

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ENDOXAN 200 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

ENDOXAN 500 mg pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

ENDOXAN 1 g pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

ENDOXAN 50 mg *apvalkotās* tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

ENDOXAN 200 mg/500 mg/1 g

1 ENDOXAN flakons injekcijām satur:

Produkts	Aktīvā viela <i>Cyclophosphamidum monohydratum</i> (atbilst bezūdens ciklofosfamīdam)
ENDOXAN 200 mg	213.8 mg (200mg)
ENDOXAN 500 mg	534.5 mg (500mg)
ENDOXAN 1 g	1069.9 mg (1000 mg)

ENDOXAN 50 mg

1 ENDOXAN *apvalkotā* tablete satur aktīvo vielu:

53.5 mg *Cyclophosphamidum monohydratum*, kas atbilst 50 mg bezūdens ciklofosfamīda.

Pilnu palīgvielu sarakstu *apvalkoto* tablešu sastāvam skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

ENDOXAN 200 mg/500 mg/1 g

Pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

ENDOXAN 50 mg

Apvalkotās tabletes perorālai lietošanai

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Ciklofosfamīdu lieto kombinētas ķīmijterapijas shēmās vai monoterapijā šādu stāvokļu gadījumā:

Leikozes:

Akūta vai hroniska limfoleikoze un mieloleikoze.

Ļaundabīgas limfomas:

Hodžkina slimība, ne-Hodžkina limfoma, plazmocitoma.

Ļaundabīgi solidi audzēji ar vai bez metastāzēm:

- olnīcu vēzis,
- sēklinieku vēzis,
- krūts vēzis,
- sīkšūnu plaušu vēzis,
- neiroblastoma,
- Jūinga sarkoma,
- Rabdomiosarkoma bērniem,
- Osteosarkoma.

Progresējošas "autoimūnas slimības":

Piem., reimatoīdais artrīts, psoriātiskais artrīts, sistēmas sarkanā vilkēde, sklerodermija, sistēmisks vaskulīts (piem., ar nefrītisko sindromu), dažas glomerulonefrīta formas (piem., ar nefrītisko sindromu), *myasthenia gravis*, autoimūnā hemolītiskā anēmija, aukstuma aglutinīnu slimības, Vegenera granulomatoze

Imūnsupresīva terapija orgānu transplantācijas laikā.

Dažādu stāvokļu korekcija pirms alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas:

- smagas pakāpes aplastiskā anēmija,
- akūta mieloleikoze un akūta limfoblastiskā leikoze,
- hroniska mieloleikoze.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

ENDOXAN drīkst lietot tikai ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze ārstēšanā ar šīm zālēm. Turpmāk norādītās zāļu devas izmantojamas galvenokārt ciklofosfamīda monoterapijas gadījumos. Kombinācijā ar citiem līdzīgas toksicitātes citostatikiem, var būt nepieciešams samazināt devu vai palielināt intervālu starp ārstēšanas kursiem.

Deva jāpielāgo katram pacientam individuāli. Ja nav ordinēts citādi, ieteicamas šādas devas:

ENDOXAN 200 mg/500 mg/1 g:

- Ilgstošai ārstēšanai pieaugušiem un bērniem: 3-6 mg/kg ķermeņa svara dienā (atbilst 120-240 mg/m² ķermeņa virsmas).
- Intermitējošai ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem: 10-15 mg/kg ķermeņa svara dienā (atbilst 400-600 mg/m² ķermeņa virsmas) ar 2-5 dienu intervāliem.
- Intermitējošai ārstēšanai ar lielām devām pieaugušajiem un bērniem, piem., 20-40 mg/kg ķermeņa svara dienā (atbilst 800-1600 mg/m² ķermeņa virsmas) un lielākas devas (piem., pirms kaulu smadzeņu transplantācijas) ar 21-28 dienu intervāliem.

Šķīduma pagatavošana

Lai pagatavotu šķīdumu injekcijai, pulverim (sausajai substancei) flakonā jāpievieno fizioloģiskais šķīdums:

ENDOXAN flakons	200 mg	500 mg	1 g
Šķīdinātājs	10 ml	25 ml	50 ml

Pulveris ātri izšķīst, ja pēc fizioloģiskā šķīduma pievienošanas flakonā spēcīgi sakrata. Ja pulveris uzreiz un pilnīgi neizšķīst, ieteicams ļaut flakonam dažas minūtes pastāvēt.

Šķīdums paredzēts intravenozai ievadīšanai, priekšroku dodot infūzijai. Īslaicīgas intravenozas infūzijas gadījumā pagatavoto ENDOXAN šķīdumu pievieno Ringera šķīdumam, fizioloģiskajam vai dekstrozes šķīdumam, lai kopējais tilpums būtu, piemēram, 500 ml.

Infūzijas ilgums ir no 30 minūtēm līdz 2 stundām, atkarībā no ievadāmā tilpuma.

ENDOXAN apvalkotās tabletes

Ilgstošai terapijai - 1-4 tabletes (50-200 mg) dienā; ja nepieciešams, var lietot vairāk tablešu.

ENDOXAN apvalkotās tabletes jālieto no rīta, lietošanas laikā vai uzreiz pēc tās uzņemot atbilstošu šķidruma daudzumu.

Terapijas ilgums

Intermitējošas terapijas kursi var tikt atkārtoti ik pa 3 – 4 nedēļām. Ārstēšanas ilgums un/vai intervāli starp lietošanas reizēm atkarīgi no terapeitiskām indikācijām, kombinētās terapijas shēmas, pacienta vispārējā veselības stāvokļa, laboratorisko izmeklējumu rādītājiem, kā arī asins šūnu skaita atjaunošanās.

Īpaši dozēšanas ieteikumi:

Ieteikumi devu samazināšanai pacientiem ar mielosupresiju

Leikocītu skaits [μ l]	Trombocītu skaits [μ l]	Deva
>4000	>100 000	100% no plānotās devas
4000 – 2500	100 000 – 50 000	50% no plānotās devas
<2500	<50 000	Atcelt līdz kamēr normalizējas rādītāji vai tiek pieņemti īpaši lēmumi

Kombinējot ar citiem mielosupresīviem līdzekļiem, var būt nepieciešams koriģēt devu. Īpaši ieteicama citostatisko līdzekļu dozēšana atbilstoši iespējami viszemākajām devām. Lietojot vienlaicīgi dažādus citostatiskos līdzekļus, lūdzu skatīt tabulu par devu piemērošanu atbilstoši asins šūnu skaitam ārstēšanas cikla sākumā.

Ieteikumi devu koriģēšanai pacientiem ar aknu mazspēju

Smagas aknu mazspējas gadījumā deva jāsamazina. Devu ieteicams samazināt par 25%, ja bilirubīna koncentrācija serumā ir 3,1 - 5 mg/100 ml.

Ieteikumi devu koriģēšanai pacientiem ar nieru mazspēju

Ieteicams samazināt devu par 50% , ja glomerulārās filtrācijas ātrums ir mazāks par 10 ml/min. Ciklofosfamīds ir dializējams.

Bērni un pusaudži

Saskaņā ar vispārārstējamām terapijas shēmām pieaugušajiem ieteicamās devas ir piemērotas arī bērniem un pusaudžiem.

Gados vecāki pacienti

Izvēloties gados vecākiem cilvēkiem atbilstošas devas, jāievēro piesardzība, ņemot vērā biežāk sastopamus aknu, nieru vai sirds darbības traucējumus un vienlaicīgu citu saslimšanu iespējamību, kā arī citu zāļu terapiju.

4.3 Kontrindikācijas

ENDOXAN nedrīkst pacientiem nozīmēt šādos gadījumos:

Infekcijas un parazītozes

Pacientiem ar akūtām infekcijām.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Pacientiem ar izteikti pavājinātu kaulu smadzeņu funkciju (it īpaši pacienti, kuri iepriekš ārstēti ar citotoksiskiem līdzekļiem un / vai staru terapiju).

Nieru un urīnceļu traucējumi

Pacientiem ar urīnpūšļa iekaisumu (cistītu) un urīna izvadceļu nosprostošanos

Imūnās sistēmas traucējumi (paaugstināta jutība)

Pacientiem ar paaugstinātu jutību pret ciklofosfamīdu.

Par lietošanu grūtniecības un zīdīšanas laikā skatīt apakšpunktā 4.6

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi/izmeklējumi

Izteikta mielosupresija sagaidāma īpaši tiem pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju un/vai staru terapiju vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Tāpēc ārstēšanas kursa laikā visiem pacientiem jāveic rūpīga hematoloģiska uzraudzība, regulāri pārbaudot asins šūnu skaitu. Leikocītu (WBC), trombocītu (Pt) skaits un hemoglobīns (Hb) jānosaka pirms katras zāļu lietošanas reizes un pēc noteiktiem intervāliem, ja nepieciešams katru dienu.

Ārstēšanas kursa laikā leikocītu skaits jāpārbauda regulāri ar 5 – 7 dienu intervāliem terapijas sākumā un ik pēc 2 dienām, ja leikocītu skaits samazinās zem 3000/mm³ (skatīt apakšpunktu 4.2).

Ja vien nav vitālas indikācijas, ENDOXAN nedrīkst nozīmēt pacientiem, kuriem WBC skaits ir zem 2.500/μl un/vai trombocītu skaits zem 50 000/μl.

Neitropēniska drudža un/vai leukopēnijas gadījumos profilaktiski jālieto antibiotiķi un/vai antimikotiki.

Regulāri jāpārbauda, vai urīna sedimentā nav eritrocītu.

Imūnās sistēmas traucējumi

Rūpīga novērošana nepieciešama pacientiem ar novājinātu imūno sistēmu (piem., ar cukura diabētu, hronisku aknu vai nieru mazspēju).

ENDOXAN, tāpat kā pārējos citostatiskos līdzekļus, piesardzīgi jālieto novājinātiem vai gados vecākiem pacientiem un pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši staru terapiju.

Nieru un urīnceļu traucējumi

Pirms terapijas uzsākšanas jāizslēdz vai jānovērš eferento urīnceļu obstrukciju, cistītu, infekcijas. Atbilstoša UROMITEXAN (INN: mesna) terapija vai masīva hidratācija var ievērojami mazināt urīnpūšļa toksicitātes smaguma pakāpi. Svarīgi pārliecināties, lai pacients regulāri iztukšotu urīnpūsli.

Ja ārstēšanas laikā ar ENDOXAN rodas cistīts ar mikro- vai makrohematūriju, ārstēšana ar ENDOXAN jāpārtrauc līdz stāvoklis normalizējas.

ENDOXAN terapijas laikā rūpīgi jānovēro pacienti ar nieru mazspēju (skatīt arī īpašos dozēšanas ieteikumus).

Sirds funkcijas traucējumi/ izmeklējumi

Ir zināmi fakti, kas liecina par to, ka iepriekš saņemta staru terapija sirds apvidū un/vai vienlaicīga antraciklīnu vai pentostatīna terapija pacientiem var pastiprināt ENDOXAN kardiotoksisko

iedarbību. Šādos gadījumos regulāri jākontrolē elektrolītu līdzsvars organismā, un īpaša piesardzība ieteicama pacientiem ar sirds slimībām anamnēzē.

Kuņģa un zarnu trakta traucējumi

Lai mazinātu iespējamu sliktu dūšu un vemšanu, savlaicīgi jānozīmē antiemētiķi. Alkohols var veicināt ENDOXAN izraisītu sliktu dūšu un vemšanu; tāpēc, nozīmējot ārstēšanā ENDOXAN, pacients jāinformē par šo problēmu.

Lai mazinātu stomatīta risku, īpaša uzmanība jāpievērš mutes higiēnai.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Pacientiem, kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas ir aknu darbības traucējumi, zāļu lietošana jānovērtē individuāli. Ieteicama šo pacientu rūpīga novērošana (skatīt arī īpašos dozēšanas ieteikumus). Alkohola lietošana var paaugstināt aknu darbības traucējumu rašanās risku.

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības/ iedzimti, iegūti un ģenētiski nosacīti traucējumi

ENDOXAN piemīt mutagēna un genotoksiska iedarbība. ENDOXAN terapija var izraisīt genotipa anomālijas gan vīriešiem, gan sievietēm. Tāpēc ENDOXAN terapijas laikā un līdz sešiem mēnešiem pēc tās beigām, sievietēm nedrīkst iestāties grūtniecība un vīrieši nedrīkst radīt bērnu. Iepriekš minētā perioda laikā seksuāli aktīviem vīriešiem un sievietēm jāizmanto efektīvas kontracepcijas metodes.

Vīriešiem ārstēšana ar ENDOXAN var izraisīt neatgriezenisku neauglību, tāpēc pirms terapijas viņi jāinformē par spermas saglabāšanas iespēju.

Endokrīnās sistēmas traucējumi

ENDOXAN nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Tā kā ENDOXAN citostatiskā iedarbība sākas pēc tā aktivēšanās, kas notiek galvenokārt aknās, nejaušas ENDOXAN šķīduma ekstravazācijas gadījumā, apkārtējo audu bojājuma risks ir neliels.

Piezīme:

ENDOXAN šķīduma netīšas ekstravazācijas gadījumā, infūzija nekavējoties jāpārtrauc, audos nokļuvušais šķīdums jāatsūc ar kanulu, bojātais apvidus jāskalo ar fizioloģisko šķīdumu un ekstremitāte jāimobilizē.

Izmeklējumi

Diabēta pacientiem regulāri jāpārbauda glikozes līmenis asinīs, lai savlaicīgi koriģētu pretdiabēta terapiju (skatīt arī mijiedarbību).

Papildus brīdinājumus skatīt apakšpunktā 4.5, 4.6 un 4.7.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

- Var pastiprināties sulfonilurīnvielas preparātu hipoglikemizējošā darbība, kā arī mielosupresīvā darbība, lietojot vienlaikus allopurinolu vai hidrohlortiazīdu.
- Iepriekšēja vai vienlaicīga terapija ar fenobarbitālu, fenitoīnu, benzodiazepīniem vai hlorālhidrātu rada aknu mikrosomālo enzīmu indukcijas iespēju.
- Pirms ENDOXAN terapijas (īpaši stāvokļos pirms kaulu smadzeņu transplantācijas) uzsākta ārstēšana ar fluorhinolona antibiotiķiem (piemēram, ciprofloksacīnu), var mazināt

ENDOXAN iedarbību, tādējādi veicinot pamatslimības recidīvu.

- Tā kā ENDOXAN piemīt imūnsupresīva iedarbība, ir sagaidāma pavājināta atbildreakcija pret vakcīnām; ievadot dzīvu vīrusu vakcīnas, iespējama vakcīnas inducēta infekcija.
- Vienlaikus lietojot depolarizējošus miorelaksantus (piem., sukcinilholīna halogenīdu), samazinātās pseidoholīnesterāzes koncentrācijas rezultātā var rasties ilgstoša apnoja.
- Vienlaikus lietojot hloramfenikolu, pagarinās ENDOXAN eliminācijas pusperiods un tiek kavēts tā metabolisms.
- Antraciklīnu un pentostatīna terapija var pastiprināt ENDOXAN iespējamo kardiotoksicitāti. Tiek uzskatīts, ka kardiotoksiskā darbība pastiprinās arī pēc iepriekš veiktas staru terapijas sirds apvidū.
- Ļoti jāuzmanās, vienlaikus lietojot indometacīnu, jo atsevišķos gadījumos ziņots par akūtu hiperhidrāciju.
- Pacienti, kas saņem ENDOXAN, nedrīkst ēst greipfrūtus un dzert greipfrūtu sulu, jo tie satur vielu, kas var ietekmēt ENDOXAN aktivēšanos un līdz ar to arī efektivitāti.
- Dzīvniekiem ar ļaundabīgiem jaunveidojumiem, ievadot mazas ENDOXAN devas vienlaicīgi ar etanolu (alkoholu), novēroja pazeminātu pretvēža aktivitāti.
- Atsevišķos ziņojumos minēts paaugstināts pulmonārās toksicitātes risks (pneimonīts, alveolārā fibroze) pacientiem, kuri saņēmuši ķīmijterapiju ar citotoksikiem, tostarp ENDOXAN un G-CSF vai GM-CSF.
- Pēc ENDOXAN terapijai sekojošas azatioprīna ievadīšanas trim pacientiem novēroja aknu nekrozi, kā iespējamās mijiedarbības sekas.
- Ir zināms, ka azolu grupas antifungālie līdzekļi (flukonazols, itrakonazols) nomāc Ciklofosfamīdu metabolizējošos citohroma P450 fermentus. Ir ziņots par paaugstinātu ENDOXAN toksisko metabolītu līmeni pacientiem, kuri saņēmuši itrakonazolu.
- Pacientiem, kuri saņem lielas ENDOXAN devas 24 stundas pēc ārstēšanas ar lielām busulfānu devām, varbūt zemāks ciklofosfamīda klīrenss un garāks eliminācijas pusperiods. Tas var veicināt vēnu oklūzijas slimības un mukozīta rašanos.
- Pacientiem, kuri saņēmuši ENDOXAN kopā ar ciklosporīnu, novērots zemāks ciklosporīnu līmenis asins serumā nekā tiem pacientiem, kuri ārstēti tikai ar ciklosporīnu. Mijiedarbība var veicināt transplantatāta atgrūšanas slimības attīstību.
- Lietojot vienas dienas laikā lielas ENDOXAN devas un citarabīnu, ļoti īsa laikā var pieaugt kardiotoksiskais potenciāls, ņemot vērā aktīvās vielas, ko satur abi šie preparāti.
- Ir ziņots par pazeminātu ciklofosfamīda AUC, ko izraisījusi ENDOXAN (lielu devu) un ondansetrona farmakokinētiskā mijiedarbība.
- Ir ziņots par izteiktu ciklofosfamīda biokativēšanās nomākumu, veicot ķīmijterapiju ar lielām tiotepa devām vienu stundu pirms ENDOXAN lietošanas. Vitāli svarīgs nosacījums terapijas

laikā ir abu šo zāļu lietošanas secība un devu korekcija.

- Ciklofosfamīdu nedrīkst lietot vienlaikus ar klozapīnu paaugstināta agranulocitozes riska dēļ.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Pētījumi ar dzīvniekiem pierādījuši, ka ENDOXAN terapijai var būt genotoksiska iedarbība, un, lietojot grūtniecības laikā, tā var izraisīt augļa patoloģiju. Vitālu indikāciju gadījumā grūtniecības pirmajā trimestrī obligāti nepieciešama ārsta konsultācija attiecībā uz abortu.

Pēc grūtniecības pirmā trimestra, ja terapiju nav iespējams atlikt un paciente vēlas saglabāt grūtniecību, ķīmijterapiju ar ENDOXAN drīkst veikt pēc tam, kad paciente ir informēta par nelielo, bet iespējamo teratogēnās ietekmes risku un augļa bojājumu.

Tā kā ENDOXAN nokļūst mātes pienā, ENDOXAN terapijas laikā sievietes nedrīkst barot bērnu ar krūti. Jāņem vērā ENDOXAN iedarbība uz augli caur placentu.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Tā kā pēc ENDOXAN ievadīšanas ir iespējamās blakusparādības, piem., slikta dūša un vemšana, kas var izraisīt asinsrites mazspēju, ārstam katrā individuālā gadījumā jāizlemj, vai pacients drīkst vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Pacientiem, kuri saņem ENDOXAN monoterapiju, devas atkarīgā toksicitāte izpaužas kā mielosupresija vai urotoksicitāte. Adevkāta UROMITEXAN (INN: mesna) terapija vai masīva hidratācija var ievērojami mazināt urīnpūšļa toksicitātes smaguma pakāpi un iespējamību. Citas biežākās blakusparādības ir alopecija, slikta dūša un vemšana.

ENDOXAN terapijas laikā pacientiem var rasties šādas blakusparādības:

Nevēlamās blakusparādības: sastopamība

<u>Primārā orgānu sistēmu klasifikācija</u>	<u>Ļoti bieži (>1/10)</u>	<u>Bieži (>1/100, <1/10)</u>	<u>Retāk (>1/1 000 <1/100)</u>	<u>Reti (>1/10 000, <1/1 000)</u>	<u>Ļoti reti, ieskaitot atsevišķus gadījumus (<1/10 000)</u>
<i>Infekcijas un parazītozes</i>		<u>Infekcijas</u>	<u>Pneimonija, Sepsē</u>		<u>Septiskais šoks</u>
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>				<u>Sekundāri audzēji</u> <u>Urīnpūšļa audzēji</u> <u>Mielodisplāzija</u> <u>Urīnceļu vēzis</u> <u>Akūta leikoze</u>	
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	<u>Mielosupresija</u> <u>Leikopēnija</u> <u>Neitropēnija</u>	<u>Neitropēniskais drudzis</u>	<u>Trombocitopēnija, anēmija</u>		<u>Hemolītiski urēmiskais sindroms</u> <u>Diseminētā intravaskulārā koagulācija</u>
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	<u>Imūnsupresija</u>		<u>Anafilaktoīdas reakcijas</u> <u>Paaugstinātas jutības reakcijas</u>		<u>Anafilaktiskais šoks</u>
<i>Endokrīnās sistēmas traucējumi</i>			<u>Ovulācijas traucējumi</u> <u>Pazemināts sievišķo dzimumhormonu līmenis</u>	<u>Neatgriezeniski ovulācijas traucējumi</u>	<u>NADH (neadekvātas ADH sekrēcijas sindroms)</u>

<i>Metabolisma un barošanās traucējumi</i>			<u>Anoreksija</u>	<u>Dehidratācija</u>	<u>Ūdens aizture</u> <u>Hiponatriēmija</u>
<i>Psihiskie traucējumi</i>					<u>Apjukums</u>
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>				<u>Reibonis</u>	<u>Konvulsijas</u> <u>Parestēze</u> <u>Garšas traucējumi</u> <u>Aknu encefalopātija</u>
<i>Acu slimības</i>				<u>Neskaidra redze</u>	<u>Redzes traucējumi</u> <u>Konjunktivīts un plakstiņu tūska ar paaugstinātu jutību acīs</u>
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>			<u>Kardiomiopātija</u> <u>Sirdskaite</u> <u>Tahikardija</u>	<u>Aritmija</u> <u>Ventrikulāra aritmija</u> <u>Supraventrikulāra aritmija</u>	<u>Ātriāla fibrilācija</u> <u>Ventrikulāra fibrilācija</u> <u>Stenokardija</u> <u>Miokarda infarkts</u> <u>Sirds apstāšanās</u> <u>Miokardīts</u> <u>Perikardīts</u>
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>				<u>Asinošana</u>	<u>Trombembolisms</u> <u>Asinsspiediena izmaiņas</u>
<i>Respiratorās, krūšu kurya un videnes slimības</i>					<u>Bronhospazms</u> <u>Elpas trūkums</u> <u>Klepus</u> <u>Intersticiāla pneimonija</u> <u>Pneimonīts</u> <u>Hroniska intersticiāla plaušu fibroze</u> <u>Toksiska pulmonāra tūska</u> <u>Izsvīdums pleiras telpā</u> <u>Akūts respirators distresa sindroms (ARDS)</u> <u>Nespecifiski plaušu bojājumi</u> <u>Hipoksija</u> <u>Plaušu hipertensija</u>
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	<u>Slikta dūša</u> <u>Vemšana</u>			<u>Caureja</u> <u>Stomatīts</u> <u>Aizcietējums</u> <u>Sāpes vēderā</u>	<u>Ascīts</u> <u>Ulcerācija</u> <u>Hemorāģisks kolīts</u> <u>Akūts pankreatīts</u>
<i>Aknu un/vai žultsceļu traucējumi</i>				<u>Aknu funkciju traucējumi</u> <u>Hepatīts</u>	<u>Vēnu oklūzijas aknu slimība</u> <u>Hepatomegālija</u> <u>Dzelte</u> <u>Vīrusu hepatīta paasinājums</u>
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	<u>Alopēcija</u>		<u>Plikgalvība</u>	<u>Izsitumi</u> <u>Dermatīts</u> <u>Ādas iekaisumi</u>	<u>Sīvena-Džonsona sindroms</u> <u>Epidermāla nekrolīze</u> <u>Smagas vispārējas ādas reakcijas</u> <u>Plauktu, pēdu ādas nagu krāsas izmaiņas</u> <u>Iekaisuma izraisīta nieze</u> <u>Kairinātā ādas apvidus eritēma</u>
<i>Skeleta-muskuļu unsaistaudu sistēmas</i>					<u>Rabdomiolīze</u> <u>Krampji</u>

bojājumi					
Nieru un urīnceļu traucējumi	<u>Cistīts.</u> <u>Mikrohematūrija</u>	<u>Hemorāģisks cistīts.</u> <u>Makrohematūrija</u>			<u>Suburetrāla asiņošana.</u> <u>Urīnpūšļa sienīņu tūska.</u> <u>Urīnpūšļa intersticiāls iekaisums, fibroze un skleroze.</u> <u>Nieru mazspēja.</u> <u>Nieru darbības traucējumi</u>
Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības			<u>Spermatoģenēzes traucējumi.</u> <u>Ovulācijas traucējumi.</u> <u>Amenoreja</u>	<u>Pastāvīga.</u> <u>Oligospermija.</u> <u>Azoospermija.</u> <u>Amenoreja</u>	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<u>Drudzis</u>	<u>Drebuli.</u> <u>Astēnijas sindroms.</u> <u>Nogurums.</u> <u>Nespēks.</u> <u>Vājums.</u> <u>Mukozīts</u>		<u>Sāpes krūšu kurvī</u>	<u>Galvassāpes.</u> <u>Sāpes, reakcija injekcijas vietā, piem., flebīts.</u> <u>Dažādu orgānu bojājumi</u>
Izmeklējumi			<u>Izmaiņas EKG-ā.</u> <u>Pazemināta KKIF (kreisā kambara izsviedes frakcija)</u> <u>Paaugstināts LDH</u> <u>Paaugstināts C-reaktīvais olbaltums</u>	<u>Paaugstināti aknu fermentu rādītāji.</u> <u>Paaugstināti: ASAT</u> <u>ALAT</u> <u>Gamma-GT</u> <u>sārmainā fosfatāze</u> <u>bilirubīns</u>	<u>Svara pieaugums.</u> <u>Asinsspiediena pazemināšanās.</u> <u>Paaugstināts kreatinīna līmenis</u>
Traumas, saindēšanās un komplikācijas pēc manipulācijām					<u>Radiācijas izraisīts dermatīts</u>

Infekcijas un parazītozes/ Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā/ Izmeklējumi

Izteikts kaula smadzeņu nomākums bieži var izraisīt neitropēnisku drudzi un sekundāras infekcijas, piemēram, pneimoniju ar sepsi (dzīvībai bīstamas infekcijas), kam ļoti retos gadījumos var būt letāls iznākums. Paaugstināti c-reaktīvā olbaltuma rādītāji, drudzis, u.c., var liecināt par infekcijas klātbūtni.

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)

Tāpat kā jebkura cita citotoksiska terapija, ārstēšana ar ENDOXAN ir saistīta ar sekundāru audzēju un to prekursoru rašanās risku, kas ir terapijas vēlīnas sekas. Urīnceļu vēža, kā arī mielodisplastisku bojājumu, kas daļēji progresē līdz akūtai leukēmijai, attīstības risks ir paaugstināts. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka urīnpūšļa vēža risku var ievērojami samazināt adekvāta UROMITEXAN (INN: mesna) ievadīšana.

Ļoti retos gadījumos ziņots par tumora līzes sindromu, kas attīstās uz ķīmijterapiju jutīgu tumoru ātras atbildreakcijas gadījumos.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi/Asinsvadu sistēmas traucējumi/Imūnās sistēmas traucējumi

Atkarībā no ievadītās devas var rasties dažādas pakāpes mielosupresija, tostarp, leukopēnija, trombocitopēnija un anēmija. Vismazākais leukocītu un trombocītu skaits parasti ir 1. un 2. ārstēšanas kursa nedēļā. Kaulu smadzenes atjaunojas salīdzinoši ātri, un 20 dienu laikā asins aina pilnīgi normalizējas. Anēmija parasti rodas ne ātrāk kā pēc vairākiem ārstēšanas cikliem. Pacientiem, kuri iepriekš saņēmuši ķīmijterapiju un/ vai apstarošanu, kā arī pacientiem ar nieru funkciju traucējumiem iespējama izteiktāka mielosupresija.

Imūnsupresīvās īpašības, ko izmanto konkrētu terapeitisku indikāciju gadījumos (skatīt apakšpunktā 4.1) var izraisīt ar imūnsupresiju saistītas komplikācijas, piemēram, infekcijas (tostarp, jau esošas infekcijas uzliesmojumu vai stāvokļa pasliktināšanos).

Kā ļoti retas komplikācijas var minēt, piemēram, trombembolismu un perifēru išēmiju, diseminēto intravaskulāro koagulāciju (DIK) vai hemolītiski urēmisko sindromu (HUS), ko var izraisīt pamatslimība, bet šīs iepriekš minētās komplikācijas var attīstīties arī ENDOXAN ķīmijterapijas laikā.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi/Izmeklējumi

Retos gadījumos ziņots par aknu funkciju traucējumiem un hepatītu, par ko liecina attiecīgo laboratorisko raksturlielumu (ALAT, ASAT, gamma-GT, sārmainās fosfatāzes, bilirubīna) palielināšanās. Ļoti reti ziņots par dzelti, kas saistīta ar bilirubīna rādītāju paaugstināšanos un holestāzi.

Retāk ziņots par laktāta dehidrogenāzes (LDH) līmeņa paaugstināšanos asinīs, ko var izraisīt aknu darbības traucējumi, kas rodas ķīmijterapijas, tostarp ENDOXAN, rezultātā. Tomēr to var izraisīt arī ļaundabīgu audzēju šūnu sairšana. Tāpēc to nevar viennozīmīgi saistīt ar ENDOXAN terapiju. Vēnu oklūzijas slimība (VOS) novērota aptuveni 15-50% pacientiem, kuri saņēmuši lielas ENDOXAN devas kombinācijā ar busulfānu vai visa ķermeņa apstarošanu alogēnas kaulu smadzeņu transplantācijas nolūkā. Turpretim slimniekiem ar aplastisko anēmiju, kuri saņem lielas ENDOXAN devas, VOS novēro reti. Parasti šis sindroms rodas 1 – 3 nedēļu laikā pēc transplantācijas ar pēkšņu svara pieaugumu, hepatomegāliju, ascītu un hiperbilirubinēmiju. Ļoti reti var attīstīties arī aknu encefalopātija. VOS rašanās riska faktori ir iepriekš pastāvoši aknu funkciju traucējumi, hepatotoksisku medikamentu lietošana vienlaikus ar lielu devu ķīmijterapiju, īpaši ja terapijas shēmā ietilpst busulfāns.

Ļoti retos gadījumos ziņots par iepriekš pastāvoša vīrusu hepatīta paasināšanos.

Nieru un urīnceļu traucējumi

Urīnpūslis

Pēc ekskrēcijas urīnā ciklofosfamīda metabolīti izraisa pārmaiņas urīna izvadceļos, īpaši urīnpūslī. Hemorāģisks cistīts, mikrohematūrija un makrohematūrija ir visbiežākās, ENDOXAN terapijas izraisītās, no devas atkarīgās blakusparādības, kuru dēļ nākas pārtraukt ārstēšanu. Ļoti bieži novēro cistītu, kas sākotnēji ir abakteriāls, bet ar laiku tam var pievienoties sekundāra bakteriāla invāzija. Ļoti retos gadījumos ziņots par hemorāģisku cistītu ar letālu iznākumu. Ļoti reti novērota arī urīnpūšļa sienas tūska, suburetrāla asiņošana, intersticiāls iekaisums ar fibrozi un iespējamu urīnpūšļa sieniņu sklerozēšanos.

Nieres

Nieru bojājums ir ļoti reta blakusparādība. Akūta vai hroniska nieru mazspēja, toksiska nefropātija, nieru tubuļu bojājums parasti rodas pacientiem ar pavājināta nieru darbību anamnēzē. Ļoti retos gadījumos var attīstīties nieru mazspēja. Visas šīs renālās blakusparādības saistītas ar kreatinīna vai urīnvielas rādītāju paaugstināšanos, īpaši pēc lielu ENDOXAN devu lietošanas.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi, piemēram, slikta dūša un vemšana, ir ļoti biežas blakusparādības un atkarīgas no devas. Pusei pacientu rodas vidēji smagas vai smagas blakusparādības. Reti novērojama anoreksija, caureja, aizcietējums un gļotādu iekaisums (mukozīts) dažādās pakāpēs - no stomatīta līdz pat čūlainām formām. Atsevišķos gadījumos ziņots par gastrointestinālu asiņošanu un hemorāģisku kolītu.

Vemšanas un caurejas rezultātā retos gadījumos var attīstīties dehidratācija.

Ļoti reti novērots pankreatīts.

Retos gadījumos ziņots par kuņģa un zarnu trakta traucējumu izraisītām sāpēm vēderā.

Nervu sistēmas traucējumi

Retos gadījumos aprakstīti lēkmjveidīgi galvas reiboņi. Ļoti retos gadījumos ziņots par neirotoksiskām blakusparādībām, piemēram, parestēziju, perifēru neiropātiju, polineuropātiju, kā arī neiropātiskām sāpēm vai garšas izmaiņām un konvulsijām.

Acu slimības

Reti ziņots par pārejoši neskaidru redzi un ļoti reti ziņots par redzes traucējumiem.

Sirds funkcijas traucējumi

ENDOXAN kardiotoxiskās iedarbības diapazons ir ļoti plašs, sākot no nelielām asinsspiediena izmaiņām, izmaiņām EKG un aritmijām, līdz sekundārai kardiomiopātijai ar pazeminātu KKIF un sirds mazspēju, kas ļoti retos gadījumos var beigties letāli.

ENDOXAN kardiotoxiskās iedarbības simptomi var izpausties kā, piemēram, sāpes krūšu kurvī un stenokardijas lēkmes.

Reti ziņots par ventrikulārām un supraventrikulārām aritmijām. Ļoti reti ENDOXAN terapijas laikā var attīstīties atriāla vai ventrikulāra fibrilācija un sirds apstāšanās.

Ļoti retos gadījumos ziņots par miokardītu, perikardītu un miokarda infarktu.

Kardiotoxiskā iedarbība izraisa galvenokārt lielu ENDOXAN devu lietošana (120-240 mg/kg ķermeņa svara) un/vai kombinēta terapija ar citām kardiotoxiskām zālēm, piemēram, antraciklīnu un pentostatīnu. Kardiotoxiskā iedarbība var pieaugt arī pēc sirds apvidus apstarošanas.

Imūnās sistēmas traucējumi/Asinsvadu sistēmas traucējumi(paaugstinātas jutības reakcijas)

Retāk novērotas paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, ar izsitumiem, drebuļiem, drudzi, tahikardiju, bronhospazmu, elpas trūkumu, tūsku, karstuma viļņiem un strauju asinsspiediena pazemināšanos. Ļoti reti ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām saistībā ar konjunktivītu un plakstiņu tūsku.

Ļoti retos gadījumos anafilaktoīdas reakcijas var progresēt līdz anafilaktiskam šokam.

ENDOXAN imūnsupresīvā iedarbība aprakstīta apakšpunktā par asins un limfātiskās sistēmas traucējumiem.

Endokrīnās sistēmas traucējumi/Metabolisma un barošanās traucējumi

Ļoti retos gadījumos novērots SIADH (antidiurētiskā hormona neatbilstošas sekrēcijas sindroms, Švarca-Bartera sindroms) ar hiponatriēmiju, ūdens aizturi un no tā izrietošiem simptomiem (apjukums, krampji). Retāk novēroti ovulācijas traucējumi (skatīt arī sadaļu "Reproduktīvās sistēmas traucējumi").

Retāk novērota anoreksija, reti – dehidratācija, ļoti reti - ūdens aizture un hiponatriēmija.

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Ļoti retos gadījumos ENDOXAN terapija var izraisīt muskuļu vājumu un veicināt rabdomiolīzes attīstību.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Matu izkrišana ir ļoti bieži sastopama blakusparādība, kas var izraisīt pilnīgu plikgalvību. Parasti tā ir atgriezeniska pēc ENDOXAN terapijas pārtraukšanas.

Reti novērots dermatīts, kas izpaužas kā ādas vai gļotādas iekaisums. Ļoti retos gadījumos ziņots par nagu, kā arī plaukstu un pēdu ādas krāsas (pigmentācijas) izmaiņām.

Ļoti retos gadījumos ziņots par smagām ādas reakcijām, piemēram, Stīvena-Džonsona sindromu, toksisko epidermālo nekrolīzi un palmāri-plantāro eritrodizestēzijas sindromu.

Ļoti reti ziņots par iekaisušiem izsitumiem, eritēmu apstarotajā ādas apvidū (radiācijas izraisīts dermatīts) pēc staru terapijas un sekojošas ENDOXAN terapijas.

Respiratorās, krūšu kurvja un videnes slimības

Respiratorie traucējumi bieži izpaužas kā hipoksija, bronhospazms, elpas trūkums un klepus. Ļoti retos gadījumos var rasties pneimonijs vai intersticiāla pneimonijs, kas var progresēt hroniskā formā kā intersticiālā pulmonāra fibroze. Vēlīns pulmonārās fibrozes sākums var izraisīt neatgriezeniskas sekas un iznākums var būt letāls.

Ļoti reti ziņots par toksisku pulmonāru tūsku, pulmonāru hipertensiju, pulmonāru emboliju un izsvīdumu pleiras telpā.

Ļoti retos, atsevišķos gadījumos saistībā ar ENDOXAN terapiju ziņots par elpošanas distresa sindromu un elpošanas mazspēju ar letālu iznākumu.

Reproduktīvās sistēmas un krūts slimības/ Endokrīnās sistēmas traucējumi

Tiek uzskatīts, ka alkilējošās darbības dēļ ciklofosfamīds izsauc daļēji neatgriezeniskus spermatogēnēzes traucējumus ar sekojošu azoospermiju vai pastāvīgu oligospermiju. Retāk rodas dažkārt neatgriezeniski ovulācijas traucējumi ar sekojošu amenoreju un sievišķo dzimumhormonu līmeņa samazināšanos.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

ENDOXAN terapijas laikā ļoti bieži var rasties drudzis uz neitropēnijas fona vai saistībā ar infekcijām, vai uz paaugstinātas jutības fona. Ļoti retos gadījumos novēro neskaidras izcelsmes drudzi.

Astēniski stāvokļi, piemēram, nogurums, nespēks, kā arī vājums, u.c., ir ļoti bieži sastopamas blakusparādības vēža slimniekiem. Turklāt, ENDOXAN, tāpat kā citas citostatiskās zāles, var pastiprināt šos simptomus.

Ļoti reti var rasties reakcijas ievadīšanas vietā ekstravazālas injekcijas dēļ. Tās izpaužas kā eritēma, iekaisums vai flebīts.

Ļoti reti ziņots par dažāda veida sāpēm, piemēram galvassāpēm, artralģiju.

Retos gadījumos blakusparādības var skart vairāk nekā vienu orgānu sistēmu (piemēram, ARDS, sirds mazspēja un septiskais šoks), kas var izraisīt fatālu vairāku orgānu mazspēju.

Ļoti retos gadījumos nāve iestājas blakusparādību dēļ (skatīt arī citu orgānu sistēmu klases).

Nāves vai letāla iznākuma cēlonis tomēr var būt arī pašas ļaundabīgās pamatslimības turpmāka attīstība.

4.9 Pārdozēšana

Tā kā nav zināms specifisks ENDOXAN antidots, to lietojot, ikreiz jāievēro īpaša piesardzība. Ciklofosfamīds var tikt izvadīts dialīzes ceļā. Tādēļ, ārstējot pārdozēšanu - netīšu vai pašnāvības nolūkā - vai intoksikāciju, ir indicēta ātra hemodialīzes veikšana. No nemetabolizēta ciklofosfamīda koncentrācijas dializātā ir aprēķināts, ka dialīzes klīrenss ir 78 ml/min (normāls renālais klīrenss ir apmēram 5-11 ml/min). Cita darba grupa ziņoja, ka šis lielums ir 194 ml/min. Pēc 6 stundu dialīzes dializātā tika konstatēti 72% no ievadītās ciklofosfamīda devas. Pārdozēšanas gadījumā, līdztekus citām reakcijām, var sagaidīt mielosupresiju, galvenokārt leukocitopēniju. Mielosupresijas smaguma pakāpe un ilgums ir atkarīgs no pārdozēšanas apjoma. Nepieciešams bieži kontrolēt asins ainu un novērot pacientu. Ja attīstās neitropēnija, jāveic infekciju profilakse un infekcijas atbilstoši jāārstē ar antibiotikām. Ja attīstās trombocitopēnija, pēc vajadzības jāpārlej trombocītu masa. Ir svarīgi veikt cistīta profilaksi ar UROMITEXAN (INN:mesnu), lai izvairītos no urotoksiskas ietekmes.

5 FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapiskā grupa: onkoloģisks līdzeklis; ATĶ kods: L01AA01

ENDOXAN ir oksazafosforīnu grupas citostatiskais līdzeklis, kas ir ķīmiski līdzīgs slāpekļa iprītam.

In vitro ciklofosfamīds ir neaktīvs, bet mikrosomālo enzīmu ietekmē aknās tas aktivējas par 4-

hidroksiciklofosfamīdu, kas ir vienādā daudzumā ar tā tautomēru aldofosfamīdu. Ciklofosfamīda citotoksiskā darbība pamatojas uz mijiedarbību starp tā alkilējošiem metabolītiem un DNS. Šīs alkilēšanas rezultātā pārtrūkst un savienojas DNS pavedieni un DNS proteīnu krustotie savienojumi. Šūnas ciklā ir aizkavēta G2 fāzes norise. Citotoksiskā darbība nav specifiska šūnas cikla fāzei, bet ir specifiska šūnas ciklam.

Nevar izslēgt krustenisko rezistenci, it īpaši ar citiem strukturāli līdzīgiem citostatiskiem līdzekļiem, piemēram, ifosfamīdu, kā arī ar citiem alkilējošiem līdzekļiem.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Ciklofosfamīds gandrīz pilnībā uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta. Cilvēka organismā pēc iezīmēta ciklofosfamīda vienreizējas intravenozas injekcijas 24 stundu laikā sekoja ciklofosfamīda un tā metabolītu koncentrācijas izteikta samazināšanās plazmā, kaut gan plazmā konstatējams līmenis var saglabāties līdz 72 stundām.

In vitro tas ir neaktīvs un par aktīvo formu pārveidojas *in vivo*.

Ciklofosfamīda vidējais eliminācijas pusperiods serumā pieaugušiem ir 7 stundas, bet bērniem - 4 stundas.

Ciklofosfamīds un tā metabolīti tiek izvadīti galvenokārt caur nierēm.

Zāļu līmenis asinīs pēc i/v un perorālas ievadīšanas ir bioekvivalents.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Akūta toksicitāte

Salīdzinot ar citiem citostatiskiem līdzekļiem, ciklofosfamīda akūtā toksicitāte ir relatīvi zema. Tas tika pierādīts eksperimentos ar pelēm, jūras cūciņām, trušiem un suņiem. Pēc vienreizējas i/v injekcijas LD₅₀ žurkām bija apmēram 160 mg/kg, pelēm un jūras cūciņām - 400 mg/kg, trušiem - 130 mg/kg un suņiem - 40 mg/kg.

Hroniska toksicitāte

Toksisku devu hroniska ievadīšana izraisīja aknu bojājumu, kas izpaudās kā taukainā deģenerācija ar sekojošu nekrozi. Zarnu gļotāda netika bojāta. Hepatotoksiskās darbības sliekšnis trušiem bija 100 mg/kg, bet suņiem attiecīgi 10 mg/kg.

Eksperimentos ar dzīvniekiem ciklofosfamīdam un tā aktīvajiem metabolītiem tika konstatēta mutagēna, kancerogēna un teratogēna darbība.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

ENDOXAN 200 mg/500 mg/1 g pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai

Nav piemērojams

ENDOXAN 50 mg apvalkotās tabletes:

Kalcija karbonāts, kalcija monohidrogēnfosfāts, nātrijs karmeloze, želatīns, glicerīns, laktoze, kukurūzas ciete, magnija stearāts, makrogols, montānglikolvasks, polisorbāts, polividons, saharoze, silīcija dioksīds, talks, titāna dioksīds.

6.2 Nesaderība

Benzilspirtu saturoši šķīdumi var samazināt ciklofosfamīda stabilitāti.

6.3 Uzglabāšanas laiks

ENDOXAN 100 200 mg/500 mg/1 g pulveris injekciju šķīduma pagatavošanai:

3 gadi.

Pagatavotais šķīdums jāizlieto 24 stundu laikā pēc pagatavošanas (uzglabāt temperatūrā līdz +8°C).

ENDOXAN 50 mg apvalkotās tabletes:

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz +25°C.

Nelietot, ja beidzies uz iepakojuma norādītais derīguma termiņš.

Uzglabāt zāles bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

ENDOXAN pulvera transportēšanas un uzglabāšanas laikā temperatūras ietekmē aktīvā viela ciklofosfamīds var izkust. Flakonus ar izkusušu vielu vizuāli var viegli atšķirt no tiem, kuros aktīvā viela ir nemainīta: izkusušais ciklofosfamīds ir caurspīdīgs dzeltenīgs viskozs šķidrums (parasti konstatējams bojātajos flakonos saistītā fāzē vai pilienveidā). Neizmantojiet injekcijām flakonus, kuru saturs ir izkūsis.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

ENDOXAN 200 mg/500 mg/1 g pulveris flakonos injekciju šķīduma pagatavošanai:

Injekciju flakoni, atbilstoši DIN, ir, pūšot no bezkrāsaina stikla, izveidoti flakoni (200 mg, 500 mg, 1 g), izgatavoti no III tipa stikla/alternatīvā variantā no I tipa stikla ar dažādu tilpumu (20 ml, 50 ml, 75 ml, 100 ml).

Aizbāžņi ir izgatavoti no bromilgumijas, piem., tips FM 157/1 pelēks, Helvoet Pharma.

Noņemamie vāciņi sastāv no alumīnija vāciņa un PP diska, kas nav tiešā saskarē ar preparātu.

ENDOXAN apvalkotās tabletes:

Alumīnija folija, 20 µm, vienpusēja, spīdīga, cieta, gluda, ar termiski piekausētu PVH un PVdH pārklājuma PVH aizsargkārtu (9 g pārklājuma uz m²).

PVH/PVdH iedobta aizsargkārtā, caurspīdīga, 200 µm, PVH pārklāta ar PVdH 40 g uz m².

Iepakojumu lielumi

200 mg flakoni 1 un 10

500 mg flakons 1

1 g flakons 1

Apvalkotās tabletes 50, 200, 500, 1000

Iepakojumi slimnīcām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu

Pagatavojot un lietojot ENDOXAN šķīdumu, vienmēr jāievēro drošības pasākumi darbam ar citotoksiskiem līdzekļiem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Baxter Oncology GmbH
Kanstr. 2
D-33790 Halle
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

96-0498, 96-0499, 96-0500, 96-0501

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

20.11.1996. / 21.11.2001

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2006..gada maijs