

UPUTSTVO ZA LEK

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

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

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 je takođe poznato kao „hemioterapija“.

Lek Endoxan se često koristi u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje raka ili zračenjem. Vaš lekar će primeniti ovaj lek kod sledećih oboljenja:

- za uvođenje terapije (indukcija remisije) i pojačavanje početnog efekta lečenja kod malignog oboljenja određenih belih krvnih ćelija (akutna limfocitna leukemija);
- za indukciju remisije kod malignog tumora limfnog sistema (*Hodgkin*-ova bolest);
- kod malignog oboljenja limfnog sistema (*non-Hodgkin*-ov limfom);
- kod malignog oboljenja određenih belih krvnih ćelija (hronična limfocitna leukemija) posle neuspešne standardne terapije;
- za indukciju remisije kod malignog oboljenja određenih ćelija koje proizvode antitela u koštanoj srži (plazmocitom);
- kao adjuvantna terapija raka dojke posle odstranjivanja tumora odnosno dojke (mastektomija);
- za ublažujuću (paliјativnu) terapiju uznapredovalog raka dojke;
- kod uznapredovalog raka jajnika (ovariјalni karcinom);
- kod mikrocelularnog raka pluća;
- kod posebnog oblika raka kostiju (*Ewing*-ov sarkom);
- kod posebnog kanceroznog oboljenja nervnog sistema (neuroblastom);
- kod tumora skeletnog mišića u dečijem uzrastu (rabdomyosarkom);
- kod specijalnog tumora kostiju (osteosarkom).

Takođe, primena leka Endoxan indikovana je u stanjima koja predhode alogenoј transplantaciji koštane srži), kod:

- teške malokrvnosti (aplastična anemija);
- malignih oboljenja određenih belih krvnih zrnaca (akutna mijeloidna i akutna limfoblastna leukemija) u svim stadiјumima bolesti;
- hronična mijeloidna leukemija u svim stadiјumima bolesti;

Takođe, koristi se kod teških autoimunskih bolesti: teški, uznapredovali oblici lupusnog nefritisa i *Wegener* granulomatoze.

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). Znaci alergijske reakcije su, između ostalog: kratak dah, tegobe sa disanjem, osip na koži, svrab ili otoci lica ili usana.
- ukoliko imate teško oštećenje funkcije koštane srži (posebno ako ste prethodno lečeni citotoksičnim lekovima i/ili radioterapiјom),
- 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 dojenja 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.

Pre početka terapije moraju se isključiti ili otkloniti opstrukcije protoka unutar odvodnih mokraćnih kanala, upale mokraćne bešike kao i infekcije i poremećaji elektrolita.

Ako se uz terapiju lekom Endoxan javi upala mokraćne bešike (cistitis) sa ili bez vidljive krvi u urinu (mikro i makrohematurija), terapiju bi trebalo prekinuti do normalizacije.

- Lek Endoxan može da ima dejstva na Vašu krv i imunski sistem.
- U Vašoj koštanoj srži se proizvode krvne ćelije. Postoje tri različita tipa krvnih ćelija:
 - crvena krvna zrnca koja su zadužena za transport kiseonika u Vašem telu;
 - bela krvna zrnca koja se bore protiv infekcije i konačno
 - trombociti koji igraju ulogu kod zgrušavanja krvi.

Posle primene leka Endoxan broj sva tri tipa krvnih ćelija opada. Zbog toga ste možda umorni i raste sklonost ka infekcijama. Ovo neželjeno dejstvo leka Endoxan se ne može izbeći.

Broj Vaših krvnih zrnaca dostiže oko 5 do 10 dana posle započinjanja primene leka Endoxan najniži nivo i ostaje još nekoliko dana po završetku lečenja tako nizak. Kod većine ljudi se broj krvnih ćelija normalizuje u roku od 21 do 28 dana po završetku lečenja. Ako ste pre početka lečenja imali jaku hemioterapiju, onda može da potraje duže dok se vrednosti ne normalizuju.

- Ako je broj Vaših krvnih zrnaca nizak, može da se poveća rizik od infekcije. Zbog toga izbegavajte kontakt sa ljudima koji kašlju, prehladjeni su ili imaju druge infekcije. Vaš lekar će Vam dati odgovarajući lek ako utvrdi da imate infekciju ili postoji rizik od infekcije.
- Vaš lekar će pre i za vreme lečenja lekom Endoxan proveriti da li je broj Vaših crvenih i belih krvnih zrnaca kao i trombocita dovoljan. Eventualno će smanjiti dozu leka Endoxan ili sledeću primenu odložiti.
- Lek Endoxan može da uspori zarastanje rana. Održavajte ranu suvom i čistom, i vodite računa da zarasta normalno.
- Obratite pažnju na zdrave desni, jer može da dođe do čvorića i upala. Obratite se Vašem lekaru ako imate pitanja u vezi sa tim.

- Lek Endoxan može da ošteti unutrašnju površinu Vaše bešike i to može da dovede do krvi u urinu. Vaš lekar će to znati i eventualno Vam propisati lek sa aktivnom supstancom mesna, koji će da zaštiti Vašu bešiku.

Mesnu možete da primite ili kao injekciju, ili kao dodatak uz infuziju sa lekom Endoxan, ili u obliku tableta. Kod primene mesne obratite pažnju na informacije o primeni. Kod većine ljudi koji dobijaju lek Endoxan u kombinaciji sa mesnom, nema tegoba sa bešikom. Vaš lekar će proveriti urin pomoću test trake ili mikroskopa, da li postoji krv. Odmah obavestite lekara ako utvrdite da imate krv u urinu.

- Lekovi za karcinom i zračenje mogu da povećaju rizik od nastanka dodatnih kancerogenih oboljenja; mogu da se jave nekoliko godina po završetku lečenja. Lek Endoxan posebno povećava rizik od nastanka karcinoma bešike.
- Lek Endoxan može da ošteti Vaše srce ili srčani ritam. Rizik raste ako dobijate velike doze ciklofosfamida, ako se zračite ili dobijate hemioterapiju, ili ako ste stariji. Vaš lekar će nadzirati Vaše srce za vreme terapije.
- Lek Endoxan može da izazove upalu ili ožiljke na plućima. Ovo može da se javi i 6 meseci posle lečenja. Odmah obavestite lekara, ako imate teškoće sa disanjem.
- Lek Endoxan može da ispolji životno ugrožavajuće dejstvo na vašu jetru. Obavestite odmah lekara ako imate jedan od sledećih simptoma: iznenadno povećanje težine, bolove u jetri ili žuticu.
- Može da se javi pojačano ili potpuno opadanje kose. Kosa u normalnom slučaju izraste ponovo, moguće sa drugačijom strukturom ili bojom.
- Lek Endoxan može da izazove mučninu i/ili povraćanje. Ovo može da traje do 24 sata posle primene leka. Eventualno bi bio neophodan lek protiv mučnine i/ili povraćanja. Obratite se Vašem lekaru ako imate dodatna pitanja.
- Lek Endoxan može uticati na plodnost, dovodeći do oštećenja ćelija i izazvati mutacije u ćelijama. 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
- Lek Endoxan može izazvati anafilaktičke reakcije uključujući i one sa smrtnim ishodom, a povezane sa primenom ciklofosfamida. Javljala se i unakrsna osetljivost sa drugim alkilirajućim agensima.

Starija populacija

Lek Endoxan trebalo bi primenjivati uz oprez kod slabijih i starijih pacijenata kao i kod pacijenata koji su primili pre toga terapiju zračenjem.

Drugi lekovi i lek 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, itrakonazol (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, pentostatin, 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 (lek za prevenciju odbacivanja organa posle transplantacije);
- bupropion (lek za odvikavanje od pušenja);
- busulfan (lek protiv kancera);
- kumarini kao npr. varfarin (lek za razređivanje krvi);
- ciklosporin (smanjuje aktivnost imunskog sistema);
- digoksin, β-acetildigoksin (lek za lečenje srčanih oboljenja);
- etanercept (za lečenje reumatoidnog artritisa);
- hidrohloriazid (za lečenje visokog krvnog pritiska);
- vakcine;
- metrodanizol (za lečenje bakterijskih ili protozoalnih infekcija);
- lekovi miorelaksantnog dejstva, uključujući sukcinilholin (koriste se za opuštanje mišića tokom medicinskih postupaka);
- tamoksifen (za lečenje raka dojke);
- sulfonilurea (ako se koristi istovremeno sa ciklofosfamidom, koncentracije šećera u krvi se mogu smanjiti);
- verapamil (za lečenje visokog krvnog pritiska, angine pectoris 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.

Lečenje ciklofosfamidom kod muškaraca može da ima genotoksična dejstva. Muškarci za vreme lečenja i do 6 meseci posle lečenja ne bi trebalo da rade na začecu i treba eventualno da posete genetsko savetovanište.

Muškarcima koji se leče ciklofosfamidom preporučuje se da se posavetuju pre početka terapije radi čuvanja sperme.

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

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Neka neželjena dejstva od lečenja lekom Endoxan mogu da imaju uticaja na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Vaš lekar će odlučiti da li ste u stanju da to obavljate bez rizika. Ovo se odnosi u većoj meri 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 ove svrhe pogodne su vene na rukama, vena na šaci ili velika vena ispod 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.

Potrebno je obratiti pažnju na unos dovoljnih količina tečnosti za vreme i posle lečenja, a takođe i na redovno pražnjenje bešike. 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 leka Endoxan odmah se javite lekaru ili hitnoj službi najbliže bolnice. Možda će Vam trebati hitna medicinska pomoć.

Simptomi predoziranja lekom Endoxan 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.

Lek Endoxan je lek koji može da ubija ćelije raka, ali napada i zdrave ćelije. Iz tog razloga može da se javi niz neželjenih reakcija. Vaš lekar će Vam propisati lek Endoxan samo ako je uveren da je Vaše kancerogeno oboljenje veći rizik od mogućih neželjenih dejstava. Vaš lekar će Vas redovno kontrolisati da bi lečio eventualna neželjena dejstva, koliko je to moguće.

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

- Alergijske reakcije čiji znaci mogu biti skraćeno 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.
- Snižen broj belih krvnih 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 telesna 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 inervišu nerv (neuralgija);
- reakcije preosetljivosti;
- gluvoća;
- bolost 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 mokraćnih kanala;
- 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 semenoj tečnosti (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);
- 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;
- ventrikularna fibrilacija;
- atrijalna fibrilacija;
- srčani zastoj;
- srčani udar (infarkt miokarda);
- zapaljenje srčane maramice (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);
- moguće životno ugrožavajuća reakcija preosetljivosti – anafilaktička/anafilaktoidna reakcija, anafilaktički šok.

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);
- promene u mozgu uzrokovane oboljenjem jetre (hepatička encefalopatija);
- smanjenje određenih belih krvnih zrnaca (granulocitopenija);
- smanjene vrednosti hemoglobina;
- intoksikacija vodom;
- promene u koncentraciji šećera u krvi (povećanje ili smanjenje);
- poremećaj čula ukusa (disgeuzija);
- slabljenje čula ukusa (hipogeuzija);
- 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 ejekcione 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 bronhiolitis, pneumonija u organizaciji);
- zapaljenje vazdušnih kesica 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;
- 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;
- malformacija ploda;
- zaostajanje u rastu ploda;
- toksični uticaj na plod (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 smrtne ishode), *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/infuziju, 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.

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 500 mg:

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

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 1 g:

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/infuziju.

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 500 mg:

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/infuziju i Uputstvo za lek.

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 1 g:

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 1 g praška za rastvor za injekciju/infuziju 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

Novembar, 2022.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 500 mg: 515-01-04780-21-001 od 21.11.2022.

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 1 g: 515-01-04778-21-001 od 21.11.2022.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

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

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju:

- 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
- Uznapredovali 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:

Indikaciji za upotrebu leka Endoxan kod transplantacije koštane srži prethodi sprovođenje terapije koja je u zavisnosti od niza faktora i mora se sprovesti na individualnoj osnovi. Značajni faktori su faza bolesti, prognoza (rizične grupe), priroda i uspeh prethodne terapije osnovne bolesti, starost pacijenta, opšte stanje kao i dostupnost odgovarajućeg donora koštane srži.

Terapija „autoimunske bolesti“: teške, progresivne forme lupusnog nefritisa, *Wegener*-ova granulomatoza. Za terapiju lupusnog nefritisa i *Wegener*-ove granulomatoza, lek 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 je kod odraslih 650 mg/m² telesne površine (BSA) ciklofosfamida primenjenog intravenski u kombinaciji 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 BSA ciklofosfamida primenjenog intravenski jednom dnevno 6 dana u kombinaciji sa vinkristinom i prednizonom ili 400 mg/m² BSA 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 BSA 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 srednjeg/visokog maligniteta.

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

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

Plazmocitom:

1000 mg/m² BSA ciklofosfamida intravenski primenjenog 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 BSA ciklofosfamida intravenski primenjenog 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 efikasnost terapije:

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

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

Uznapredovali karcinom ovarijuma:

750 mg/m² BSA ciklofosfamida primenjenog intravenski na dan 1. u kombinaciji sa cisplatinom, ponovljeno svake 3 nedelje.

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

Mikrocelularni karcinom pluća:

Ciklofosfamid se upotrebljava sa ostalim citostatskim lekovima. Kao primer efikasne hemioterapije je prikazan „CAV protokol“:

1000 mg/m² BSA intravenski ciklofosfamid jednom dnevno 1 dan u kombinaciji sa doksorubicinom i vinkristinom, ponovljeno svake 3 nedelje.

Ewing-ov sarkom:

Kao primer efikasne hemioterapije u lečenju *Ewing*-ovog sarkoma je prikazan „VACA protokol“ koju je napravila Intergrup:

500 mg/m² BSA intravenski ciklofosfamid 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 BSA ciklofosfamid primenjen 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 starosti pacijenta postoje varijante hemioterapijskih protokola. Kao primer kombinovane terapije u lečenju uznapređovalog neuroblastoma navodi se „OPEC protokol“: 600 mg/m² BSA 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.

Napomena:

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 hronične mijeloidne leukemije:

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

Napomena:

U slučaju hronične mijeloidne leukemije, obe 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.

Prisustvo anemije *Fanconi* tretira se redukovanom dozom od 50 na 35 mg/kg telesne mase intravenski datog ciklofosfamida tokom 4 uzastopna dana.

Teški progresivni oblik lupus nefritisa, *Wegener*-ova granulomatoza

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

Pacijenti sa oštećenjem funkcije 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 oštećenjem funkcije 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.

Ciklofosfamid 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” u Sažetku karakteristika 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

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata, lek 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 sličnim nivoom toksičnosti, 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” u Sažetku karakteristika leka).

Tokom ili neposredno posle primene leka Endoxan, pacijenti bi trebalo da primaju infuziju adekvatnih količina tečnosti da bi se indukovanom diurezom smanjio rizik od urotoksičnosti. Stoga, lek treba primenjivati ujutru (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka” u Sažetku karakteristika 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” u Sažetku karakteristika leka).

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

Lek 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), lek 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, lek Endoxan treba rekonstituisati sa fiziološkim rastvorom (0,9% natrijum-hlorid). Lek Endoxan rekonstituisan u vodi je hipotoničan i ne sme se direktno ubrizgati.

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

Pre upotrebe, 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 ostaviti bočicu da stoji nekoliko minuta.

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

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/infuziju, 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

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 500 mg:

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/infuziju i Uputstvo za lek.

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 1 g:

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 1 g praška za rastvor za injekciju/infuziju 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.