

Prospect: Informații pentru utilizator**Endoxan 200 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă/injectabilă**
Ciclofosamidă monohidrat

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Endoxan și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Endoxan
3. Cum să vi se administreze Endoxan
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Endoxan
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Endoxan și pentru ce se utilizează

Endoxan aparține clasei de medicamente anticanceroase numite agenți alchilanți. Denumirea Comună Internațională a substanței active este ciclofosfamida. Ciclofosfamida acționează asupra celulelor canceroase care cresc în mod activ încetinindu-le creșterea și răspândirea în organism.

Endoxan poate fi utilizat singur sau în asociere cu alte medicamente.

Endoxan este utilizat pentru a trata anumite tipuri de cancer (leucemii, limfoame maligne, cancer ovarian, testicular, mamar, pulmonar etc).

De asemenea, Endoxan este utilizat pentru a trata unele boli în care sistemul imunitar reacționează împotriva propriului organism (boli autoimune).

Endoxan poate fi utilizat ca tratament imunosupresor pentru a împiedica organismul dumneavoastră să respingă organul transplantat.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Endoxan

Nu utilizați Endoxan:

- dacă sunteți alergic la ciclofosamidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă prezentați o supresie severă a activității măduvei osoase
- dacă suferiți de inflamații ale vezicii urinare (cistită) sau blocarea tractului urinar
- dacă aveți sau ați avut recent o infecție acută
- dacă sunteți gravidă
- dacă alăptați.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Endoxan, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă numărul celulelor din sângele dumneavoastră este prea mic, ca urmare a unui tratament anterior cu citostatice și/sau radioterapie. Înainte de fiecare administrare și la intervale adecvate (la nevoie zilnic) vi se vor efectua analize ale sângelui, pentru a se verifica dacă numărul de celule din sânge sunt suficiente pentru a se administra Endoxan
- dacă observați apariția oricărui semn de infecție (de exemplu febră, durere în gât), a vânătăilor și/sau a sângerărilor neașteptate
- dacă aveți diabet zaharat. În timpul tratamentului cu Endoxan vi se vor efectua analize ale sângelui, pentru a se verifica nivelul glicemiei și a se ajusta din timp tratamentul antidiabetic dacă aveți probleme cu ficatul. Înaintea fiecărei cure de tratament cu Endoxan vi se vor efectua analize ale sângelui, pentru a se verifica funcția ficatului. Dacă pierdeți brusc în greutate, aveți dureri de ficat și icter, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- dacă vi s-au îndepărtat glandele suprarenale puteți necesita o creștere a dozei de hormoni de compensare.
- dacă suferiți de insuficiență renală
- dacă ați avut în trecut o boală a inimii
- dacă ați efectuat anterior radioterapie și câmpul de tratament a inclus inima sau tratament cu alte medicamente cu potențial toxic asupra inimii (antracicline sau pentostatin)
- dacă sunteți o persoană în vârstă (peste 65 de ani) și aveți starea generală alterată.

Endoxan poate influența vindecarea rănilor. Mențineți orice tăietură curată și uscată, și verificați dacă se vindecă în mod normal.

Este important să vă mențineți gingiile sănătoase, deoarece este posibil să faceți ulcere și infecții în gură. Întrebați medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Medicamentele pentru tratarea cancerului și radioterapia pot crește riscul de apariție a altor tipuri de cancer; acest efect se poate produce la câțiva ani după ce ați încetat tratamentul. Endoxan prezintă un risc crescut de instalare a cancerului în zona vezicii urinare.

Endoxan poate produce inflamație sau cicatrizarea țesutului în plămâni. Acest lucru se poate întâmpla la mai mult de 6 luni după întreruperea tratamentului. Dacă începeți să aveți dificultăți la respirație, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Poate apărea căderea părului sau calviție. Părul dumneavoastră va crește la loc în mod normal, însă poate fi diferit ca textură sau culoare.

Endoxan vă poate provoca senzație de rău sau stare de rău. Acest efect poate dura aproximativ 24 de ore după ce vi se administrează Endoxan și puteți avea nevoie de medicamente care să vă amelioreze senzația sau starea de rău.

Înainte de începerea tratamentului, trebuie exclusă sau corectată orice obstrucție a tractului urinar, cistită (inflamație a vezicii urinare), infecție, dezechilibru electrolitic. Hidratarea adecvată și

tratamentul cu Uromitexan (mesna) pot reduce marcant frecvența sau severitatea toxicității de vezica urinară.

În timpul tratamentului cu Endoxan și timp de 6 luni de la întreruperea acestuia, pacienții activi sexual trebuie să utilizeze măsuri sigure de contracepție. Atât bărbații cât și femeile trebuie să citească informațiile referitoare la sarcină și alăptare de mai jos.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră.

Endoxan împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală. Acest lucru este valabil în special dacă utilizați oricare dintre următoarele medicamente:

- alopurinol sau hidroclorotiazidă
- fenobarbital, fenitoină, carbamazepină sau cloralhidrat (medicamente pentru tratamentul epilepsiei)
- benzodiazepine
- antibiotice fluorochinolone precum ciprofloxacina, rifampicină
- cloramfenicol
- vaccinuri cu virusuri vii
- indometacină (un medicament antiinflamator) și corticosteroizi
- miorelaxante depolarizante (de exemplu, succinilcolină halogenat)
- fluconazol, amfotericină B și itraconazol (medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice)
- ciclosporină, azathioprină (medicamente care scad activitatea sistemului imunitar)
- alte medicamente pentru tratamentul cancerului de exemplu, busulfan, trastuzumab, thiotepa
- medicamente care au acțiune toxică asupra inimii (antraciline, pentostatin, citarabină, trastuzumab)
- aprepitant, ondasetron (utilizate în prevenția stării de rău)
- bupropion (un antidepresiv)
- prasugrel (utilizat pentru subțierea sângelui)
- sulfonamide precum sulfadiazine, sulfasalazine, sulfametoxazol (utilizate în tratamentul infecțiilor bacteriene)
- cimetidină (utilizată pentru reducerea acidității gastrice)
- disulfiram (utilizat în tratamentul etilismului)
- gliceraldehidă (utilizată în tratamentul negilor)
- inhibitori de proteaze (utilizați în tratamentul infecțiilor cu virusuri)
- medicamente care cresc valorile enzimelor hepatice, precum rifampicină (utilizată în tratamentul infecțiilor bacteriene), sunătoare (un remediu natrist pentru depresie ușoară), corticosteroizi (utilizat în tratamentul inflamațiilor)
- medicamente care pot crește efectele toxice asupra celulelor sangvine și imunității (inhibitori ai ECA (utilizați în tratamentul tensiunii arteriale ridicate), natalizumab (utilizat în tratamentul sclerozei multiple), paclitaxel (utilizat în tratamentul cancerului), diuretice tiazidice cum sunt hidroclorotiazidă sau clortalidonă (utilizate în tratamentul tensiunii arteriale ridicate sau a retenției de apă), zidovudină (utilizată în tratamentul infecțiilor cu virusuri), clozapină (utilizată în tratamentul simptomelor unor afecțiuni psihice)
- medicamente care pot crește efectele toxice asupra plămânilor: amiodaronă (utilizată în tratamentul bătăilor neregulate ale inimii), hormoni G-CSF, GM-CSF (utilizați pentru creșterea numărului de celule albe din sânge, după chimioterapie)
- etanercept (utilizat în tratamentul artritei reumatoide)
- metronidazol (utilizat în tratamentul infecțiilor bacteriene sau cu protozoare)
- tamoxifen (utilizat în tratamentul cancerului de sân)
- bupropion (utilizat în renunțarea la fumat)
- cumarine precum warfarina (utilizate pentru subțierea sângelui)

- digoxină, β -acetildigoxină (utilizate în tratamentul afecțiunilor inimii)
- verapamil (utilizat în tratamentul tensiunii arteriale, anginei sau ritmului neregulat al inimii)

Endoxan împreună cu alimente, băuturi și alcool

Sucul de grapefruit conține un compus care poate inhiba activarea Endoxanului și, prin urmare, eficacitatea sa. În consecință, nu trebuie să beți suc de grapefruit în perioada tratamentului cu Endoxan.

În timpul tratamentului cu Endoxan trebuie evitat consumul de băuturi alcoolice.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcină:

Nu trebuie să rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu acest medicament și trebuie să utilizați o metodă de contracepție eficace în timpul tratamentului, deoarece Endoxan poate fi dăunător pentru făt sau poate provoca avort.

Dacă sunteți bărbat și sunteți tratat cu Endoxan, se recomandă să nu încercați să concepeți un copil în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după tratament și să cereți sfatul privind posibilitatea conservării spermeei înainte de tratament, deoarece Endoxan poate afecta fertilitatea masculină.

Alăptare:

Ciclofosfamida se excretă în laptele matern. Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă doriți să începeți alăptatul. Endoxan nu este recomandat mamei care alăptează și medicul dumneavoastră vă poate prescrie un alt tratament în cazul în care doriți să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Datorită posibilelor reacții adverse, de exemplu amețeli, tulburări ale vederii, greață și vărsături care pot duce la insuficiențe circulatorii, medicul dumneavoastră trebuie să decidă individual dacă aveți capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să vi se administreze Endoxan

Similar altor medicamente antineoplazice, Endoxan trebuie administrat numai sub supravegherea medicilor specialiști, cu experiență în chimioterapia antineoplazică. Tratamentul se efectuează în mod obișnuit în spital.

Înainte de administrare, pulberea de Endoxan se reconstituie prin dizolvare în cantitatea adecvată de solvent (ser fiziologic). Endoxan se administrează preferabil în perfuzie intravenoasă. Durata perfuziei poate varia între 30 minute și 2 ore.

Doza este stabilită de către medicul curant în funcție de tipul de cancer tratat, suprafața dumneavoastră corporală (calculată bazat pe înălțime și greutate), vârstă, alte boli asociate și valorile testelor biologice (sânge, ficat, rinichi).

Medicul dumneavoastră poate modifica doza și frecvența administrărilor, în funcție de rezultatele analizelor de sânge, starea dumneavoastră de sănătate, dacă aveți insuficiență hepatică sau renală, dacă sunteți un pacient vârstnic, dacă ați primit tratament anterior sau sunteți în tratament cu alte medicamente anticanceroase cu toxicitate similară.

Pentru a evita iritarea vezicii urinare, în timpul și timp de 48 de ore după tratamentul cu Endoxan, beți cantități mari de lichide și goliți periodic vezica urinară. De asemenea, medicul dumneavoastră vă

poate prescrie mesna (Uromitexan) pentru a preveni efectele toxice asupra vezicii urinare. În acest caz golirea periodică a vezicii urinare trebuie evitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Uneori, reacțiile adverse pot apărea după terminarea tratamentului. Următoarele reacții adverse pot apărea la utilizarea acestui medicament.

Spuneți medicului dumneavoastră cât mai curând posibil dacă observați o reacție alergică manifestată prin:

- scurtarea respirației
- dificultăți în respirație
- umflarea buzelor, feței sau limbii
- erupții trecătoare pe piele
- febră
- senzație de răceală
- bufeuri de căldură
- scăderea tensiunii arteriale
- bătăi cardiace rapide ale inimii.

Reacțiile adverse prezentate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvența estimativă cu care apar.

Reacții adverse foarte frecvente (afectează mai mult de 1 din 10 utilizatori):

- greață/vărsături
- semne de infecție (febră, frisoane, alterarea stării generale, simptome locale de infecție precum inflamația gâtului), determinată de scăderea numărului de globule albe care poate reduce rezistența dumneavoastră la infecții
- inflamații ale vezicii urinare (cistită)
- căderea părului (alopecie)
- prezența de sânge în urină

Reacții adverse frecvente (afectează mai puțin de 1 din 10 utilizatori):

- un sindrom asemănător gripei
- stare de slăbiciune
- oboseală
- stare generală alterată
- inflamații ale mucoaselor

Reacții adverse mai puțin frecvente (afectează mai puțin de 1 din 100 utilizatori):

- complicații infecțioase (pneumonie, septicemie)
- sângerări neobișnuite sau apariția inexplicabilă a unor vânătăi, determinate de o scădere temporară a numărului de plachete sanguine (celule responsabile de coagularea sângelui)
- semne de anemie (paloarea feței, oboseală și stare de slăbiciune inexplicabilă)
- reacții alergice
- pierderea apetitului (lipsa poftei de mâncare).
- probleme ale inimii
- bătăi rapide ale inimii
- căderea totală a părului (chelire)
- menstruații neregulate sau lipsa menstruațiilor

- înroșirea pielii

Reacții adverse rare (afectează mai puțin de 1 din 1000 utilizatori):

- amețeli
- încețoșarea vederii
- senzația de sete intensă (poate fi un semn de deshidratare)
- bătăi cardiace anormal de rapide ale inimii
- sângerări
- diaree
- constipație
- durere abdominală
- îngălbenire a pielii și a albului ochilor (leziuni severe ale celulelor hepatice, icter)
- erupții trecătoare pe piele
- inflamații la nivelul pielii
- ulceratii la nivelul gurii
- un număr mai mic sau lipsa spermatozoizilor
- durere în piept

Reacții adverse foarte rare (afectează mai puțin de 1 din 10000 utilizatori), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile):

- dificultăți în respirație sau scurtarea respirației
- tuse
- afecțiuni ale plămânilor
- acumularea de lichid în cavitatea abdominală (ascită)
- diaree cu sânge
- o afecțiune numită boala veno-oclusivă caracterizată prin creștere ponderală bruscă, acumulare de lichid în cavitatea abdominală, ficat mărit și dureros
- reacții severe cu vezicule pe piele și pe membranele mucoase (sindromul Stevens Johnson), necroliză epidermică toxică
- decolorarea palmelor, unghiilor, tălpilor
- eritem în zona iradiată
- dureri musculare inexplicabile, slăbiciune musculară, crampe musculare
- probleme ale rinichilor
- durere de cap
- dureri de oase
- iritații apărute în jurul locului de injectare – tumefierea, înroșirea și sensibilitatea pielii
- creștere în greutate
- scăderi ale concentrației sodiului în sânge,
- scăderi sau creșteri ale concentrației zahărului în sânge,
- toxicitate neuronală,
- creșterea secreției lacrimale,
- formarea de lichid în jurul inimii,
- șoc cardiogenic,
- inflamația vaselor de sânge,
- formarea de cheaguri în vene,
- formarea de cheaguri e sânge în plămâni,
- înfundarea venelor din plămâni,
- tuse,
- nas înfundat,
- secreție nazală abundentă,
- durere în gât și la nivelul urechilor,
- sângerare de la nivel digestiv,
- inflamația mucoasei intestinului subțire și gros,

- inflamația glandelor parotide,
- infecție a intestinului,
- acumulare de bilă în ficat,
- acumulare de lichid în cavitatea abdominală,
- înroșirea și amorțea/furnicături la nivelul palmelor și tălpilor,
- reactivarea inflamației pielii care a fost iradiată anterior,
- înroșirea pielii însoțită sau nu de mâncărime,
- formarea de vezicule pe piele,
- umflarea feței,
- transpirații excesive,
- spasme musculare,
- fibroză a pielii dureri ale mușchilor și articulațiilor,
- afectare toxică a rinichilor,
- distrugerea unor părți ale rinichilor,
- inflamația și sângerarea ureterelor,
- inflamația și sângerarea vezicii urinare,
- contracția intensă a vezicii urinare,
- diabet insipid produs de disfuncția rinichilor,
- creșterea concentrației de azot din sânge,
- apariția de celule anormale de la nivelul peretelui vezicii urinare,
- apariția precoce a travaliului,
- infertilitate,
- activitate insuficientă a ovarelor,
- scăderea intensității și frecvenței ciclului menstrual,
- diminuarea în dimensiuni și activitate a testiculelor,
- nivele crescute ale hormonilor care stimulează funcția organelor genitale
- moarte intrauterină a fătului
- anomalii ale fătului,
- întârziere în dezvoltarea fătului,
- toxicitate a fătului (scăderea activității măduvei care produce celulele din sânge și toxicitate,
- boală asemănătoare gripei
- acumularea de apă în țesuturi,
- stare generală alterată.

Reacții adverse identificate prin analize de sânge și investigații:

- *foarte frecvente*
o reducere a numărului de celule albe în sânge responsabile de apărarea împotriva infecțiilor, ceea ce poate duce la infecții mai frecvente.
- *mai puțin frecvente*
o reducere a numărului de plachete în sânge, care poate provoca tendința de a vă învinetri sau sângera mai ușor decât în mod normal, o scădere a valorilor hemoglobinei în sânge, o creștere a valorilor enzimelor hepatice
nivele scăzute de hormoni sexuali feminini
modificări ale ECG
valori crescute ale LDH
valori crescute ale proteinei C reactive
- *rare*
creșteri ale valorilor enzimelor hepatice în sânge: ASAT, ALAT, GGT, fosfataza alcalină
o creștere a valorii bilirubinei în sânge
- *foarte rare, cu frecvență necunoscută*
creșteri ale valorilor creatininei
scăderi ale tensiunii arteriale

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Endoxan

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

După reconstituire, stabilitatea fizică și chimică a soluției perfuzabile a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 de ore la temperaturi de 2°C până la 8°C.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

În timpul transportului sau păstrării produsului, variațiile de temperatură pot produce lichefierea conținutului. Flacoanele care conțin pulberea lichefiată se pot diferenția ușor de cele cu conținutul intact: pulberea lichefiată apare sub forma unui lichid vâcos, incolor sau gălbui. Nu trebuie utilizate flacoanele cu un conținut lichefiat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Endoxan

Substanța activă este ciclofosfamida monohidrat. Un flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă/injectabilă conține ciclofosamidă 200 mg sub formă de ciclofosamidă monohidrat.

Nu conține excipienți.

Cum arată Endoxan și conținutul ambalajului

Se prezintă sub formă de pulbere cristalină, de culoare albă până la aproape albă.

Este disponibil în cutii cu un flacon din sticlă incoloră, tip III sau I, cu capacitatea de 20 ml, închis cu un dop din cauciuc bromobutilic și sigilat cu capsă flip-off din aluminiu, prevăzută cu disc din polipropilenă, lăcuită, de culoare albastră; flaconul conține pulbere pentru soluție perfuzabilă/injectabilă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

TEVA B.V.

Swensweg 5, 2031GA Haarlem, Olanda

Fabricant

S.C. SINDAN PHARMA SRL

B-dul Ion Mihalache nr.11,

Sect.1, cod 011171,

Bucuresti, România

Acest prospect a fost revizuit în aprilie 2019.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății

Endoxan este un medicament citotoxic și, la fel ca în cazul altor compuși cu potențial toxic, manipularea Endoxan trebuie să se facă cu precauție.

Prepararea soluțiilor injectabile a medicamentelor citotoxice și administrarea Endoxan trebuie făcută de către personal calificat de specialitate într-un spațiu special amenajat care să cunoască medicamentele utilizate și să le utilizeze în condiții de siguranță a mediului și, în particular, a persoanelor care manipulează medicamentele.

Prepararea soluției perfuzabile/injectabile

Pentru prepararea soluției perfuzabile/injectabile, se adaugă la substanța uscată (pulberea pentru soluție perfuzabilă/injectabilă) cantitatea corespunzătoare de solvent (ser fiziologic):

Endoxan	200 mg	500 mg	1000 mg
Solvent	10 ml	25 ml	50 ml

Substanța se dizolvă rapid dacă flaconul se agită energic după adăugarea solventului. Dacă substanța nu se dizolvă imediat și complet, se recomandă să se aștepte câteva minute.

Soluția se administrează pe cale intravenoasă, preferabil în perfuzie. Pentru perfuziile de scurtă durată, soluția preparată de Endoxan se adaugă în soluție Ringer, ser fiziologic sau glucoză, până la un volum total de 500 ml.

Durata perfuziei poate varia între 30 minute și 2 ore, în funcție de volum.

Precauții privind manipularea:

Se recomandă utilizarea de mănuși, ochelari și îmbrăcăminte de protecție. În cazul în care soluția de Endoxan intră în contact cu pielea sau ochii, spălați imediat zona afectată cu apă din abundență și săpun. În cazul împrăștierei soluției se iau măsuri de izolare a zonei afectate, limitând împrăștierea soluției prin acoperirea cu material absorbant.

Toate obiectele folosite pentru constituire, administrare sau curățare, inclusiv mănușile, materialele absorbante trebuie colectate în saci din polietilenă pentru a fi incinerate la temperatură mare (1100°C, timp de cel puțin 1 secundă).

Incompatibilități

Soluțiile care conțin alcool benzilic pot reduce stabilitatea ciclofosfamidei.