

Кратка характеристика на продукта

Ендоксан®
таблетка обвита

май 2002

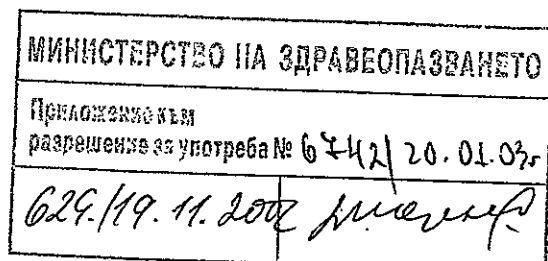
1. Търговско име на лекарствения продукт

Endoxan®
Ендоксан®

2. Качествен и количествен състав

1 таблетка обвита Ендоксан® съдържа:
53,5 mg cyclophosphamide monohydrate,
cyclophosphamide като лекарствено вещество.
За помощните съставки вижте т. 6.1.

еквивалентни на 50 mg anhydrous



3. Лекарствена форма

Таблетка обвита за перорално приложение

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

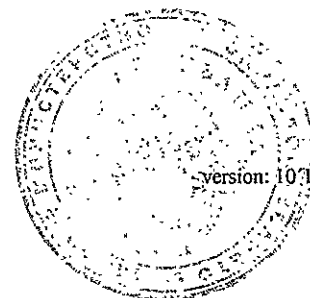
Ендоксан трябва да се прилага само от опитен лекар онколог.

Дозировката трябва да се определя индивидуално за всеки пациент.

Ако липсва предписание се препоръчват следните дозировки:

За продължително лечение – 1 до 2mg/kg телесно тегло, което отговаря на 1–4 таблетки (50-200 mg) дневно; при необходимост може да се приемат повече таблетки.

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.



Кратка характеристика на продукта

Ендоксан®
таблетка обвита

май 2002

Брой левкоцити [μ l]	Брой тромбоцити [μ l]	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 степен на гломерулна филтрация под 10 ml / минута. Циклофосфамидът е диализируем.

Препоръчва се Ендоксан, таблетки обвити, да се приемат сутрин. Заедно с приема или непосредствено след него се препоръчва прием на адекватно количество течности. Важно е в случая да се осигури редовно изпразване на пикочния мехур на пациента.

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

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.



Кратка характеристика на продукта

Ендоксан®
таблетка обвита

май 2002

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.

При животни с тумори се наблюдава понижена антитуморна активност при консумация на алкохол и придружаващо перорално приложение на ниски дози циклофосфамид. Алкохолът сам по себе си може да усилва предизвиканото от циклофосфамид гадене и повръщане. Поради това при приложение на циклофосфамид, пациентите трябва да се въздържат от употреба на алкохол.

4.5. 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.

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 деполаризиращи 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 засили 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.

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.

4.6. 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.



Кратка характеристика на продукта

Ендоксан®
таблетка обвита

май 2002

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.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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.

4.8. 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 кръвене. 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, претретирани 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.

Кратка характеристика на продукта

Ендоксан®
таблетка обвита

май 2002

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.

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 алкилиращия 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 теллото, 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 алкилиращия агент бусулфан, като елемент от кондициониращата терапия.

Сърдечно-съдова система и бял дроб



Кратка характеристика на продукта

Ендоксан®
таблетка обвита

май 2002

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) и манифестираща в 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

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:

Алоpecia 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
- ◆ **В изключително редки случаи са наблюдавани тежки нежелани лекарствени реакции, като Steven-Johnson Syndrome и токсична епидермална некролиза.**

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 обърща 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.



Кратка характеристика на продукта

Ендоксан®
таблетка обвита

май 2002

4.9. 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. Клирънс 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 миелосупресия, най-вече левкопения, наред с другите нежелани лекарствени реакции. Тежестта и продължителността на миелосупресията зависят от степента на предозиране. 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.

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 G₂ 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 превръща в активна форма *in vivo*.

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

Циклофосфамидът и неговите метаболити се отделят главно през бъбреците.

Кръвните нива след интравенозно и перорално приложение са биоеквивалентни.

5.3. Предклинични данни за безопасност



Кратка характеристика на продукта

Ендоксан®
таблетка обвита

май 2002

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, LD₅₀ 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

Ендоксан таблетки обвити:

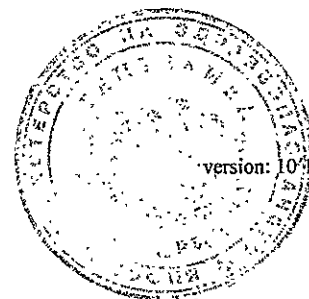
В ядрото:

maize starch	32.800 mg
lactose 1 H ₂ O	
lactose D 10	24.600 mg
calcium hydrogenphosphate 2 H ₂ O	22.755 mg
talc	3.000 mg
magnesium stearate	1.500 mg
gelatine	1.230 mg
glycerol 85%	<u>0.615 mg</u>
	140.000 mg

В захарното покритие:

saccharose/cristallized sugar	51.100 mg
talc	24.460 mg
titanium dioxide AM Farb V	7.750 mg
titanium dioxide A-Z	
calcium carbonate	7,710 mg
polyethylene glycol 35000	5.140 mg
Colloidal silicon dioxide (Aerosil 200)	1.900 mg
Polyvidone (Kollidon 25)	0.860 mg
carboxymethyl cellulose sodium (Tylopur C 30)	0.760 mg
Polysorbate 20 (Tween 20)	0.190 mg
Hoeghst Wax Pharma	<u>0.120 mg</u>
	100.000 mg

6.2. Физико-химични несъвместимости



Кратка характеристика на продукта

Ендоксан®
таблетка обвита

май 2002

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

6.3. Срок на годност

5 години

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.

6.5. Данни за опаковката

Алуминиево фолио, 20 µm, еднолицево, гланцирано, твърдо, гладко, подходящо за топлинно наслявяване с PVC и PVDC-наслоени PVC-листове (9 g покритие/m²)
PVC/PVDC изтеглени под високо налягане, прозрачни, 200 µm, PVC, покрит с PVDC 40g/m².

Големина на опаковката

Таблетки обвити

50, 200, 500, 1000

Болнична опаковка

Не всички големина на опаковката се намират на пазара.

6.6. Препоръки при употреба

Употребата 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
E 431

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

В Германия:
29.10.1965 г.

10. Дата на последна актуализация на текста

Май 2002 г.

