

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЕНДОКСАН[®] 200 мг, ЕНДОКСАН[®] 500 мг, ЕНДОКСАН[®] 1 г
(ENDOXAN[®] 200 mg, ENDOXAN[®] 500 mg, ENDOXAN[®] 1 g)

Склад:

діюча речовина: cyclophosphamide;

1 флакон містить:

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

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкілувальні сполуки. Циклофосфамід. Код АТС L01A A01.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

Підготовка перед аlogenною трансплантацією кісткового мозку при:

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

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

Протипоказання.

ЕНДОКСАН[®] протипоказаний при:

- ☐ відомій підвищеній чутливості до циклофосфаміду або до інших компонентів препарату;
- ☐ тяжких порушеннях функцій кісткового мозку (особливо у пацієнтів, які перед тим проходили лікування цитотоксичними препаратами та/або радіотерапією);
- ☐ інфекції сечовивідних шляхів;
- ☐ затримці сечовипускання;

- активних інфекціях;
- гострій уротеліальній токсичності після лікування цитотоксичними препаратами та/або радіотерапією;
- вагітності або годуванні груддю.

Спосіб застосування та дози.

Внутрішньовенна інфузія.

ЕНДОКСАН® може призначати тільки досвідчений онколог.

Дозування слід підбирати для кожного пацієнта індивідуально.

Наступні рекомендації відносно дозування можна використовувати для дітей та дорослих.

Індукція ремісії і консолідаційна терапія при гострому лімфоцитарному лейкозі

Циклофосфамід можна застосовувати у дитячій і дорослій вікових групах залежно від різних груп ризику у рамках різних комплексів поліхіміотерапії. Типове дозування з метою індукції ремісії і проведення консолідаційної терапії у дорослих становить 650 мг/м² площі поверхні тіла (ППТ) циклофосфаміду в/в, наприклад, у комбінації з цитарабіном і меркаптопурином.

Хронічний лімфоцитарний лейкоз

600 мг/м² ППТ циклофосфаміду в/в у день 6-й у комбінації з вінкристином і преднізоном або 400 мг/м²

ППТ циклофосфаміду в/в у дні 1-й та 5-й, також у комбінації з вінкристином і преднізоном, повторювати кожні 3 тижні.

Хвороба Ходжкіна

650 мг/м² ППТ циклофосфаміду в/в у дні 1-й та 8-й у комбінації з вінкристином, прокарбазином і преднізоном («СОРР-протокол»).

Неходжкінські лімфоми

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

НХЛ з низьким ступенем малігнізації: 600-900 мг/м² ППТ циклофосфаміду в/в у день 1-й у вигляді монотерапії або у комбінації з кортикостероїдами; повторювати кожні 3-4 тижні;

НХЛ з середнім чи високим ступенем малігнізації: 750 мг/м² ППТ циклофосфаміду в/в у день 1-й у комбінації з доксорубіцином, вінкристином і преднізоном («СНОР-протокол»); повторювати кожні 3-4 тижні.

Плазмоцитома

1000 мг/м² ППТ циклофосфаміду в/в у день 1-й у комбінації з преднізоном; повторювати кожні 3 тижні.

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

400 мг/м² ППТ циклофосфаміду в/в у день 1-й у комбінації з мелфаланом, кармустином, вінкристином і преднізоном; повторювати кожні 5 тижнів.

Рак молочної залози

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

«CMF-протокол»: 600 мг/м² ППТ циклофосфаміду в/в у дні 1-й та 8-й у комбінації з метотрексатом і 5-фторурацилом; повторювати кожні 3-4 тижні.

«CAF-протокол»: 500 мг/м² ППТ циклофосфаміду в/в у день 1-й у комбінації з доксорубіцином і 5-фторурацилом; повторювати кожні 3-4 тижні.

Поширений рак яєчників

750 мг/м² ППТ циклофосфаміду в/в у день 1-й у комбінації з цисплатином; повторювати кожні 3 тижні.

500-600 мг/м² ППТ циклофосфаміду в/в у день 1-й у комбінації з карбоплатином; повторювати кожні 4 тижні.

Дрібноклітинний рак легенів

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

1000 мг/м² ППТ циклофосфаміду в/в у день 1-й у комбінації з доксорубіцином і вінкристином; повторювати кожні 3 тижні.

Саркома Юінга

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

500 мг/м² ППТ циклофосфаміду в/в 1 раз на тиждень у комбінації з вінкристином, доксорубіцином та актиноміцином D.

Остеосаркома

Циклофосфамід слід застосовувати у рамках комплексної поліхіміотерапії для неoad'ювантної (передопераційної) та ад'ювантної (післяопераційної) терапії. Далі наведено протокол

Мультиінституціонального дослідження остеосаркоми (MIOS) як приклад ад'ювантної терапії: 600 мг/м² ППТ циклофосфаміду в/в на добу у день 2-й на 2-й, 13-й, 26-й, 39-й і 42-й тижні лікування у комбінації з блеоміцином, актиноміцином D, доксорубіцином, цисплатином і метотрексатом.

Нейробластома

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

600 мг/м² ППТ циклофосфаміду в/в у день 1-й у комбінації з вінкристином, цисплатином і теніпозидом; повторювати кожні 3 тижні.

Рабдоміосаркома у дітей

Циклофосфамід слід застосовувати залежно від стадії захворювання і гістологічного типу у різних протоколах комплексної поліхіміотерапії. Типове дозування для пацієнтів на III стадії (після операції наявний макроскопічний залишок пухлини) і IV (віддалені метастази) становить 10 мг/кг маси тіла циклофосфаміду в/в протягом 3-х послідовних днів з багаторазовим повторенням у комбінації з вінкристином та актиноміцином D («VAC-протокол»).

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

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

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

Підготовка перед аlogenною трансплантацією кісткового мозку при хронічному мієлоїдному лейкозі

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

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

Підготовка перед аlogenною трансплантацією кісткового мозку при тяжкій апластичній анемії

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

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

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

Тяжкі прогресуючі форми люпус-нефриту, гранулематозу Вегенера

Дозування при в/в введенні.

Початкова доза 500-1000 мг/м² ППТ в/в.

Протягом лікування препаратом ЕНДОКСАН® необхідно постійно контролювати лейкоцити і тромбоцити. Подальше дозування – підвищення або зниження початкової дози – проводити за результатами лабораторних аналізів.

При зниженні печінкової або ниркової функцій дозу препарату ЕНДОКСАН® необхідно зменшити.

Науковий досвід щодо застосування циклофосфаміду у великих дозах при зниженій функції нирок або печінки відсутній. При стандартному дозуванні циклофосфаміду діють наведені нижче рекомендації щодо дозування.

Порушення функції нирок

Звичайною рекомендацією є зниження дози приблизно на 50 % при швидкості клубочкової фільтрації нижче 10 мл/хв.

Порушення функції печінки

Звичайною рекомендацією є зниження дози приблизно на 25 % при рівні білірубіну сироватки крові від 3,1 до 5 мг/100 мл.

Рекомендації щодо зниження дози для пацієнтів з пригніченням функції кісткового мозку

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

У процесі лікування необхідно систематично контролювати кількість лейкоцитів у крові: на початку лікування – з інтервалом 5-7 днів, якщо кількість лейкоцитів знижується до $<3000/\text{мм}^3$ – кожні 2 дні, а в деяких випадках – щоденно. При тривалому лікуванні загалом достатньо брати аналіз крові 1 раз на 2 тижні. У випадку появи ознак ураження кісткового мозку рекомендується контролювати кількість еритроцитів та тромбоцитів. Слід регулярно досліджувати осад сечі на вміст еритроцитів.

Приготування розчину

Для приготування розчину для ін'єкцій фізіологічний розчин додати до сухої речовини у флаконі в таких кількостях:

ЕНДОКСАН®	200 мг	500 мг	1 г
Суха речовина, що відповідає циклофосфаміду безводному	213,8 мг	534,5 мг	1069 мг
Фізіологічний розчин	200 мг	500 мг	1000 мг
	10 мл	25 мл	50 мл

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

Розчин придатний для внутрішньовенного застосування, причому найкраще вводити препарат у вигляді саме внутрішньовенної інфузії. Введення можна здійснювати у вигляді болусної ін'єкції або короткої інфузії. Перед, протягом і після лікування необхідно звернути увагу на вживання великої кількості рідини, а також регулярне випорожнення сечового міхура. Тривалість лікування визначає лікар.

При короткотерміновому внутрішньовенному вливанні розчин препарату ЕНДОКСАН® додавати до розчину Рінгера, фізіологічного розчину або розчину глюкози до загального об'єму приблизно 500 мл. Тривалість інфузії – від 30 хв до 2 годин, залежно від об'єму.

Тривалість терапії та інтервали між курсами залежать від показань, застосованої комбінації хіміотерапевтичних препаратів, загального стану здоров'я пацієнта, лабораторних показників і відновлення кількості формених елементів крові.

Побічні реакції.

Наведені нижче побічні реакції повідомлялися під час постмаркетингового спостереження. Реакції представлені за класами систем органів згідно MedDRA, термінам переважного використання та з урахуванням тяжкості, у разі можливості.

Інфекції та інвазії: підвищений ризик і тяжкість пневмоній (включаючи летальні наслідки), інші бактеріальні, грибові, вірусні, протозойні, паразитарні інфекції, реактивація латентних інфекцій, включаючи вірусний гепатит, туберкульоз, вірус Джона Канінгема із прогресивною багатогнищовою лейкоенцефалопатією (включаючи летальні наслідки), *Pneumocystis jiroveci*, оперізуючий лишай, *Strongyloides*, сепсис, септичний шок (включаючи летальні наслідки).

Новоутворення, доброякісні, злоякісні та невизначеного характеру (включаючи кістки та поліпи): гострий лейкоз (гострий мієлоїдний лейкоз, гострий промієлоцитарний лейкоз); мієлодиспластичний синдром; лімфома (неходжкінська лімфома); саркоми; нирково-клітинна карцинома; рак ниркової миски; рак сечового міхура; рак сечовивідних шляхів; рак щитовидної залози; вторинні злоякісні новоутворення, пов'язані з лікуванням; канцерогенний ефект у потомства; синдром лізису пухлини; розвиток основних

злоякісних утворень, включаючи летальні результати.

З боку крові і лімфатичної системи: мієлосупресія, що проявляється недостатністю функції кісткового мозку, панцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія (ускладнена кровотечею), лейкопенія, анемія, нейтропенічна гарячка, лімфопенія, гемолітичний уремичний синдром (з тромботичною мікроангіопатією), синдром дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції, зниження рівня гемоглобіну.

З боку імунної системи: імуносупресія, анафілактичний шок, анафілактичні/ анафілактоїдні реакції (включаючи летальні наслідки), реакції гіперчутливості.

З боку ендокринної системи: водна інтоксикація, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

З боку метаболізму та харчування: гіпонатріємія, затримка води, анорексія, підвищення рівня глюкози крові, зниження рівня глюкози.

З боку психіки: сплутаність свідомості.

З боку нервової системи: енцефалопатія, судоми, запаморочення, нейротоксичність у вигляді синдрому задньої зворотної лейкоенцефалопатії, мієлопатія, периферична нейропатія, полінейропатія, невралгія, дизестезія, гіпестезія, парестезія, тремор, порушення смакових відчуттів, гіпогевзія, паросмія.

З боку органів зору: нечітке бачення, порушення зору, кон'юнктивіт, підвищена сльозотеча.

З боку органів слуху та лабіринту: глухота, погіршення слуху, шум у вухах.

З боку серця: зупинка серця, шлуночкова фібриляція, шлуночкова тахікардія, кардіогенний шок, ексудативний перикардит (що прогресує до блокади серця), міокардіальна кровотеча, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, серцева недостатність (включаючи летальні наслідки), лівошлуночкова недостатність, лівошлуночкова дисфункція, кардіоміопатія, міокардит, перикардит, кардит, фібриляція передсердь, надшлуночкова аритмія, шлуночкова аритмія, брадикардія, тахікардія, прискорене серцебиття, подовження QT-інтервалу на ЕКГ, зменшення фракції викиду.

З боку судин: легенева емболія, венозний тромбоз, васкуліт, периферична ішемія, артеріальна гіпертензія, припливи, гарячі припливи, зниження артеріального тиску.

Дихальні, торакальні та медіастинальні розлади: пневмоніт, інтерстиціальна пневмонія, легенева веноооклюзійна хвороба, синдром гострої дихальної недостатності, інтерстиціальна хвороба легень у вигляді легеневого фіброзу, дихальна недостатність (включаючи летальні наслідки), облітеруючий бронхіоліт, організуюча пневмонія, алергійний альвеоліт, респіраторний дистрес-синдром, легенева гіпертензія, набряк легенів, плевральний випіт, бронхоспазм, диспное, гіпоксія, кашель, закладеність носа, дискомфорт у носі, ротоглотковий біль, ринорея, чхання.

З боку шлунково-кишкового тракту: геморагічний ентероколіт, шлунково-кишкова кровотеча, гострий панкреатит, коліт, ентерит, тифліт, утворення виразок на слизовій оболонці, стоматит, діарея, нудота, блювання, запор, абдомінальний біль, абдомінальний дискомфорт.

З боку гепатобіліарної системи: веноооклюзійна хвороба печінки, холестатичний гепатит, цитолітичний гепатит, гепатит, холестаза, гепатотоксичність із печінковою недостатністю, печінкова енцефалопатія, асцит, гепатомегалія, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну у крові, розлади функції печінки, підвищення рівня ферментів печінки (аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази крові, гамма-глутамілтрансферази).

З боку шкіри і підшкірних тканин: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, долонно-підшовна еритродизестезія, дерматит опроміненої ділянки, еритема у ділянці опромінення, токсичні висипання на шкірі, кропив'янка, дерматит, висипи, пухирі, свербіж, еритема, знебарвлення шкіри та нігтів, ураження нігтів, алопеція, набрякання обличчя, гіпергідроз.

З боку кістково-м'язової системи: гострий некроз скелетних м'язів, склеродермія, м'язові спазми, міалгія, артралгія.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: ниркова недостатність, некроз ниркових каналців, розлади ниркових каналців, порушення функції нирок, токсична нефропатія, геморагічний цистит, геморагічний уретрит, некроз сечового міхура, виразковий цистит, субуретральна кровотеча, набряк стінки сечового міхура, інтерстиційне запалення сечового міхура, фіброз і контрактура сечового міхура, гематурія, нефрогенний нецукровий діабет, цистит, атипові епітеліальні клітини сечового міхура, підвищення рівня креатиніну крові, підвищення рівня азоту сечовини крові, підвищення рівня сечової кислоти, особливо у пацієнтів з неходжкінською лімфомою.

Вагітність, післяпологовий період та перинатальний стан: передчасні пологи.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: безпліддя, недостатність функції яєчників, розлади функції яєчників, розлади овуляції, аменорея, олігоменорея, атрофія яєчків, азооспермія, олігоспермія, зниження рівня естрогену у крові, підвищення рівня гонадотропіну у крові.

Вроджені, сімейні та генетичні розлади: внутрішньоутробна загибель плода, вади розвитку плода, затримка розвитку плода, ембріональна токсичність (включаючи мієлосупресію, гастроентерит).

Загальні розлади: поліорганна недостатність, погіршення загального фізичного стану, грипоподібне захворювання, гарячка, набряк, біль у грудях, мукозит, астеничні стани, озноб, втома, слабкість, головний біль, реакції у місці ін'єкції/інфузії, інший біль, запалення привушної залози.

Лабораторні показники: зростання рівня лактатдегідрогенази, зростання рівня С-реактивного білка.

Передозування.

Специфічний антидот циклофосфаміду невідомий. Лікування передозування включає в себе негайне припинення прийому препарату ЕНДОКСАН®, а також загальні підтримуючі заходи для зниження та уникнення можливого розвитку токсичної фази. При передозуванні, поміж інших реакцій, слід припускати пригнічення функції кісткового мозку, найчастіше лейкоцитопенію. Тяжкість і тривалість пригнічення функції кісткового мозку залежить від ступеня передозування. Необхідний постійний контроль показників крові і контроль стану пацієнта. При розвитку нейтропенії слід вжити заходів щодо профілактики інфекцій; інфекції слід лікувати за допомогою відповідних антибіотиків (антибіотик широкого спектра дії, при необхідності – з гранулоцитарним колонієстимулювальним фактором або гранулоцитарно-макрофагальним колонієстимулювальним фактором). При розвитку тромбоцитопенії необхідно забезпечити, залежно від потреби, поповнення тромбоцитів.

Циклофосфамід можна виводити з організму за допомогою гемодіалізу, оскільки він має низький рівень зв'язування з білками плазми крові. Кліренс діалізу 78 мл/хв був обчислений з концентрації циклофосфаміду, що не метаболізувався, у діалізатах (нормальний нирковий кліренс становить приблизно 5-11 мл/хв). Інша робоча група повідомляла про величину 194 мл/хв. Після 6 годин діалізу 72 % введеної дози циклофосфаміду було знайдено у діалізаті. Для попередження геморагічного циститу можна застосовувати препарат УРОМІТЕКСАН (Месна) внутрішньовенно протягом 24-48 годин, а також проводити гідратацію та алкалізацію сечі. Месну (20 % застосованої дози препарату ЕНДОКСАН®) слід вводити внутрішньовенно безпосередньо після введення надмірної дози препарату ЕНДОКСАН® і через 4 та 8 годин після застосування препарату ЕНДОКСАН®.

Це особливо стосується високодозової підготовки циклофосфамідом і комбінаціями з циклофосфамідом перед аlogenною трансплантацією кісткового мозку, коли очікується підвищений рівень тяжкості дозозалежних побічних реакцій.

При дуже високих дозах загальну дозу месни можна збільшити до 120-160 % відповідної дози препарату ЕНДОКСАН®.

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

ЕНДОКСАН® протипоказаний при вагітності або годуванні груддю.

Циклофосфамід проникає через плацентарний бар'єр. Лікування циклофосфамідом може спричинити мутагенну дію у чоловіків і жінок та ушкодження плода при застосуванні вагітним жінкам.

Повідомлялося про виникнення вроджених вад розвитку у дітей, народжених від матерів, які отримували циклофосфамід протягом I триместру вагітності. Однак наявні також повідомлення про дітей, які народилися без вад розвитку від жінок, які зазнали впливу препарату у I триместрі.

Експозиція циклофосфаміду *in utero* може спричинити викидень, затримку розвитку плода та ембріотоксичну дію, яка проявляється у новонароджених, у тому числі лейкопенію, анемію, панцитопенію, тяжку гіпоплазію кісткового мозку та гастроентерит.

Дані, одержані на тваринах, вказують на підвищений ризик невдалої вагітності та вад розвитку, який може зберігатися після припинення лікування циклофосфамідом, оскільки існують ооцити/фолікули, які зазнали впливу циклофосфаміду під час фази дозрівання.

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

Оскільки циклофосфамід проникає у грудне молоко, жінкам під час лікування слід припинити годування груддю. У дітей, яких годували матері, які лікувалися циклофосфамідом, відзначали нейтропенію, тромбоцитопенію, низький гемоглобін та діарею.

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

Особливі заходи безпеки.

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

Особливості застосування.

Застереження

Анафілактичні реакції, перехресна чутливість з іншими алкілюючими засобами

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

Повідомлялося про можливість перехресної чутливості з іншими алкілюючими засобами.

Мієлосупресія, імуносупресія, інфекції

Застосування циклофосфаміду може спричинити мієлосупресію та значно пригнічувати імунну відповідь. Мієлосупресія, зумовлена застосуванням циклофосфаміду, може призводити до лейкопенії, нейтропенії, тромбоцитопенії (що супроводжується підвищеним ризиком кровотечі) та анемії.

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

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

Інфекції слід лікувати належним чином.

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

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

Циклофосфамід слід з обережністю застосовувати або взагалі уникати його застосування пацієнтам із тяжкими порушеннями функції кісткового мозку та пацієнтам із тяжкою імуносупресією.

Крім випадків, коли це абсолютно необхідно, циклофосфамід не слід застосовувати пацієнтам із кількістю лейкоцитів менше 2500 клітин/мікролітр (клітин/мм³) та/або кількістю тромбоцитів менше 50000 клітин/мікролітр (клітин/мм³).

У випадку наявності або виникнення у пацієнта серйозної інфекції не слід розпочинати терапію циклофосфамідом, або терапію слід перервати чи зменшити дозу препарату.

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

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

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

Гематологічні параметри всіх пацієнтів протягом періоду лікування слід ретельно контролювати.

Токсичний вплив на нирки та сечовивідну систему

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

У випадку уротоксичності може знадобитися перервати терапію.

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

Повідомлялося про випадки уротоксичності із летальними наслідками.

Уротоксичний вплив можливий як при коротко-, так і довгостроковому застосуванні циклофосфаміду.

Повідомлялося про геморагічний цистит після разових доз циклофосфаміду.

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

У цілому цистит спочатку абактеріальний. Можлива вторинна бактеріальна колонізація.

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

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

Циклофосфамід слід з обережністю застосовувати або взагалі уникати його застосування пацієнтам із активними інфекціями сечовивідних шляхів.

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

Гематурія зазвичай минає через кілька днів після припинення застосування циклофосфаміду, але може тривати і довше.

У випадку тяжкого геморагічного циститу застосування циклофосфаміду зазвичай слід припинити.

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

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

Кардіотоксичність, застосування пацієнтам з хворобами серця

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

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

Гемоперикард виникав на тлі геморагічного міокардиту та некрозу міокарду.

Гостра кардіотоксичність відзначалася після разової дози циклофосфаміду менш ніж 2 мг/кг.

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

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

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

Легенева токсичність

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

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

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

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

Гостра легенева токсичність відзначалася після разових доз циклофосфаміду.

Вторинні злоякісні новоутворення

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

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

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

Венооклюзійна хвороба печінки

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

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

У якості ускладнення ВОХП можуть розвинутися гепаторенальний синдром та функціональна недостатність багатьох органів. Повідомлялося про летальний наслідок ВОХП, зумовленої застосуванням циклофосфаміду.

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

- ☐ наявні порушення печінкових функцій;
- ☐ попередня променева терапія ділянки живота та
- ☐ низький бал загального стану.

Генотоксичність

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

І жінкам, і чоловікам слід зачекати щонайменше 6-12 місяців після припинення терапії циклофосфамідом, перш ніж розпочинати спроби зачати дитину.

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

Статеві активним жінкам та чоловікам протягом цього періоду слід користуватися ефективними засобами контрацепції.

Порушення загоювання ран

Циклофосфамід може порушувати нормальне загоювання ран.

Заходи безпеки

Алопеція

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

Алопеція може прогресувати до облісіння.

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

Нудота та блювання

Циклофосфамід може спричинити нудоту та блювання.

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

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

Стоматит

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

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

Паравенозне введення

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

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

Застосування пацієнтам із порушеннями функції нирок

У пацієнтів із порушеннями функції нирок, зокрема в осіб із тяжким порушенням ниркових функцій знижена ниркова екскреція може призвести до підвищених рівнів циклофосфаміду та його метаболітів у плазмі крові. Це може посилити токсичність препарату і цей ефект слід враховувати при визначенні дози для таких пацієнтів. Див. розділ «Спосіб застосування та дози».

Застосування пацієнтам із порушенням функції печінки

При тяжких порушеннях функції печінки активація циклофосфаміду може знижуватися. Це може змінювати ефективність терапії циклофосфамідом, і цей ефект потрібно враховувати при підборі дози та інтерпретації відповіді пацієнта на призначену дозу.

Застосування пацієнтам після адреналектомії

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

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

Пацієнти, які одержують лікування циклофосфамідом, можуть зазнавати побічних реакцій (включаючи, наприклад, запаморочення, затуманення зору, порушення зору), що можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або роботу з механізмами. Рішення про можливість керувати автотранспортом або роботу з механізмами слід приймати індивідуально.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

За пацієнтами, які проходять комбіноване лікування, необхідно пильно спостерігати на випадок виникнення ознак токсичності, щоб своєчасно вжити заходів. За пацієнтами, які отримують циклофосфамід та препарати, що послаблюють його активацію, слід ретельно спостерігати на випадок можливого зменшення терапевтичної ефективності та необхідності корекції дози.

Взаємодії, що впливають на фармакокінетику циклофосфаміду та його метаболітів

Зменшена активація циклофосфаміду може змінювати ефективність терапії циклофосфамідом. До речовин, що уповільнюють активацію циклофосфаміду, належать:

- ☐ Апрепітант;
- ☐ Бупропіон;
- ☐ Бусульфан: відзначалося, що кліренс циклофосфаміду знижувався, і період напіввиведення подовжувався у пацієнтів, які приймали високі дози циклофосфаміду менше ніж через 24 години після прийому високої дози бусульфану;
- ☐ Ципрофлоксацин: повідомлялося, що при застосуванні перед терапією циклофосфамідом (що використовується для підготовки до трансплантації кісткового мозку), ципрофлоксацин призводив до рецидиву основного захворювання;
- ☐ Хлорамфенікол;
- ☐ Флуконазол;
- ☐ Ітраконазол;
- ☐ Прасугрел;
- ☐ Сульфонаміди;
- ☐ Тіотепа: відзначалося значне пригнічення біоактивації препаратом тіотепа при високодозовій хіміотерапії, якщо тіотепа застосовували за 1 годину до введення циклофосфаміду.

Збільшення концентрації цитотоксичних метаболітів можливе при застосуванні препаратів:

- ☐ Алопуринол;
- ☐ Хлоралгідрат;

- ☐ Циметидин;
- ☐ Дисульфiрам;
- ☐ Глицеральдегiд;
- ☐ Індуктори печiнкових та позапечiнкових мiкрсомальних ферментiв людини (наприклад, ферментiв цитохрому Р450): слiд враховувати можливiсть стимуляцiї печiнкових та позапечiнкових мiкрсомальних ферментiв у випадку попереднього або супутнього застосування речовин, здатних призводити до пiдвищення активностi цих ферментiв, таких як рифампiн, фенобарбiтал, карбамазепiн, фенiтоїн, звiробiї та кортикостероїди (дексаметазон);

☐ Інгiбiтори протеази: супутнє застосування iнгiбiторiв протеази може пiдвищувати концентрацiю цитотоксичних метаболiтiв. Застосування схем, в основi яких лежить застосування iнгiбiторiв протеази, як встановлено, супроводжується бiльшою частотою iнфекцiй та нейтропенiї у пацiєнтiв, якi приймають циклофосфамiд, доксорубiцин та етопозид («CDE-схема»), порiвняно з тими, хто застосовує схеми на основi ненуклеозидних iнгiбiторiв зворотної транскриптази (ННЗТ).

Ондансетрон

Повiдомлялося про фармакокетичну взаємодiю мiж ондансетроном та високими дозами циклофосфамiду, що призводило до зменшення AUC циклофосфамiду.

Грейпфрутовий сiк мiстить сполуки, що можуть погiршувати активацiю циклофосфамiду i його ефективностi, тому пацiєнтам не можна їсти грейпфрути або пити грейпфрутовий сiк.

Фармакодинамiчнi взаємодiї та взаємодiї невідомого механiзму, що впливають на застосування циклофосфамiду

Комбiноване або послiдовне застосування циклофосфамiду та iнших препаратiв iз подiбними токсичними ефектами може призвести до комбiнацiї (посилення) токсичних ефектiв.

Пiдвищена гемотоксичностi та/або iмуносупресiя можуть виникати у випадку комбiнованої дiї циклофосфамiду та, наприклад, таких препаратiв як:

- ☐ Інгiбiтори АПФ: iнгiбiтори АПФ можуть спричинити лейкопенiю;
- ☐ Наталiзумаб;
- ☐ Паклітаксел: посилення гемотоксичностi вiдзначалося при застосуванні циклофосфамiду пiсля iнфузії паклітакселу;
- ☐ Тiазиднi дiуретики;
- ☐ Зидовудин;
- ☐ Клозапiн.

Пiдвищена кардіотоксичностi може виникати внаслiдок комбiнованої дiї циклофосфамiду та, наприклад, таких препаратiв:

- ☐ Антрациклiни;
- ☐ Цитарабiн;
- ☐ Пентостатин;
- ☐ Променева терапiя зони серця;
- ☐ Трастузумаб.

Пiдвищена легенева токсичностi може виникати при комбiнованому ефектi циклофосфамiду та, наприклад, таких препаратiв:

- ☐ Амiодарон;
- ☐ ГКСФ, ГМКСФ (гранулоцитарний колонiєстимулювальний фактор, гранулоцитарно-макрофагальний колонiєстимулювальний фактор): повiдомлялося про пiдвищений ризик легеневої токсичностi у пацiєнтiв, якi отримували цитотоксичну хiмiотерапiю, що включала циклофосфамiд та ГКСФ або ГМКСФ.

Пiдвищена нефротоксичностi може виникати у результатi комбiнованого ефекту циклофосфамiду та, наприклад, таких препаратiв:

- ☐ Амфотерицин В;
- ☐ Індометацин: гостра водна iнтотоксикацiя вiдзначалася при супутньому застосуванні iндометацину.

Посилення iнших токсичних впливiв:

- ☐ Азатіоприн: пiдвищений ризик гепатотоксичностi (некроз печiнки)
- ☐ Бусульфан: повiдомлялося про пiдвищення частоти венооклюзiйної хвороби печiнки та мукозиту;
- ☐ Інгiбiтори протеази: пiдвищення частоти мукозиту.

Іншi взаємодiї

- Алкоголь (етанол)

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

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

- Етанерцепт

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

- Метронідазол

Гостра енцефалопатія відзначалася у пацієнтів, які отримували циклофосфамід та метронідазол.

Причинно-наслідковий зв'язок нез'ясований.

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

- Тамоксифен

Супутнє застосування тамоксифену та хіміотерапії може посилювати ризик тромбоемболічних ускладнень.

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

- Бупропіон

Метаболізм циклофосфаміду з участю CYP2B6 може пригнічувати метаболізм бупропіону.

- Кумаринові препарати

Посилення та послаблення дії варфарину спостерігалася у пацієнтів при застосуванні варфарину із циклофосфамідом.

- Циклоспорин

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

- Деполяризуючі міорелаксанти

Лікування циклофосфамідом призводить до вираженого та стійкого інгібування активності холінергези. При супутньому застосуванні деполяризуючих міорелаксантів (наприклад, сукцинілхоліну) може виникати тривале апное. Якщо пацієнт отримував циклофосфамід протягом 10 днів, перед загальною анестезією слід попередити анестезіолога.

- Дигоксин, β-ацетилдигоксин

Повідомлялося, що цитотоксична терапія порушувала кишкове всмоктування дигоксину та β-ацетилдигоксину у формі таблеток.

- Вакцини

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

- Верапаміл

Повідомлялося, що застосування цитотоксичних препаратів порушувало кишкове всмоктування верапамілу для перорального застосування.

- Гідрохлоротіазид

При одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом може посилюватися глюкозознижувальний ефект сульфонілсечовини.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Циклофосфамід – це цитостатик групи оксазафосфоринів. Він споріднений до азотистого іприту.

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

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

дія циклофосфаміду.

Не можна виключати перехресну резистентність, особливо із цитостатиками подібної структури, такими як, наприклад, іфосфамід, а також з іншими алкілюючими речовинами.

Фармакокінетика.

Рівні у крові після внутрішньовенного і перорального дозування є біоеквівалентними.

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

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

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

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

У пацієнтів зі зниженою функцією печінки визначається сповільнена біотрансформація циклофосфаміду. При патологічно зміненій активності холінестерази це призводить до збільшення часу напіввиведення з сироватки крові. Рекомендується зменшити дозу на 25 % при рівні білірубіну в сироватці крові 3,1-5 мг /100 мл. Циклофосфамід можна визначити у спинномозковій рідині і грудному молоці. Циклофосфамід і його метаболіти проникають через фетоплацентарний бар'єр.

Після внутрішньовенного введення у високих дозах у рамках аlogenної трансплантації кісткового мозку концентрація у плазмі крові нативного циклофосфаміду демонструє лінійну кінетику I порядку.

Збільшення дози в одного пацієнта у 8 разів не змінює фармакокінетичні параметри для нативного циклофосфаміду. Менш 15 % введеної дози виділяється з сечею у незміненому вигляді. Однак порівняно з традиційною терапією циклофосфамідом це призводить до збільшення неактивних метаболітів, що вказує на насичення активуючих ферментних систем, а не ланок метаболізму, які ведуть до їх інактивації.

Протягом багатоденної терапії у високих дозах зменшується площа під кривою час-концентрація у плазмі крові початкової сполуки, швидше за все, внаслідок аутоіндукції метаболічної активності мікросомальних ферментів.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білого кольору кристалічна речовина.

Несумісність.

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

Термін придатності.

У закритих флаконах – 3 роки.

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

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

Умови зберігання.

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

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

Упаковка.

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

По 1 флакону з порошком у картонній коробці.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Бакстер Онкологджі ГмбХ/

Baxter Oncology GmbH.

Місцезнаходження.

Кантштрассе 2, 33790 Галле/Вестфален, Німеччина/

Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Germany.