa smrtnim ishodom);
- ubrzan rad srca (tahikardija);
- napadi vrućine;
- snižen krvni pritisak;
- poremećaj ovulacije.

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- maligno oboljenje krvi (akutna leukemija)³;
- poremećaji koštane srži povezani sa poremećenim stvaranjem krvi (mijelodisplastični sindrom);
- povećanje vrednosti bilirubina u krvi;
- povećanje vrednosti enzima jetre (AST, ALT, gama GT, alkalna fosfataza);
- sekundarni tumori⁴;
- rak mokraćne bešike;
- rak mokraćovoda;
- gubitak telesne tečnosti (dehidracija);
- vrtoglavica;
- zamućen vid;
- poremećaji srčanog ritma (ventrikularna aritmija uključujući ventrikularnu tahikardiju i ventrikularnu fibrilaciju, supraventrikularna aritmija);
- zapaljenje pluća (pneumonitis)⁴;
- krvni ugrušci u jetri (venookluzivna bolest jetre)⁴;
- rašireni kožni osip (egzantem);
- zapaljenske reakcije kože (dermatitis);
- obezbojenje dlanova, noktiju i tabana;
- izostanak menstruacije (amenoreja)⁵;
- odsustvo spermatozoida u semenju (azoospermija)⁵;

- smanjeni broj spermatozoida (oligospermija)⁵;
- bol u grudima.

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek):

- cirkulatorni šok uzrokovan bakterijskom infekcijom (septični šok);
- moguće životno ugrožavajuće stanje kada se maligne ćelije ubrzano raspadaju (sindrom lize tumora);
- stvaranje krvnih ugrušaka u mnogim malim krvnim sudovima u celom telu (diseminovana intravaskularna koagulacija);
- razgradnja crvenih krvnih zrnaca i oštećenje funkcije bubrega (hemolitički uremijski sindrom);
- moguća životno ugrožavajuća reakcija preosetljivosti (anafilaktička/anafilaktoidna reakcija)²;
- moguća životno ugrožavajuća reakcija preosetljivosti imunskog sistema (anafilaktički šok);
- sindrom neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona;
- zadržavanje tečnosti;
- smanjena koncentracija natrijuma u krvi (hiponatremija);
- stanje konfuzije;
- konvulzije;
- oboljenje mozga (encefalopatija);
- peckanje (parestezija);
- promene čula ukusa;
- poremećaji vida;
- konjunktivitis;
- oticanje oka;
- atrijska fibrilacija;
- srčani zastoj;
- srčani udar (infarkt miokarda);
- zapaljenje srčane ovojnice (perikarditis);
- začepljenje krvnih sudova zbog stvaranja ugrušaka (tromboembolija);
- visok krvni pritisak (hipertenzija);
- nizak krvni pritisak (hipotenzija);
- akutno zapaljenje creva sa krvarenjem (hemoragijski enterokolitis);
- akutno zapaljenje gušterače (akutni pankreatitis);
- nakupljanje tečnosti u trbušnoj šupljini (ascites);
- ulceracije sluzokože;
- gastrointestinalna krvarenja;
- aktivacija virusnog hepatitisa;
- abnormalno uvećanje jetre (hepatomegalija);
- žutica;
- teška alergijska reakcija na koži (*Stevens-Johnson-ov* sindrom);
- teška neželjena reakcija povezana sa progresivnom pojavom plikova i posledičnim odvajanjem kože (toksična epidermalna nekroliza);
- akutno zapaljenje kože (multiformni eritem);
- suburotelijalno krvarenje;
- otok zida mokraćne bešike;
- zapaljenje mokraćne bešike sa izmenom tkiva i otvrdnjavanjem bešike (intersticijalno zapaljenje sa fibrozom i sklerozom mokraćne bešike);
- bubrežna slabost (insuficijencija);
- povećane vrednosti kreatinina u krvi;
- odumiranje ćelija bubrežnog tubula usled nedostatka kiseonika (tubularna nekroza);
- glavobolja;
- bol;
- insuficijencija više organa;
- zapaljenje vena;
- povećana koncentracija mokraćne kiseline u krvi (hiperurikemija usled sindroma lize tumora).

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka):

- rak određene vrste belih krvnih zrnaca (limfom);
- rak vezivnog tkiva (sarkom);
- napredovanje osnovnih malignih bolesti;
- rak bubrežnih ćelija;
- rak prelaznog epitela bubrežne karlice;
- rak štitaste žlezde;
- karcinogena dejstva na potomstvo;
- značajno smanjenje broja određenih belih krvnih zrnaca (limfopenija);
- smanjenje broja određene vrste belih krvnih zrnaca periferne krvi (granulocitopenija);
- intoksikacija vodom;
- promene u koncentraciji šećera u krvi (povećanje ili smanjenje);
- poremećaj čula ukusa (disgeuzija);
- slabljenje čula ukusa (hipogeuzija);
- poremećaji mozga uzrokovani oboljenjem jetre (hepatična encefalopatija);
- akutna glavobolja, poremećen vid, epileptični napadi i (najčešće) kvalitativna promena svesti (sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije);
- oštećenje kičmene moždine (mijelopatija);
- senzorni poremećaj (dizestezija);
- generalno smanjenje osetljivosti kože na dodir i pritisak (hipoestezija);
- drhtavica (tremor);
- izmenjeno čulo mirisa (parosmija)
- oštećenje nervnog tkiva (neurotoksičnost);
- pojačano stvaranje suza;
- zujanje u ušima (tinitus);
- kardiogeni šok;
- nakupljanje tečnosti u ovojnici koja okružuje srce (perikardijalni izliv/kardijalna tamponada);
- krvarenje iz tkiva srčanog mišića (miokardijalno krvarenje);
- slabost levog srca;
- usporen rad srca (bradikardija);
- poremećaji rada srca (kardijalne aritmije);
- smanjenje ejakcione frakcije;
- produženi QT interval na elektrokardiogramu;
- začepljenje plućne arterije (plućna embolija);
- začepljenje vene (venska tromboza);
- oboljenje krvnih sudova (vaskulitis);
- značajno narušavanje dopremanja krvi (periferna ishemija);
- akutni respiratorni sindrom;
- hronično oboljenje pluća (hronična intersticijalna plućna fibroza);
- nakupljanje tečnosti u plućima (plućni edem);
- visok krvni pritisak u plućnoj cirkulaciji (plućna hipertenzija);
- suženje disajnih puteva (bronhospazam);
- otežano disanje (dispnea);
- nedostatak kiseonika (hipoksija);
- kašalj;
- kijanje;
- nedefinisani funkcionalni poremećaji pluća;
- zamućenost nosa (nazalna kongestija);
- nelagodnost u nosu;
- bol u grlu (orofaringealni bol);
- curenje iz nosa (rinoreja);
- začepljenje plućnih vena (plućna venookluzivna bolest);
- određene forme zapaljenja pluća (obliterativni bronhilitis, pneumonija u organizaciji);

- zapaljenje vazdušnih kesa u plućima uzrokovano alergijom (alergijski alveolitis);
- abnormalno nakupljanje tečnosti u prostoru između pluća i grudnog koša (pleuralni izliv);
- bol u stomaku;
- zapaljenje parotidne žlezde;
- zapaljenje dela debelog creva (kolitis);
- zapaljenje tankog creva (enteritis);
- zapaljenje slepog creva (apendicitis);
- zapaljenje jetre (hepatitis, uključujući holestatski i citolitički hepatitis);
- zastoj žuči u žučnim putevima (holestaza);
- toksični efekti na epitelijalne ćelije jetre, koji mogu da dovedu do insuficijencije jetre;
- oštećenje delova kože izloženih terapiji zračenjem;
- opekotine izazvane zračenjem;
- svrab (uključujući i svrab usled zapaljenja);
- crvenilo kože;
- osip uzrokovan hemioterapijom (toksični kožni osip);
- kožne reakcije na šakama i stopalima (sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije);
- koprivnjača;
- plikovi;
- crvenilo kože;
- oticanje lica;
- pojačano znojenje (hiperhidroza);
- otvrdnjavanje i odebljavanje kože ili mukoznih membrana (sklerodermija);
- grčevi mišića;
- bol u mišićima (mialgija);
- bol u zglobovima (artralgija);
- razgradnja mišića (rabdomioliza);
- poremećaji na nivou bubrežnih tubula;
- oboljenje bubrega (toksična nefropatija);
- zapaljenje mokraćne cevi sa krvarenjem (hemoragijski uretritis);
- zapaljenje mokraćne bešike (ulcerativni cistitis);
- kontraktura mokraćne bešike;
- oboljenje nedostatka hormona koje se karakteriše ekstremno obimnim izlučivanjem urina (nefrogeni dijabetes insipidus);
- atipične epitelne ćelije mokraćne bešike;
- povećane vrednosti uree u krvi;
- prevremeni porođaj;
- neplodnost;
- insuficijencija jajnika;
- osećaj neprijatnosti tokom ovulacije;
- produženi intervali između ciklusa (oligomenoreja);
- smanjenje veličine testisa (atrofija testisa);
- smanjene vrednosti estrogena u krvi;
- povećane vrednosti gonadotropina u krvi;
- intrauterina smrt ploda;
- nakaznosti ploda;
- zaostajanje u rastu ploda;
- karcinogeni efekti na novorođenčad (fetalna toksičnost) (uključujući mijelosupresiju/gastroenteritis);
- reakcije na mestu primene injekcije/infuzije (tromboza, nekroza, zapaljenje, bol, oticanje, eritem);
- nakupljanje tečnosti u organizmu (edem);
- bolest slična gripu;
- nestabilnost opšteg fizičkog stanja;
- produženo zarastanje rana;
- povećane vrednosti laktat-dehidrogenaze u krvi;

- povećane vrednosti proteina u krvi koji ukazuje na zapaljenjski proces (C-reaktivni protein).

¹ uključujući druge bakterijske, gljivične, virusne, protozoalne i parazitske reaktivacije latentnih infekcija; uključujući virusni hepatitis, tuberkulozu, JC virus sa progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (uključujući smrtni ishod), *Pneumocystis jiroveci*, herpes zoster, *Strongyloides*, sepsu i septički šok (uključujući smrtni ishod).

² uključujući smrtni ishod

³ uključujući akutnu mijeloidnu leukemiju i akutnu promijelocitnu leukemiju

⁴ tokom terapije velikim dozama: veoma često

⁵ trajno

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Endoxan

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Endoxan posle isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju nakon „Važi do: ”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Sa mikrobiološkog stanovišta rekonstituisani rastvor se mora odmah iskoristiti. Ukoliko se ne upotrebi odmah, rok upotrebe i uslovi čuvanja u toku korišćenja su odgovornost korisnika i ne bi smeli da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C (u frižideru).

Tokom transporta ili skladištenja leka Endoxan, prašak za rastvor za injekciju, temperatura može uticati na topljenje aktivne supstance, ciklofosfamida.

Bočica sa istopljenom supstancom može se razlikovati vizuelno od onih koji sadrže netaknutu aktivnu supstancu: istopljeni ciklofosfamid je bistra ili žućkasta tečnost. Ne koristite bočice sa istopljenim sadržajem.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Endoxan

Aktivna supstanca je: ciklofosfamid, monohidrat.

Jedna bočica sadrži 500 mg ciklofosfamida (u obliku 534,5 mg ciklofosfamid, monohidrata).

Jedna bočica sadrži 1 g ciklofosfamida (u obliku 1069,0 mg ciklofosfamid, monohidrata).

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

Kako izgleda lek Endoxan i sadržaj pakovanja

Beo kristalan prašak za rastvor za injekciju.

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna staklena bočica (tip I ili tip III) sa sivim brombutil gumenim čepom, prstenom od aluminijuma i PP poklopcem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa 500 mg praška za rastvor za injekciju i Uputstvo za lek.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa 1 g praška za rastvor za injekciju i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

DIACELL D.O.O. BEOGRAD,
Ilije Garašanina 23, Beograd

Proizvođač:

BAXTER ONCOLOGY GMBH,
Kantstrasse 2, Halle/Westfalen, Nemačka

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Jun, 2017.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju, 1 x 500 mg: 515-01-00313-17-001 od 05.06.2017.

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju, 1 x 1 g: 515-01-00310-17-001 od 05.06.2017.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Endoxan je hemioterapeutik indikovano za upotrebu u kombinaciji sa drugim antineoplastičnim lekovima u terapiji sledećih tipova karcinoma:

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju:

- Indukcija remisije i terapija održavanja akutne limfoblastne leukemije
- Indukcija remisije *Hodgkin*-ove bolesti
- *Non-Hodgkin*-ovi limfomi (kao monoterapija u zavisnosti od histopatološkog tipa i stadijuma bolesti)
- Hronična limfocitna leukemija (engl. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL) nakon neuspeha standardne terapije (hlorambucil/prednizon)
- Indukcija remisije plazmocitoma (ili u kombinaciji sa prednizonom)
- Adjuvantna terapija karcinoma dojke nakon resekcije tumora ili mastektomije
- Palijativna terapija uznapredovalog karcinoma dojke

- Uznappedovali karcinom ovarijuma
- Mikrocelularni karcinom pluća
- *Ewing*-ov sarkom
- Neuroblastom
- Rabdomiosarkom kod dece
- Osteosarkom

Upotreba u stanjima koja prethode alogenoj transplantaciji koštane srži:

- Izrazita aplastična anemija kao monoterapija ili u kombinaciji sa antitrombocitnim globulinom
- Akutna mijeloidna i akutna limfoblastna leukemija u kombinaciji sa zračenjem ili busulfanom
- Hronična mijeloidna leukemija u kombinaciji sa zračenjem ili busulfanom

Napomene za stanja koja prethode alogenoj transplantaciji koštane srži:

Indikacija za transplantaciju koštane srži uz prethodnu terapiju ciklofosfamidom zavisi od niza faktora i mora se sprovoditi na individualnoj osnovi. Značajni faktori su faza bolesti, prognoza (rizične grupe), priroda i uspeh prethodne terapije osnovne bolesti, uzrast pacijenta, opšte stanje kao i dostupnost odgovarajućeg donora koštane srži.

Terapija „autoimunske bolesti“: teškog, progresivnog oblika lupusnog nefritisa i *Wegener*-ove granulomatoze.

Za terapiju lupusnog nefritisa i *Wegener*-ove granulomatoze, Endoxan treba da primenjuju lekari specijalisti koji imaju iskustvo u primeni ovog leka.

Upozorenje:

Ako se tokom terapije lekom Endoxan pojavi cistitis sa mikro- ili makrohaturijom, lečenje lekom Endoxan treba prekinuti sve dok se stanje ne normalizuje.

Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje mora da se prilagodi svakom pacijentu pojedinačno. Osim ako se drugačije ne propiše, preporučuje se sledeće doziranje za odrasle i decu:

Indukcija remisije i terapija održavanja akutne limfoblastne leukemije (ALL):

Ciklofosfamid primenjen kod dece i odraslih je u zavisnosti od različitih rizičnih grupa u kontekstu različitih složenih poli-hemioterapija.

Uobičajeno doziranje za indukciju remisije i konsolidacijske terapije kod odraslih je 650 mg/m² telesne površine ciklofosfamida primenjenog intravenski kombinovan sa citarabinom i merkaptopurinom (Protokol multicentričnog kliničkog ispitivanja za terapiju ALL kod odraslih pacijenata sprovedenog u Nemačkoj u periodu od 1978-1983 u intervalima). Za preporuke za specifična doziranja i buduće detalje konsultujte stručnu literaturu.

Hronična limfocitna leukemija:

600 mg/m² telesne površine ciklofosfamida primenjeno intravenski jednom dnevno 6 dana u kombinaciji sa vinkristinom i prednizonom ili 400 mg/m² telesne površine ciklofosfamida primenjenog intravenski jednom dnevno od 1. do 5. dana, a u kombinaciji sa vinkristinom i prednizonom, terapija se ponavlja svake 3 nedelje.

Hodgkin-ova bolest:

650 mg/m² telesne površine ciklofosfamida primenjenog intravenski jednom dnevno 1. i 8. dana u kombinaciji sa vinkristinom, prokarbazinom i prednizonom („COPP protokol“).

Non-Hodgkin-ovi limfomi:

Za terapiju *non-Hodgkin*-ovih limfoma (NHL) ciklofosfamid može da se primenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji sa ostalim antineoplastičnim agensima, u zavisnosti od histopatološkog tipa i stadijuma bolesti.

Dolenavedeno se odnosi na jednu standardnu terapiju, svaka za NHL niskog odnosno intermedijarnog/visokog maligniteta.

NHL početnog stadijuma maligniteta: 600-900 mg/m² telesne površine ciklofosfamida primenjenog intravenski na dan 1. kao monoterapija ili u kombinaciji sa kortikosteroidima, ponovljeno svakih 3 do 4 nedelje.

NHL za intermedijarni ili visoki stepen maligniteta: 750 mg/m² telesne površine ciklofosfamida primenjenog intravenski na dan 1. u kombinaciji sa doksorubicinom, vinkristinom i prednizonom („CHOP protokol”), ponovljeno svake 3 do 4 nedelje.

Plazmocitom:

1000 mg/m² telesne površine ciklofosfamida primenjenog intravenski na dan 1. u kombinaciji sa prednizonom, ponovljeno svake 3 nedelje.

Kao primer polihemioterapije koja se pokazala efektivnom u terapiji plazmocitoma, sledeće se odnosi na ono što je poznato kao „VBMCP protokol”:

400 mg/m² telesne površine ciklofosfamida primenjenog intravenski na dan 1. u kombinaciji sa melfalanom, karmustinom, vinkristinom i prednizonom, ponovljeno svakih 5 nedelja.

Karcinom dojke:

Ciklofosfamid primenjen kao adjuvantna i palijativna terapija kod karcinoma dojke kombinovana sa drugim citostaticima. Prikazana su dva protokola koja su pokazala efektivnost terapije:

„CMF protokol“: 600 mg/m² telesne površine ciklofosfamida primenjenog intravenski na dan 1. i 8. dana u kombinaciji sa metotreksatom i 5-fluorouracilom, ponovljeno svakih 3 do 4 nedelje.

„CAF protokol“: 500 mg/m² telesne površine ciklofosfamida primenjenog intravenski na dan 1. u kombinaciji sa doksorubicinom i 5-fluorouracilom, ponovljeno svakih 3 do 4 nedelje.

Uznappedovali karcinom ovarijuma:

750 mg/m² telesne površine ciklofosfamida primenjenog intravenski na dan 1. u kombinaciji sa cisplatinom, ponovljeno svakih 3 nedelje.

500-600 mg/m² telesne površine ciklofosfamida primenjenog intravenski jednom dnevno na dan 1. u kombinaciji sa karboplatinom, ponovljeno svake 4 nedelje.

Mikrocelularni karcinom pluća:

Ciklofosfamid se koristi u kombinaciji sa ostalim antineoplasticisma. Kao primer efektivne hemioterapije je prikazan tzv. „CAV protokol”:

1000 mg/m² telesne površine ciklofosfamida primenjenog intravenski jednom dnevno na dan 1. u kombinaciji sa doksorubicinom i vinkristinom, ponovljeno svake 3 nedelje.

Ewing-ov sarkom:

Kao primer efektivne hemioterapije u lečenju *Ewing*-ovog sarkoma je prikazan „VACA protokol” koju je napravila Intergrupa:

500 mg/m² telesne površine ciklofosfamida primenjenog intravenski jednom nedeljno u kombinaciji sa vinkristinom, doksorubicinom i aktinomycinom D. Za sve detalje konsultovati stručnu literaturu.

Osteosarkom:

Ciklofosfamid se koristi kao deo hemioterapije za neoadjuvantnu (preoperativno) i adjuvantnu (postoperativno) terapiju u kontekstu kompleksne polihemioterapije. Kao primer navodi se protokol Multicentrične osteosarkom studije (MIOS) za adjuvantnu terapiju 600 mg/m² telesne površine ciklofosfamida primenjenog intravenski jednom dnevno 2 dana svake 2., 13., 26., 39. i 42. nedelje u kombinaciji sa bleomicinom, aktinomycinom D, doksorubicinom, cisplatinom i metotreksatom. Za sve detalje konsultovati stručnu literaturu.

Neuroblastom:

U zavisnosti od stepena oboljenja kao i uzrasta pacijenta postoje varijante hemioterapijskih protokola. Kao primer kombinovane terapije u lečenju uznapredovalog neuroblastoma navodi se „OPEC protokol“: 600 mg/m² telesne površine ciklofosfamida primenjenog intravenski jednom dnevno u kombinaciji sa vinkristinom, cisplatinom i tenipozidom, ponovljeno svake 3 nedelje. Za sve detalje konsultovati stručnu literaturu.

Rabdomiosarkom kod dece:

U zavisnosti od stadijuma i histopatološkog tipa oboljenja, ciklofosfamid se upotrebljava kao varijanta polihemioterapijskih protokola. Uobičajeno doziranje kod pacijenata sa stadijumom III (postoperativni makroskopski rezidualni tumor) i IV (udaljene metastaze) je 10 mg/kg telesne mase ciklofosfamida primenjenog intravenski 3 dana uzastopno, ponovljeno u intervalima i u kombinaciji sa vinkristinom i aktinomycinom D („VAC protokol” u okviru Intergrupe Rabdomiosarkom studija-II). Za sve detalje konsultovati stručnu literaturu.

Stanja koja prethode alogenoj transplantaciji koštane srži kod akutne mijeloidne i akutne limfoblastne leukemije: 60 mg/kg telesne mase intravenski datog ciklofosfamida 2 dana uzastopno u kombinaciji sa zračenjem celog tela ili busulfanom.

Izbor odgovarajućeg leka koji će se kombinovati sa ciklofosfamidom zahteva posebnu stručnost jer dobijeni rezultati terapija sa različitim kombinacijama datih lekova mogu značajno da variraju u zavisnosti od vrste glavnog oboljenja i stadijuma bolesti.

Stanja koja prethode alogenoj transplantaciji koštane srži kod hroniče mijeloidne leukemije:

60 mg/kg telesne mase intravenski datog ciklofosfamida 2 dana uzastopno u kombinaciji sa zračenjem celog tela ili busulfanom.

U slučaju hronične mijeloidne leukemije i moguće kombinacije lečenja uz ciklofosfamid dovode do sličnih terapijskih rezultata.

Stanja koja prethode alogenoj transplantaciji koštane srži kod teške aplastične anemije:

Navedene instrukcije za doziranje primenjuju se na pripremu bez zračenja celog tela, koje se obično ne sprovodi kod teške aplastične anemije:

50 mg/kg telesne mase intravenski datog ciklofosfamida 4 dana uzastopno kao monoterapija ili u kombinaciji sa antitimocitnim globulinom.

U prisustvu anemije *Fanconi*, dnevna doza treba da bude smanjena sa 50 na 35 mg/kg telesne mase intravenski datog ciklofosfamida tokom 4 uzastopna dana.

Teški progresivni oblik lupusnog nefritisa i Wegener-ova granulomatoza

Doziranje u slučaju i.v. primene: u početku 500 - 1000 mg/m² telesne površine i.v.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Teško oštećenje funkcije jetre može biti povezano sa smanjenom aktivacijom ciklofosfamida. Ovo može izmeniti efektivnost terapije lekom Endoxan i treba da se razmotri prilikom odabira doze i interpretacije odgovora u zavisnosti od odabrane doze. U slučaju oštećenja funkcije jetre, uobičajena preporuka je smanjenje doze od 25% u slučaju da je vrednost bilirubina u serumu između 3,1 i 5 mg/100 mL.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, naročito kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, smanjeno izlučivanje putem bubrega može dovesti do povećanja koncentracija ciklofosfamida i njegovih metabolita u plazmi. To može dovesti do povećanja toksičnosti i treba da se uzme u obzir prilikom određivanja doze kod takvih pacijenata. U slučaju prisustva oštećenja funkcije bubrega, preporučuje se smanjenje doze od 50% za glomerularnu filtraciju ispod 10 mL/min.

Ciklofosamid i njegovi metaboliti mogu da se uklone dijalizom, iako može biti razlike u klirensu u zavisnosti od sistema dijalize koji se koriste. Kod pacijenata koji zahtevaju dijalizu, vreme između primene leka Endoxan i dijalize treba da se uskladi (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Preporuke za smanjenje doze kod pacijenata sa mijelosupresijom

Broj leukocita (mikrolitar)	Broj trombocita (mikrolitar)	Doza
>4000	>100000	100% predložene doze
4000 - 2500	100000 - 50000	50% predložene doze
<2500	<50000	Odlaganje do normalizacije ili individualne odluke

Starije osobe

Kod starijih pacijenata, Endoxan treba primenjivati sa posebnom pažnjom zbog učestalijeg slabljenja funkcije jetre, bubrega, srca ili drugih organa, pratećih bolesti ili terapije drugim lekovima. Zbog toga je potrebno dodatno praćenje toksičnosti i prilagođavanje doze ukoliko je neophodno.

Način primene

Primena leka Endoxan treba da bude pod nadzorom lekara sa iskustvom u onkologiji/reumatologiji.

Doziranje i trajanje terapije i intervali između terapija su zasnovani na indikaciji i korišćenom režimu kombinovane terapije i zavise od pacijentovog opšteg zdravstvenog stanja i funkcionalnosti organa, kao i od laboratorijskih parametara (naročito krvne slike).

Kada se upotrebljava u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekovima sa sličnom toksičnošću, može biti neophodno da se smanji doza ili produže intervali između terapijskih ciklusa.

Primena supstanci koje stimulišu hematopoezu (faktori stimulacije kolonija i supstance koje stimulišu eritropoezu) može se razmotriti kako bi se smanjio rizik od mijelosupresivnih komplikacija i/ili olakšala primena potrebnih doza.

Pre započinjanja terapije mora se isključiti i/ili uspešno sanirati bilo kakva opstrukcija mokraćnih puteva, zapaljenje bešike, infekcija ili elektrolitni disbalans (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Tokom ili neposredno posle primene leka Endoxan, pacijenti treba da primaju infuziju adekvatnih količina tečnosti da bi se indukovanom diurezom smanjio rizik od toksičnosti urinarnog trakta. Stoga, lek treba primenjivati ujutru (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Pacijenti ne treba da jedu grejpfrut ili piju sok od grejpfruta tokom terapije, jer to može smanjiti efikasnost ciklofosfamida.

Redovno treba proveravati i pratiti krvnu sliku i sedimente u urinu i pratiti tokom terapije sa lekom Endoxan (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Veoma je važno je da se obezbedi da se antiemetici (lekovi protiv povraćanja) daju u prikladno vreme i da se uredno održava oralna higijena.

Endoxan se primenjuje intravenski kao bolus injekcija ili kratkotrajna infuzija. Infuzija je poželjniji oblik intravenske primene.

Da bi se smanjio rizik od neželjenih reakcija koje su zavisne od brzine primene (npr. oticanje lica, glavobolja, nazalna kongestija, osećaj paljenja temena glave), Endoxan treba veoma sporo davati injekcijom ili infuzijom.

Trajanje infuzije takođe treba da bude prilagođeno volumenu i vrsti tečnosti namenjene za infuziju. Trajanje infuzije može biti između 30 minuta i 2 sata.

Za parenteralnu primenu putem bolus injekcije, Endoxan treba rekonstituisati sa fiziološkim rastvorom (0.9% natrijum-hlorid). Endoxan rekonstituisan u vodi je hipotoničan i ne sme se direktno ubrizgati.

Za primenu putem infuzije, Endoxan se rekonstituiše sterilnom vodom ili fiziološkim rastvorom i dodaje u preporučeni rastvor za infuziju.

Pre primene, proveriti da li ima vidljivih čestica ili promene u boji leka, uvek kada rastvor i pakovanje to omogućavaju. Pre intravenske primene, prašak mora da bude u potpunosti rastvoren.

Uputstvo za pripremu i upotrebu rastvora

Za pripremu 2% izotoničnog rastvora suvoj supstanci se dodaje odgovarajuća količina fiziološkog rastvora:

Endoxan bočica	100 mg	200 mg	500 mg	1 g
Rastvarač	5 mL	10 mL	25 mL	50 mL

Prašak se dobro rastvara ako se bočica snažno promućka posle dodavanja rastvarača. Ukoliko se ne rastvori u potpunosti, treba sačekati nekoliko minuta.

Za kratkotrajnu intravensku infuziju, lek Endoxan treba razblažiti sa Ringerovim rastvorom, fiziološkim ili rastvorom glukoze do zapremine od 500 mL.

Kontraindikacije

Endoxan je kontraindikovan kod pacijenata sa:

- poznatom preosetljivošću na ciklofosfamid, njegove metabolite ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci;
- teškim oštećenjem funkcije koštane srži (mijelosupresija, posebno pacijenti koji su prethodno lečeni hemioterapijom i/ili radioterapijom);
- zapaljenje mokraćne bešike (cistitis);
- opstrukcijom protoka urina;
- aktivnom infekcijom.

Za primenu tokom trudnoće i laktacije, videti odeljak Plodnost, trudnoća i dojenje.

Opšte kontraindikacije za izvođenje alogene transplantacije koštane srži, kao što je gornja uzrasna granica od 50 do 60 godina, kontaminacija koštane srži sa metastazom malignih (epitelnih) tumora, kao i nedostatak identiteta HLA sistema namenjenog donora u slučajevima hronične mijeloidne leukemije moraju biti pažljivo procenjene pre početka terapije sa lekom Endoxan.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Faktori rizika za toksičnost ciklofosfamida i njegove kasne sekvele koje su opisane ovde i u drugim odeljcima mogu predstavljati kontraindikacije, ako se lek Endoxan ne koristi u terapiji životno ugrožavajućih stanja. U takvim situacijama treba individualno proceniti rizik u odnosu na očekivanu korist.

Kao i sve citostatike, kao opšte pravilo, Endoxan treba koristiti sa oprezom kod slabih i starijih pacijenata, kao i kod pacijenata koji su prethodno primili terapiju zračenja. Pacijenti sa oslabljenim imunitetom, šećernom bolešću, hroničnim oboljenjem jetre ili bubrega i već postojećim srčanim oboljenjem takođe se moraju pažljivo pratiti. Kod pacijenata sa dijabetesom, metabolizam glukoze treba pažljivo pratiti tokom terapije ciklofosfamidom.

Oprez je potreban prilikom lečenja pacijenata sa akutnom porfirijom zbog porfirogenog dejstva ciklofosfamida.

UPOZORENJA

Mijelosupresija, imunosupresija, infekcije

- Lečenje ciklofosfamidom može izazvati mijelosupresiju i značajnu supresiju imunološkog odgovora.
- Mijelosupresija indukovana ciklofosfamidom može dovesti do pojave leukopenije, neutropenije, trombocitopenije (povezane sa povećanim rizikom od krvarenja) i anemije.
- Teška imunosupresija dovodi do ozbiljnih, ponekad fatalnih infekcija. Takođe su prijavljeni sepsa i septički šok. Infekcije prijavljene kod primene ciklofosfamida uključuju pneumoniju, kao i druge bakterijske, gljivične, virusne, protozoalne i parazitarne infekcije.
- Latentne infekcije se mogu ponovo aktivirati. Prijavljeni su slučajevi reaktivacije raznih bakterijskih, gljivičnih, virusnih, protozoalnih i parazitskih infekcija.
- Infekcije se moraju adekvatno lečiti.
- Antimikrobna profilaksa može biti indikovana u određenim slučajevima neutropenije od strane nadležnog lekara.
- U slučaju neutropenijske groznice moraju se primeniti antibiotici i/ili antimikotici.
- U principu, sa povećanjem doze ciklofosfamida, broj krvnih ćelija u perifernoj krvi i broj trombocita mogu se smanjiti mnogo brže, a vreme oporavka se može produžiti.
- Najmanji broj leukocita i trombocita (nadir) obično nastaje u prvoj i drugoj nedelji terapije. Koštana srž se oporavlja relativno brzo, a koncentracija krvnih ćelija u perifernoj krvi se normalizuje, po pravilu nakon približno 20 dana.
- Tešku mijelosupresiju treba očekivati naročito kod pacijenata koji su prethodno i/ili istovremeno dobijali hemioterapiju i/ili terapiju zračenjem.
- Detaljno praćenje hematoloških parametara je potrebno za sve pacijente tokom terapije.
 - Broj leukocita mora se redovno proveriti pre svake doze i redovno tokom terapije (u intervalima od 5 do 7 dana na početku lečenja i svaka 2 dana ukoliko njihov broj padne ispod 3000 ćelija/mikrolitru (ćelije/mm³). Za dugotrajno lečenje, praćenje je dovoljno u intervalima od oko 14 dana.
 - Broj trombocita i vrednost hemoglobina treba održavati pre svake doze i u adekvatnim intervalima nakon doziranja.

Urinarni trakt i bubrežna toksičnost

- Prilikom terapije ciklofosfamidom, prijavljeni su slučajevi hemoragijskog cistitisa, pijelitisa, ureteritisa i hematurije. Ulceracije mokraćne bešike/nekroze, fibroze/kontrakture i sekundarni maligniteti se mogu razviti.
- Urotoksičnost može biti razlog za prekid terapije.
- Cistektomija može biti neophodna zbog pojave fibroze, krvarenja i sekundarnih tumora.
- Prijavljeni su slučajevi urotoksičnosti sa smrtnim ishodom.
- Urotoksičnost se može javiti pri kratkotrajnoj i dugotrajnoj primeni ciklofosfamida. Hemoragijski cistitis je prijavljen nakon primene pojedinačne doze.
- Prethodna ili istovremena primena zračne terapije ili primena busulfana može da poveća rizik za nastanak hemoragijskog cistitisa izazvanog ciklofosfamidom.
- U početku cistitis je nebakterijski. Kasnije, može uslediti sekundarna bakterijska kolonizacija.
- Pre početka primene treba isključiti ili korigovati bilo koju opstrukciju urinarnog trakta (videti odeljak Kontraindikacije).
- U sedimentu urina treba redovno kontrolisati prisustvo eritrocita i ostalih znakova uro/nefrotoksičnosti.
- Adekvatna terapija mesnom i/ili jakim hidratacijom za forsiranu diurezu može značajno smanjiti učestalost ili težinu toksičnog uticaja na mokraćnu bešiku. Važno je da se pacijentu obezbedi pražnjenje bešike u redovnim intervalima.

- Hematurija se sanira nekoliko dana nakon prestanka primene terapije ciklofosfamidom, ali može i da se zadrži i nakon toga. Ukoliko se tokom terapije razvije cistitis sa mikro ili makrohaturijom, terapiju treba prekinuti dok se stanje ne normalizuje.
- Ciklofosfamid je takođe povezan sa nefrotoksičnošću, uključujući i bubrežnu tubularnu nekrozu.
- Hiponatremija udružena sa povećanjem ukupne količine telesne tečnosti, akutnom intoksikacijom vodom i sindromom sličnim sindromu neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona (engl. *syndrome of inappropriate ADH secretion*, SIADH) prijavljeni su pri primeni ciklofosfamida. Prijavljeni su i smrtni ishodi.

Kardiotoksičnost: primena kod pacijenata sa srčanom bolešću

- Miokarditis i mioperikarditis, koji mogu biti praćeni perikardijalnim izlivom i kardijalnom tamponadom prijavljeni su pri primeni ciklofosfamida i mogu dovesti do teške, ponekad fatalne kongestivne srčane insuficijencije.
- Histopatološki nalaz je pokazao primarno hemoragijski miokarditis. Sekundarno se uz hemoragijski miokarditis i nekrozu miokarda pojavio hemoperikard.
- Akutna kardiotoksičnost je prijavljena pri primeni pojedinačne doze ciklofosfamida manje od 20 mg/kg.
- Pri primeni ciklofosfamida mogu se javiti supraventrikularne aritmije (uključujući atrijalnu fibrilaciju i flater), kao i ventrikularne aritmije (uključujući izrazito produženje QT intervala povezano sa ventrikularnom tahiaritmijom) i prijavljene su kod pacijenata koji ili jesu ili nisu imali druge znakove kardiotoksičnosti.
- Rizik od pojave kardiotoksičnosti može biti povećan pri primeni velikih doza ciklofosfamida, kod pacijenata starije životne dobi i kod pacijenata koji su prethodno zraćeni u području srca i/ili istovremeno ili prethodno lećeni drugim kardiotoksićnim lekovima (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).
- Poseban oprez pri primeni ciklofosfamida je potreban kod pacijenata sa faktorima rizika za kardiotoksičnost i kod pacijenata sa već postojećim srćanim oboljenjem.

Pulmonalna toksičnost

- Pneumonitis i pulmonalna fibroza su se javljale tokom i nakon terapije ciklofosfamidom. Takođe su prijavljene pulmonalna venookluzivna bolest i drugi oblici pulmonalne toksičnosti. Pulmonalna toksičnost koja je vodila do respiratorne insuficijencije je takođe bila prijavljena.
- Ućestalost plućne toksičnosti povezane sa primenom ciklofosfamida je niska, ali je prognoza kod tih pacijenata loša.
- Kasni poćetak pneumonitisa (više od 6 meseci nakon poćetka terapije ciklofosfamidom) može da bude povezan sa izrazito visokim mortalitetom. Pneumonitis se može razviti i nekoliko godina nakon terapije ciklofosfamidom.
- Akutna pulmonalna toksičnost je prijavljena nakon pojedinaćne doze ciklofosfamida.

Sekundarni malignitet

- Kao i kod svih citotoksićnih terapija, primena ciklofosfamida podrazumeva rizik pojave sekundarnih tumora i njihovih prekursora, kao krajnje posledice.
- Postoji povećani rizik od karcinoma urinarnog trakta i mijelodisplastićnih promena, koje u nekim slućajevima vode do akutne leukemije. Drugi maligni tumori koji su prijavljeni nakon primene ciklofosfamida ili protokola koji ukljućuje ciklofosfamid ukljućuju limfom, karcinom štitaste žlezde i sarkome.
- U nekim slućajevima sekundarni malignitet može da se razvije nakon više godina od prestanka terapije ciklofosfamidom. Malignitet je takođe prijavljen i nakon izloženosti uterusu.
- Rizik od pojave karcinoma mokraćne bešike može se znatno smanjiti prevencijom hemoragijskog cistitisa.

Venookluzivna bolest jetre

- Venookluzivna bolest jetre (engl. *veno-occlusive liver disease*, VOD) je prijavljena kod pacijenata koji su primali ciklofosfamid.

- Citoreduktivna terapija u pripremi za transplantaciju koštane srži se sastoji od ciklofosfamida u kombinaciji sa zračenjem celog tela, busulfanom ili drugim lekovima (videti odeljak Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija) pokazala se kao glavni faktor rizika od razvoja VOD.
- Nakon citoreduktivne terapije, klinički sindrom se obično razvija 1 do 2 nedelje nakon transplantacije i odlikuje se naglim porastom telesne mase, bolnom hepatomegalijom, ascitesom i hiperbilirubinemijom/žuticom.
- Međutim, VOD je takođe prijavljen kod pacijenata koji su duži vremenski period lečeni malim dozama imunosupresiva i ciklofosfamida.
- Kao komplikacija VOD-a mogu se razviti hepatorenalni sindrom i insuficijencija više organa. Postoje izveštaji o VOD-u povezanom sa lečenjem ciklofosfamidom sa smrtnim ishodom.
- Faktori rizika za razvoj VOD-a kod pacijenata lečenih sa velikim dozama citoreduktivne terapije su:
 - postojeći poremećaji funkcije jetre,
 - prethodna terapija zračenjem abdomena i
 - nizak broj bodova procene sposobnosti.

Genotoksičnost

- Ciklofosfamid je genotoksičan i mutagen, kako na somatske tako i na muške i ženske germinativne ćelije.
- Zbog toga, žene ne treba da zatrudne, a muškarci ne treba da ostvaruju potomstvo tokom terapije sa ciklofosfamidom.
- Dodatno muškarci ne treba da ostvaruju potomstvo 6 meseci nakon završetka terapije.
- Podaci ispitivanja na životinjama pokazuju da izlaganje jajnih ćelija tokom folikularnog razvoja može da dovede do smanjenja stope implantacije i održavanja trudnoće, a povećan je rizik za malformacije ploda. Ovaj efekat treba razmotriti posle prekida terapije ciklofosfamidom i ako se nakon završetka terapije ciklofosfamidom planira veštačka oplodnja ili trudnoća.
- Tačna dužina folikularnog razvoja kod ljudi nije poznata, ali može biti duža od 12 meseci.
- Seksualno aktivne žene i muškarci treba da koriste efektivne metode kontracepcije tokom terapije (videti odeljak Plodnost, trudnoća i dojenje).

Dejstva na plodnost

- Ciklofosfamid remeti oogenezu i spermatogenezu. To može izazvati sterilitet kod oba pola.
- Razvoj steriliteta izgleda da zavisi od doze ciklofosfamida, trajanja terapije, kao i funkcije gonada za vreme terapije.
- Sterilnost indukovana ciklofosfamidom može biti ireverzibilna kod nekih pacijenata.

Žene

- U značajnom procentu kod žena koje su lečene ciklofosfamidom razvija se amenoreja, prolazna ili trajna i povezana je sa smanjenom sekrecijom estrogena i povećanom sekrecijom gonadotropina.
- Posebno kod žena starije životne dobi, amenoreja može biti trajna.
- Može se javiti čak i oligomenoreja povezana sa terapijom ciklofosfamidom.
- Ženska deca lečena ciklofosfamidom tokom prepuberteta mogu da razviju sekundarne polne karakteristike normalno i imaju redovni menstrualni ciklus.
- Devojke koje su primile terapiju ciklofosfamidom tokom prepubertetske dobi, kasnije su mogle da zatrudne.
- Povećan rizik za razvoj prevremene menopauze (prestanak menstruacija pre uzrasta od 40 godina) uočen je kod žena lečenih ciklofosfamidom kod kojih postoji funkcija jajnika nakon završetka lečenja.

Muškarci

- Muškarci koji su lečeni ciklofosfamidom, savetovani su da mogu da se konsultuju o zamrzavanju sperme pre početka terapije.
- Muškarci lečeni ciklofosfamidom mogu da razviju oligospermiju ili azospermiju koja se obično povezuje sa povećanim vrednostima gonadotropina uz normalno lučenje testosterona.
- Seksualne funkcije i libido su generalno nepromenjeni kod ovih pacijenata.

- Kod dečaka koji su primili terapiju ciklofosfamidom, sekundarne seksualne karakteristike mogu se razviti normalno tokom prepuberteta, ali može biti prisutna oligospermija ili azospermija.
- Može se javiti određeni stepen atrofije testisa.
- Azoospermija indukovana ciklofosfamidom može biti reverzibilna kod nekih pacijenata iako se reverzibilnost ne mora javiti i nekoliko godina nakon prestanka terapije.
- Muškarci sa privremenim, ciklofosfamid uzrokovanim, sterilitetom kasnije mogu začeti dete.

Anafilaktičke reakcije, unakrsna-osetljivost sa drugim alkilirajućim agensima

Prijavljene su anafilaktičke reakcije uključujući i one sa smrtnim ishodom, a povezane sa primenom ciklofosfamida. Javljala se i unakrsna osetljivost sa drugim alkilirajućim agensima.

Poremećaj zarastanja rana

Primena ciklofosfamida može uticati na normalno zarastanje rana.

MERE OPREZA

Alopecija

- Prijavljena je alopecija i može se povećati sa povećanjem doze.
- Alopecija može napredovati do ćelavosti.
- Kosa može ponovo da poraste nakon prestanka terapije ili čak tokom kontinuirane terapije, ali se može razlikovati u strukturi ili boji.

Mučnina i povraćanje

- Primena ciklofosfamida može izazvati mučninu i povraćanje.
- Treba razmotriti važeće smernice o upotrebi antiemetika za prevenciju i ublažavanje mučnine i povraćanja.
- Konzumiranje alkohola može da poveća povraćanje i mučninu uzrokovanu ciklofosfamidom.

Stomatitis

- Primena ciklofosfamida može prouzrokovati stomatitis (oralni mukozitis).
- Treba razmotriti važeće smernice o merama za sprečavanje i ublažavanje stomatitisa.

Paravenska primena

- Citostatsko dejstvo ciklofosfamida se javlja nakon njegovog aktiviranja, koje se odvija uglavnom u jetri. Zbog toga je rizik od povrede tkiva pri slučajnoj paravenskoj primeni nizak.
- U slučaju slučajne paravenske primene ciklofosfamida, infuziju treba odmah prekinuti, a ekstravaskularni rastvor ciklofosfamida treba aspirirati putem kanile sa mesta primene i mogu se preduzeti i druge potrebne mere.

Primena kod pacijenata nakon adrenaletomije

Kod pacijenata sa adrenalnom insuficijencijom, može biti potrebno povećanje supstitucione doze kortikosteroida, kada su izloženi stresu zbog toksičnosti uzrokovanom ciklofosfamidom ili drugim citostaticima.

Doza ciklofosfamida mora biti smanjena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (videti odeljak Doziranje i način primene).

Primena ciklofosfamida pre transplantacije koštane srži mora se sprovoditi samo u hematološko-onkološkim ustanovama koje imaju odgovarajuće stručnjake i opremu za obavljanje alogene transplantacije koštane srži.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Planirana istovremena ili sekvencijalna primena drugih lekova ili terapija, koji mogu povećati verovatnoću ili težinu toksičnih dejstava (s obzirom na farmakodinamske ili farmakokinetičke interakcije) zahteva pažljivu individualnu procenu odnosa očekivane koristi i rizika. Pacijenti koji primaju takve kombinacije moraju se pažljivo pratiti na pojavu znakova toksičnosti radi pravovremene intervencije. Pacijente koji se leče ciklofosfamidom i lekovima koji smanjuju njegovu aktivnost treba pratiti zbog potencijalnog smanjenja terapijske efikasnosti i potrebe za prilagođavanjem doze. Uopšteno, kod pacijenata treba pratiti

povećanje/smanjenje terapijske efikasnosti i/ili povećanje učestalosti i težine neželjenih reakcija lekova koji stupaju u interakciju. Može biti potrebno prilagođavanje doze.

Interakcije sa negativnim dejstvom na farmakokinetička svojstva ciklofosfamida i njegovih metabolita

Smanjena aktivacija ciklofosfamida može smanjiti efikasnost terapije ciklofosfamidom. Supstance koje smanjuju aktivaciju ciklofosfamida i stoga smanjuju efikasnost terapije ciklofosfamidom uključuju:

- aprepitant;
- bupropion;
- busulfan: dodatno, pored toga što smanjuje aktivaciju ciklofosfamida, prijavljeno je i smanjenje klirensa ciklofosfamida i produžetak poluvremena eliminacije kod pacijenata koji primaju velike doze ciklofosfamida manje od 24 sata nakon primene velikih doza busulfana;
- hloramfenikol;
- ciprofloksacin: pored smanjene aktivacije ciklofosfamida (kada se koristi tokom pripreme za transplantaciju koštane srži), dodatno je prijavljen relaps osnovne bolesti kada se ciprofloksacin koristi pre terapije ciklofosfamidom;
- flukonazol;
- itrakonazol;
- prasugrel;
- sulfonamidi;
- tiotepa: značajna inhibicija bioaktivacije ciklofosfamida tiotepom kod hemioterapije velikim dozama prijavljena je kada je tiotepa primenjivana jedan sat pre ciklofosfamida.

Povišena koncentracija citotoksičnih metabolita što posledično dovodi do povećanja učestalosti i težine neželjenih reakcija može nastati prilikom primene sledećih lekova:

- alopurinol;
- hloralhidrat;
- cimetidin;
- disulfiram;
- gliceraldehid;
- Induktori humanih hepatičnih i ekstrahepatičnih mikrozomalnih enzima (npr. citohrom P450 enzimi) mogu povećati koncentraciju citotoksičnih metabolita: potencijal indukcije hepatičnih i ekstrahepatičnih mikrozomalnih enzima se mora uzeti u obzir u slučajevima prethodne ili istovremene primene lekova za koje se zna da indukuju povećanu aktivnost tih enzima kao što su rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, kantarion i kortikosteroidi;
- inhibitori proteaze: istovremena primena inhibitora proteaze može povećati koncentraciju citotoksičnih metabolita. Utvrđeno je da su režimi koji uključuju korišćenje inhibitora proteaze povezani sa većom incidencom infekcija i pojavom neutropenije kod pacijenata koji su primali ciklofosamid, doksorubicin i etopozid (CDE) nego kod onih koji su primali terapiju baziranu na nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NNRTI).

Ondansetron

Prijavljene su farmakokinetičke interakcije između ondansetrona i velikih doza ciklofosfamida, a kao rezultat nastaje smanjenje PIK-a ciklofosfamida.

Farmakodinamske interakcije i interakcije nepoznatog mehanizma koje utiču na primenu ciklofosfamida

Kombinovana ili sekvencijalna pimenena ciklofosfamida i drugih lekova sa sličnom toksičnošću može izazvati kombinovanje (pojačanje) toksičnih dejstava.

- Povećana hematotoksičnost i/ili imunosupresija mogu nastati kada se ciklofosamid kombinuje sa, na primer:
 - ACE inhibitorima: ACE inhibitori mogu da izazovu leukopeniju;
 - natalizumabom;
 - paklitakselom: povećana hematotoksičnost je prijavljena kada se ciklofosamid primeni nakon infuzije paklitaksela;
 - tiazidnim diureticima;

- zidovudinom.
- Povećana kardiotsičnost može biti posledica istovremene primene ciklofosfamida sa, npr. sledećim lekovima:
 - antraciklinima;
 - citarabinom;
 - pentostatinom;
 - radioterapijom srčane regije;
 - trastuzumabom.
- Povećana pulmonalna toksičnost može biti posledica kombinovane primene ciklofosfamida sa, na primer:
 - amjodaronom;
 - G-CSF, GM-CSF (engl. *granulocyte colony-stimulating factor*/faktor stimulacije kolonije granulocita, engl. *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*/faktor stimulacije granulocitne makrofagne kolonije): izveštaji sugerišu na veći rizik od pulmonalne toksičnosti kod pacijenata lečenih citotoksičnom hemioterapijom koja uključuje ciklofosfamid i G-CSF ili GM-CSF.
- Povećana nefrotoksičnost može nastati kao posledica kombinovanja ciklofosfamida i na primer:
 - amfotericina B;
 - indometacina: akutna intoksikacija vodom je prijavljena kod istovremene primene indometacina.
- Povećanje ostalih toksičnosti:
 - azatioprin: povećan rizik od hepatotoksičnosti (nekroza jetre);
 - busulfan: prijavljena je povećana incidenca venookluzivne bolesti jetre i mukozitisa;
 - inhibitori proteaze: povećana incidenca mukozitisa;
 - alopurinol i hidrohloriazid: pojačano mijelosupresivno dejstvo.

Ostale interakcije

- Alkohol

Smanjena antitumorska aktivnost je primećena kod životinja sa tumorom koje su istovremeno dobijale etanol (alkohol) i male doze ciklofosfamida oralno. Kod nekih pacijenata, alkohol može pojačati ciklofosfamidom indukovanu mučninu i povraćanje.

- Etanercept

Kod pacijenata sa *Wegener*-ovom granulomatozom, dodavanje etanercepta standardnoj terapiji sa ciklofosfamidom bilo je povezano sa većom incidencom nekutanih solidnih maligniteta.

- Metronidazol

Akutna encefalopatija je prijavljena kod pacijenata na terapiji ciklofosfamidom i metronidazolom. Uzročna povezanost je nejasna. Sprovedena ispitivanja na životinjama pokazala su da je kombinacija ciklofosfamida sa metronidazolom povećavala toksičnost ciklofosfamida.

- Tamoksifen

Istovremena primena tamoksifena i hemioterapije može da poveća rizik za tromboembolijske komplikacije.

Interakcije koje utiču na farmakokinetiku i/ili dejstva drugih lekova

- Bupropion

Metabolizam ciklofosfamida može preko CYP2B6 da inhibira metabolizam bupropiona. Aktivacija bupropiona može biti smanjena, imajući za posledicu smanjenje efikasnosti.

- Kumarini

Prijavljeno je i povećanje (povećanje rizika od krvarenja) i smanjenje (smanjeno antikoagulantno dejstvo) dejstva varfarina kod pacijenata koji su primali istovremeno varfarin i ciklofosfamid.

- Ciklosporin

Niže koncentracije ciklosporina u serumu su zabeležene kod pacijenata koji primaju kombinaciju ciklofosfamida i ciklosporina nego kod pacijenata koji primaju samo ciklosporin. Ova interakcija može imati za posledicu povećanje incidence reakcije organizma na graft (engl. *graft versus host disease*, GVHD).

- Depolarizujući mišićni relaksansi

Primena ciklofosfamida izaziva značajnu i trajnu inhibiciju aktivnosti holinesteraze. Ovo može produžiti neuromišićni blok proizveden sukcinilholinom. Produžena apnea može se javiti prilikom istovremene primene sa depolarizujućim mišićnim relaksansima (npr. sukcinilholin). Ako je pacijent bio lečen sa ciklofosfamidom unutar 10 dana pre planirane primene opšte anestezije, treba upozoriti anesteziologa.

- Digoksin, beta-acetildigoksin

Prijavljeno je da citotoksična terapija narušava intestinalnu resorpciju tableta digoksina i beta-acetildigoksina, imajući za posledicu smanjenje njihove terapijske efikasnosti.

- Vakcine

Može se očekivati da imunosupresivna dejstva ciklofosfamida smanje odgovor na vakcinaciju. Primena živih vakcina može dovesti do infekcije povezane sa vakcinom.

- Sulfonilurea

Ako je istovremena primena, može se povećati dejstvo sulfoniluree kojim se smanjuje koncentracija glukoze u krvi.

- Verapamil

Prijavljeno je da citotoksična terapija narušava intestinalnu resorpciju oralno primenjenog verapamila, što može smanjiti terapijsko dejstvo verapamila.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Terapija ciklofosfamidom može imati genotoksično dejstvo na žene. Zbog toga, ciklofosfamid ne treba koristiti tokom trudnoće.

U slučaju vitalne indikacije tokom prvog trimestra trudnoće medicinski savet oko potencijalne štetnosti za fetus i abortusa je apsolutno neophodna.

Nakon prvog trimestra trudnoće, ako se terapija ne može prekinuti a pacijentkinja želi da nastavi trudnoću, hemioterapiju treba nastaviti uz pružanje informacije pacijentkinji o mogućem, ali malom riziku za abnormalnost fetusa.

Žene ne treba da zatrudne tokom i 6 meseci nakon terapije ciklofosfamidom. Ako to ipak žele, neophodna je konsultacija sa genetičarem.

Dojenje

Kako se ciklofosfamid izlučuje u majčino mleko, dojenje nije dozvoljeno tokom terapije ovim lekom.

Plodnost

Muškarci i žene u reproduktivnom periodu treba da preuzmu odgovarajuće mere kontracepcije u toku terapije i nakon najmanje 6 meseci.

Za informacije o mutagenosti i uticaju na plodnost, videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Zbog mogućih neželjenih dejstava, kao što su: mučnina i povraćanje, sa posledičnim problemima u insuficijenciji cirkulacije, lekar treba da odluči pojedinačno za svakog pacijenta lečenog lekom Endoxan, da li je u stanju da upravlja vozilima i da rukuje mašinama.

Ovo se posebno odnosi na primenu sa alkoholom.

Neželjena dejstva

Sledeće neželjene reakcije su zasnovane na podacima nakon stavljanja leka u promet. One su navedene u tabeli prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i prema učestalosti.

Učestalost neželjenih dejstava je definisana prema sledećoj konvenciji:

Veoma česta: ($\geq 1/10$)	Česta: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Povremena: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retka: ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
Veoma retka: ($< 1/10000$)	
Nepoznata: nepoznata (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka)	

Neželjene reakcije na lek		
Klasa sistema organa	Neželjena dejstva	Učestalost
Infekcije i infestacije	Infekcije ¹ Pneumonije ² Sepsa ¹ Septični šok	Česta Povremena Povremena Veoma retka
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Sekundarni tumori ⁴ Akutna leukemija ³ Mijelodisplastični sindrom Karcinom mokraćne bešike Karcinom uretera Sindrom lize tumora Limfomi Progresija osnovnih malignih bolesti Sarkomi Karcinom bubrežnih ćelija Karcinom prelaznog epitela bubrežne karlice Karcinom štitaste žlezde Karcinogena dejstva na potomstvo	Retka Retka Retka Retka Retka Veoma retka Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Mijelosupresija Leukocitopenija Neutropenija Trombocitopenija Agranulocitoza Anemija	Veoma česta Veoma česta Veoma česta Veoma česta Veoma česta Veoma česta

	Pancitopenija Smanjene vrednosti hemoglobina Febrilna neutropenija Neutropenijska groznica Diseminovana intravaskularna koagulacija Hemolitički uremijski sindrom Granulocitopenija Limfopenija	Veoma česta Veoma česta Česta Česta Veoma retka Veoma retka Nepoznata Nepoznata
Poremećaji imunskog sistema	Imunosupresija Reakcije preosetljivosti Anafilaktički šok Anafilaktička/anafilaktoidna reakcija ²	Veoma česta Povremena Veoma retka Veoma retka
Endokrini poremećaji	Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH) Intoksikacija vodom	Veoma retka Nepoznata
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija Dehidracija Hiponatremija Retencija tečnosti Promene koncentracija šećera u krvi (povećanje ili smanjenje)	Česta Retka Veoma retka Veoma retka Nepoznata
Psihijatrijski poremećaji	Stanje konfuzije	Veoma retka
Poremećaji nervnog sistema	Periferna neuropatija Polineuropatija Neuralgija Vrtoglavica Konvulzije Encefalopatija Parestezija Promene čula ukusa Neurotoksičnost Disgeuzija Hipogeuzija Hepatična encefalopatija Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije Mijelopatija Dizestezija Hipoestezija Tremor Parosmija	Povremena Povremena Povremena Retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Poremećaji oka	Zamućen vid Poremećaji vida Konjunktivitis Edem oka Pojačana lakrimacija	Retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Nepoznata
Poremećaji uha i labirinta	Gluvoća Tinitus	Povremena Nepoznata

Gastrointestinalni poremećaji	Stomatitis Dijareja Povraćanje Konstipacija Mučnina Hemoragijski enterokolitis Akutni pankreatitis Ascites Ulceracije sluzokože Gastrointestinalna krvarenja Abdominalni bol Zapaljenje parotidne žlezde Kolitis Enteritis Apendicitis	Česta Česta Česta Česta Česta Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Hepatobilijarni poremećaji	Poremećaj funkcije jetre Venookluzivna bolest jetre ⁴ Povećanje vrednosti bilirubina u krvi Povećanje vrednosti enzima jetre (AST, ALT, gama GT, alkalna fosfataza) Aktivacija virusnog hepatitisa Hepatomegalija Žutica Hepatitis Holestatski hepatitis Citolitički hepatitis Holestaza Hepatična encefalopatija Hepatotoksičnost sa insuficijencijom jetre	Česta Retka Retka Retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija Egzantem Dermatitis Obezbojenje dlanova, noktiju i tabana <i>Stevens Johnson</i> -ov sindrom Toksična epidermalna nekroliza Multiformni eritem Povrede kože zračenjem Opekotine izazvane zračenjem Pruritus (uključujući i zapaljenjski svrab) Crvenilo kože Toksični osip Sindrom palmarno-plantarne eritrodizezije Urtikarija Plikovi Crvenilo kože Oticanje lica Hiperhidroza	Veoma česta Retka Retka Retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Rabdomioliza Sklerodermija Grčevi mišića Mialgija Artralgija	Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Cistitis Mikrohematurija Hemoragijski cistitis (uključujući izolovane slučajeve sa smrtnim ishodom) Makrohematurija Suburotelijalno krvarenje Edem zida mokraćne bešike Intersticijalno zapaljenje sa fibrozom i sklerozom mokraćne bešike Bubrežna insuficijencija Povećane vrednosti kreatinina u krvi Tubularna nekroza Poremećaji na nivou bubrežnih tubula Toksična nefropatija Hemoragijski ureteritis Ulcerativni cistitis Kontraktura mokraćne bešike Nefrogeni dijabetes insipidus Atipične epitelne ćelije mokraćne bešike Povećane vrednosti uree u krvi	Veoma česta Veoma česta Česta Česta Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja	Prevremeni porođaj	Nepoznata
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Poremećaj spermatogeneze Poremećaj ovulacije Amenoreja ⁵ Azoospermija ⁵ Oligospermija ⁵ Neplodnost Insuficijencija jajnika Osećaji neprijatnosti tokom ovulacije Oligomenoreja Atrofija testisa Smanjene vrednosti estrogena u krvi Povećane vrednosti gonadotropina u krvi	Česta Povremena Retka Retka Retka Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji	Intrauterina smrt fetusa Fetalna malformacija Retardacija rasta fetusa Fetalna toksičnost (uključujući mijelosupresiju/gastroenteritis)	Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Groznica Jeza Astenija Zamor Osećaj slabosti Zapaljenje sluzokože Bol u grudima Glavobolja Bol Insuficijencija više organa Flebitis Reakcije na mestu primene injekcije/infuzije (tromboza, nekroza, zapaljenje, bol, oticanje, eritem)	Veoma česta Česta Česta Česta Česta Česta Retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Nepoznata

	Edem Bolest slična gripu Nestabilnost opšteg fizičkog stanja Produženo zarastanje rana	Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Ispitivanja	Hiperurikemija usled sindroma lize tumora Povećane vrednosti laktat-dehidrogenaze u krvi Povećane vrednosti C-reaktivnog proteina	Veoma retka Nepoznata Nepoznata

¹ uključujući reaktivaciju drugih latentnih bakterijskih, gljivičnih, virusnih, protozoalnih i parazitskih infekcija; uključujući virusni hepatitis, tuberkulozu, JC virus sa progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (uključujući smrtni ishod), *Pneumocystis jiroveci*, herpes zoster, *Strongyloides*, sepsu i septički šok (uključujući smrtni ishod).

² uključujući smrtni ishod

³ uključujući akutnu mijeloidnu leukemiju i akutnu promijelocitnu leukemiju

⁴ tokom terapije velikim dozama: veoma često

⁵ trajno

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

- Ozbiljne posledice predoziranja obuhvataju manifestaciju dozno zavisnih toksičnih dejstava kao što su mijelosupresija, urotoksičnost, kardiotoksičnost (uključujući i srčanu insuficijenciju), venookluzivnu bolest jetre i stomatitis (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).
- Pacijente koji su primili prekomernu dozu treba pažljivo pratiti zbog razvoja toksičnosti, a posebno hematotoksičnosti.
- Nije poznat specifični antidot za ciklofosamid.
- Ciklofosamid i njegovi metaboliti se mogu ukloniti dijalizom. Prema tome, ubrzana hemodijaliza je indikovana uvek kada dođe do pokušaja samoubistva ili slučajnog predoziranja.
- U slučaju predoziranja, treba prvo prekinuti primenu leka Endoxan i primeniti suportivnu terapiju, uključujući odgovarajuću terapiju za prateće infekcije, mijelosupresiju ili druge vrste toksičnosti koje se mogu pojaviti, u skladu sa najnovijim smernicama.
- Profilaksa cistitisa intravenskom primenom mesne može pomoći u sprečavanju i ublažavanju urotoksičnih dejstava prilikom predoziranja ciklofosamidom (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). Mesnu treba odmah primeniti posle primene prevelike doze leka Endoxan. Da biste sprečili hemoragijski cistitis, mesna se može upotrebiti u roku od 24 do 48 sati (videti Uputstvo za lek).

Napomena:

U slučaju primene pravilno rekonstituisanog rastvora ciklofosfamida paravenski, obično ne postoji opasnost za nekrozu tkiva jer se ona može očekivati tek posle bioaktivacije, koja se uglavnom događa u jetri. Međutim, u slučaju da se ipak javi ekstravazacija, infuziju treba odmah prekinuti, ukloniti ekstravaskularni rastvor kanilom sa mesta primene, isprati tkivo fiziološkim rastvorom i imobilisati ekstremitet.

Lista pomoćnih supstanci

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

Inkompatibilnost

Rastvori koji sadrže benzilalkohol mogu da smanje stabilnost ciklofosfamida.

Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 3 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Sa mikrobiološkog stanovišta rekonstituisani rastvor se mora odmah iskoristiti. Ukoliko se ne upotrebi odmah, rok upotrebe i uslovi čuvanja u toku korišćenja su odgovornost korisnika i ne bi smeli da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C (u frižideru).

Tokom transporta ili skladištenja leka Endoxan, prašak za rastvor za injekciju, temperatura može uticati na topljenje aktivne supstance, ciklofosfamida.

Bočica sa istopljenom supstancom može se razlikovati vizuelno od onih koji sadrže netaknutu aktivnu supstancu: istopljeni ciklofosfamid je bistra ili žućkasta tečnost. Ne koristite bočice sa istopljenim sadržajem.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak Rok upotrebe.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna staklena bočica (tip I ili tip III) sa sivim brombutil gumenim čepom, prstenom od aluminijuma i PP poklopcem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa 500 mg praška za rastvor za injekciju i Uputstvo za lek.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa 1 g praška za rastvor za injekciju i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Kada se pripremaju rastvori leka Endoxan moraju se uvek poštovati pravila bezbednosti koja se odnose na rukovanje citotoksičnim lekovima.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.