Endoxyna®

Cyclophosphamide

Concentrate for Solution for Injection

Read this leaflet carefully before you start taking Endoxyna®. This leaflet provides answers to the most common questions. If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist. This medicine has been prescribed for your current illness only. Do not take it in similar conditions and do not pass it on to others. The information in this leaflet was last updated on the date listed on the bottom of the page. More recent information on the medicine may be available. You should ensure that you speak to your doctor or pharmacist to obtain the most up-to-date scientific information on the medicine. The latest version of this leaflet is available on www.nanoalvand.com.

What is in this leaflet

1. What Endoxyna® is and what it is used for

Endoxyna® is an antineoplastic medicine that contains the active substance cyclophosphamide. Endoxyna® is indicated for the treatment of:

- malignant lymphomas (Stages III and IV of the Ann Arbor staging system), Hodgkin's disease, lymphocytic lymphoma (nodular or diffuse), mixed-cell type lymphoma, histiocytic lymphoma, Burkitt's lymphoma
- multiple myeloma
- leukemias: chronic lymphocytic leukemia, chronic granulocytic leukemia (it is usually ineffective in acute blastic crisis), acute myelogenous and monocytic leukemia, acute lymphoblastic (stem-cell) leukemia (cyclophosphamide given during remission is effective in prolonging its duration)
- mycosis fungoides (advanced disease)
- neuroblastoma (disseminated disease)
- adenocarcinoma of the ovary
- retinoblastoma
- carcinoma of the breast

Endoxyna®, although effective alone in susceptible malignancies, is more frequently used concurrently or sequentially with other antineoplastic drugs.

2. What you need to know before you are given Endoxyna®

You must not be given Endoxyna®

- If you are allergic to cyclophosphamide or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- If you have urinary outflow obstruction.

Warnings and precautions

Myelosuppression, Immunosuppression, Bone Marrow Failure and Infections

Endoxyna® can cause myelosuppression (leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia and anemia), bone marrow failure, and severe immunosuppression which may lead to serious and sometimes fatal infections, including sepsis and septic shock. Latent infections can be reactivated.

Antimicrobial prophylaxis may be indicated in certain cases of neutropenia at the discretion of the managing physician. In case of neutropenic fever, antibiotic therapy is indicated. Antimycotics and/or antivirals may also be indicated.

Monitoring of complete blood counts is essential during Endoxyna® treatment so that the dose can be adjusted, if needed. Endoxyna® should not be administered to patients with neutrophils≤1500/mm^3 and platelets<50,000/mm^3.

Endoxyna® treatment may not be indicated, or should be interrupted, or the dose reduced, in patients who have or who develop a serious infection. G-CSF may be administered to reduce the risks of neutropenia complications associated with Endoxyna® use. Severe myelosuppression may be expected particularly in patients pretreated with and/or receiving concomitant chemotherapy and/or radiation therapy.

Urinary Tract and Renal Toxicity

Hemorrhagic cystitis, pyelitis, ureteritis, and hematuria have been reported with cyclophosphamide. Medical and/or surgical supportive treatment may be required to treat protracted cases of severe hemorrhagic cystitis. Discontinue Endoxyna® in case of severe hemorrhagic cystitis. Urotoxicity (bladder ulceration, necrosis, fibrosis, contracture and secondary cancer) may require interruption of Endoxyna® treatment or cystectomy. Urotoxicity can be fatal. Urotoxicity can occur with short-term or long-term use of Endoxyna®.

Before starting treatment, exclude or correct any urinary tract obstructions. Urinary sediment should be checked regularly for the presence of erythrocytes and other signs of urotoxicity and/or nephrotoxicity. Endoxyna® should be used with caution, if at all, in patients with active urinary tract infections.

Aggressive hydration with forced diuresis and frequent bladder emptying can reduce the frequency and severity of bladder toxicity. Mesna has been used to prevent severe bladder toxicity.

Cardiotoxicity

Myocarditis, myopericarditis, pericardial effusion including cardiac tamponade, and congestive heart failure, which may be fatal, have been reported with cyclophosphamide therapy.

Supraventricular arrhythmias (including atrial fibrillation and flutter) and ventricular arrhythmias (including severe QT prolongation associated with ventricular tachyarrhythmia) have been reported after treatment with regimens that included cyclophosphamide.

The risk of cardiotoxicity may be increased with high doses of Endoxyna®, in patients with advanced age, and in patients with previous radiation treatment to the cardiac region and/or previous or concomitant treatment with other cardiotoxic agents.

Pulmonary Toxicity

Pneumonitis, pulmonary fibrosis, pulmonary veno-occlusive disease and other forms of pulmonary toxicity leading to respiratory failure have been reported during and following treatment with cyclophosphamide.

Pneumonitis may develop years after treatment with Endoxyna®.

Patients should be monitored for signs and symptoms of pulmonary toxicity.

Secondary Malignancies

Secondary malignancies (urinary tract cancer, myelodysplasia, acute leukemias, lymphomas, thyroid cancer, and sarcomas) have been reported in patients treated with cyclophosphamide containing regimens. The risk of bladder cancer may be reduced by prevention of hemorrhagic cystitis.

Veno-occlusive Liver Disease

Veno-occlusive liver disease (VOD) including fatal outcome has been reported in patients receiving cyclophosphamide-containing regimens. A cytoreductive regimen in preparation for bone marrow transplantation that consists of Endoxyna® in combination with whole-body irradiation, busulfan, or other agents has been identified as a major risk factor. VOD has also been reported to develop gradually in patients receiving long-term low-dose immunosuppressive doses of cyclophosphamide. Other risk factors predisposing to the development of VOD include preexisting disturbances of hepatic function and previous radiation therapy of the abdomen.

Alcohol Content

The alcohol content in a dose of Endoxyna® may affect the central nervous system and should be taken into account for patients in whom alcohol intake should be avoided or minimized. Consideration should be given to the alcohol content in Endoxyna® on the ability to drive or use machines immediately after the infusion. Each administration of Endoxyna® at 50 mg per kg delivers 0.155 g/kg of ethanol. For a 75 kg patient this would deliver 11.625 grams of ethanol. Other cyclophosphamide products may have a different amount of alcohol or no alcohol.

Impairment of Wound Healing

Endoxyna® may interfere with normal wound healing.

Hyponatremia

Hyponatremia associated with increased total body water, acute water intoxication, and a syndrome resembling SIADH (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone), which may be fatal, has been reported.

Patients with Renal Impairment

In patients with severe renal impairment, decreased renal excretion may result in increased plasma levels of cyclophosphamide and its metabolites. This may result in increased toxicity. Patients with severe renal impairment (CrCl = 10 ml/min to 24 ml/min) should be monitored for signs and symptoms of toxicity.

Cyclophosphamide and its metabolites are dialyzable although there are probably quantitative differences depending upon the dialysis system being used. In patients requiring dialysis, use of a consistent interval between Endoxyna® administration and dialysis should be considered.

Patients with Hepatic Impairment

Patients with severe hepatic impairment have reduced conversion of cyclophosphamide to the active 4-hydroxyl metabolite, potentially reducing efficacy.

The alcohol content of Endoxyna® should be taken into account when given to patients with hepatic impairment.

Children and adolescents

Pre-pubescent girls treated with cyclophosphamide generally develop secondary sexual characteristics normally and have regular menses. Ovarian fibrosis with apparently complete loss of germ cells after prolonged cyclophosphamide treatment in late prepubescence has been reported. Girls treated with Endoxyna® who have retained ovarian function after completing treatment are at increased risk of developing premature menopause.

Pre-pubescent boys treated with cyclophosphamide develop secondary sexual characteristics normally, but may have oligospermia or azoospermia and increased gonadotropin secretion. Some degree of testicular atrophy may occur.

Cyclophosphamide-induced azoospermia is reversible in some patients, though the reversibility may not occur for several years after cessation of therapy.

Geriatric use

There is insufficient data from clinical studies of cyclophosphamide available for patients 65 years of age and older to determine whether they respond differently than younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac functioning, and of concomitant disease or other drug therapy.

Other medicines and Endoxyna®

Tell your doctor, nurse or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

An increase of the concentration of cytotoxic metabolites may occur with:

- Protease inhibitors
- ACE inhibitors
- Natalizumab
- Paclitaxel
- Thiazide diuretics
- Zidovudine
- Anthracyclines
- Cytarabine
- Pentostatin
- Radiation therapy of the cardiac region
- Trastuzumab
- Amiodarone
- G-CSF, GM-CSF (granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte macrophage colony-stimulating factor
- Amphotericin B
- Indomethacin
- Azathioprine
- Busulfan
- Etanercept
- Metronidazole
- Tamoxifen
- Coumarins e.g. warfarin
- Cyclosporine
- Depolarizing muscle relaxants e.g. succinylcholine

Pregnancy and breast-feeding

Pregnancy

Endoxyna® is not recommended during pregnancy because exposure to cyclophosphamide during pregnancy may cause fetal malformations, miscarriage, fetal growth retardation, and toxic effects in the newborn.

Speak with your doctor immediately if you are pregnant, think you may be pregnant or are planning to become pregnant before or during treatment.

Contraception

Females of reproductive potential should use effective contraception during treatment with Endoxyna® and for up to 1 year after completion of therapy.

Male patients with female partners of reproductive potential should use effective contraception during treatment with Endoxyna® and for 4 months after completion of therapy.

Breast-feeding

You should not breast-feed during treatment with Endoxyna® and for at least 1 week after your last dose. Endoxyna® is present in breast milk. Neutropenia, thrombocytopenia, low hemoglobin, and diarrhea have been reported in infants breast-fed by women treated with cyclophosphamide.

Fertility

Females

Amenorrhea, transient or permanent, associated with decreased estrogen and increased gonadotropin secretion develops in a proportion of women treated with cyclophosphamide. Affected patients generally resume regular menses within a few months after cessation of therapy. The risk of premature menopause with cyclophosphamide increases with age. Oligomenorrhea has also been reported in association with cyclophosphamide treatment.

Males

Men treated with cyclophosphamide may develop oligospermia or azoospermia which are normally associated with increased gonadotropin but normal testosterone secretion.

Driving and using machines

Patients undergoing treatment with Endoxyna® may experience undesirable effects (including dizziness, blurred vision, visual impairment) which could affect the ability to drive or use machines.

3. How to use Endoxyna®

During or immediately after the administration, adequate amounts of fluid should be ingested or infused to force diuresis in order to reduce the risk of urinary tract toxicity. Therefore, Endoxyna® should be administered in the morning.

Dosing for Malignant Diseases

When used as the only oncolytic drug therapy, the initial course of Endoxyna® for patients with no hematologic deficiency usually consists of 40 mg per kg to 50 mg per kg given intravenously in divided doses over a period of 2 to 5 days. Other intravenous regimens include 10 mg per kg to 15 mg per kg given every 7 to 10 days or 3 mg per kg to 5 mg per kg twice weekly.

When Endoxyna® is included in combined cytotoxic regimens, it may be necessary to reduce the dose of Endoxyna® as well as that of the other drugs.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. Tell your doctor if you get any side effects, including those not listed in this leaflet.

Common (may affect up to 1 in 10 people)

- neutropenia; fever without documented infection has been reported in neutropenic patients.
- nausea, vomiting, anorexia, abdominal discomfort or pain, diarrhea, hemorrhagic colitis, oral mucosal ulceration, jaundice
- alopecia, skin rash, skin pigmentation and changes in nails

Not Known

- cardiac arrest, ventricular fibrillation, ventricular tachycardia, cardiogenic shock, pericardial effusion (progressing to cardiac tamponade), myocardial hemorrhage, myocardial infarction, cardiac failure (including fatal outcomes), cardiomyopathy, myocarditis, pericarditis, carditis, atrial fibrillation, supraventricular arrhythmia, ventricular arrhythmia, bradycardia, tachycardia, palpitations, QT prolongation
- intra-uterine death, fetal malformation, fetal growth retardation, fetal toxicity (including myelosuppression, gastroenteritis)
- deafness, hearing impaired, tinnitus
- water intoxication
- visual impairment, conjunctivitis
- gastrointestinal hemorrhage, acute pancreatitis, colitis, enteritis, cecitis, stomatitis, constipation, parotid gland inflammation
- multiorgan failure, general physical deterioration, influenza-like illness, injection/infusion site reactions (thrombosis, necrosis, phlebitis, inflammation, pain, swelling, erythema), pyrexia, edema, chest pain, mucosal inflammation, asthenia, pain, chills, fatigue, malaise, headache
- myelosuppression, bone marrow failure, disseminated intravascular coagulation and hemolytic uremic syndrome (with thrombotic microangiopathy)
- veno-occlusive liver disease, cholestatic hepatitis, cytolytic hepatitis, hepatitis, cholestasis, hepatotoxicity with hepatic failure, hepatic encephalopathy, ascites, hepatomegaly, blood bilirubin increased, hepatic function abnormal, hepatic enzymes increased
- immunosuppression, anaphylactic shock and hypersensitivity reaction
- increased risk for and severity of pneumonias (including fatal outcomes), other bacterial, fungal, viral, protozoal and, parasitic infections, reactivation of latent infections, (including viral hepatitis, tuberculosis), pneumocystis jiroveci, herpes zoster, strongyloides, sepsis and septic shock
- blood lactate dehydrogenase increased, C-reactive protein increased
- hyponatremia, fluid retention, blood glucose increased, blood glucose decreased
- rhabdomyolysis, scleroderma, muscle spasms, myalgia, arthralgia
- acute leukemia, myelodysplastic syndrome, lymphoma, sarcomas, renal cell carcinoma, renal pelvis cancer, bladder cancer, ureteric cancer, thyroid cancer
- encephalopathy, convulsion, dizziness, neurotoxicity has been reported and manifested as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, myelopathy, peripheral neuropathy, polyneuropathy, neuralgia, dysesthesia, hypoesthesia, paresthesia, tremor, dysgeusia, hypogeusia, parosmia
- premature labor
- confusional state
- renal failure, renal tubular disorder, renal impairment, nephropathy toxic, hemorrhagic cystitis, bladder necrosis, cystitis ulcerative, bladder contracture, hematuria, nephrogenic diabetes insipidus, atypical urinary bladder epithelial cells
- infertility, ovarian failure, ovarian disorder, amenorrhea, oligomenorrhea, testicular atrophy, azoospermia, oligospermia
- pulmonary veno-occlusive disease, acute respiratory distress syndrome, interstitial lung disease as manifested by respiratory failure (including fatal outcomes), obliterative bronchiolitis, organizing pneumonia, alveolitis allergic, pneumonitis, pulmonary hemorrhage, respiratory distress, pulmonary hypertension, pulmonary edema, pleural effusion, bronchospasm, dyspnea, hypoxia, cough, nasal congestion, nasal discomfort, oropharyngeal pain, rhinorrhea
- toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, radiation recall dermatitis, toxic skin eruption, urticaria, dermatitis, blister, pruritus, erythema, nail disorder, facial swelling, hyperhidrosis
- Tumor lysis syndrome: like other cytotoxic drugs, cyclophosphamide may induce tumor lysis syndrome and hyperuricemia in patients with rapidly growing tumors
- pulmonary embolism, venous thrombosis, vasculitis, peripheral ischemia, hypertension, hypotension, flushing, hot flush

5. How to store Endoxyna®

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date.
- Store in a refrigerator (2°C to 8°C).
- Store in the original package in order to protect from light.
- Each vial is for single use and should be used immediately after opening. If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.
- Following dilution, chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 24 hours at room temperature (below 30°C) and refrigerator (2°C to 8°C).
- From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are under the responsibility of the user.
- Cytotoxic agent. Must be transported, stored and used according to guidelines for handling of cytotoxic compounds.
- Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Endoxyna® contains

The active substance is cyclophosphamide monohydrate. The other ingredients are ethanol, polyethylene glycol, propylene glycol, and monothioglycerol.

Endoxyna® is a clear, colorless solution, and free of particulate matter.

Endoxyna® is supplied in three strengths. One vial of Endoxyna® contains 500 mg/2.5 ml, 1000 mg/5 ml or 2000 mg/10 ml of cyclophosphamide. Each vial is packed in a box with a leaflet.

Not all strengths may be marketed.

For medical or healthcare professionals only

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

Endoxyna® does not contain any antimicrobial preservative and thus care must be taken to assure the sterility of prepared solutions. Use aseptic technique.

Direct Intravenous Injection

Aseptically withdraw the prescribed dose from the vial. Dilute the prescribed dose of Endoxyna® to a concentration of 20 mg per ml by using any of the following diluents:

- 0.9% Sodium Chloride Injection
- 0.45% Sodium Chloride Injection
- 5% Dextrose Injection
- 5% Dextrose and 0.9% Sodium Chloride Injection

Do not use strile water for injection because it results in a hypotonic solution and should not be injected directly.

Intravenous Infusion

Aseptically withdraw the prescribed dose from the vial. Dilute the prescribed dose of Endoxyna® to a concentration of 2 mg per ml by using any of the following diluents:

- 0.9% Sodium Chloride Injection
- 0.45% Sodium Chloride Injection
- 5% Dextrose Injection
- 5% Dextrose and 0.9% Sodium Chloride Injection

To reduce the likelihood of adverse reactions that appear to be administration rate-dependent (e.g., facial swelling, headache, nasal congestion, scalp burning), Endoxyna® should be injected or infused very slowly. Duration of the infusion also should be appropriate for the volume and type of carrier fluid to be infused.

Last revision: May 2023

Manufactured by Nano Fanavaran Darouei Alvand (NanoAlvand)

Address: West 7th St., Simin Dasht Industrial Area, Karaj, Alborz, Iran.
Tel: +9826-36671187
Fax: +9826-36671187
URL: www.nanoalvand.com
E-mail: info@nanoalvand.com

اندوکسینا®
سیکلوفسفامايد

محلول غلیظ برای تهیه محلول جهت تزریق

پیش از شروع مصرف اندوکسینا® محتوای برگه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این برگه راهنما در برگیرنده پاسخ شایع‌ترین سؤالات در مورد داروی اندوکسینا® است. درصورتی که پاسخ تمامی سؤالات شما در این برگه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این برگه راهنما در تاریخی که در انتهای صفحه آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است در بر گیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این برگه راهنما می‌توانید به وب‌سایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com مراجعه فرمایید.

اندوکسینا® چیست و در چه مواردی تجویز می‌شود؟

نام اختصاصی داروی شما اندوکسینا® و نام ژنریک آن سیکلوفسفامايد است. اندوکسینا® یک داروی ضد سرطان است که در درمان بیماری‌های زیر کاربرد دارد:

- لنفوم‌های بدخیم، لنفوم هوجکین، لنفوم لنفوسیتیک، لنفوم سلول درآمیخته، لنفوم هیستیوسیتیک، لنفوم بورکیت
- مالتیپل میلوما
- انواعی از لوکمی: لوکمی لنفوسیتیک مزمن، لوکمی گرانولوسیتیک مزمن، لوکمی میلوژنوس و مونوسیتیک حاد، لوکمی لنفوبلاستیک حاد
- مایکوزیس فونگوئیدس
- نوروبلاستوما
- آدنوکارسینوم تخمدان
- رتینوبلاستوما
- سرطان پستان

اگرچه اندوکسینا® به تنهایی نیز در درمان بدخیمی‌ها کاربرد دارد، اما معمولاً به صورت همزمان یا پس از درمان با داروهای ضد سرطان دیگر تجویز می‌شود.

این دارو ممکن است در مواردی که در این برگه راهنما ذکر نشده است نیز تجویز شود. در صورتی که در مورد علت تجویز این دارو سؤالی دارید، از پزشک خود بپرسید.

چه افرادی نباید اندوکسینا® را دریافت کنند؟

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به سیکلوفسفامايد یا مواد جانبی موجود در اندوکسینا® را داشته‌اید. (لیست این مواد در قسمت آخر برگه راهنما آمده است.)
- اگر مبتلا به انسداد مجاری ادراری هستید.

پیش از دریافت اندوکسینا® یا در طول درمان با آن چه مواردی را حتماً باید به پزشک خود اطلاع دهید؟

سرکوب مغز استخوان، سرکوب سیستم ایمنی، نارسایی مغز استخوان و عفونت

اندوکسینا® می‌تواند باعث سرکوب مغز استخوان (لوکوپنی، نوتروپنی، ترومبوسیتوپنی و آنمی)، نارسایی مغز استخوان و سرکوب شدید سیستم ایمنی شود که ممکن است منجر به عفونت‌های جدی و حتی کشنده گردد. از جمله این عفونت‌ها می‌توان به عفونت خون و شوک سپتیک اشاره کرد. همچنین ممکن است عفونت‌های نهفته، فعال شوند.

ممکن است پزشک شما برای پیشگیری از نوتروپنی، داروهای ضد میکروبی تجویز کند. در صورت بروز تب نوتروپنی، درمان با آنتی بیوتیک‌ها، ضد قارچ‌ها یا ضد ویروس‌ها انجام می‌شود.

لازم است در طول درمان با اندوکسینا®، تعداد سلول‌های خون شما مرتباً پایش شود تا در صورت نیاز دوز دارو تنظیم شود. اندوکسینا® نباید در بیمارانی که تعداد نوتروفیل‌های آن‌ها برابر یا کمتر از ۱۵۰۰ عدد در هر میلی‌متر مکعب و تعداد پلاکت‌های آن‌ها کمتر از ۵۰،۰۰۰ عدد در هر میلی‌متر مکعب است، تجویز شود.

پزشک در خصوص عدم تجویز، کاهش دوز یا قطع مصرف اندوکسینا® در بیمارانی که مبتلا به عفونت جدی هستند، در طول درمان دچار عفونت جدی شده‌اند یا عفونت آن‌ها پیشرفت کرده است، تصمیم می‌گیرد. ممکن است G-CSF به عنوان پروفیلاکسی برای کاهش خطر بروز نوتروپنی تجویز شود. بیمارانی که پیش از شروع مصرف اندوکسینا®، تحت شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی قرار گرفته‌اند یا بیمارانی که به صورت همزمان با اندوکسینا®، پرتودرمانی می‌شوند یا داروهای شیمی‌درمانی دیگری دریافت می‌کنند، ممکن است دچار سرکوب شدید مغز استخوان شوند.

سمیت کلیوی و مجاری ادراری

التهاب خونریزی‌دهنده مثانه، التهاب لگنچه کلیه، التهاب مجاری ادراری و وجود خون در ادرار (هماچوری) در برخی از بیمارانی که سیکلوفسفامايد مصرف کرده‌اند، گزارش شده است. در صورتی که التهاب خونریزی‌دهنده مثانه شدید باشد، لازم است مصرف اندوکسینا® قطع شود. همچنین ممکن است نیاز به درمان دارویی یا جراحی وجود داشته باشد. در صورت بروز سمیت ادراری (زخم مثانه، نکروز، فیبروز، انقباض و سرطان ثانویه) ممکن است نیاز به قطع مصرف اندوکسینا® یا برداشتن مثانه باشد. سمیت ادراری می‌تواند در مصرف کوتاه مدت یا طولانی مدت اندوکسینا® بروز کند و ممکن است کشنده باشد.

پیش از شروع درمان با اندوکسینا®، باید هرگونه انسداد در مجاری ادراری درمان شود. در طول درمان با اندوکسینا® نیز باید به صورت مرتب آزمایش‌های ادراری انجام شود و نتایج آن از نظر وجود گلبول‌های قرمز در ادرار یا هرگونه نشانه‌ای از سمیت کلیوی و ادراری بررسی شود. تجویز این دارو در افراد مبتلا به عفونت فعال مجاری ادراری با احتیاط صورت می‌گیرد.

هیدراتاسیون شدید و تخلیه منظم مثانه می‌تواند دفعات و شدت سمیت ادراری را کاهش دهد. همچنین داروی مسنا برای پیشگیری از سمیت ادراری توسط پزشک تجویز می‌شود.

سمیت قلبی

میوکاردیت، میوپریکاردیت، تجمع مایع اطراف قلب شامل تامپوناد قلبی، نارسایی احتقانی قلب (ممکن است کشنده باشد)، آریتمی فوق بطنی و آریتمی بطنی در برخی از بیمارانی که سیکلوفسفامايد مصرف کرده‌اند، گزارش شده است.

خطر بروز سمیت قلبی در دوزهای بالا، افراد مسن، افرادی که در گذشته تحت پرتودرمانی در ناحیه قلب قرار گرفته‌اند و بیمارانی که در گذشته یا به صورت همزمان با اندوکسینا® داروهای دیگری که می‌توانند سمیت قلبی ایجاد کنند، دریافت نموده‌اند، بیشتر است.

سمیت ریوی

پنومونی، فیبروز ریوی، انسداد ورید ریوی و انواعی دیگر از سمیت ریوی که منجر به نارسایی ریوی می‌شوند، در برخی از بیماران در طول درمان یا پس از پایان درمان با سیکلوفسفامايد، گزارش شده است.

پنومونی ممکن است یک سال پس از شروع مصرف اندوکسینا® بروز کند. بنابراین پزشک شما را از نظر بروز علائم سمیت ریوی تحت نظر خواهد داشت.

بدخیمی‌های ثانویه

در برخی از بیمارانی که سیکلوفسفامايد دریافت نموده‌اند، ابتلا به بدخیمی‌های ثانویه (سرطان مجاری ادراری، میلودیسپلازی، لوکمی حاد، لنفوما، سرطان تیروئید و سارکوما) گزارش شده است. با پیشگیری از بروز التهاب خونریزی‌دهنده مثانه، می‌توان خطر بروز سرطان مثانه را کاهش داد.

بیماری انسداد ورید کبدی

بیماری انسداد ورید کبدی در برخی از بیمارانی که سیکلوفسفامايد مصرف کرده‌اند، گزارش شده است. ریسک فاکتور اصلی این بیماری، استفاده از رژیم‌های درمانی حاوی سیکلوفسفامايد به همراه پرتودرمانی کل بدن، بوسولفان یا سایر داروها جهت کاهش تعداد سلول‌ها به منظور آماده‌سازی پیوند مغز استخوان می‌باشد. همچنین این بیماری در برخی از بیمارانی که دوز پایینی از سیکلوفسفامايد را به مدت طولانی برای سرکوب سیستم ایمنی دریافت کرده‌اند، نیز گزارش شده است. از جمله سایر ریسک فاکتورهای بیماری انسداد ورید کبدی می‌توان به وجود اختلال در عملکرد کبد (پیش از شروع درمان) و پرتودرمانی در ناحیه شکم در گذشته، اشاره کرد.

الکل

میزان الکل موجود در اندوکسینا® ممکن است بر روی سیستم عصبی مرکزی تاثیر بگذارد. بنابراین در رانندگی و کار با ماشین‌آلات بلافاصله پس از تزریق اندوکسینا® احتیاط کنید. ممکن است سایر فرآورده‌های حاوی سیکلوفسفامايد، میزان الکل مختلفی داشته یا فاقد الکل باشند.

کاهش سرعت ترمیم زخم

اندوکسینا® ممکن است روند طبیعی ترمیم زخم را مختل کند.

کاهش سطح سدیم خون

کاهش سطح سدیم خون (هایپوناترمی) به همراه افزایش میزان آب بدن، مسمومیت حاد با آب و سندرمی شبیه به SIADH (سندرم ترشح نامناسب هورمون ضد ادراری) -که ممکن است کشنده باشد- در برخی از بیمارانی که سیکلوفسفامايد مصرف کرده‌اند، گزارش شده است.

اختلال در عملکرد کلیوی

در بیماران مبتلا به اختلال شدید عملکرد کلیوی، کاهش دفع کلیوی باعث افزایش میزان سیکلوفسفامايد و متابولیت‌های آن در خون می‌شود که باعث می‌شود سمیت ناشی از دارو افزایش یابد. در صورت وجود اختلال شدید عملکرد کلیوی باید تحت نظر پزشک باشید.

سیکلوفسفامايد و متابولیت‌های آن قابل دیالیز هستند، اگر چه بسته به سیستم دیالیز مورد استفاده، احتمالا در میزان آن تفاوت‌هایی وجود دارد. در صورتی که دیالیز می‌شوید، رعایت فاصله زمانی مشخص بین تزریق اندوکسینا® و انجام دیالیز ضروری است.

اختلال در عملکرد کبدی

در بیماران مبتلا به اختلال شدید عملکرد کبدی، سیکلوفسفامايد به میزان کمتری به متابولیت فعال ۴- هیدروکسیل تبدیل می‌شود، در نتیجه ممکن است اثربخشی دارو کاهش یابد. همچنین میزان الکل موجود در اندوکسینا® باید مورد توجه افرادی که بیماری کبدی دارند، قرار گیرد.

آیا اندوکسینا® در کودکان و نوجوانان قابل تجویز است؟

دخترانی که در دوران پیش از بلوغ سیکلوفسفامايد دریافت کرده‌اند، صفات ثانویه جنسی طبیعی و قاعدگی منظم نشان داده‌اند. در برخی موارد پس از مصرف طولانی مدت سیکلوفسفامايد در اواخر دوره پیش از بلوغ، فیبروز تخمدان با از دست دادن کامل سلول‌های زایا، گزارش شده است. دخترانی که اندوکسینا® دریافت کرده‌اند و تخمدان آن‌ها پس از اتمام دوره درمان عملکرد طبیعی خود را حفظ کرده است، در معرض افزایش خطر یائسگی زودرس قرار دارند.

پسرانی که در دوران پیش از بلوغ، سیکلوفسفامايد دریافت کرده‌اند، صفات ثانویه جنسی طبیعی نشان داده‌اند؛ اما ممکن است دچار فقدان یا کاهش تعداد اسپرم‌ها و افزایش ترشح گنادوتروپین شوند. همچنین ممکن است درجاتی از آتروفی بیضه بروز کند.

فقدان اسپرم ناشی از سیکلوفسفامايد در برخی افراد برگشت‌پذیر است؛ اما ممکن است تا چندین سال پس از قطع مصرف دارو طول بکشد.

آیا اندوکسینا® در افراد مسن قابل تجویز است؟

مطالعه کافی در خصوص تفاوت اثربخشی این دارو در افراد با سن بالای ۶۵ سال و افراد جوان وجود ندارد. به صورت کلی، تجویز دوز مناسب از این دارو در افراد مسن باید با احتیاط صورت گیرد. معمولا درمان با کمترین دوز مناسب آغاز می‌شود تا احتمال بروز عوارض کبدی، کلیوی، قلبی، ابتلا به بیماری‌ها و تداخل با داروهای دیگر به حداقل برسد.

آیا اندوکسینا® با سایر داروها تداخل دارد؟

بسیاری از داروها ممکن است با اندوکسینا® تداخل داشته باشند؛ لذا در صورتی که در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی، گیاهی و ویتامین‌ها هستید، اخیراً دارویی مصرف کرده و یا حتی قصد مصرف دارویی را دارید، با پزشک، پرستار، یا داروساز خود مشورت کنید. برخی از این داروها عبارتند از:

- مهارکننده‌های پروتئاز
- مهارکننده‌های ACE
- ناتالیزومب
- پکلی‌تاکسل
- دیورتیک‌های تیازیدی
- زیدوودین
- آنتراسایکلین‌ها
- سیتارابین
- پنتوستاتین
- پرتودرمانی در ناحیه قلب
- تراستوزومب
- آمیودارون
- G-CSF, GM-CSF
- آمفوتریسین B
- ایندومتاسین
- آزاتیوپرین
- بوسولفان
- اتانرسپت
- متروندیازول
- تاموکسیفن
- کومارین‌ها مانند وارفارین
- سیکلوسپورین
- شل‌کننده‌های عضلانی دپلاریزان مانند سوکسینیل کولین

ایمنی مصرف اندوکسینا® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

بارداری

اگر باردار هستید یا قصد بارداری دارید، از مصرف اندوکسینا® خودداری کنید؛ زیرا اندوکسینا® می‌تواند باعث بروز ناهنجاری‌های مادرزادی، سقط، تاخیر در رشد جنین و اثرات سمی بر روی جنین شود. پیش از شروع مصرف اندوکسینا® در این خصوص با پزشک خود مشورت کنید و اگر احتمال بارداری وجود دارد، حتماً به پزشک خود اطلاع دهید.

پیشگیری از بارداری

خانم‌ها در طول درمان با اندوکسینا® و تا یک سال پس از پایان دوره درمان، باید از روش‌های مطمئن برای پیشگیری از بارداری استفاده کنند.

آقایان در طول درمان با اندوکسینا® و تا ۴ ماه پس از دریافت آخرین دوز آن، باید از روش‌های مطمئن برای پیشگیری از بارداری شریک جنسی خود استفاده کنند.

اگر علی‌رغم پیشگیری‌های لازم، باردار شدید فوراً به پزشک خود اطلاع دهید.

شیردهی

از آن جا که اندوکسینا® در شیر مادر ترشح می‌شود، در طول درمان و تا حداقل یک هفته پس از دریافت آخرین دوز دارو، باید از شیردهی خودداری نمایید. کاهش تعداد نوتروفیل‌ها، کاهش تعداد پلاکت‌ها، کاهش سطح هموگلوبین خون و نیز اسهال، در نوزادان شیرخواری که مادر آن‌ها سیکلوفسفامايد دریافت نموده‌اند، گزارش شده است.

توانایی باروری

خانم‌ها

اندوکسینا® می‌تواند باعث آمنوره دائمی یا موقت، همراه با کاهش استروژن و افزایش ترشح گنادوتروپین در برخی از خانم‌ها شود. اما به طور کلی، چند ماه پس از قطع درمان، قاعدگی منظم در این بیماران برمی‌گردد. خطر بروز یائسگی زودهنگام با مصرف سیکلوفسفامايد، در سنین بالا بیشتر است. همچنین در برخی موارد طولانی شدن فواصل قاعدگی (الیگومنوره) گزارش شده است.

آقایان

اندوکسینا® ممکن است باعث فقدان یا کاهش تعداد اسپرم‌ها و افزایش ترشح گنادوتروپین در آقایان شود. در این افراد ترشح تستوسترون به صورت طبیعی باقی می‌ماند.

آیا در طول مدت مصرف اندوکسینا® رانندگی و کار با ماشین‌آلات مجاز است؟

ممکن است در طول درمان با اندوکسینا® دچار سرگیجه، تاری دید یا مشکلات بینایی شوید که می‌تواند بر توانایی رانندگی و کار با ماشین‌آلات تاثیر بگذارد.

نحوه مصرف اندوکسینا® چگونه است؟

در طول تزریق اندوکسینا® یا بلافاصله پس از آن، باید میزان مناسبی از مایعات را به صورت خوراکی یا انفوزیون دریافت کنید تا با دفع ادرار فراوان، خطر بروز سمیت مجاری ادراری به حداقل برسد. لذا توصیه می‌شود اندوکسینا® صبح‌ها تزریق شود.

میزان مصرف دارو در بدخیمی‌ها

پزشک میزان داروی مورد نیاز شما را تعیین می‌کند.

زمانی که اندوکسینا® به تنهایی تجویز می‌شود، دوز پیشنهادی در اولین دوره درمان برای بیمارانی که کمبود سلول‌های خونی ندارند، به صورت زیر است:

- ۴۰ تا ۵۰ میلی‌گرم اندوکسینا® به ازای هر کیلوگرم وزن بدن که در طی چند نوبت در یک دوره ۲ تا ۵ روزه به صورت داخل وریدی تزریق می‌شود؛ یا
- ۱۰ تا ۱۵ میلی‌گرم اندوکسینا® به ازای هر کیلوگرم وزن بدن که هر ۷ الی ۱۰ روز به صورت داخل وریدی تزریق می‌شود؛ یا
- ۳ تا ۵ میلی‌گرم اندوکسینا® به ازای هر کیلوگرم وزن بدن که دو بار در هفته به صورت داخل وریدی تزریق می‌شود.

زمانی که اندوکسینا® همراه با سایر داروهای سایتوتوکسیک تجویز می‌شود، ممکن است دوز تجویزی اندوکسینا® و سایر داروها کاهش یابد.

اندوکسینا® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

اندوکسینا® نیز مانند سایر داروها می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته شود. هر چند این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد.

عوارض شایع (با شیوع بین ۱٪ تا ۱۰٪):

- کاهش تعداد نوتروفیل‌ها (بروز تب بدون علائم عفونت در افراد مبتلا به نوتروپنی گزارش شده است.)
- تهوع، استفراغ، بی‌اشتهایی، درد یا ناراحتی شکم، اسهال، کولیت خونریزی‌دهنده، زخم لایه مخاطی دهان، یرقان
- ریزش مو، راش پوستی، تغییر رنگ پوست و تغییر در ناخن‌ها

عوارض با شیوع نامشخص:

- ایست قلبی، فیبریلاسیون بطنی، تاکی‌کاردی بطنی، شوک قلبی، تجمع مایع اطراف قلب، خونریزی میوکارد، انفارکتوس قلبی، نارسایی قلبی، کاردیومیوپاتی، میوکاردیت، پریکاردیت، التهاب قلب، فیبریلاسیون دهلیزی، آریتمی فوق بطنی، آریتمی بطنی، ضربان قلب کند، ضربان قلب سریع، تپش قلب، طولانی شدن QT
- سقط داخل رحمی، ناهنجاری جنین، تاخیر در رشد جنین، سمیت جنینی (از جمله سرکوب مغز استخوان و التهاب معده و روده)
- ناشنوایی، اختلال در شنوایی، وزوز گوش
- مسمومیت با آب
- اختلال در بینایی، التهاب ملتحمه، اشک ریزش
- خونریزی گوارشی، التهاب پانکراس، کولیت، التهاب روده، التهاب کور روده، التهاب فراگیر دهان، یبوست و التهاب غده پاروتید
- نارسایی ارگان‌های بدن، زوال توانایی جسمی، علائم شبه آنفولانزا، واکنش‌های محل تزریق/انفوزیون، تب، ادم، درد قفسه سینه، التهاب مخاطی، ضعف عمومی بدن، درد، لرز، خستگی، ضعف، سردرد
- سرکوب مغز استخوان، نارسایی مغز استخوان، انعقاد داخل عروقی منتشر و سندرم همولیتیک اورمیک
- بیماری انسداد ورید کبدی، هپاتیت کلستاتیک، هپاتیت سیتولیتیک، هپاتیت، کلستاز، سمیت کبدی همراه با نارسایی کبدی، انسفالوپاتی کبدی، آسیت، بزرگ‌شدن کبد، افزایش سطح بیلی‌روبین خون، عملکرد غیر طبیعی کبد، افزایش سطح آنزیم‌های کبدی
- سرکوب سیستم ایمنی، شوک آنافیلاکسی و واکنش‌های حساسیتی
- افزایش خطر ابتلا به پنومونی و سایر عفونت‌های باکتریایی، قارچی، ویروسی، تک‌یاخته‌ای و انگلی، فعال شدن عفونت‌های نهفته (از جمله هپاتیت ویروسی و سل)، پنوموسیستیس جیروویسی، زونا، عفونت استرونژیلوئید، عفونت خون و شوک سپتیک
- افزایش سطح لاکتات دهیدروژناز خون، افزایش پروتئین واکنشی C
- کاهش سطح سدیم خون، تجمع مایعات، افزایش قند خون، کاهش قند خون
- آسیب عضلات (رابدومیولیز)، اسکلرودرمی، گرفتگی عضلات، درد عضلات، درد مفاصل
- لوکمی حاد، سندرم میلودیسپلاستیک، لنفوما، سارکوما، کارسینومای سلول‌های کلیوی، سرطان لگنچه کلیه، سرطان مثانه، سرطان حالب، سرطان تیروئید
- علائم سندرم برگشت‌پذیر انسفالوپاتی خلفی (مانند انسفالوپاتی، تشنج، سرگیجه، سمیت عصبی)، میلوپاتی، نوروپاتی محیطی، پلی‌نوروپاتی، نورالژی، اختلال حسی، گزگز و بی‌حسی، لرز، اختلال چشایی، کاهش حس چشایی، اختلال بویایی
- زایمان زودرس
- اختلال هوشیاری
- نارسایی کلیوی، بیماری‌های عروق کلیه، کاهش عملکرد کلیه، سمیت کلیوی، خونریزی مثانه، نکروز مثانه، زخم مثانه، وجود خون در ادرار (هماچوری)، دیابت بی‌مزه نفروژنیک، سلول‌های اپی‌تلیال غیر معمول مثانه
- نازایی، نارسایی تخمدان، بیماری‌های تخمدان، عدم قاعدگی (آمنوره)، افزایش فواصل قاعدگی، آتروفی بیضه‌ها، فقدان یا کاهش تعداد اسپرم‌ها
- بیماری انسداد ورید ریوی، سندرم دیسترس حاد تنفسی، بیماری بینابینی ریه، برونشیت انسدادی، پنومونی ارگانیزه، آلوئولیت حساسیتی، پنومونی، خونریزی ریوی، دیسترس تنفسی، پرفشاری خون ریوی، ادم ریوی، تجمع مایع در فضای جنب، برونکواسپاسم، تنگی نفس، کاهش اکسیژن‌رسانی، سرفه، احتقان بینی، ناراحتی بینی، درد دهانی-حلقی، آبریزش بینی
- نکرولیز سمی اپیدرمال، سندرم استیونس-جانسون، اریتم مولتی‌فرم، سندرم دست و پا، درماتیت ناشی از پرتودرمانی، جوش پوستی، کهیر، درماتیت، تاول، خارش، قرمزی پوست، مشکلات ناخن، تورم صورت، افزایش تعریق
- سندرم لیز تومور
- آمبولی ریه، ترومبوز وریدی، واسکولیت، ایسکمی محیطی، افزایش فشار خون، کاهش فشار خون، گرگرفتگی

عوارضی که در اینجا نام برده شده است، شامل همه عوارض اندوکسینا® نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک، پرستار یا داروساز خود کمک بگیرید.

اندوکسینا® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

- دارو را دور از دید و دسترس کودکان نگهداری نمایید.
- اندوکسینا® نباید بعد از تاریخ انقضایی که بر روی آن درج شده است، مصرف شود.
- دارو را در یخچال (دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد) نگهداری نمایید.
- جهت محافظت از نور، اندوکسینا® را تا زمان مصرف در بسته‌بندی اصلی نگهداری نمایید.
- هر ویال برای یک بار استفاده است و باید بلافاصله پس از باز شدن رقیق شود. در غیر این صورت، مسئولیت زمان و شرایط نگهداری آن بر عهده مصرف‌کننده است.
- از لحاظ فیزیکوشیمیایی، فرآورده پس از رقیق‌سازی به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق (حداکثر ۳۰ درجه سانتی‌گراد) و یخچال (دمای ۲ تا ۸ درجه سانتی‌گراد) پایدار است.
- از لحاظ میکروبی، فرآورده بلافاصله (پس از رقیق‌سازی) باید مصرف شود و باقیمانده آن دور ریخته شود. در غیر این صورت، مسئولیت زمان و شرایط نگهداری آن بر عهده مصرف‌کننده است.
- این دارو سایتوتوکسیک است. آن را مطابق با دستورالعمل داروهای سایتوتوکسیک حمل، نگهداری و مصرف کنید.
- هیچ دارویی را از طریق فاضلاب یا زباله‌های خانگی دفع نکنید. از پزشک یا داروساز خود در مورد شیوه صحیح دفع داروهایی که دیگر استفاده نمی‌کنید، سؤال کنید. این اقدامات به حفاظت از محیط زیست کمک می‌کند.

اندوکسینا® از چه اجزایی تشکیل شده است و بسته‌بندی آن چگونه است؟

در این فرآورده از سیکلوفسفامايد منوهیدرات به عنوان ماده مؤثره و از اتانول، پلی‌اتیلن گلایکول، پروپیلن گلایکول و مونوتیوگلیسرول به عنوان مواد جانبی استفاده شده است.

اندوکسینا® به صورت شفاف، بی‌رنگ و فاقد ذره است. این فرآورده در حجم‌های ۲/۵ میلی‌لیتر (حاوی ۵۰۰ میلی‌گرم سیکلوفسفامايد)، ۵ میلی‌لیتر (حاوی ۱۰۰۰ میلی‌گرم سیکلوفسفامايد) و ۱۰ میلی‌لیتر (حاوی ۲۰۰۰ میلی‌گرم سیکلوفسفامايد) به صورت یک ویال همراه با یک برگه راهنما در جعبه بسته‌بندی می‌شود.

ممکن است همه دوزها هم‌زمان در بازار وجود نداشته باشند.

برای مطالعه کادر درمان

ویال حاوی دارو را پیش از تزریق از نظر عدم وجود ذرات معلق و تغییر رنگ بررسی کنید. در صورت مشاهده ذره یا تغییر رنگ محلول از مصرف آن خودداری نمایید. از آن جا که اندوکسینا® فاقد هر گونه ماده نگهدارنده ضد میکروبی است، رعایت تکنیک آسپتیک جهت آماده‌سازی آن الزامی است.

تزریق مستقیم داخل وریدی

با رعایت تکنیک آسپتیک، حجم مورد نیاز از محلول اندوکسینا® را داخل یک سرنگ استریل بکشید. سپس آن را در حجم مناسبی از یکی از محلول‌های زیر رقیق کنید تا به غلظت ۲۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر برسد:

- محلول تزریقی سدیم کلراید ۰/۹ درصد
- محلول تزریقی سدیم کلراید ۰/۴۵ درصد
- محلول تزریقی دکستروز ۵ درصد
- محلول تزریقی دکستروز ۵ درصد و سدیم کلراید ۰/۹ درصد

برای رقیق‌سازی از آب قابل تزریق استفاده نکنید؛ زیرا باعث ایجاد محلول هایپوتونیک می‌شود و نباید مستقیماً تزریق شود.

انفوزیون وریدی

با رعایت تکنیک آسپتیک، حجم مورد نیاز از محلول اندوکسینا® را داخل یک سرنگ استریل بکشید. سپس آن را در حجم مناسبی از یکی از محلول‌های زیر رقیق کنید تا به غلظت ۲ میلی‌گرم در میلی‌لیتر برسد:

- محلول تزریقی سدیم کلراید ۰/۹ درصد
- محلول تزریقی سدیم کلراید ۰/۴۵ درصد
- محلول تزریقی دکستروز ۵ درصد
- محلول تزریقی دکستروز ۵ درصد و سدیم کلراید ۰/۹ درصد

به منظور کاهش احتمال بروز عوارض جانبی وابسته به دوز (مانند تورم صورت، سردرد، گرفتگی بینی، سوزش کف سر)، اندوکسینا® باید بسیار آهسته تزریق یا انفوزیون شود.

مدت زمان انفوزیون باید متناسب با حجم و نوع محلول مورد استفاده جهت رقیق‌سازی تعیین شود.

تاریخ آخرین بازنگری: می ۲۰۲۳ برابر با اردیبهشت ۱۴۰۲

ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند (نانوالوند)

آدرس: ایران، البرز، کرج، شهرک صنعتی سیمین دشت، خیابان هفتم غربی

تلفن: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

فکس: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

وب‌سایت: www.nanoalvand.com

پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیماران: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

HP 157451593-1.XXXXX BXXXXXX
02.05.24 . 07 (240 x 400 mm)