

UPUTA O LIJEKU

ENDOXAN obložene tablete 50 mg *Cyclophosphamidum*

Sastav

1 ENDOXAN obložena tableta sadrži 50 mg ciklofosfamida u obliku ciklofosfamid monohidrata.

Pomoćne tvari:

Kukuruzni škrob, laktoza hidrat, kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, talk, magnezijev stearat, želatina, glicerol (85%), saharoza, titanijev dioksid (E 171), kalcijev karbonat, polietilenglikol 3500, silicijev dioksid, koloidni, polividon 25, natrijkarboksimetilceluloza, polisorbit 20, montan glikol vosak.

Farmaceutski oblik i veličina pakovanja

Obložene tablete.

Kutija lijeka sadržava 50 obloženih tableta u blister pakovanju (5 blistera sa po 10 obloženih tableta).

Farmakoterapijska skupina

ENDOXAN pripada skupini lijekova za liječenje zloćudnih bolesti i podskupini analoga dušikovog plikavca.

Nositelj odobrenja

AGMAR d.o.o.
Čazmanska 8
10000 Zagreb
Hrvatska

Proizvođač

Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2
33790 Halle
Njemačka

Način i mjesto izdavanja

Na recept, u ljekarni.

Terapijske indikacije

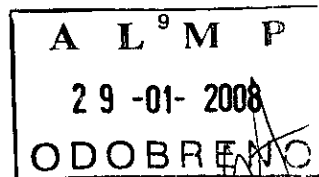
ENDOXAN se koristi u kombiniranoj kemoterapiji ili kao monoterapija kod:

Leukemija:

akutne ili kronične limfocitne i mijeloične leukemije

Malignih limfoma:

Hodgkinova bolest, ne-Hodgkinovi limfomi, plazmocitom



Metastazirajućih i nemetastazirajućih malignih solidnih tumora:

karcinom jajnika, karcinom testisa, karcinom dojke, karcinom malih stanica pluća, neuroblastom, Ewingov sarkom

Progresivnih „autoimunih bolesti“:

na primjer reumatoidni artritis, psorijatična artropatija, sistemski eritemski lupus, sklerodermija, sistemski vaskulitis (na primjer uz nefrotski sindrom), neki oblici glomerulonefritisa (na primjer uz nefrotski sindrom), miastenija gravis, autoimuna hemolitička anemija, bolesti hladne aglutinacije

Imunosupresivnog liječenja prilikom presađivanja organa

Kontraindikacije

ENDOXAN je kontraindiciran u bolesnika u slučaju:

- poznate preosjetljivosti na ciklofosamid
- težeg oštećenja funkcije koštane srži (osobito u bolesnika koji su već primali citotoksičnu terapiju i/ili radioterapiju)
- upale mokraćnog mjehura (cistitis)
- otežanog protoka mokraće
- aktivnih infekcija
- trudnoće i dojenja (pogledati poglavlje „Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi“)

Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Može se pojačati učinak sulfonilureja na snižavanje razine šećera u krvi kao i mijelosupresivno djelovanje uz istovremenu primjenu alopurinola ili hidroklorotiazida.

Prethodna ili istovremena primjena fenobarbitona, fenitoina, benzodiazepina ili kloralhidrata uključuje mogućnost indukcije mikrosomalnih enzima jetre.

Zbog imunosupresivnih učinaka ciklofosfamida, u bolesnika se može očekivati smanjeni odgovor na primijenjena cjepiva; injekcije s aktiviranim cjepivima mogu biti popraćene infekcijom izazvanom cjepivom.

Ukoliko se istovremeno primjenjuju depolarizirajući mišićni relaksansi (na primjer sukcinilkolin halogenid), može se javiti produljena apneja zbog smanjenja koncentracije pseudokolinesteraze.

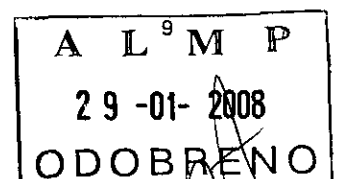
Istovremena primjena kloramfenikola dovodi do produljenja polu-života ciklofosfamida i odgađanja metabolizma.

Liječenje antraciklinima i pentostatinom može pojačati mogući kardiotoksični učinak ciklofosfamida. Povećanje kardiotoksičnog učinka može se također javiti zbog prethodne radioterapije srčanog područja.

Istovremena primjena indometacina mora se provoditi vrlo oprezno jer postoji jedno izvješće o akutnom trovanju vodom.

Općenito, bolesnici koji se liječe ciklofosamidom trebaju izbjegavati piti alkoholna pića.

Budući da grejp sadržava tvar koja može narušiti aktivaciju ciklofosfamida i time smanjiti njegovu učinkovitost, bolesnici ne smiju jesti grejp ili piti sokove koji sadrže to voće.



Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri uporabi

Poremećaji krvi i limfnog sustava / Pretrage

Mora se očekivati pojava teške mijelosupresije, osobito kod bolesnika koji su prethodno liječeni kemoterapijom i/ili zračenjem ili kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Zbog toga je tijekom liječenja ovim lijekom kod svih bolesnika potrebno pratiti hematološke parametre te broj stanica u krvi. Prije svake primjene i u odgovarajućim intervalima, a prema potrebi i svaki dan, potrebno je odrediti broj bijelih krvnih stanica, trombocita i vrijednosti hemoglobina u krvi. Broj leukocita mora se redovito pratiti tijekom liječenja; svakih 5-7 dana na početku liječenja te svaka 2 dana ukoliko njihov broj padne ispod $3000/\text{mm}^3$ (pogledati poglavlje „Doziranje i način davanja“). Osim ako je to neophodno, ENDOXAN ne treba davati bolesnicima kod kojih je broj bijelih krvnih stanica ispod $2500/\mu\text{l}$ i/ili broj trombocita ispod $50\ 000/\mu\text{l}$.

U slučaju pojave neutropenijske vrućice i/ili leukopenije, moraju se u profilaksi davati antibiotici i/ili antimikotici.

Također je potrebno redovito kontrolirati sediment urina na prisutnost eritrocita.

Poremećaji imunološkog sustava

Bolesnike s oslabljenim imunološkim sustavom, kao na primjer one s dijabetes melitusom, kroničnim oštećenjem jetre ili bubrega treba također pažljivo nadzirati.

Općenito, ENDOXAN treba kao i ostale citostatike primjenjivati s oprezom u oslabljenih ili starijih bolesnika i u bolesnika koji su već bili liječeni radioterapijom.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Prije početka liječenja potrebno je isključiti ili korigirati otežani ili smanjeni protok mokraće, cistitis, te infekcije. Odgovarajuće liječenje lijekom UROMITEXAN (mesna) ili jaka hidracija mogu značajno smanjiti učestalost i težinu toksičnosti mokraćnog mjehura. Važno je osigurati da bolesnici redovito prazne mjehur.

Ukoliko se tijekom liječenja lijekom ENDOXAN pojavi cistitis koji je povezan s mikrohematurijom ili makrohematurijom, liječenje ovim lijekom treba prekinuti dok se stanje ne normalizira.

Bolesnici koji već imaju oštećenje bubrega moraju biti pod stalnim nadzorom tijekom liječenja lijekom ENDOXAN (pogledati poglavlje „Doziranje i način davanja“).

Srčani poremećaji / Pretrage

Postoji dokaz da kardiotoksični učinak lijeka ENDOXAN može biti pojačan u bolesnika koji su prethodno zračeni u području srca i/ili su istovremeno liječeni antraciklinima ili pentostatinom. U tom slučaju potrebne su redovite kontrole elektrolita i savjetuje se poseban oprez u bolesnika s postojećom bolešću srca.

Poremećaji probavnog sustava

Pravovremeno se moraju primijeniti antiemetici kako bi se smanjila učestalost i težina mučnine i povraćanja. Alkohol može pojačati povraćanje i mučninu induciranu lijekom ENDOXAN, stoga tijekom primjene lijeka ENDOXAN treba razmotriti opravdanost konzumiranja alkohola.

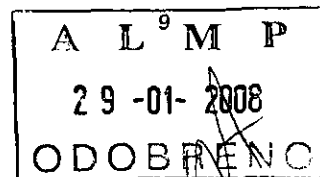
Kako bi se smanjio stomatitis, potrebno je provoditi brižnu oralnu higijenu.

Poremećaji jetre i žuči

Kod bolesnika koji prije početka liječenja već imaju oštećenje jetre, potrebno je individualnim pristupom procijeniti opravdanost primjene ovog lijeka. Preporučuje se pblize praćenje ovih bolesnika (pogledati poglavlje „Doziranje i način davanja“). Konzumiranje alkohola može povećati rizik od nastanka disfunkcije jetre.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki / Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji

ENDOXAN ima mutageni potencijal i genotoksični učinak. Liječenje lijekom ENDOXAN može kod muškaraca i žena uzrokovati anomalije genotipa. Stoga, za vrijeme liječenja lijekom ENDOXAN i do šest mjeseci nakon prestanka liječenja žene ne bi smjele zatrudnjeti, a muškarci ne bi smjeli imati dijete. Tijekom ovog razdoblja seksualno aktivni muškarci i žene trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije.



Liječenje ovim lijekom može u muškaraca povećati rizik od ireverzibilne sterilnosti stoga ih treba upoznati o potrebi pohranjivanja sperme prije početka liječenja.

Pretrage

Kod dijabetičara treba redovito provjeravati razinu šećera u krvi kako bi se na vrijeme mogla regulirati antidijabetička terapija (pogledati poglavlje „Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija“).

Trudnoća i dojenje

Liječenje ciklofosfamidom može kod muškaraca i žena uzrokovati anomalije genotipa. Ukoliko je primjena u trudnoći tijekom prvog tromjesečja vitalno indicirana, svakako je potrebno savjetovanje s liječnikom o prekidu trudnoće.

Nakon prvog tromjesečja trudnoće, ako se terapija ne može zaustaviti a bolesnica želi nastaviti trudnoću, kemoterapija se može dati nakon što se bolesnicu obavijesti o malim, ali ipak mogućim teratogenim učincima.

Žene ne bi smjele zatrudnjati tijekom liječenja. Ukoliko žena ipak zatrudni tijekom liječenja, potrebno je savjetovati se s genetičarom.

Budući da se ciklofosfamid izlučuje u majčino mlijeko, majke ne smiju dojiti tijekom primjene lijeka.

Muškarce bi prije primjene lijeka ENDOXAN trebalo upoznati s mogućnošću očuvanja sjemena.

Trajanje uporabe kontracepcijskih sredstava u žena i muškaraca nakon završetka kemoterapije ovisi o prognozi osnovne bolesti i želji partnera za potomstvom.

Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima

Zbog mogućih nuspojava pri primjeni ciklofosfamida, na primjer mučnine i povraćanja koje mogu izazvati smetnje u cirkulaciji, liječnik mora odlučiti o sposobnosti pojedinog bolesnika da upravlja strojevima ili vozilima.

Doziranje i način davanja

ENDOXAN smiju primjenjivati samo liječnici koji imaju iskustvo s primjenom ovog lijeka.

Doziranje mora biti prilagođeno svakom bolesniku ponaosob.

Ukoliko nije drugačije propisano, preporučuje se za kontinuirano liječenje uzimati 1 do 4 tablete (50 – 200 mg) dnevno, a prema potrebi može se uzeti više tableta.

Navedene preporuke o doziranju uglavnom vrijede za monoterapiju ciklofosfamidom. Kada se koristi zajedno s drugim citostaticima slične toksičnosti, može biti potrebno smanjiti dozu ili povećati intervale bez liječenja.

Preporuke za smanjenje doze u bolesnika s mijelosupresijom

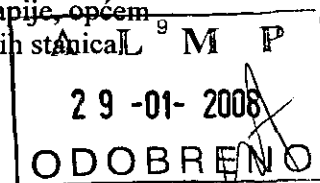
Broj leukocita [μ l]	Broj trombocita [μ l]	Doziranje
> 4000	> 100 000	100% planirane doze
4000 - 2500	100 000 - 50 000	50% planirane doze
< 2500	< 50 000	Dozu je potrebno prilagođavati do normalizacije vrijednosti ili dok se ne donese posebna odluka

Preporučeno prilagođavanje doze u bolesnika s insuficijencijom jetre i bubrega

Teška insuficijencija jetre ili bubrega zahtijeva smanjenje doze. Ukoliko je vrijednost serumskog bilirubina 53 μ mol/l do 86 μ mol/l, preporučuje se smanjenje doze za 25%, a u slučaju kada je vrijednost klirensa kreatinina ispod 10 ml/minuti, preporučuje se smanjenje za 50%. Ciklofosfamid se može dijalizirati.

ENDOXAN obložene tablete treba uzeti u jutro s dovoljnom količinom tekućine. Važno je osigurati da bolesnik uredno mokri u redovitim razmacima.

Trajanje i intervale liječenja ovise o indikaciji, o rasporedu kombinirane kemoterapije, općem zdravstvenom stanju bolesnika, vrijednostima laboratorijskih testova i broju krvnih stanica.



Neiskorišteni lijek treba zbrinuti u skladu sa propisima koji važe za postupanje s opasnim otpadom.*

Predoziranje

Kako za ciklofosfamid nema specifičnog antidota, prilikom svake primjene potreban je izuzetan oprez. Ciklofosfamid se može dijalizirati te je stoga brza hemodijaliza indicirana kod namjernog ili slučajnog predoziranja ili intoksikacije. Utvrđen je klirens dijaliziranja od 78 ml/min koji je izmjereno na temelju koncentracije nemetaboliziranog ciklofosfamida u dijalizatu (normalni bubrežni klirens je oko 5-11 ml/min). Neki drugi podaci govore i o 194 ml/min. Nakon dijalize u trajanju od 6 sati, 72% primijenjene doze ciklofosfamida nađeno je u dijalizatu. Pri predoziranju se, između ostalih reakcija, može očekivati mijelosupresija, osobito u obliku leukopenije. Težina i duljina trajanja mijelosupresije ovise o primljenoj dozi ciklofosfamida. Potrebna je stalna kontrola krvne slike i nadzor bolesnika. U slučaju razvoja neutropenije potrebno je provoditi profilaksu infekcije i infekcija se mora liječiti odgovarajućim antibioticima. Ako se razvije trombocitopenija, prema potrebi treba osigurati zamjenu trombocita. Kako bi se izbjegli urotoksični učinci, neophodno je provoditi profilaksu cistitisa lijekom UROMITEXAN.

Nuspojave

Nuspojave navedene u daljnjem tekstu podijeljene su prema preporučenoj kategorizaciji za prikaz učestalosti nuspojava:

Vrlo često: (> 1/10)

Često: (> 1/100 i < 1/10)

Manje često: (> 1/1000 i < 1/100)

Rijetko: (> 1/10 000 i < 1/1000)

Vrlo rijetko: (< 1/10 000)

Bolesnici koji primaju ENDOXAN mogu imati sljedeće nuspojave čiji intenzitet ovisi o dozi, a koje su u većini slučajeva reverzibilne:

Poremećaji probavnog sustava

Nuspojave probavnog sustava kao što su mučnina i povraćanje su o dozi ovisni neželjeni učinci. Srednje teški do teški oblici zabilježeni su u 50% bolesnika. Rijetko su zabilježeni anoreksija, proljev, konstipacija i upalna stanja mukoze (mukozitis) od stomatitisa do ulceracija. Zabilježeni su izolirani slučajevi hemoragičnog kolitisa.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Alopecija je vrlo česta nuspojava koja može prijeći u ćelavost. Općenito je reverzibilna nakon prekida liječenja lijekom ENDOXAN.

U vrlo rijetkim slučajevima izviješteno je o depigmentacije kože na dlanovima, noktima i tabanima. Rijetko se može javiti dermatitis koji se očituje upalom kože i mukoze.

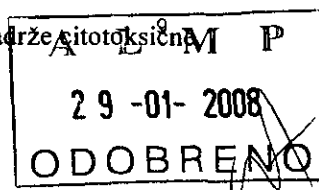
U vrlo rijetkim slučajevima izviješteno je o teškim reakcijama kože, primjerice Stevens Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza te sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije.

Vrlo rijetko je izviješteno o svrbežu s upalom, eritemu u zračenom području (dermatitis izazvan zračenjem) nakon liječenja zračenjem i daljnje primjene lijeka ENDOXAN.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Ovisno o primijenjenoj dozi, mogu se pojaviti različiti stupnjevi mijelosupresije, uključujući leukocitopeniju, trombocitopeniju i anemiju. Često se mogu očekivati leukocitopenija s ili bez vrućice s rizikom od pojave sekundarnih infekcija (ponekad opasnih po život) i trombocitopenija povezana s povećanim rizikom od krvarenja. Najniži broj leukocita i trombocita obično nastaje u prvom i drugom tjednu liječenja, a ponovo se normalizira 3 do 4 tjedna nakon početka liječenja. Anemija se obično

* Sa lijekom treba postupati u skladu sa Naredbom o načinu rukovanja lijekovima koji sadrže citotoksične supstancije („Narodne novine“ broj 30/91)



razvija tek nakon nekoliko ciklusa liječenja. Teža mijelosupresija se može očekivati u bolesnika koji su prethodno liječeni kemoterapijom i/ili radioterapijom i u bolesnika s oštećenjem bubrega. Kad se ciklofosfamid koristi u kombinaciji s drugim mijelosupresivnim lijekovima, može biti potrebno prilagođavanje doze. Preporučuje se držati preporuka iz odgovarajućih tablica o prilagodbi doze citotoksičnih lijekova prema broju krvnih stanica na početku ciklusa i onda kad je njihov broj najniži.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nakon prijelaza u urin, metaboliti ciklofosfamida uzrokuju promjene u eferentnom urinarnom traktu, osobito u mokraćnom mjehuru. Najčešće o dozi ovisne komplikacije liječenja lijekom ENDOXAN koje zahtijevaju prekid liječenja su hemoragični cistitis, mikrohematurija i makrohematurija. Cistitis je na početku nebakterijski, a kasnije može doći do sekundarne kolonizacije bakterija. Postoje izolirana izvješća o hemoragičnom cistitisu sa smrtnim ishodom. Također je zabilježen edem stijenke mokraćnog mjehura, suburetralno krvarenje, intersticijske upale s fibrozom i potencijalna skleroza stijenke mokraćnog mjehura.

Bubrežne lezije (osobito kada postoji prethodno oštećenje funkcije bubrega) su rijetke nuspojave nakon primjene visokih doza.

Napomena:

Primjena lijeka UROMITEXAN ili snažna hidracija mogu značajno smanjiti učestalost i težinu ovih urotoksičnih nuspojava.

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

Zbog svojeg alkilirajućeg načina djelovanja, ciklofosfamid može uzrokovati oštećenje spermatogeneze koja je djelomično ireverzibilna što rezultira azoospermijom ili trajnom oligospermijom. Rjeđe se mogu pojaviti poremećaji ovulacije, koji ponekad mogu postati ireverzibilni, čije su posljedice amenoreja i smanjenje razine ženskih spolnih hormona.

Poremećaji jetre i žuči

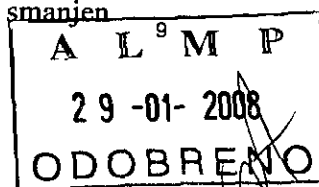
Izvješteno je o rijetkim slučajevima o smetnjama u funkciji jetre koje prati povećanje vrijednosti odgovarajućih laboratorijskih testova (SGOT, SGPT, gama- GT, alkalna fosfataza i bilirubin). Venozna okluzivna bolest je zabilježena u oko 15-50% bolesnika koji su primili visoke doze ciklofosfamida u kombinaciji s busulfanom ili kojima je zračenno cijelo tijelo tijekom alogenične transplantacije koštane srži. Nasuprot tome, venozna okluzivna bolest je rijetko zabilježena u bolesnika s aplastičnom anemijom koji su primili sam ciklofosfamid u visokim dozama. Sindrom se obično razvija 1-3 tjedna nakon transplantacije i praćen je iznenadnim povećanjem težine, hepatomegalijom, ascitesom i hiperbilirubinemijom. Također se može razviti hepatička encefalopatija. Poznati predispozicijski čimbenici rizika za razvoj venozno-okluzivnih bolesti su već postojeći poremećaji funkcije jetre, liječenje hepatotoksičnim lijekovima uz visoke doze kemoterapije i posebno kada je alkilirajuća tvar busulfan jedan od elemenata liječenja.

Srčani poremećaji i poremećaji dišnog sustava

U izoliranim slučajevima mogu se razviti pneumonitis, intersticijska pneumonija koja prelazi u kroničnu intersticijsku pulmonalnu fibrozu. Postoje izvještaji o pojavi sekundarne kardiomiopatije izazvane citostaticima, koja se manifestira aritmijama, promjenama EKG-a i LVEF-a (na primjer infarkt miokarda) osobito nakon primjene visokih doza ciklofosfamida (120 - 240 mg/kg tjelesne težine). Osim toga, postoji dokaz da kardiotoksični učinak ciklofosfamida može biti pojačan u bolesnika koji su prethodno zračeni u području srca i odgovarajuće liječeni antraciklinima ili pentostatinom. U tom slučaju potrebna je redovita kontrola elektrolita i savjetuje se poseban oprez u bolesnika s postojećim bolestima srca.

Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Kao kod svih citostatika, liječenje ciklofosfamidom uključuje rizik od naknadnog razvijanja sekundarnih tumora i njihovih prekursora. Povećan je rizik razvoja karcinoma mokraćnog sustava kao i mijelodisplastičnih promjena koje djelomično prelaze u akutnu leukemiju. Studije na životinjama dokazuju da rizik od nastanka karcinoma mokraćnog mjehura može biti značajno smanjen odgovarajućim davanjem lijeka UROMITEXAN.



Ostale nuspojave

Dodatno su zabilježene sljedeće nuspojave:

- SIADH (sindrom poremećenog izlučivanja antidiuretskog hormona, Schwartz-Bartterov sindrom) s hiponatrijemijom i nakupljanjem vode
- reakcije preosjetljivosti popraćene vrućicom koja u izoliranim slučajevima prelazi u šok
- prolazno zamućenje vida i napadaji vrtoglavice
- akutni pankreatitis može se pojaviti u izoliranim slučajevima

Napomena:

Postoje određene komplikacije poput tromboembolije, diseminirane intravaskularne koagulacije ili hemolitičkog uremijskog sindroma, koje mogu biti izazvane postojećim bolestima, ali se učestalije pojavljuju tijekom kemoterapije koja uključuje ENDOXAN.

Treba obratiti pozornost na pravovremenu primjenu antiemetika te na brižnu oralnu higijenu.

Broj leukocita mora se redovito pratiti tijekom liječenja; svakih 5-7 dana na početku liječenja te svaka 2 dana ukoliko njihov broj padne ispod 3000/mm³. U određenim situacijama potrebne se i dnevne kontrole. Kod bolesnika koji su na dugotrajnom liječenju obično su dovoljne kontrole svaka dva tjedna. Također je potrebno redovito kontrolirati sediment urina na prisutnost eritrocita.

O svakoj nuspojavi obavijestite svojeg liječnika ili ljekarnika!

Rok valjanosti

Rok valjanosti otisnut je na pakovanju lijeka.

Lijek se ne smije rabiti nakon isteka roka valjanosti otisnutog na pakovanju.

Čuvanje lijeka

Čuvati na temperaturi do +25°C.

Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

Datum revizije upute

Siječanj, 2008.

Broj i datum rješenja o odobrenju za stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj

