

# Кратка характеристика на продукта

август 2001

**Ендоксан®**  
прах за инжекционен разтвор

## 1. Търговско име на лекарствения продукт

Endoxan®  
Ендоксан®

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗОВАНИЕТО

Приложение към  
Класификация на лекарствата № 11-5128/11-5129/  
Класификация на лекарствата № 11-5130/05.04.02

618/05.03.02

## 2. Качествен и количествен състав

1 флакон за инжекция Ендоксан® от 200 mg съдържа:  
213,8 mg cyclophosphamide monohydrate (еквивалентни на 200 mg anhydrous cyclophosphamide) като лекарствено вещество.

1 флакон за инжекция Ендоксан® от 500 mg съдържа:  
534,5 mg cyclophosphamide monohydrate (еквивалентни на 500 mg anhydrous cyclophosphamide) като лекарствено вещество.

1 флакон за инжекция Ендоксан® от 1 g съдържа:  
1,069 g cyclophosphamide monohydrate (еквивалентни на 1 g anhydrous cyclophosphamide) като лекарствено вещество.

## 3. Лекарствена форма

Прах за инжекционен разтвор

## 4. Клинични данни

### 4.1. Показания

Ендоксан се прилага в схема на комбинирана химиотерапия или като монотерапия при:

*Левкози:*

Остри или хронични лимфоцитни и миелоцитни левкози.

*Малигнени лимфоми:*

Болест на Хочкин, не-Хочкинови лимфоми, плазмоцитом.

*Метастазиращи и неметастазиращи злокачествени солидни тумори:*

рак на яйчниците, тестикуларни тумори, рак на млечната жлеза, дребноклетъчен рак на белите дробове, невробластом, сарком на Юинг.

*Прогресивни "автоимунни заболявания":*

напр. ревматоиден артрит, псориаатрична артропатия, системен еритематоден лупус, склеродермия, системни васкулити (напр. с нефрозен синдром), определени форми на гломерулонефрит (напр. с нефрозен синдром), миастения гравис, автоимунна хемолитична анемия, студовоаглутинационни болести.

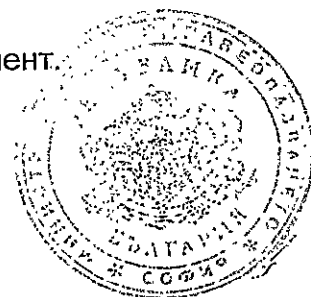
*Имуносупресивна терапия при органна трансплантация.*

### 4.2 Дозировка и начин на употреба

Ендоксан трябва да се прилага само от опитен лекар онколог.

Дозировката трябва да се определя индивидуално за всеки пациент.

Ако липсва предписание се препоръчват следните дозировки:



## Кратка характеристика на продукта

**Ендоксан®**  
прах за инжекционен разтвор

август 2001

- ◆ за продължително лечение при възрастни и деца 3 до 6 mg/kg телесно тегло дневно (еквивалентни на 120 до 240 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност)
- ◆ за периодично лечение 10 до 15mg/kg телесно тегло (еквивалентни на 400 до 600mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност) на интервали от 2 до 5 дни
- ◆ за високо дозирано периодично лечение, напр. 20 до 40 mg/kg телесно тегло (еквивалентни на 800 до 1600 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност) и по-високи дози (напр. преди костно-мозъчна трансплантация) на интервали от 21 до 28 дни.

### Приготвяне на разтвора

За приготвяне на инжекционен разтвор към сухата субстанция се прибавя съответното количество физиологичен разтвор:

Ендоксан флакон	200 mg	500 mg	1 g
Сухо вещество	304 mg	760 mg	1519 mg
еквивалентно на			
циклофосфамид, безводен	200 mg	500 mg	1 g
физиологичен разтвор	10 ml	25 ml	50 ml

Субстанцията се разтваря бързо, ако флаконите се разклатят силно след прибавяне на разтворителя. Ако субстанцията не се разтвори веднага и напълно, се препоръчва да се изчака няколко минути.

Разтворът е подходящ за интравенозно приложение, като се препоръчва да бъде под формата на инфузия. За краткотрайни интравенозни инфузии, приготвеният разтвор на Ендоксан се прибавя към разтвор на Рингер, физиологичен разтвор или глюкозен разтвор до общ обем, напр. 500 ml.

Продължителността на инфузията може да бъде от 30 минути до 2 часа, в зависимост от обема.

Дадените по-горе препоръчани дози са главно за лечение с циклофосфамид като монотерапия. В комбинация с други цитостатици с подобна токсичност се налага редукция на дозата или удължаване на почивката между курсовете лечение.

Брой левкоцити [μl]	Брой тромбоцити [μl]	Доза
>4000	>100 000	100% от предвидената доза
4000 - 2500	100 000 – 50 000	50% от предвидената доза
<2500	<50 000	Нагаждане до нормализиране на стойностите или индивидуално решение

### Препоръки за дозиране при пациенти с чернодробна и бъбречна недостатъчност

Тежки случаи на чернодробна и бъбречна недостатъчност изискват намаляване на дозата. Препоръчва се намаляване на дозата на 25% при пациенти със серумно ниво на билирубина 3,1 до 5 mg / 100 ml и на 50% при пациенти със степенна гломерулна филтрация под 10 ml / минута. Циклофосфамидът е диализируем.



## Кратка характеристика на продукта

**Ендоксан®**  
прах за инжекционен разтвор

август 2001

Продължителността на лечение и интервалите на почивка зависят от показанието, използваната схема на комбинирана химиотерапия, общото здравословно състояние на пациента, лабораторните показатели и възстановяването на броя на кръвните клетки.

Трябва да се обърне внимание за прием на адекватно количество течности, както и при нужда да се предпише приложението на уропротектор Уромитексан.

### 4.3 Противопоказания

Ендоксан не трябва да се прилага при пациенти с

- ◆ известна свръхчувствителност към циклофосфамид
- ◆ тежко увредена костно-мозъчна функция (особено при пациенти, които са били претретирани с цитостатични лекарствени продукти и/или лъчетерапия)
- ◆ възпаление на пикочния мехур (цистит)
- ◆ обструкции в изтичане на урината
- ◆ активни инфекции
- ◆ за употреба през периода на бременност и лактация вижте точка 4.6.

### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Преди да започне терапията трябва да се изключат или отстранят обструкции на пикочните пътища, цистит, инфекции и нарушения в електролитния баланс.

Както всички други цитостатици, Ендоксан трябва да се прилага предпазливо при отслабнали или много възрастни пациенти, както и при болни, провели предхождаща лъчетерапия.

Пациенти с отслабена имунна система, напр. тези със захарен диабет, хроничен хепатит или бъбречни увреждания изискват внимателно наблюдение.

Трябва да се спре лечението с Ендоксан до нормализиране състоянието на пациента, ако по време на провеждането му се появи цистит, свързан с микро- или макрохематурия.

По време на лечението трябва да се осъществява постоянен контрол на броя на левкоцитите: в начало на терапията през интервали от 5–7 дни, при намаляване на левкоцитите  $<3000/\text{mm}^3$  през интервали от 2 дни. Ежедневен контрол се налага при определени обстоятелства. При продължително лечение са достатъчни контроли на 2 седмици. Ако се получат доказателства за миелосупресия, се препоръчва контрол на еритроцитите и тромбоцитите (вижте т.4.2.). Седиментът на урината трябва да се изследва периодично за еритроцити.

### 4.4 Лекарствени и други взаимодействия

Понижаващият кръвната захар ефект на сулфанилурейните препарати може да бъде усилен, както и миелосупресивното действие при едновременно приложение на алопуринол или хидрохлоротиазид.



## Кратка характеристика на продукта

**Ендоксан®**  
прах за инжекционен разтвор

август 2001

При предшестващо или едновременно лечение с фенобарбитал, фенитоин, бензодиазепини или хлоралхидрат съществува възможност за индукция на микрозомалните чернодробни ензими.

Тъй като циклофосфамидът има имunosупресивен ефект, от пациента може да се очаква нарушен отговор към всякакви ваксини. Едновременното имунизирание с живи ваксини може да предизвика инфекция.

При едновременно лечение с деполяризираци миорелаксанти (напр. сукцинилхолин халогенид), може да се получи продължително апное, вследствие намалена псевдохолинестеразна концентрация.

Едновременното приложение на хлорамфеникол удължава времето на полуживот на циклофосфамида и забавя метаболизирането му.

Лечението с антрациклини и пентостатин може да зисили потенциалната кардиотоксичност на циклофосфамида. Засилване на кардиотоксичния ефект може да настъпи и след проведена лъчетерапия на сърдечната област.

Едновременно приложение на индометацин трябва да се провежда много внимателно, тъй като е наблюдаван един случай с остра водна интоксикация.

Най-общо пациенти, лекувани с циклофосфамид трябва да се въздържат от употребата на алкохолни напитки.

Тъй като грейпфрутът съдържа вещество, което намалява активността на циклофосфамида, а от там и неговата ефективност, по време на лечението пациентът не трябва да яде този плод или да пие сок от него.

### 4.5 Бременност и кърмене

Лечението с циклофосфамид може да причини аномалии в генотипа на мъжа и жената.

При витални индикации през първите три месеца на бременността е необходимо провеждането на медицинска консултация относно необходимостта от прекъсване на бременността.

След третия месец на бременността, ако терапията не може да се отложи и пациентката не желае прекъсване на бременността, химиотерапия може да се започне след информиране на пациентката за малкия, но възможен риск от тератогенни ефекти.

Жените не трябва да забременяват по време на лечението. Ако все пак жената забременее, трябва да се проведе генетична консултация.

По време на лечението жените не трябва да кърмят, тъй като циклофосфамидът преминава в майчиното мляко.

Мъжете, които ще бъдат третирани с Ендоксан, трябва да бъдат информирани относно консервиране на сперма преди лечението.

Продължителността на контрацепцията при мъжете и жените след приключване на химиотерапията зависи от прогнозата на основното заболяване и от желанието за деца от страна на родителите.

### 4.6 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини



## Кратка характеристика на продукта

**Ендоксан®**  
прах за инжекционен разтвор

август 2001

Поради възможност от нежелани лекарствени реакции след приложение на циклофосфамид, напр. гадене, повръщане, които могат да доведат до циркулаторна недостатъчност, лекарят трябва да прецени индивидуално възможностите на пациента за участие в уличното движение или за работа с машини.

### 4.7 Нежелани лекарствени реакции

Терапията с Ендоксан може да предизвика появата на следните дозозависими нежелани лекарствени реакции, които в повечето случаи са обратими:

#### Кръв и костен мозък:

В зависимост от дозата могат да се проявят различни степени на миелосупресия с левкоцитопения, тромбоцитопения и анемия. Нормално е да се очаква, че левкоцитопенията може да протече с или без повишена температура и с опасност от развитие на вторична (понякога животозастрашаваща) инфекция, а тромбоцитопенията е свързана с повишен с риск от кървене. Обикновено левкоцитите и тромбоцитите достигат най-ниски стойности през първата и втората седмица от началото на лечението и се възстановяват след 3 до 4 седмици от началото на лечението. Обикновено след няколко курса лечение анемия не се развива. По-тежки случаи на миелосупресия трябва да се очакват при пациенти, претретиран с химио- и/или лъчетерапия и при пациенти с бъбречни увреждания.

Комбинирано лечение с други миелосупресивни агенти може да наложи коригиране на дозата. Тази корекция трябва да се извърши по съответните таблици за коригиране на дозите на цитостатиците в зависимост от кръвните показатели в началото на курса и спрямо най-ниските им стойности.

#### Гастро-интестинален тракт:

Гастро-интестиналните нежелани лекарствени реакции, като гадене и повръщане, са дозозависими. Средни до тежки техни прояви се срещат при 50% от пациентите. Рядко се срещат анорексия, диария, констипация и възпалителни увреждания на мукозата (мукозит), проявяващи се от стоматит до улцерации.

Има единични съобщения за хеморагичен колит.

#### Бъбреци и пикочни пътища:

Цистит в резултат на лечението с Ендоксан е честа нежелана лекарствена реакция и изисква прекъсване на лечението.

Циклофосфамидът и неговите метаболити, след отделянето им в урината, предизвикват промени в пикочните пътища и особено в пикочния мехур. Хеморагичен цистит, микрохематурия и макрохематурия са най-често срещаните дозозависими усложнения на лечението с Ендоксан и причини за прекъсването му. Циститът първоначално е стерилен, но може да се развие вторична бактериална инфекция. Има единични съобщения за хеморагичен цистит с последваща смърт. Наблюдавани са също оток на стената на пикочния мехур, сублигавични кръвоизливи, интерстициални възпаления с фиброза, както и евентуална склероза на стената на пикочния мехур.



## Кратка характеристика на продукта

**Ендоксан®**  
прах за инжекционен разтвор

август 2001

Бъбречните увреждания (особено при случаи с анамнеза за нарушена бъбречна функция) се наблюдават рядко след високи дози.

### Указание:

Лечение с Уромитексан® или значителна хидратация могат съществено да намалят честотата и тежестта на тези уротоксични нежелани лекарствени реакции.

### Генитален тракт:

Благодарение на алкилирания си механизъм на действие, може да се приеме, че циклофосфамидът предизвиква понякога необратимо увреждане на сперматогенезата с резултат азоспермия или персистираща олигоспермия. Рядко се наблюдават нарушения на овулацията, понякога необратими, с резултат аменорея и ниско ниво на женските полови хормони.

### Черен дроб:

Рядко се съобщава за нарушена чернодробна функция, която се манифестира с покачване стойностите на съответните лабораторни показатели (АЛАТ, АСАТ, ГГТП, алкална фосфатаза и билирубин).

При 15-20% от пациентите, получаващи високи дози циклофосфамид в комбинация с бусулфан или при облъчване на цялото тяло при алогенна костно-мозъчна трансплантация възникват проблеми, свързани с венозна оклузия. Противно на това, при пациенти с апластична анемия, които получават високи дози циклофосфамид като монотерапия, много рядко възникват проблеми, свързани с венозна оклузия. Синдромът обикновено се развива 1-3 седмици след трансплантацията и се характеризира с внезапно повишаване на телгто, хепатомегалия, асцит и хипербилирубинемия. Възможно е да се развие и чернодробна енцефалопатия.

Известни рискови фактори, способстващи за възникването на проблеми, свързани с венозна оклузия, са съществуващи в анамнезата нарушения на чернодробната функция, едновременно провежданото с високодозираната химиотерапия лечение с хепатотоксични лекарства и особено използването на алкилирания агент бусулфан, като елемент от кондициониращата терапия.

### Сърдечно-съдова система и бял дроб

В единични случаи може да се развие пневмонит, интерстициална пневмония, прогресираща в хронична интерстициална белодробна фиброза.

Съобщава се за развитие на вторична кардиомиопатия, предизвикана от цитостатици и особено след високи дози циклофосфамид (120-240 mg/kg телесно тегло), която се изяснява с аритмии, ЕКГ-промени, LVEF (напр. инфаркт на миокарда). Съществуват данни, показващи повишена кардиотоксичност от циклофосфамид, след предхождаща лъчетерапия в областта на сърцето и при допълнително лечение с антрациклини или пентостатин. В тази връзка трябва да се има предвид необходимостта от осъществяването на постоянен електролитен контрол и да се обърне особено внимание на сърдечно болни пациенти.

### Вторични тумори



## Кратка характеристика на продукта

**Ендоксан®**  
прах за инжекционен разтвор

август 2001

Както при всяко цитостатично лечение, терапията с циклофосфамид е свързана с риск от развитие на вторични тумори, като късно усложнение. Увеличава се рискът от развитие на рак на пикочните пътища, както и от развитие на миелодиспластични промени, част от които прогресират до остри левкози. Проучвания с животни показват, че рискът от развитие на рак на пикочния мехур може да бъде значително намален чрез съответно приложение на Уромитексан®.

### Други нежелани лекарствени реакции:

Алопецията е честа нежелана лекарствена реакция, която по принцип е обратима. Има съобщения за промяна на пигментацията на кожата на дланите, ноктите и стъпалата.

Освен това са наблюдавани следните нежелани лекарствени реакции:

- ◆ SIADH (синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон - синдром на Schwarz-Bartter) с хипонатриемия и задръжка на вода
- ◆ възпаления на кожата и лигавиците
- ◆ реакции на свръхчувствителност, съпроводени с треска, в единични случаи, прогресиращи до шок
- ◆ временно замъглено зрение и епизоди на световъртеж
- ◆ в единични случаи могат да се развият остри панкреатити

### Указания:

Възможно е химиотерапията с Ендоксан да предизвика повишаване на честотата на проява на определени усложнения като тромбоемболии, ДИК (дисеминирана интраваскуларна коагулация) или хемолитично-уремичен синдром (ХУС), които могат да бъдат предизвикани и от основното заболяване.

Трябва да се обръща внимание на своевременното приложение на антиеметици и поддържането на стриктна хигиена на устната кухина.

По време на лечението трябва да се правят периодични изследвания на кръвната картина: в начало на терапията през интервали от 5–7 дни, при намаляване на левкоцитите  $<3000/\text{mm}^3$  през интервали от 2 дни, при възможност и всеки ден. При продължително лечение са достатъчни контроли на 2 седмици. Седиментът на урината трябва да се изследва периодично за еритроцити.

### 4.8 Предозиране

Тъй като не е известен специфичен антидот на циклофосфамида, приложението му изисква винаги повишено внимание. Циклофосфамидът може да бъде отстранен с диализа. Следователно е показана бърза хемодиализа за лечение на предозиране (случайно или със суицидна цел) или интоксикация. Клирънсът чрез диализа е 78 ml/min и е измерен от концентрацията на неметаболизирания циклофосфамид в диализата (нормално бъбречният клирънс е около 5–11 ml/min). Други изследователи съобщават за стойност от 194 ml/min. След 6 часова диализа, 72% от приложената доза циклофосфамид е установена в диализата. В случаи на предозиране се очаква



## Кратка характеристика на продукта

**Ендоксан®**  
прах за инжекционен разтвор

август 2001

миелосупресия, най-вече левкопения, наред с другите нежелани лекарствени реакции. Тежестта и продължителността на миелосупресията зависят от степента на предозирване. Необходим е чест контрол на кръвната картина и наблюдение на пациентите. Ако възникне неутропения, трябва да се провежда профилактика срещу инфекции, а самите инфекции трябва да се третират адекватно с антибиотици. Ако се развие тромбоцитопения, трябва да се осигури заместително лечение според нуждите. Съществено е започването на профилактика срещу цистит с Уромитексан® (месна), за да се предотвратят уротоксичните ефекти.

### Указания:

Ако разтвор на циклофосфамид се аплицира по невнимание паравенозно, обикновено няма опасност от увреждане на тъканите от цитостатика, тъй като такова увреждане не се очаква преди циклофосфамидът да е биоактивиран в черния дроб. Ако все пак настъпи паравазално аплициране на разтвор на циклофосфамид, трябва веднага да се преустанови инфузията и да се аспирира паравазата, след което да се промие областта с физиологичен разтвор и да се обездвижи крайникът.

## 5. Фармакологични данни

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Циклофосфамидът е цитостатик от групата на оксазафосфорините и химично се отнася към азотния иприт. Той е неактивен *in vitro* и се активира от микрозомните ензими на черния дроб до 4-хидроксициклофосфамид, който е в равновесие с тавтомера алдофосфамид. Цитотоксичното действие на циклофосфамида се основава на взаимодействието между неговите алкилиращи метаболити и ДНК. Това алкилиране води до прекъсване и свързване на ДНК-веригите и ДНК-белтъчните кръстосани връзки. В клетъчния цикъл, преминаването във фаза G<sub>2</sub> са забавя. Цитотоксичният ефект е неспецифичен за фазата, но е специфичен за клетъчния цикъл.

Кръстосана резистентност, особено към структурно близки цитостатици, като ифосфамид, както и към други алкилиращи агенти, не може да се изключи.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

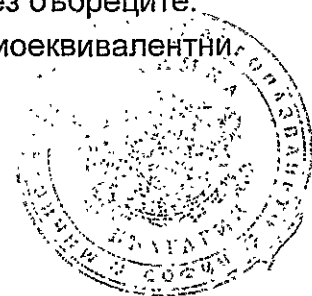
Циклофосфамидът се резорбира почти напълно в гастро-интестиналния тракт. В човешкия организъм, след апликация на една единствена интравенозна инжекция маркиран циклофосфамид се наблюдава рязко спадане на плазмената концентрация на циклофосфамид и неговите метаболити в следващите 24 часа, въпреки че и след 72 часа може да персистират доловими нива.

Той е неактивен *in vitro* и се превърща в активна форма *in vivo*.

Средният серумен полуживот на циклофосфамида е 7 часа за възрастни и 4 часа за деца.

Циклофосфамидът и неговите метабилити се отделят главно през бъбреците.

Кръвните нива след интравенозно и перорално приложение са биоеквивалентни.





## Кратка характеристика на продукта

**Ендоксан®**  
прах за инжекционен разтвор

август 2001

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### *Остра токсичност*

В сравнение с другите цитостатици, острата токсичност на циклофосфамида е сравнително ниска. Това е доказано с експерименти на мишки, морски свинчета, зайци и кучета. След еднократна интравенозна инжекция, LD<sub>50</sub> при плъхове е около 160 mg/kg, при мишки и морски свинчета 400 mg/kg, при зайци 130 mg/kg и при кучета 40 mg/kg.

#### *Хронична токсичност*

Хроничното приложение на токсични дози са довели до чернодробни увреждания, манифестиращи в мастна дегенерация, последвана от некроза. Чревната лигавица не е била засегната. Прагът за хепатотоксичните ефекти при зайци е 100 mg/kg, а при кучета съответно - 10 mg/kg.

В експерименти при животни, циклофосфамидът и неговите метаболити са показали мутагенни, карциногенни и тератогенни ефекти.

### 6. Фармацевтични данни

#### 6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Няма

#### 6.2. Физико-химични несъвместимости

Разтвори, съдържащи бензилов алкохол могат да намалят стабилността на циклофосфамида.

#### 6.3 Срок на годност

3 години

Приготвеният разтвор трябва да се използва до 24 часа след приготвянето му (Да се съхранява под +8°C!).

#### 6.4. Специални условия за съхранение

Ендоксан трябва да се съхранява под +25°C!

Ендоксан не трябва да се използва след изтичане срока на годност, обозначен на опаковката.

При транспортиране или съхранение на суха субстанция Ендоксан, температурни влияния могат да доведат до стапяне на лекарственото вещество циклофосфамид. Флакони, съдържащи стопено лекарствено вещество, могат лесно да се разпознаят визуално от тези, съдържащи интактно лекарствено вещество: Стопеният циклофосфамид е прозрачна или жълтеникава вискозна течност (обикновено е във вид на монолитна маса или капчици в увредените флакони). Не трябва да се използват флакони със стопено съдържание.

#### 6.5. Данни за опаковката



## Кратка характеристика на продукта

август 2001

**Ендоксан®**  
прах за инжекционен разтвор

Флакони за инжекция в съответствие с DIN, направени от безцветно тръбно (флакони от 200mg) и безцветно стъкло, получено по метода на издухването, (флакони от 500mg и 1g) от стъкло тип III (алтернативен клас стъкло I) с различни капацитети (10ml, 15ml, 50ml, 75ml).

Запушалки от сива бромилна гума, тип FM 157/1, от Helvoet Pharma.

Flip-off запушалки, съставени от алуминиева обкатка и PP-дискове, които не са в директен контакт с продукта.

### Големина на опаковката

Флакони с 200 mg	10 и 50
Флакони с 500 mg	1
Флакони с 1 g	1

Болнична опаковка

Не всички големина на опаковката се намират на пазара.

### 6.6. Препоръки при употреба

Употребата и приготвянето за приложение на Ендоксан трябва да става винаги като се вземат под внимание мерките за безопасност при работа с цитотоксични лекарствени продукти.

### 7. Име и адрес на производителя и притежателя на разрешението за употреба

Baxter Oncology GmbH  
Daimlerstraße 40, D-60314 Frankfurt  
Phone: ++49 69 4001 01  
Fax: 27 40

### 8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

Регистрационни номера в Германия:

Ендоксан флакон от 200 mg	E 432-2
Ендоксан флакон от 500 mg	E 432-3
Ендоксан флакон от 1 g	E 432-4

### 9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

В Германия  
29.10.1965 г.

### 10. Дата на последна актуализация на текста

Август 2001 г.

