

## **Písomná informácia pre používateľa**

**Endoxan 200 mg prášok na injekčný roztok**  
**Endoxan 500 mg prášok na injekčný roztok**  
**Endoxan 1000 mg prášok na injekčný roztok**

cyklofosfamid

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Endoxan a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Endoxan
3. Ako používať Endoxan
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Endoxan
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Endoxan a na čo sa používa**

Endoxan obsahuje liečivo cyklofosfamid. Patrí do skupiny liekov proti rakovine, ktoré sa nazývajú cytostatiká. Liečba týmito liekmi sa nazýva chemoterapia. Endoxan účinkuje tak, že ničí nádorové bunky.

Lekár vám predpísal Endoxan, pretože máte druh rakoviny, ktorá sa dá liečiť. Endoxan ničí nádorové bunky, ale ohrozuje aj zdravé bunky. Preto môže vyvolať množstvo vedľajších účinkov. Lekár vám predpíše Endoxan iba vtedy, ak vás samotné ochorenie ohrozuje viac ako možné vedľajšie účinky. Bude vás pravidelne sledovať a prípade potreby liečiť vedľajšie účinky.

Endoxan sa používa na:

- liečbu rôznych druhov zhubných nádorových ochorení u dospelých a detí (často s inými cytostatikami, ožarovaním alebo operáciou):
  - rakovina krvi: akútne alebo chronické lymfatické a myeloidné leukémie,
  - zhubné lymfómy: Hodgkinova choroba, non-Hodgkinove lymfómy a plazmocytóm,
  - metastázujúce a nemetastázujúce solídne zhubné nádory (karcinómy): karcinóm vaječníkov, semenníkov a prsníka; malobunkový karcinóm pľúc, neuroblastóm, Ewingov sarkóm.
- liečbu závažných, život ohrozujúcich nenádorových ochorení:
  - pokročilé autoimunitné ochorenia, napr. reumatoidná artritída, psoriatická artropatia, systémový lupus erythematosus, sklerodermia, systémové vaskulitídy (napr. s nefrotickým syndrómom), niektoré typy glomerulonefritíd (napr. s nefrotickým syndrómom), myasténia gravis, autoimunitná hemolytická anémia, prítomnosť chladových protilátok.
- potlačenie imunity pri transplantácii orgánov.

## 2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako vám podajú Endoxan

### Endoxan vám nesmú podať

- ak ste alergický na cyklofosfamid, na niektorý z jeho metabolitov (látky, ktoré v tele vznikajú z cyklofosfamidu) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek toho lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte akútnu infekciu,
- ak máte poruchu funkcie kostnej drene (najmä, ak ste už podstúpili chemoterapiu alebo ožarovanie),
- ak máte problémy s obličkami alebo močovým mechúrom spôsobené predchádzajúcou chemoterapiou alebo ožarovaním,
- ak máte ťažkosti s močením (porucha odtoku moču),
- ak ste tehotná,
- ak dojčíte,
- na liečbu nenádorových ochorení okrem tých, ktoré ohrozujú život a sú uvedené v časti 1,
- súbežne s podaním živých očkovacích látok.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Endoxan, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik:

- ak sa teraz liečite alebo ste sa nedávno liečili ožarovaním alebo chemoterapiou,
- ak máte diabetes (cukrovku),
- ak máte problémy s pečeňou,
- ak máte problémy s obličkami (lekár vám krvnými testami vyšetří funkciu pečene a obličiek),
- ak máte problém so srdcom alebo ste podstúpili ožarovanie v oblasti srdca,
- ak máte odstránené nadobličky,
- ak váš celkový zdravotný stav nie je dobrý alebo ste zoslabnutý,
- ak máte vyšší vek.

### Krv a imunita

V kostnej dreni sa tvoria tri typy krvných buniek: červené krvinky (prenášajú kyslík v tele), biele krvinky (bojujú proti infekciám) a krvné doštičky (zabezpečujú zrážanie krvi).

Po podaní Endoxanu počet všetkých troch typov krvných buniek poklesne. Je to nevyhnutný vedľajší účinok lieku Endoxanu.

- Nedostatok červených krviniek spôsobuje únavu.
- Nedostatok bielych krviniek spôsobuje zvýšenú náchylnosť na infekcie. Preto sa vyhýbajte kontaktu s ľuďmi, ktorí kašľú, sú prechladnutí alebo majú iné infekcie. U vás by mohla mať takáto infekcia oveľa závažnejší priebeh. Okrem toho môže dôjsť aj k opätovnému vzplanutiu tzv. spiacich infekcií v tele. Ak to bude potrebné, lekár vám preventívne podá lieky proti bakteriálnym (antibiotiká) a/alebo hubovým infekciám.
- Nedostatok krvných doštičiek spôsobuje zvýšenú náchylnosť na krvácanie.

Počet krvných buniek bude najnižší v 1. a 2. týždni liečebného cyklu a zostane nízky niekoľko dní po jeho ukončení. U väčšiny pacientov sa krvný obraz vráti do normálu približne po 20 dňoch. Ak ste sa už liečili viacerými chemoterapiami, návrat krvného obrazu do normálu môže trvať dlhšie.

Pred začatím liečby Endoxanom aj počas nej bude lekár kontrolovať, či máte v krvi dostatočne vysoký počet červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek.

### Močový mechúr

Endoxan môže poškodiť výstelku močového mechúra, čo sa prejavuje krvácaním do moču. Lekár si toto riziko uvedomuje, preto ak je to potrebné, preventívne vám podá liek obsahujúci mesnu, ktorá váš močový mechúr ochráni. Mesna sa podáva buď samostatnou injekciou alebo sa pridá priamo do infúzneho roztoku Endoxanu. Podrobné informácie nájdete v písomnej informácii pre liek s obsahom mesny.

U väčšiny ľudí, ktorí dostávajú Endoxan spolu s mesnou, sa nevyskytnú problémy s močovým mechúrom. Lekár vám bude pravidelne kontrolovať moč, či v ňom nie je krv. Ak si v moči všimnete krv, okamžite informujte lekára.

Okrem mesny pomáha ochrániť močový mechúr aj dostatok tekutín a časté močenie.

Počas liečby Endoxanom a po nej (dokonca aj o niekoľko rokov) sa môže vyskytnúť zápal a zjazvenie pľúcneho tkaniva, čo môže mať závažné dôsledky (zlyhanie dýchania). Výskyt je však nízky (pozri nižšie časť 4).

Tak ako pri iných liekoch proti rakovine, aj pri liečbe Endoxanom je riziko vzniku zhubných nádorov v dôsledku liečby. Môžu sa objaviť aj niekoľko rokov po liečbe (pozri nižšie časť 4).

Endoxan môže poškodiť genetickú informáciu v bunkách (genotoxický účinok). Pozri nižšie časť „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť“.

Endoxan môže spôsobiť závažnú, život ohrozujúcu alergickú reakciu – anafylaktická reakcia/anafylaktický šok (pozri nižšie časť 4).

Endoxan môže ovplyvňovať hojenie rán. Rany udržiavajte čisté a suché a kontrolujte, či sa hoja normálne.

Endoxan môže spôsobiť vypadávanie vlasov. Môžu vypadávať v malých množstvách, ale môže vypadnúť aj väčšina vlasov alebo všetky. Závisí to od dávky Endoxanu, sily vašich vlasov a od toho, či sa zároveň liečite inými liekmi proti rakovine. Väčšie riziko je pri vyšších dávkach Endoxanu a pri kombinácii Endoxanu s inými liekmi proti rakovine. Po liečbe by vám mali opäť narásť. Môžu ísť inou farbou alebo štruktúrou.

Endoxan môže spôsobiť nevoľnosť alebo vracanie. Môžu trvať až 24 hodín po podaní Endoxanu. Alkohol môže tento stav zhoršiť. Lekár vám poradí čo robiť, prípadne vám predpíše liek, ktorý vám pomôže.

Je dôležité, aby ste sa starali o ďasná, pretože počas liečby Endoxanom sa môžu v ústach objaviť vriedky a infekcie.

### **Iné lieky a Endoxan**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Týka sa to aj voľnopredajných a rastlinných liekov.

Endoxan ovplyvňuje účinok veľkého množstva liekov a naopak, veľa liekov ovplyvňuje účinok Endoxanu. Týchto liekov je veľmi veľa, preto ich zoznam na tomto mieste neuvádzame. Váš lekár má k dispozícii zoznam týchto liekov a zohľadní ho pri liečbe predtým, než začnete alebo prestanete užívať akýkoľvek liek, musíte sa poradiť s lekárom.

### **Endoxan a alkohol**

Alkohol môže zvýšiť výskyt nevoľnosti a vracania vyvolaných Endoxanom.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Endoxan môže poškodiť plod. Preto nesmú muži ani ženy počas liečby Endoxanom splodiť/počat' dieťa a musia používať účinnú antikoncepciu. Poradte sa o tom so svojím lekárom.

Počas liečby Endoxanom ženy nesmú dojčiť. Poradte sa o tom so svojím lekárom.

Endoxan môže spôsobiť neplodnosť, ktorá môže byť v niektorých prípadoch trvalá.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Niektoré vedľajšie účinky Endoxanu môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Lekár rozhodne, či je pre vás bezpečné vykonávať tieto činnosti.

### **Čo robiť, ak idete k inému lekárovi alebo musíte ísť do nemocnice**

Ak idete z akéhokoľvek dôvodu k inému lekárovi alebo nastupujete do nemocnice, informujte zdravotnícky personál o všetkých liekoch, ktoré užívate. Neužívajte žiadne iné lieky, pokiaľ nebude váš lekár vedieť, že sa liečite Endoxanom.

### 3. Ako používať Endoxan

Endoxan vám podá skúsený lekár alebo zdravotná sestra.

- Podáva sa do žily buď pomalou injekciou (niekoľko minút) alebo infúziou (30 minút až 2 hodiny). Dĺžka podávania závisí od dávky.
- Endoxan sa často kombinuje s inými liekmi proti rakovine alebo ožarovaním.

#### Odporúčaná dávka

Lekár rozhodne, akú dávku Endoxanu budete potrebovať a kedy a ako dlho vám ho budú podávať.

Dávka Endoxanu závisí od:

- typu ochorenia, ktoré máte,
- vašej telesnej stavby (výška v pomere k telesnej hmotnosti),
- vášho celkového zdravotného stavu,
- toho, či sa súbežne liečite aj inými liekmi proti rakovine alebo ožarovaním.

Ak sa Endoxan použije v kombinácii s iným liekom proti rakovine, buď sa zníži dávka alebo sa predĺžia pauzy medzi dávkami.

Endoxan sa zvyčajne podáva ako séria liečebných cyklov. To znamená, že v jednom cykle sa najprv podá injekcia/infúzia a potom nasleduje pauza (obdobie, kedy sa nepodáva injekcia/infúzia). Po pauze začína ďalší liečebný cyklus.

#### Ak vám podajú viac Endoxanu, ako sa odporúča

Nie je pravdepodobné, že vám podajú viac Endoxanu, ako sa odporúča, pretože vám ho bude podávať vyškolený a odborný personál. Ak by sa vám podávalo príliš veľa Endoxanu, okamžite by podávanie zastavili.

### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Pri tomto lieku sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky.

#### Informujte ihneď svojho lekára, ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- Samovoľná tvorba modrín (bez toho aby ste sa udreli) alebo krvácanie z ďasien. Môže to byť príznak poklesu počtu krvných doštičiek. Tento vedľajší účinok sa vyskytuje **menej často** (u menej ako 1 zo 100 osôb).
- Pokles počtu bielych krviniek bude lekár sledovať počas liečby. Nevyvolá to žiadne príznaky, ale budete náchylnejší na infekcie, ktoré môžu mať závažný priebeh. Ak máte pocit, že máte infekciu (máte vysokú horúčku, pocit chladu a zimnicu alebo je vám teplo a potíte sa, máte príznaky infekcie ako kašeľ alebo pálenie pri močení), pravdepodobne budete potrebovať na liečbu infekcie antibiotiká, pretože máte menej bielych krviniek ako obvykle. Tento vedľajší účinok sa vyskytuje **veľmi často** (u viac ako 1 z 10 osôb).
- Výrazná bledosť, letargia a únava – môžu byť príznakmi poklesu počtu červených krviniek (anémia). Obvykle nie je potrebná žiadna liečba, telo si tieto červené krvinky nahradí. Ak máte závažnú anémiu, možno budete potrebovať transfúziu krvi. Tento vedľajší účinok sa vyskytuje **menej často** (u menej ako 1 zo 100 osôb).
- Zápal močového mechúra (**veľmi častý** vedľajší účinok, vyskytuje sa u viac ako 1 z 10 osôb) spravidlaný pálením alebo bolesťou pri močení, krvou v moči (**častý** vedľajší účinok, vyskytuje sa u viac ako 1 z 10 osôb).
- Alergická reakcia prejavujúca sa vyrážkou, svrbením vyskytuje sa **menej často** (u menej ako 1 zo 100 osôb). Závažná celková alergická reakcia, ktorá sa prejavuje napr. opuchom tváre, problémami s dýchaním a preháňaním (anafylaktická reakcia) sa vyskytuje **veľmi zriedkavo** (u menej ako 1 z 10 000 osôb). Život ohrozujúca, celková alergická reakcia (anafylaktický šok) sa vyskytuje **menej často** (u menej ako 1 zo 100 osôb).

### **Ďalšie možné vedľajšie účinky:**

#### **Veľmi časté** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- zhoršenie činnosti kostnej drene, znížený počet neutrofilov (druh bielych krviniek),
- oslabenie imunity,
- vypadávanie vlasov,
- malé množstvo krvi v moči, ktoré sa dá zistiť len laboratórnym vyšetrením,
- horúčka.

#### **Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcie,
- veľký pokles počtu neutrofilov (druh bielych krviniek) sprevádzaný horúčkou (febrilná neutropénia),
- porucha tvorby spermií,
- triaška, slabosť, únava, malátnosť, zápal sliznice.

#### **Menej časté** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- zápal pľúc, otrava krvi (sepsa),
- porucha ovulácie (uvoľňovania vajíčka za vaječníka), znížená hladina ženských pohlavných hormónov,
- strata chuti do jedla,
- porucha nervov, ktorá sa môže prejaviť napr. bolesťou, pálením, mravčením, zníženou citlivosťou na podnety (periférna neuropatia), nezápalové ochorenie viacerých nervov (polyneuropatia), prudká nervová bolesť (neuralgia),
- hluchota,
- zlyhanie srdca (vrátane smrteľných prípadov), oslabenie alebo zmena štruktúry srdcového svalu (kardiomyopatia), zápal srdcového svalu, zrýchlená činnosť srdca,
- plešatosť,
- zvýšenie enzýmu laktátdehydrogenáza v krvi, zvýšenie C-reaktívneho proteínu, zmena EKG, znížená schopnosť srdca pumpovať krv (zníženie vývrhového objemu ľavej komory).

#### **Zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- akútna leukémia (druh rakoviny krvi), myelodysplastický syndróm (porucha tvorby krvných buniek v kostnej dreni, čo môže viesť k leukémii), zhubné nádory v dôsledku liečby, rakovina močového mechúra, rakovina močovodu,
- nevratné poruchy ovulácie (uvoľňovania vajíčka z vaječníka),
- úbytok vody z organizmu,
- závrat,
- rozmazané videnie,
- poruchy srdcového rytmu (ventrikulárna arytmia, arytmia, supraventrikulárna arytmia),
- krvácanie,
- poruchy funkcie pečene, zápal pečene,
- vyrážka, zápal kože,
- pretrvávajúce vynechávanie menštruácie (amenorea), pretrvávajúca neprítomnosť (pohyblivých) spermií v ejakuláte (azoospermia),
- bolesť hrudníka.

#### **Veľmi zriedkavé** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- najzávažnejšie štádium otravy krvi ohrozujúce život (septický šok);
- syndróm z rozpadu nádoru;
- porucha zrážania krvi, ktorá vedie k zvýšenej krvácanosti (diseminovaná intravaskulárna koagulácia); závažné ochorenie, ktoré môže viesť k zlyhaniu obličiek (hemolyticko-uremický syndróm);
- reakcia podobná anafylaktickej reakcii (anafylaktoidná reakcia);
- syndróm neprimeraného vylučovania antidiuretického hormónu;
- znížená hladina sodíka v krvi; zadržiavanie tekutín;
- zmätenosť;

- kŕče; zmenené vnímanie podnetov (parestézia); porucha chuti, hepatálna encefalopatia (závažná komplikácia rozvinutého ochorenia pečene);
- oslabený zrak; zápal očných spojiviek; opuch oka;
- zastavenie srdca; chvenie srdcových komôr (ventrikulárna fibrilácia); angina pectoris (záchvat bolesti pod hrudnou kosťou); srdcový infarkt; zápal obalu srdca (perikarditída); chvenie srdcových predsiení (atriálna fibrilácia);
- vniknutie krvnej zrazeniny do orgánu (tromboembólia); vysoký krvný tlak; nízky krvný tlak;
- závažné ochorenia pľúc (syndróm akútnej dychovej tiesne, chronická intersticiálna pľúcna fibróza); opuch pľúc; hromadenie nadbytočnej tekutiny okolo pľúc (pleurálna efúzia); stiahnutie svalstva priedušiek (bronchospazmus); dýchavičnosť; znížené množstvo kyslíka v tkanivách; kašeľ;
- zápal tenkého a hrubého čreva sprevádzaný krvácaním (hemoragická enterokolitída); akútny zápal pankreasu; nahromadenie tekutiny v brušnej dutine (ascites); tvorba vredov na slizniciach; zápal sliznice v ústach; hnačka; vracanie; zápcha; nevoľnosť;
- venookluzívna choroba pečene; aktivácia vírusového zápalu pečene; zväčšenie pečene;
- závažné a život ohrozujúce poškodenie kože a slizníc (Stevensov – Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza); závažné kožné reakcie; zmena sfarbenia dlane, nechťov, chodidiel; sčervenanie ožiarenej oblasti; bolestivé sčervenané plochy na koži (toxické erupcie kože); svrbenie (vrátane zápalového svrbenia);
- rozpad vlákien kostrových svalov (rabdomyolýza); kŕč;
- krvácanie v oblasti močovej rúry (suburetrálne krvácanie); opuch steny močového mechúra; zápal, zjazvenie a stvrdnutie tkaniva močového mechúra; zlyhanie obličiek; zvýšený kreatinín v krvi; poškodenie obličiek (porucha a/alebo odumretie obličkových kanálikov);
- bolesť hlavy, bolesť, zlyhanie viacerých orgánov, reakcia v mieste podania injekcie/infúzie (tvorba krvnej zrazeniny, odumretie tkaniva, zápal žily, zápal, bolesť, opuch, sčervenanie),
- zvýšenie hmotnosti.

**Neznáme** (častot' výskytu sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

- vznik zhubných nádorov v dôsledku liečby (nádor obličiek, štítnej žľazy, lymfóm, sarkóm), karcinogénny účinok na potomstvo, rozvinutie pôvodného ochorenia,
- poruchy krvného obrazu: pokles všetkých druhov krviniek, veľký pokles počtu granulocytov (druh bielych krviniek), pokles počtu počet lymfocytov (druh bielych krviniek), pokles množstva červeného krvného farbiva (hemoglobínu),
- otrava vodou,
- zvýšenie alebo pokles cukru v krvi,
- poruchy nervového systému: ochorenie mozgu (encefalopatia), reverzibilný posteriorný leukoencefalopatický syndróm (prejavuje sa napr. bolesťou hlavy, záchvatmi, zmeneným vedomím, poruchou zraku), ochorenie miechy (myelopatia), narušená alebo znížená citlivosť na podnety (dyzestézia/hypestézia), trasenie, znížené vnímanie chuti (hypogeuzia), porucha čuchu (parosmia),
- zvýšené slzenie,
- poškodenie sluchu, hučanie v ušiach (tinitus),
- poruchy srdca a jeho činnosti: zrýchlená činnosť srdca; zhlyhanie schopnosti srdca zásobovať orgány krvou (kardiogénny šok); nahromadenie tekutiny alebo krvi vo vaku, ktorý obaluje srdce (perikardiálna efúzia); krvácanie do srdcového svalu, zlyhanie ľavej komory, spomalená činnosť srdca, búšenie srdca, zmeny na EKG (predĺžený QT interval), pokles množstva krvi vypumpožíltačka, zápvanaj pri každom údere srdca (pokles ejekčnej frakcie),
- zablokovanie pľúcneho cievného riečiska, najčastejšie krvnou zrazeninou (pľúcna embólia), tvorba krvných zrazenín v žilách, zápal ciev, nedokrvenie končatín, návaly horúčavy,
- poruchy pľúc (venookluzívna choroba pľúc, obliteratívna bronchiolitída, organizovaná pneumónia, alveolárna alergická pneumonitída, nešpecifické pľúcne poruchy), upchatie nosa, nepríjemný pocit v nose, bolesť nosohltana, výtok z nosa, kýchanie,
- krvácanie do tráviaceho traktu, zápal hrubého čreva, zápal tenkého čreva, zápal slepého čreva, bolesť brucha, nepríjemný pocit v bruchu, zápal príušnej žľazy,
- žltáčka, zápal pečene spojený s poruchou odtoku žlče z pečene, porucha odtoku žlče s pečene, škodlivý účinok na pečeň, zvýšenie bilirubínu v krvi, porucha funkcie pečene, zvýšenie pečeňových enzýmov (AST, ALT, alkalická fosfatáza, GGT),

- poruchy kože: červené sfarbenie pokožky spôsobené zápalom rozšírených ciev (multiformný erytém), syndróm ruka-noha (sčervenanie, opuch, necitlivosť a olupovanie kože na dlaniach a chodidlách), žihľavka, pľuzgier, sčervenanie, opuch tváre, nadmerné potenie,
- stvrdnutie kože (sklerodermia), svalové kŕče, bolesť svalov, bolesť kĺbov,
- škodlivý účinok na obličky; zápal močovodu spojený s krvácaním; zápal močového mechúra spojený s tvorbou vredov; sťahy svalstva močového mechúra (nutkanie na časté močenie); ochorenie obličiek, ktoré sa prejavuje nadmerným močením a smädom (nefrogénny diabetes insipidus); zmeny na výstelke močového mechúra; zvýšenie močovínového dusíka v krvi;
- predčasný pôrod,
- neplodnosť, zlyhanie vaječníkov, predĺženie menštruačného cyklu (oligomenorea), zmenšenie (atrofia) semenníkov, pokles estrogénu v krvi, zvýšenie gonadotropínu (druh hormónu) v krvi,
- odumretie plodu v maternici, vrodené vývojové chyby plodu, spomalenie rastu plodu, škodlivý účinok na plod.

### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Endoxan

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a štítku injekčnej liekovky po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v pôvodnom obale pri teplote do 25 °C.

Rekonštituovaný liek (prášok rozpustený v rozpúšťadle) sa musí použiť do 24 hodín a uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Endoxan obsahuje

- Liečivo je cyklofosfamid.
  - Endoxan 200 mg prášok na injekčný roztok: Jedna injekčná liekovka obsahuje 200 mg cyklofosfamidu (čo zodpovedá 213,8 mg monohydrátu cyklofosfamidu).
  - Endoxan 500 mg prášok na injekčný roztok: Jedna injekčná liekovka obsahuje 500 mg cyklofosfamidu (čo zodpovedá 534,5 mg monohydrátu cyklofosfamidu).
  - Endoxan 1000 mg prášok na injekčný roztok: Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg cyklofosfamidu (čo zodpovedá 1 069 mg monohydrátu cyklofosfamidu).
- Tento liek neobsahuje žiadne ďalšie zložky.

### Ako vyzerá Endoxan a obsah balenia

Biely kryštalický prášok v injekčnej liekovke z bezfarebného skla.

Veľkosť balenia:

- Endoxan 200 mg prášok na injekčný roztok:  
5 x 200 mg, 10 x 200 mg, 20 x 200 mg, 50 x 200 mg

- Endoxan 500 mg prášok na injekčný roztok:  
1 x 500 mg, 5 x 500 mg, 6 x 500 mg, 10 x 500 mg
  - Endoxan 1000 mg prášok na injekčný roztok:  
1 x 1 000 mg, 5 x 1 000 mg, 6 x 1 000 mg
- Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Baxter Slovakia s.r.o.  
Dúbravská cesta 2  
84104 Bratislava  
Slovensko

### **Výrobca**

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Wesfalen  
Nemecko

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v apríli 2024.**

---

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

**Endoxan 200 mg prášok na injekčný roztok**  
**Endoxan 500 mg prášok na injekčný roztok**  
**Endoxan 1000 mg prášok na injekčný roztok**

## **1. LIEKOVÁ FORMA A ZLOŽENIE**

Prášok na injekčný roztok dodávaný v injekčných liekovkách z bezfarebného skla.

- **Endoxan 200 mg prášok na injekčný roztok:**  
Jedna injekčná liekovka obsahuje 200 mg cyklofosfamidu (čo zodpovedá 213,8 mg monohydrátu cyklofosfamidu).
- **Endoxan 500 mg prášok na injekčný roztok:**  
Jedna injekčná liekovka obsahuje 500 mg cyklofosfamidu (čo zodpovedá 534,5 mg monohydrátu cyklofosfamidu).
- **Endoxan 1000 mg prášok na injekčný roztok:**  
Jedna injekčná liekovka obsahuje 1 000 mg cyklofosfamidu (čo zodpovedá 1 069 mg monohydrátu cyklofosfamidu).

## **2. TERAPEUTICKÉ INDIKÁCIE**

Endoxan sa používa ako súčasť kombinovaných chemoterapeutických režimov alebo ako monoterapia v nasledujúcich prípadoch:

- **Leukémie:** akútne alebo chronické lymfatické a myeloidné leukémie.
- **Malígne lymfómy:** Hodgkinova choroba, non-Hodgkinove lymfómy, plazmocytóm.
- **Metastázujúce a nemetastázujúce malígne solídne tumory:** ovariálny karcinóm, testikulárny karcinóm, karcinóm prsníka, malobunkový karcinóm pľúc, neuroblastóm, Ewingov sarkóm.
- **Progresívne autoimunitné ochorenia:** napr. reumatoidná artritída, psoriatická artropatia, systémový lupus erythematosus, sklerodermia, systémové vaskulitídy (napr. s nefrotickým syndrómom), niektoré typy glomerulonefritíd (napr. s nefrotickým syndrómom), myasthenia gravis, autoimunitná hemolytická anémia, prítomnosť chladových autoprotilátok.
- **Imunosupresívna liečba pri transplantáciách orgánov.**

Endoxan je cytotoxický liek na liečbu malígných ochorení u dospelých a detí. Endoxan sa tiež často používa v kombinácii s inými cytotoxickými liekmi, rádioterapiou a operáciou.



### 3. DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA

Dávky, dĺžka liečby a frekvencia podávania závisia od typu nádoru, štádia nádoru, celkového zdravotného stavu pacienta, predchádzajúcej cytotoxickej chemoterapie a od toho či sa súbežne podáva iná chemoterapia alebo rádioterapia.

Návod na dávkovacie režimy používané u väčšiny indikácií je uvedený ďalej v texte.

Liečba má pokračovať dovtedy, kým sa nepozorovuje jednoznačná remisia so zlepšením alebo sa má prerušiť, keď je rozsah leukopénie neprijateľný.

Endoxan má podávať len skúsený onkológ.

Dávkovanie sa musí prispôbiť individuálne každému pacientovi.

Obyčajne sa odporúča nasledujúce dávkovanie:

- **Kontinuálna liečba dospelých a detí:** 3 – 6 mg/kg telesnej hmotnosti denne (čo zodpovedá 120 – 240 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela).
- **Intermitentná liečba:** 10 – 15 mg/kg telesnej hmotnosti (čo zodpovedá 400 – 600 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela) v intervaloch 2 – 5 dní.
- **Vysokodávková intermitentná liečba:** napr. 20 – 40 mg/kg telesnej hmotnosti (čo zodpovedá 800 – 1 600 mg/m<sup>2</sup> povrchu tela) a vyššie dávky (napr. v príprave pred transplantáciou kostnej drene) v intervaloch 21 – 28 dní.

#### Príprava roztoku

Na prípravu injekčného roztoku sa prášok rozpúšťa v nasledujúcom množstve fyziologického roztoku:

Endoxan – injekčná liekovka	200 mg	500 mg	1 000 mg
Suchá substancia (monohydrát cyklofosfamidu)	213,8 mg	534,5 mg	1 069 mg
- zodpovedá cyklofosfamidu	200 mg	500 mg	1 000 mg
Fyziologický roztok	10 ml	25 ml	50 ml

Po pridaní rozpúšťadla sa pri silnom pretrepávaní liekovky prášok rýchlo rozpúšťa. Ak sa prášok nerozpustí rýchlo a úplne, je vhodné ju nechať niekoľko minút stáť.

Roztok je určený na intravenózne použitie, pričom sa odporúča uprednostniť podávanie formou infúzie. Endoxan je kompatibilný s nasledujúcimi infúznymi roztokmi: roztok chloridu sodného, roztok glukózy, roztok chloridu sodného a glukózy, roztok chloridu sodného a chloridu draselného a roztok chloridu draselného a glukózy.

**Dĺžka podávania infúzie** môže byť od 30 min do 2 hodín, závisí od objemu.

Odporúčané dávkovanie sa týka cyklofosfamidu v monoterapii. V kombinácii s inými cytostatikami s podobným profilom toxicity môže byť nutné znížiť dávkovanie alebo predĺžiť prestávky medzi jednotlivými cyklami chemoterapie.

#### Odporúčané zníženie dávok u pacientov s myelosupresiou

Leukocyty [ $\mu$ l]	Trombocyty [ $\mu$ l]	Dávka
> 4 000	> 100 000	100 % plánovanej dávky
4 000 – 2 500	100 000 – 50 000	50 % plánovanej dávky
< 2 500	< 50 000	Prispôsobenie dávky, kým sa hodnoty normalizujú alebo vykonanie špecifického rozhodnutia

#### Odporúčaná úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek

Závažná porucha funkcie pečene alebo obličiek si vyžaduje zníženie dávok. Odporúča sa znížiť dávku o 25 % pri sérovom bilirubíne od 3,1 do 5 mg/100 ml a o 50 % pri glomerulárnej filtrácii pod 10 ml za minútu. Cyklofosfamid je dialyzovateľný.

Adekvátnu pozornosť treba venovať primeranej hydratácii, ako aj podávaniu uroprotektíva.

Dávky, dĺžka a intervaly liečby závisia od indikácie, zvolenej chemoterapeutickej schémy, celkového zdravotného stavu pacienta, funkcie jeho orgánov a jeho laboratórnych parametrov (vrátane krvného obrazu).

Má sa zväziť použitie látok stimulujúcich hematopoézu (faktorov stimulujúcich rast kolónií a látok stimulujúcich erytropoézu), aby sa znížilo riziko myelosupresívnych komplikácií a/alebo aby sa napomohlo podávaniu plánovaných dávok.

Počas podávania lieku alebo bezprostredne po jeho podaní má pacient požiť alebo sa mu má infúziou podať dostatočné množstvo tekutín, aby sa podporila diuréza za účelom zníženia rizika toxických účinkov na močové cesty. Preto sa má cyklofosfamid podávať ráno.

Na aktiváciu cyklofosfamidu je potrebná metabolizácia v pečeni, preto sa uprednostňuje perorálne a intravenózne podanie.

Cyklofosfamid je inertný, pokým ho neaktivujú enzýmy v pečeni. Tak ako pri všetkých cytostatikách sa však odporúča, aby rekonštitúciu vykonal školený personál v miestnosti na to určenej.

Osoby zaobchádzajúce s týmto liekom musia nosiť ochranné rukavice. Treba dávať pozor, aby roztok nevyšlechol do očí. Gravidné alebo dojčiace ženy nesmú zaobchádzať s týmto liekom.

Intravenózne podanie je najlepšie vykonať formou infúzie.

Aby sa znížila pravdepodobnosť vzniku nežiaducich reakcií, ktoré zrejme závisia od rýchlosti podávania lieku (napr. opuch tváre, bolesť hlavy, kongescia nosovej sliznice, pálenie kože na temene hlavy), injekcia alebo infúzia cyklofosfamidu sa má podávať veľmi pomaly.

Dĺžka podávania infúzie má taktiež zodpovedať objemu a typu nosného roztoku, ktorý sa má podať infúziou.

V prípade náhodného paravenózneho podania cyklofosfamidu sa musí podávanie infúzie ihneď zastaviť, roztok cyklofosfamidu v extravaskulárnom priestore sa musí aspirovať pôvodnou kanylou a musia sa urobiť ďalšie náležité opatrenia. Riziko poranenia tkaniva následkom náhodného paravenózneho podania je nízke.

Pri podaní priamou injekciou sa má cyklofosfamid určený na parenterálne podanie rekonštituovať fyziologickým roztokom (0,9 % chloridom sodným). Cyklofosfamid rekonštituovaný vodou je hypotonický a nemá sa podávať priamou injekciou.

Pri podaní infúziou sa má cyklofosfamid rekonštituovať pridaním sterilnej vody a podať infúziou v odporúčaných intravenózných roztokoch.

Obsah injekčnej liekovky (200 mg/500 mg/1 000 mg) sa musí pred podaním rozpustiť v príslušnom množstve (10 ml/25 ml/50 ml) fyziologického roztoku (0,9 % chloridu sodného) uvedenom v tabuľke vyššie. Po pridaní rozpúšťadla do injekčnej liekovky sa má obsah liekovky silno pretrepávať, kým sa prášok úplne nerozpustí. Výsledkom rekonštitúcie je číry roztok s hodnotou pH v rozmedzí 4 – 6.

Endoxan je kompatibilný s nasledujúcimi infúznymi roztokmi: roztok chloridu sodného, roztok glukózy, roztok chloridu sodného a glukózy, roztok chloridu sodného a chloridu draselného a roztok chloridu draselného a glukózy.

Prášok sa musí pred parenterálnym podaním úplne rozpustiť.

Endoxan sa má podávať skoro ráno a močový mechúr sa má pravidelne vyprázdňovať. Pacient má byť dobre hydratovaný a má sa u neho udržiavať rovnováha tekutín. Na zníženie uroteliálnej toxicity sa môže spolu s Endoxanom podávať liek obsahujúci mesnu. Dávkovanie je uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku obsahujúceho mesnu.

Pokiaľ to nie je nevyhnutné, cyklofosfamid sa nemá podávať pacientom s počtom leukocytov pod 2 500 buniek/mikroliter (bunky/mm<sup>3</sup>) a/alebo počtom trombocytov pod 50 000 buniek/mikroliter (bunky/mm<sup>3</sup>). Liečba liekom Endoxan sa nemôže obnoviť, kým sa hodnoty krvného obrazu nevrátia na normálne hodnoty. Moč je potrebné zaslať na laboratórne vyšetrenie pred začatím a po ukončení každého cyklu liečby a hematúria sa má sledovať v pravidelných intervaloch v priebehu liečby. Pacient má byť poučený aby hlásil príznaky cystitídy. Endoxan sa nemá podávať pacientom s cystitídou, pokiaľ cystitída nie je preliečená.

#### *Pacienti s poruchou funkcie pečene*

Závažná porucha funkcie pečene môže byť spojená so zníženou aktiváciou cyklofosfamidu, čo môže pozmeniť účinnosť liečby cyklofosfamidom a má sa to vziať do úvahy pri voľbe dávky a interpretácii odpovede na zvolenú dávku.

#### *Pacienti s poruchou funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, najmä u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, môže znížené vylučovanie obličkami viesť k zvýšeným plazmatickým hladinám cyklofosfamidu a jeho metabolitov, čo môže viesť k zvýšenej toxicite, a preto sa to má vziať do úvahy pri určovaní dávky u týchto pacientov.

Cyklofosfamid a jeho metabolity sú dialyzovateľné, hoci môžu byť rozdiely vo vylučovaní v závislosti od použitého dialyzačného systému. U pacientov, ktorí potrebujú dialýzu, sa má zväžiť dodržanie zodpovedajúceho intervalu medzi podaním cyklofosfamidu a dialýzou. Pozri časť 4.4 v súhrne charakteristických vlastností tohto lieku.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientov má sledovanie toxických účinkov lieku a potreba úpravy dávky zohľadniť vyšší výskyt zníženej funkcie pečene, obličiek, srdca alebo iných orgánov, súbežné ochorenia alebo inú medikamentóznú liečbu v tejto skupine pacientov.

#### *Deti*

Nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie. Cyklofosfamid sa podával deťom. Hlásené neboli žiadne nežiaduce reakcie špecifické pre túto skupinu pacientov.

## **KONTRAINDIKÁCIE**

- Precitlivosť na liečivo, na niektorý z jeho metabolitov alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 súhrnu charakteristických vlastností tohto lieku.
- Akútna infekcia, závažná porucha funkcie kostnej drene (zvlášť u pacientov, ktorí sa už liečili cytotoxickými liekmi a/alebo rádioterapiou).
- Akútna uroteliálna toxicita ako následok cytotoxickej chemoterapie alebo rádioterapie.
- Obštrukcia odtoku moču.
- Gravidita (pozri časť 4.6 súhrnu charakteristických vlastností tohto lieku).
- Dojčenie (pozri časť 4.6 súhrnu charakteristických vlastností tohto lieku).
- Liečba nenádorových ochorení s výnimkou imunosupresie, keď sa jedná o život ohrozujúci stav.
- Podanie živých očkovacích látok. Môžu sa podať až po prerušení chemoterapie – minimálne po 3 mesiacoch (pozri časť 4.5 súhrnu charakteristických vlastností tohto lieku).

## **OSOBITNÉ UPOZORNENIA**

Opatrnosť je nutná u pacientov, ktorí sú starší, oslabení, majú diabetes mellitus, diagnostikovanú myelosupresiu, alebo ktorí sa nedávno liečili alebo sa teraz súbežne liečia rádioterapiou alebo cytostatikami.

Muži aj ženy majú počas liečby Endoxanom používať účinnú antikoncepciu. Pacienti majú byť informovaní o možných dôsledkoch na plod v prípade tehotenstva.

U pacientov, ktorí sa liečia/liečili rádioterapiu v oblasti mediastína, môže vzniknúť kardiotoxicita. Kardiotoxicita bola hlásená aj pri vysokých dávkach cyklofosfamidu.

Pri súbežnom podávaní iných myelosupresívnych liečiv sa môže dôjsť k zvýšenej myelosupresii. Medzi klinicky významné interakcie patrí interakcia s alopurinolom (zvýšený výskyt myelosupresie).

U pacientov liečených cyklofosfamidom sa môže vyskytnúť porucha metabolizmu sacharidov, vyskytla sa aj hypoglykémia.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, najmä u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, môže znížené vylučovanie obličkami viesť k zvýšeným plazmatickým hladinám cyklofosfamidu a jeho metabolitov, čo môže viesť k zvýšenej toxicite, a preto má sa to vziať do úvahy pri určovaní dávkovania u takýchto pacientov.

Vyskytli sa aj ďalšie nežiaduce účinky ako pigmentácia a indukcia hyperglykémie alebo hypoglykémie. Pri liečbe Endoxanom sa vyskytla aj pneumonitída (frekvencia neznáma) a pľúcna fibróza (veľmi zriedkavo).

Nežiaduce účinky sa občas vyskytli až po ukončení liečby.

**Podrobné informácie (upozornenia, interakcie, nežiaduce účinky, atď.) si prečítajte v súhrne charakteristických vlastností tohto lieku.**

## **INKOMPATIBILITY**

Roztoky obsahujúce benzylalkohol môžu znížiť stabilitu cyklofosfamidu.

## **ČAS POUŽITEĽNOSTI**

- Pred otvorením: 36 mesiacov.
- Po rekonštitúcii: Použite do 24 hodín. Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8°C).

## **ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v pôvodnom obale pri teplote do 25 °C.

Počas transportu a uchovávania injekčných liekoviek s Endoxanom môže dôjsť vplyvom teplotných zmien k topeniu liečiva. Liekovky obsahujúce roztopené liečivo sa dajú ľahko vizuálne odlíšiť od intaktných liekoviek: roztopený cyklofosfamid má vzhľad čirej až žltkastej tekutiny (zvyčajne v spojitnej fáze alebo ako kvapky na stenách liekovky). Nepoužívajte injekčné liekovky s roztopeným obsahom.

## **ŠPECIÁLNE OPATRENIA NA LIKVIDÁCIU A INÉ ZAOBCHÁDZANIE S LIEKOM**

Zaobchádzanie s Endoxanom a jeho príprava musia byť vždy v súlade s bezpečnostnými predpismi platnými pre zaobchádzanie s cytostatikami.

Gravidné a dojčiace ženy nesmú zaobchádzať s týmto liekom.

Pri likvidácii prázdnych liekoviek a materiálu používaného pri príprave a podaní lieku (striekačky, ihly) sa musí postupovať opatrne.