KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİTOKSAN 500 mg IV enjeksiyonluk/infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Steril, Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon etkin madde olarak 500 mg susuz siklofosfamide eşdeğer 534,50 mg siklofosfamid monohidrat içerir.

Sulandırılarak intravenöz kullanım için hazırlanan çözeltinin her mL'si 20 mg siklofosfamid içerir.

Yardımcı maddeler:
Çözücü ampulde (25 ml),

Sodyum klorür 225,00 mg

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz enjeksiyon için çözelti hazırlamaya uygun toz.

Şeffaf cam enjeksiyonluk flakonlarda beyaz kristalize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SİTOKSAN, aşağıdaki durumlarda, kombine bir kemoterapi protokolü içinde ya da monoterapi olarak kullanılır:

- Lösemiler: Akut ve kronik lenfoid veya myeloid lösemiler.
- Hodgkin lenfoma, Hodgkin dışı lenfoma, multipl myeloma ve plazmositom.
- Metastaz yapmış ya da yapmamış malign solid tümörler: Mesane kanseri, kemik ve yumuşak doku sarkomları, meme kanseri, beyin tümörleri, gestasyonel trofoblastik neoplazilerde, baş-boyun kanserleri, merkel hücreli karsinom, nöroendokrin tümörler, akciğer kanseri, primeri bilinmeyen karsinomlarda, over kanseri, endometrium kanseri, testis kanseri, timoma ve timik karsinom, Wilms tümörü, nöroblastoma.
- Metastaz yapmış ya da yapmamış çocukluk çağı malign solid tümörleri.
- Sistemik ve/veya organa spesifik otoimmün hastalıkların progresif formları (örneğin; romatoid artrit, psöriyatik artropati, sistemik lupus eritematoz, skleroderma gibi bağ dokusu hastalıkları), sistemik vaskülitler ve nekrotizan vaskülitler (granülomatöz polianjiitis, mikroskopik polianjiitis gibi).
- Bazı glomerülonefrit tipleri (örn. nefrotik sendrom ile).

- Myastenia gravis (standart tedaviye yanıt alınamayan dirençli hastalarda).
- Başlangıç tedavilere yanıtsız otoimmün hemolitik anemi, soğuk aglütinin hastalığı.
- Organ nakillerinde immunosupresif tedavi, allojeneik kök hücre nakillerinde immunosupresif tedavi.
- Alojenik kemik iliği transplantasyonundan önce hazırlama: Ciddi aplastik anemi, akut miyeloid ve akut lenfoblastik lösemi, kronik miyeloid lösemi

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

SİTOKSAN intravenöz uygulama içindir. Siklofosfamid sadece bu ilaçta deneyimli klinisyenler tarafından kullanılmalıdır. Siklofosfamid sadece uygulanması öncesinde, sırasında ve sonrasında klinik, biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin düzenli olarak takip edilebildiği merkezlerde ve bir deneyimli uzmanının direktifleri doğrultusunda uygulanmalıdır.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Doz, her hasta için bireysel olarak saptanmalıdır. Aşağıdaki doz önerileri hem pediyatrik hastalar hem de erişkin hastalar için geçerlidir. Doz ve tedavi süresi ve/veya tedavi dönemleri arasındaki süre terapötik endikasyona, uygulanacak kombinasyon protokolüne, hastanın genel sağlık durumu, organ fonksiyonları ve laboratuvar izlemlerinin sonuçlarına (özellikle kan hücrelerinin izlenmesine) göre belirlenmelidir.

Bir çok endikasyonda kullanılmış doz şemaları için bir rehber aşağıda verilmektedir.

Bu tedaviye kesin bir remisyon ya da düzelme görülene kadar devam edilmelidir. Lökopeninin derecesi kabul edilemez boyutlara ulaştığında tedaviye ara verilebilir.

Klasik: Günde tek bir i.v. doz 80-300 mg/m^2.
Haftada tek bir i.v. doz halinde 300-600 mg/m^2. Uygulama sıklığı ve süresi, hastalık esas alınarak ve kümülatif doz gözetilerek titizlikle belirlenmelidir.

Yüksek doz: 10-20 gün aralarla tek bir i.v. infüzyon şeklinde 600-1500 mg/m^2. Uygulama sıklığı ve süresi, hastalık esas alınarak ve kümülatif doz gözetilerek titizlikle belirlenmelidir.

Hematopoetik kök hücre nakillerinde kullanılacak maksimum doz, mevcut endikasyon için belirlenmiş standart protokollerde yer alan dozları aşmayacak şekilde ve yüksek doz kullanımında alınacak önlemler ile uyumlu olacak şekilde, alanında uzman hekimlerce titizlikle ayarlanmalıdır.

Romatolojik endikasyonlarda çocuklarda ve erişkinlerde IV uygulamada hastalığın/organ tutulumunun şiddetine göre siklofosfamid dozu, bir defada verilen maksimum dozu,

uygulama sıklığı ve süresi titizlikle belirlenmeli ve hastanın maruz kaldığı kümülatif doz dikkate alınmalıdır. Hastanın klinik bulguları ve takip eden hekimin uyguladığı protokole göre kümülatif doz, kür aralığı ve tek seferde uygulanacak doz değişkenlik gösterebilir. Tek seferde uygulanacak IV pulse dozu 500-1000 mg/m^2'ı (maksimum doz 1000 mg) geçmemelidir.

Benzer toksisiteye sahip diğer sitostatiklerle kombine edilerek uygulandığında, doz azaltımı ya da tedavisiz aralıkların uzatılması gerekebilir.
Siklofosfamid karaciğerde metabolize olarak aktive olur; bu nedenle intravenöz uygulama tercih edilir.

Miyelosupresyona bağlı komplikasyonları azaltmak ve/veya arzulanan dozun verilebilmesini sağlamak için hematopoez stimüle edici ajanların (koloni stimüle edici faktörler ve eritropoez stimüle edici ajanlar) kullanımı düşünülebilir.

İdrar yolu toksisitesi riskini azaltmak için uygulama sırasında veya hemen sonrasında zorlu diürezi sağlamak için yeterli miktarlarda sıvı içirilmeli ya da infüze edilmelidir. Bu nedenle siklofosfamid sabah saatlerinde uygulanmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.4.)

Uygulama hızına bağlı advers reaksiyonların (örn., yüzde şişkinlik, baş ağrısı, nazal konjesyon, kafa derisinde yanma hissi) görülme olasılığını azaltmak için siklofosfamid çok yavaş olarak enjekte veya infüze edilmelidir.

Uygulama şekli:
Siklofosfamid karaciğer enzimleri tarafından aktive edilene kadar etkisizdir. Buna rağmen tüm sitotoksikler gibi sulandırılarak kullanıma hazırlama işleminin, eğitimli bir personel tarafından ve bu iş için ayrılmış bir alanda yapılması önerilir.

İşlemi yapan personel koruyucu eldiven giymelidir. Gözlerine sıçratmamaya dikkat etmelidir. İşlemler gebe ya da emzirmekte olan kadın personel tarafından yapılmamalıdır.

İntravenöz uygulama:
İntravenöz uygulama tercihan infüzyonla yapılmalıdır. Uygulama, genellikle yatar durumdayken hızlı i.v. infüzyon yapılmakta olan hastanın intravenöz hattına doğrudan verilerek gerçekleştirilir. Damar dışına kaçmamasına dikkat edilmelidir, buna rağmen kazayla damar dışına kaçarsa alınacak özel bir önlem bulunmamaktadır.

İnfüzyon süresi aynı zamanda, infüzyonu yapılan sıvının hacmi ve tipine de uygun olmalıdır.

Eğer doğrudan enjekte edilecekse, parenteral uygulama için olan siklofosfamidin serum fizyolojik (%0,9 sodyum klorür) ile uygulamaya hazırlanması gerekir (Bkz. Bölüm 6.6). Sulandırılarak kullanıma hazırlanan çözeltinin pH'sı 4 ila 6 arasındadır.

Enjeksiyonluk suyla kullanıma hazırlanan siklofosfamid hipotoniktir ve doğrudan enjekte edilmemelidir. Siklofosfamid steril su ile sulandırılmalı ve önerilen intravenöz çözeltiler içinde infüze edilmelidir.

Parenteral uygulama öncesinde, ilacın tümüyle çözünmüş olması gerekir.

Parenteral yoldan uygulanan ilaçlar uygulama öncesinde, çözeltinin ve kabının elverdiği her durumda partikül içerip içermediği ya da renk değişikliği olup olmadığı açısından gözle kontrol edilmesi gerekir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda, özellikle de ağır böbrek yetmezliği durumunda renal yoldan atılımın azalmasına bağlı olarak siklofosfamidin ve metabolitlerinin plazma düzeyleri artabilir. Toksisitede artışla sonuçlanabileceğinden bu tür hastalarda doz belirlenirken bu durum dikkate alınmalıdır.

Siklofosfamid ve metabolitleri, kullanılan diyaliz sistemine bağlı olarak farklı miktarlarda olmak üzere diyalizle vücuttan temizlenebilir. Diyaliz tedavisi almakta olan hastalarda, siklofosfamid uygulaması ile diyaliz seansları arasında sabit bir süre bırakılması gerekir (Bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:
Ağır karaciğer yetmezliği durumunda siklofosfamidin aktivasyonu azalabilir. Bu siklofosfamid tedavisinin etkinliğini azaltabilir ve doz seçimiyle seçilen doza yanıtın belirlenmesinde dikkate alınmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:
Bu popülasyona özel bir bilgi yoktur. Çocuklara siklofosfamid uygulanmaktadır. Bu popülasyona özel olarak bildirilen herhangi bir advers reaksiyon bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Bu popülasyonda karaciğer, böbrek, kalp ve diğer organ fonksiyonları daha sık olarak bozulabileceğinden, kronik hastalık ve ilaç kullanımı olabileceğinden, yaşlı hastalarda toksisite açısından izleme ve doz ayarlamaları gerekebilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Siklofosfamid aşağıdaki durumları olan hastalarda kontrendikedir:

- Siklofosfamide veya herhangi bir metabolitine karşı aşırı duyarlılık
- Akut enfeksiyonlar
- Kemik iliği aplazisi
- İdrar yolu enfeksiyonları
- Sitotoksik kemoterapi veya radyoterapiye bağlı akut ürotelyal toksisite
- Üriner akım obstrüksiyonu

Siklofosfamid, yaşamı tehdit eden durumlarda immunosupresyon dışında, malign olmayan hastalıkların tedavisinde kullanılmamalıdır.

Siklofosfamid gebelikte kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar:

Anafilaktik reaksiyonlar, diğer alkilleyici ajanlarla olan çapraz duyarlılık

Siklofosfamid ile ilişkili olarak, ölümcül olabilen anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir. Diğer alkilleyici ajanlarla çapraz duyarlılık olabileceği bildirilmiştir.

Miyelosupresyon, immün supresyon, enfeksiyonlar

Siklofosfamid ile tedavi kemik iliği baskılanmasına ve bağışıklık yanıtında önemli baskılanmaya neden olabilir.

Siklofosfamide bağlı kemik iliği baskılanması lökopeni, nötropeni, trombositopeni (kanama olayları açısından daha yüksek risk) ve anemiye yol açabilir.

Bağışıklık yanıtının ağır bir şekilde baskılanması ciddi ve bazen ölümcül olabilen enfeksiyonlara neden olabilir. Sepsis ve septik şok da bildirilmiştir. Siklofosfamid tedavisi uygulananlarda bildirilen enfeksiyonlar arasında pnömoni yanında diğer bakteriyel, fungal, viral, protozoal ve parazitik enfeksiyonlar da bulunmaktadır.

Latent enfeksiyonlar reaktive olabilir. Bir çok değişik bakteriyel, fungal, viral, protozoal ve parazitik enfeksiyonun reaktive olabildiği bildirilmiştir.

Enfeksiyonlar uygun bir şekilde tedavi edilmelidir.

Tedaviyi yürüten hekimin kararına göre bazı nötropeni vakalarında antimikrobiyal profilaksi gerekebilir.

Nötropenik ateş durumunda antibiyotikler ve/veya antimikotikler verilmelidir.

Ciddi kemik iliği fonksiyon bozukluğu olan veya bağışıklık yanıtı ciddi bir şekilde baskılanmış hastalarda siklofosfamid kullanımında özellikle dikkat gerekir.

Kullanılması kesin gerekli olmadığında, lökosit sayısı 2500 hücre/mikrolitre (hücre/mm3) ve/veya trombosit sayısı 50.000/mikrolitre (hücre/mm3) altında olan hastalara siklofosfamid uygulanmamalıdır.

Ağır bir enfeksiyonu olan veya tedavisi sırasında ağır bir enfeksiyon gelişen hastalarda SİTOKSAN tedavisi endike olmayabilir. Tedaviye ara verilmeli ya da doz azaltılmalıdır.

Kural olarak siklofosfamidin artan dozlarıyla periferik kan hücreleri ve trombosit sayısındaki azalmalar ile bunların normale dönmesi için gereken süre artabilir.

Lökosit ve trombosit sayısı genellikle tedavinin 1 ve 2'nci haftasında en düşük düzeylerine iner. Kemik iliği kendini nispeten daha kısa sürede toparlar ve periferik kan hücrelerinin sayısı bir kural olarak yaklaşık 20 günde normale döner.

Özellikle daha önceden kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmış ya da siklofosfamide ek olarak ve/veya kemoterapi ve/veya radyoterapi almakta olan hastalarda daha şiddetli bir kemik iliği baskılanması beklenmelidir.

Tüm hastaların tedavi boyunca hematolojik açıdan yakından izlenmesi gerekir.

Üriner sistem ve renal toksisite

Siklofosfamid tedavisi sırasında hemorajik sistit, piyelit, üreterit ve hematüri bildirilmiştir. Mesanede ülserasyon/nekroz, fibrozis/kontraktür ve sekonder kanserleşme görülebilir.

Ürotoksisite durumu tedavinin kesilmesini gerekli kılabilir.

Fibrozis, kanama veya sekonder malignansilere bağlı olarak sistektomi gerekebilir.

Ölümcül sonuçları olan ürotoksisite vakaları da bildirilmiştir.

Ürotoksisite siklofosfamidin uzun süreli ve kısa süreli kullanımıyla görülebilen bir toksisitedir.

Tek bir doz siklofosfamid sonrası hemorajik sistit gelişebildiği bildirilmiştir.

Geçmişte veya eş zamanlı radyasyon veya busulfan tedavisi, siklofosfamide bağlı hemorajik sistit riskini artırabilir.

Sistit genellikle başlangıçta abakteriyeldir. Bunu sekonder bakteriyel kolonizasyon izleyebilir.

Tedaviye başlamadan önce üriner sistem tıkanıklığı olup olmadığı kontrol edilerek varsa düzeltilmelidir. Bkz. Bölüm 4.3.

İdrar sedimenti eritrosit ve diğer üro/nefrotoksisite işaretleri açısından düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Aktif üriner sistem enfeksiyonu olan hastalarda siklofosfamidin her zaman dikkatle kullanılması gerekir.

Mesna ile uygun bir tedavi ve/veya güçlü bir hidrasyon ile zorlu diürez mesane toksisitesi görülme sıklığını ve ciddiyetini belirgin olarak azaltabilir. Hastaların düzenli aralıklarla mesaneyi boşaltmalarının sağlanması önemlidir.

Hematüri siklofosfamid tedavisine ara verildikten sonra genellikle birkaç günde normale döner, ancak bazen inatçı karakterdedir.

Ağır hemorajik sistit durumunda genellikle siklofosfamid tedavisini kesmek gerekir.

Siklofosfamid tedavisi sırasında renal tübüler nekrozun da dahil olduğu nefrotoksisite de bildirilmiştir.

Siklofosfamid uygulaması ile ilişkili olarak toplam vücut suyu artışıyla ilişkili hiponatremi, akut su zehirlenmesi ve SIADH'ye (antidiüretik hormonun uygunsuz salgılanması sendromu) benzeyen bir sendrom bildirilmiştir. Ölümcül sonuçlar bildirilmiştir.

<u>Kardiyotoksisite, kalp hastalarında kullanımı</u>

Siklofosfamid tedavisi sırasında önemli derecelerde perikardiyal efüzyon ve kardiyak tamponadın da eşlik edebildiği miyokardit ve miyoperikardit görülebildiği ve bunun ağır, bazen de ölümcül olabilen konjestif kalp yetmezliğine yol açabildiği bildirilmiştir.

Histopatolojik inceleme primer olarak hemorajik miyokarditi göstermiştir. Hemorajik miyokardit ve miyokardiyal nekroza sekonder hemoperikardiyum oluşmuştur.

Siklofosfamidin 2mg/kg'dan daha az tek bir dozuyla akut kardiyak toksisite görülebileceği bildirilmiştir.

Siklofosfamid dahil tedavi şemalarına maruziyet sonrası hastalarda, kardiyotoksisitenin diğer belirtileri bulunmasa bile, ventriküler aritmiler (ventriküler taşiaritmiyle birlikte QT

süresinde ciddi uzama dahil) yanında supraventriküler aritmiler (atriyal fibrilasyon ve flutter dahil) görülebildiği bildirilmiştir.

Siklofosfamidin kardiyotoksisite riski, örneğin siklofosfamidin yüksek dozlarda kullanılması sonrası, ileri yaşlarda kullanıldığında ve önceden kalp bölgesinden radyoterapi tedavisi görmüş ve/veya diğer kardiyotoksik ajanlarla daha önceden tedavi görmüş veya birlikte alan hastalarda artabilir. Bkz. Bölüm 4.5.

Kardiyotoksisite açısından risk faktörü olan ya da önceden bir kalp hastalığı olan hastalarda özel bir dikkat gösterilmesi gerekir.

Pulmoner toksisite

Siklofosfamid tedavisi sırasında ve sonrasında pnömoni ve pulmoner fibrozis bildirilmiştir. Pulmoner veno-oklüzif ve diğer pulmoner toksisite formları da bildirilmiştir.

Solunum yetmezliğine yol açan pulmoner toksisite bildirilmiştir.

Siklofosfamide bağlı pulmoner toksisite düşük sıklıkta görülmesine rağmen, etkilenen hastalardaki prognoz kötüdür.

Özellikle geç başlangıçlı pnömoni (siklofosfamid tedavisine başlandıktan 6 ay sonrası başlayan) yüksek mortaliteyle ilişkili gözükmektedir. Pnömoni siklofosfamid tedavisinden yıllar sonra da gelişebilmektedir.

Tek bir siklofosfamid dozu sonrası akut pulmoner toksisite görülebildiği bildirilmiştir.

Sekonder malign gelişim

Bütün sitotoksik tedaviler gibi siklofosfamid tedavisi de geç sekel olarak sekonder tümör ve bunların prekürsörlerinin gelişimi riski taşır.

Kısmen akut lösemiye progresyon gösteren miyelodisplastik değişikliklerin riskinin artışı yanında, üriner sistem kanseri riski de artar. Siklofosfamid kullanımı veya siklofosfamidin kullanıldığı protokollerden sonra bildirilen diğer malign oluşumlar arasında lenfoma, tiroid kanseri ve sarkomalar bulunmaktadır.

Bazı vakalarda, siklofosfamid tedavisi kesildikten yıllar sonra sekonder malignite gelişimi görülmüştür. Uterusta maruziyet sonrası da malignite gelişimi bildirilmiştir.

Veno-oklüzif karaciğer hastalığı

Siklofosfamid alanlarda veno-oklüzif karaciğer hastalığı (VOLD) bildirilmiştir.

Kemik iliği transplantasyonuna hazırlık için siklofosfamid ile birlikte tüm vücut ışınlaması,busulfan veya diğer ajanlarla yapılan sitoredüktif bir şema (bkz. Bölüm 4.5) VOLD gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Tipik olarak transplantasyondan sonraki 1-2 haftada ortaya çıkan sitoredüktif tedaviye bağlı bu klinik sendrom ani kilo alma, ağrılı hepatomegali, ascite ve hiperbilirubinemi/sarılık bulgularıyla karakterizedir.

Ancak siklofosfamidi uzun süreli ve düşük immünsupresif dozlarda kullanan hastalarda da yavaş yavaş VOLD gelişebildiği bildirilmiştir.

Veno-oklüzif karaciğer hastalığının komplikasyonu olarak hepatorenal sendrom ve çoklu organ yetmezliği gelişebilir. Siklofosfamide bağlı veno-oklüzif karaciğer hastalığının fatal sonuçlanabildiği bildirilmiştir.

Aşağıdaki predispozan faktörler, yüksek doz sitoredüktif tedavi ile VOLD gelişme riskini arttırmaktadır:

- Önceden varolan hepatik fonksiyon bozuklukları.
- Önceden karın bölgesine radyoterapi uygulanmış olması.
- Düşük performans skoru.

Genotoksisite

Siklofosfamid, hem somatik hücrelerde hem de dişi ve erkek germ hücrelerinde mutajen ve genotoksiktir. Dolayısıyla, siklofosfamid tedavisi sırasında kadınlar gebe kalmamalı ve erkekler çocuk sahibi olmamalıdır.

Tedavi gören hastalar (kadın veya erkek) çocuk sahibi olmak için girişimde bulunmaya başlamak için tedavileri bittikten sonra en az 6 ila 12 ay kadar beklemelidir.

Hayvan çalışmaları oositlerin foliküler gelişim döneminde siklofosfamide maruziyetinin implantasyon hızını ve canlı gebelikleri azalttığını ve malformasyon riskini arttırdığını göstermektedir. Siklofosfamid tedavisi kesildikten sonra fertilizasyon veya gebeliğe niyetlenildiğinde bu etkinin dikkate alınması gerekir. İnsanda tam olarak bilinmemekle beraber, folliküler gelişim süresi 12 aydan uzun olabilir.

Cinsel yönden aktif kadın ve erkekler bu dönemlerde etkin doğum kontrol yöntemlerini kullanmalıdır.

Fertilite için Bölüm 4.6'ya bakınız.

Yara iyileşmesinde bozulma

Siklofosfamid normal yara iyileşmesini etkileyebilir.

Önlemler:

Alopesi

Siklofosfamid kullanımında saç dökülmesi bildirilmiştir; saç dökülmesi yüksek dozlarda daha sık görülür.

Saç dökülmesi kelliğe doğru ilerleyebilir.

Tedavi sonrası, hatta bazen tedaviye devam edilmekteyken, değişik yapı veya renkte olsa da saçlar yeniden uzayabilir.

Bulantı ve kusma

Siklofosfamid uygulaması bulantı ve kusmaya neden olabilir.

Bulantı ve kusmanın önlenmesi ve iyileştirilmesi için antiemetik kullanımında mevcut kılavuzlara uyulmalıdır.

Alkol alınması siklofosfamide bağlı bulantı ve kusmayı arttırabilir.

Stomatit

Siklofosfamid uygulaması stomatite neden olabilir (oral mukozit). Stomatit önlenmesi ve iyileştirilmesi için mevcut kılavuzlara uyulmalıdır.

Paravenöz uygulama

Siklofosfamidin sitostatik etkisi, esas olarak karaciğerde gerçekleşen aktivasyonundan sonra gerçekleşir. Bu nedenle kazayla damar dışına uygulanmasına bağlı doku harabiyeti riski düşüktür.

Siklofosfamid kazayla damar dışına uygulandıysa, infüzyon hemen kesilmeli, kanül aracılığıyla damar dışındaki siklofosfamid çözeltisi buradan aspire edilmeli ve uygun diğer önlemler alınmalıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanım

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, özellikle de ağır böbrek yetmezliği durumunda renal yoldan atılımın azalmasına bağlı olarak siklofosfamidin ve metabolitlerinin plazma düzeylerinde artış olabilir. Toksisitede artışla sonuçlanabileceğinden bu tür hastalarda doz belirlenirken bu durum dikkate alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Ağır karaciğer yetmezliği siklofosfamidin aktivasyonunda azalmaya neden olabilir. Bu siklofosfamid tedavisinin etkinliğini azaltabilir ve doz seçimiyle seçilen doza yanıtın belirlenmesinde dikkate alınmalıdır.

Adrenalektomili hastalarda kullanımı

Siklofosfamid dahil sitostatikler adrenal yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında, sitotoksiklere bağlı toksisite kaynaklı stres nedeniyle kortikoid substitüsyon dozunu arttırmak gerekebilir.

Bu tıbbi ürün DSÖ tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının %4,29'una eşdeğer bir flakon başına 85,82 mg sodyum içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Toksik etkilerin görülme sıklığını ve şiddetini arttırdığı bilinen (farmakodinamik ya da farmakokinetik etkileşim yoluyla) diğer madde veya tedavilerin birlikte ya da ardışık kullanımları gerekiyorsa hastaların bireysel olarak beklenen fayda ve risk açısından dikkatle değerlendirilmesi gerekir.

Bu tür kombine tedavilerin uygulandığı hastaların, zamanında girişimde bulunabilinecek süreye olanak sağlayacak şekilde toksisite işaretleri açısından yakından izlenmesi gerekir. Siklofosfamid ve ilacın aktivasyonunu azaltan ajanları kombine olarak kullanan hastaların ise, terapötik etkinlikte olası bir azalma ve dozun ayarlamasına gerek olup olmadığı açısından yakından izlenmesi gerekir.

Siklofosfamid ve metabolitlerinin farmakokinetiğini değiştiren etkileşimler

- Siklofosfamidin aktivasyonunun azalması siklofosfamid tedavisinin etkililiğini değiştirebilir: Siklofosfamid aktivasyonunu azaltan maddeler arasında şunlar bulunur:
  - Aprepitant
  - Bupropion
  - Busulfan: Yüksek doz busulfan tedavisinin ardından, 24 saatten kısa bir süre içinde yüksek doz siklofosfamid alan hastalarda, siklofosfamid klerensinin azaldığı ve yarılanma ömrünün uzadığı bildirilmiştir.
  - Siprofloksasin: Siklofosfamid tedavisinden önce verildiğinde (özellikle kemik iliği transplantasyonuna hazırlamada) siprofloksasinin altta yatan hastalığın nüks etmesine yol açabildiği gösterilmiştir.
  - Kloramfenikol
  - Flukonazol
  - İtrakonazol
  - Prasugrel
  - Sulfonamidler

- Tiyotepa: Siklofosfamidden 1 saat önce uygulandığı yüksek doz kemoterapi şemalarında tiyotepanın siklofosfamidin biyoaktivasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir.

- Siklofosfamid sitotoksik metabolitlerinin konsantrasyonunda artışa yol açan maddeler arasında şunlar bulunur:
  - Allopurinol.
  - Kloralhidrat
  - Simetidin.
  - Disülfiram.
  - Gliseraldehit.
  - İnsanlardaki hepatik ve ekstrahepatik mikrozomal enzim indükleyicileri (örn. sitokrom P450 enzimleri): Hepatik ve ekstrahepatik mikrozomal enzimlerin etkinliğinde artışa yol açtığı bilinen rifampin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, sarı kantaron (St. John's wort) ve kortikosteroidler gibi maddelerin siklofosfamidle birlikte kullanıldığında ya da daha önceden kullanılmış olduğunda bu enzimleri uyarılabileceği dikkate alınmalıdır.
  - Proteaz inhibitörleri: Proteaz inhibitörleriyle birlikte kullanım, sitotoksik metabolitlerin konsantrasyonunu arttırabilir. Siklofosfamid, doksorubisin ve etoposid protokolü (CDE) almakta olan hastalarda proteaz inhibitörleri temelli tedaviler, NNRTI (non-nükleosit revers transkriptaz inhibitörü) temelli protokollere kıyasla daha sık enfeksiyon ve nötropeni insidansı ile ilişkili olarak bulunmuştur.

- Ondansetron.
  Ondansetron ve yüksek dozda kullanılan siklofosfamid arasında, siklofosfamidin EAA (eğri altı kalan alan) düzeylerinde azalmaya yol açacak şekilde farmakokinetik etkileşimler olabileceğini bildiren raporlar bulunmaktadır.

<u>Farmakodinamik etkileşimler ve bilinmeyen mekanizmalarla siklofosfamidin kullanımını etkileyen etkileşimler</u>

Siklofosfamid ile benzer toksisiteye sahip diğer ajanlarla birarada ya da ardışık kullanımı, kombine (artmış) toksik etkilere neden olabilir.

- Siklofosfamid ile birlikte kullanımda hematotoksisite ve/veya bağışıklık sistemi baskılanmasında artışa yol açan maddeler arasında şunlar bulunur:

  - Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri: ADE inhibitörleri lökopeniye neden olabilir.

- Natalizumab.
- Paklitaksel: Paklitaksel infüzyonu sonrası siklofosfamid uygulandığında hematotoksisitede artış olduğu bildirilmiştir.
- Tiyazid grubu diüretikler.
- Zidovudin.
- Klozapin.

- Siklofosfamid ile birlikte kullanımda kardiyotoksisitede artışa yol açan maddeler arasında şunlar bulunur:

  - Antrasiklinler.
  - Sitarabin.
  - Pentostatin.
  - Kardiyak bölgeye uygulanan radyoterapi.
  - Trastuzumab.

- Siklofosfamid ile birlikte kullanımda pulmoner toksisitede artışa yol açan maddeler arasında şunlar bulunur:

  - Amiodaron.
  - G-CSF (granülosit koloni stimüle edici faktör), GM-CSF (granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör): Siklofosfamidin de dahil olduğu sitotoksik kemoterapi ile tedavi görenlerde G-CSF veya GM-CSF kullanıldığında pulmoner toksisitede artış olabileceğini bildiren raporlar bulunmaktadır.

- Siklofosfamid ile birlikte kullanımda nefrotoksisitede artışa yol açan maddeler arasında şunlar bulunur:

  - Amfoterisin B.
  - İndometasin: İndometasin ile birlikte kullanımda akut su zehirlenmesi bildirilmiştir.

- Siklofosfamid ile birlikte kullanımda diğer toksisitede artışa yol açan maddeler arasında şunlar bulunur:

  - Azatiyopirin: Hepatoksisite (karaciğer nekrozu) riskinde artış.
  - Busulfan: Hepatik veno-oklüzif hastalık ve mukozit insidansının arttığı bildirilmiştir.
  - Proteaz inhibitörleri: Mukozit insidansının arttığı bildirilmiştir.

Diğer etkileşimler

- Alkol

Tümör oluşturulmuş deney hayvanlarında oral yoldan düşük doz siklofosfamid ile birlikte etanol (alkol) tüketildiğinde antitümoral etkinlikte bir azalma gözlenmiştir.

Alkol bazı hastalarda siklofosfamid ile uyarılmış kusma ve bulantıyı artırabilir.

- Etanersept

Wegener granülomatozlu hastalarda, siklofosfamidin de dahil olduğu standart tedavi protokollerine etanersept eklenmesiyle kutanöz olmayan solid malignansilerin insidansı artmıştır.

- Metronidazol

Siklofosfamid ile birlikte metronidazol almakta olan bir hastada akut ensefalopati bildirilmiştir. Nedensellik ilişkisi açık değildir.

Gerçekleştirilen bir hayvan çalışmasında siklofosfamidin metronidazol ile birlikte kullanımı siklofosfamid toksisitesinde artışa neden olmuştur.

- Tamoksifen

Siklofosfamidin tamoksifen ile birlikte kullanımı tromboembolik komplikasyonların riskini arttırabilir.

Birlikte kullanılan diğer ilaçların farmakokinetiğini ve/veya etkilerini değiştiren etkileşimler

- Bupropion

Siklofosfamidin CYP2B6 tarafından metabolize edilmesi bupropion metabolizmasını etkileyebilir.

- Kumarinler

Siklofosfamid ile birlikte varfarin almakta olan hastalarda, varfarinin etkilerinde artış ya da azalmalar olabileceği bildirilmiştir.

- Siklosporin

Siklofosfamid ile birlikte siklosporin almakta olan hastalarda, yalnızca siklosporin alanlara kıyasla siklosporinin serum konsantrasyonlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu etkileşim graft-versus-host hastalığı insidansında bir artışla sonuçlanabilir.

- Depolarizan kas gevşeticiler

Siklofosfamid tedavisi kolinesteraz etkinliğini belirgin ve kalıcı bir şekilde inhibe eder. Siklofosfamid ile birlikte depolarizan kas gevşetici (örn. süksinilkolin) almakta olan hastalarda uzamış apne görülebilir. Genel anestezi alacak hastalar son 10 gün içinde siklofosfamid kullanmışsa, anestezist bu konuda uyarılmalıdır.

- Digoksin, beta-asetil digoksin

Sitotoksik tedavinin digoksin ve beta-asetil digoksin tabletlerin bağırsaklardan absorbsiyonunu bozabileceği bildirilmiştir.

- Aşılar

Siklofosfamidin immün supresif etkisinin aşılara yanıtı azaltması beklenir. Canlı aşıların kullanımı aşıya bağlı enfeksiyonlara neden olabilir.

- Verapamil

Sitotoksik tedavinin oral yoldan uygulanan verapamilin bağırsaklardan absorbsiyonunu bozduğu bildirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Siklofosfamid gebelikte kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Siklofosfamid ile tedavi gören hastalar (kadın veya erkek) tedavi sonrası en az 6 ila 12 ay kadar bekledikten sonra çocuk sahibi olmak için girişimde bulunmaya başlamalıdır.

Cinsel yönden aktif kadın ve erkeklerin ilacı kullanırken ve ilacın kullanımından sonraki 6-12 ay sonrasına kadar etkin doğum kontrol yöntemleri ile korunmaları önerilir.

Gebelik dönemi

Siklofosfamid gebelikte kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Siklofosfamid plasentadan geçer. Siklofosfamid tedavisinin genotoksik bir etkisi vardır ve gebe bir kadına uygulandığında fetusta hasara yol açar. Siklofosfamid ile tedavi gören hastalar (kadın veya erkek) tedavileri bittikten en az 6 ila 12 ay kadar bekledikten sonra çocuk sahibi olmak için girişimde bulunmaya başlamalıdır.

Gebeliğin ilk üç ayında siklofosfamid kullanmış annelerin bebeklerinde malformasyonlar bildirilmiştir. Ancak gebeliğinin ilk üç ayında siklofosfamid kullanmış annelerin bebeklerinde malformasyon görülmediğini bildiren raporlar da bulunmaktadır.

Uterus içinde siklofosfamide maruziyet düşüğe, fetal gelişme geriliği ve yenidoğan döneminde ortaya çıkan lökopeni, anemi, pansitopeni, ağır kemik iliği hipoplazisi ve gastroenterit dahil fetotoksik etkilere yol açar.

Gerçekleştirilen hayvan çalışmaları, siklofosfamid tedavisi kesildikten sonra da, olgunlaşmalarının herhangi bir döneminde siklofosfamide maruz kalmış oosit / folliküllerin olduğu sürece gebe kalamama ve malformasyon riskinde artışın devam ettiğini göstermektedir (Bkz. Bölüm 4.4, Genotoksisite).

Gebelikte siklofosfamid kullanıldıysa veya hasta bu ilacı almaktayken ya da aldıktan sonra hamile kalırsa (Bkz. Bölüm 4.4, Genotoksisite), hasta ilacın fetusa olası hasarı konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Siklofosfamid anne sütüne geçer. Siklofosfamid tedavisi alırken emziren annelerin bebeklerinde nötropeni, trombositopeni, hemoglobin düzeylerinde azalma ve diyare bildirilmiştir. Siklofosfamid tedavisi alırken anneler bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Siklofosfamid oogenez ve spermatogenez ile etkileşir. Her iki cinsiyette de steriliteye neden olabilir.

Sterilite gelişimi siklofosfamid dozuna, tedavi süresine ve tedavi sırasında gonadların durumuna bağlıdır.

Bazı hastalarda siklofosfamide bağlı sterilite geri dönüşsüz olabilir.

Cinsel yönden aktif kadın ve erkekler bu dönemlerde etkin doğum kontrol yöntemlerini kullanmalıdır.

- Kadın hastalar

Siklofosfamid ile tedavi gören kadınların önemli bir kısmında azalmış östrojen düzeyleri ve artmış gonadotropin düzeyleriyle birlikte geçici veya kalıcı amenore görülür.

Özellikle yaşlı kadınlarda amenore kalıcı olabilir.

Siklofosfamid tedavisiyle ilişkili olarak oligomenore de bildirilmiştir.

Siklofosfamid tedavisi gören prepuberte dönemindeki kızlarda genelde sekonder seks karakterleri normal olarak gelişir ve adetler düzenli olur.

Prepuberte döneminde siklofosfamid tedavisi gören kızlar, erişkin olduklarında genelde gebe kalabilmektedir.

Siklofosfamid tedavisi gören ve tedaviyi tamamlamasından sonra over fonksiyonları normal kalan kızlarda prematür menopoz (40 yaşından önce adet kesilmesi) açısından risk artar.

- Erkek hastalar

Siklofosfamid ile tedavi gören erkeklerde, gonadotropin düzeylerinde artmayla (testosteron sekresyonu normal) birlikte oligospermi veya azospermi gelişebilir.

Bu hastalarda cinsel güç ve libidoda genellikle bir bozulma görülmez.
Siklofosfamid tedavisi gören prepuberte dönemindeki erkek çocuklarda sekonder seks karakterleri genelde normal olarak gelişir, ancak oligospermi veya azospermi gelişebilir.

Belirli derecede testiküler atrofi gelişebilir.

Siklofosfamidin neden olduğu azospermi bazı hastalarda geri dönüşümlüdür, ancak geri dönüşlülük tedavinin kesilmesinden sonraki birkaç yıl içinde gerçekleşmeyebilir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Siklofosfamid tedavisi uygulanan hastalarda aralarında örneğin baş dönmesi/sersemlik hali, bulanık görme, görme bozuklukları da bulunan araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilen istenmeyen etkiler görülebilir. Her bir hastanın araç ve makine kullanıp kullanmayacağına bireysel olarak karar verilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Sıklık aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilmiştir: Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok

seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın:	Enfeksiyonlar[1]
Yaygın olmayan:	Pnömoni[2], Sepsis[1]
Bilinmiyor:	Septik şok

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Seyrek:	Akut lösemi[3], Miyelodisplastik sendrom, Sekonder tümörler, Mesane kanseri
Bilinmiyor:	Tümör lizis sendromu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	Miyelosüpresyon[4], hemolitik üremik sendrom
Çok seyrek:	Yaygın damar içi pıhtılaşma
Bilinmiyor:	Lenfopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	İmmün supresyon
Yaygın olmayan:	Aşırı duyarlılık reaksiyonları
Çok seyrek:	Anafilaktik / Anafilaktoid reaksiyonlar

Endokrin hastalıkları

Seyrek:	SIADH (Uygunsuz ADH Sendromu)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan:	Anoreksi
Seyrek:	Dehidrasyon
Çok seyrek:	Hiponatremi, su tutulumu
Bilinmiyor:	Kan şekeri değişiklikleri (artma ya da azalma)

Psikiyatrik hastalıkları

Çok seyrek:	Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek:	Baş dönmesi / sersemlik hali
Çok seyrek:	Konvülsiyonlar
Bilinmiyor:	Nörotoksisite[5], ensefalopati

Göz hastalıkları

Seyrek:	Görme bozukluğu
Çok seyrek:	Konjunktivit, göz ödemi
Bilinmiyor:	Gözyaşı salgılanmasında artma

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor:	Sağırlık, Kulak çınlaması

Kardiyak hastalıkları

Bilinmiyor:	Ventriküler fibrilasyon, ventriküler taşikardi, kardiyojenik şok, perikardiyal effüzyon, miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, miyokardit, perikardit, elektrokardiyografide QT uzaması, aritmiler[6]

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan:	Yüz ve boyunda kızarma (flushing)
Bilinmiyor:	Pulmoner embolizm, venöz tromboz, vaskülit, periferik iskemi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Bilinmiyor:	Pulmoner veno-oklüzif hastalık, Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), interstisyel akciğer hastalığı[7], pulmoner hipertansiyon, pulmoner ödem, bronkospazm, dispne, hipoksi, öksürük, nazal konjesyon, rinore, orofarengeal ağrı

Gastrointestinal hastalıkları

Çok seyrek:	Hemorajik enterokolit, akut pankreatit, mukozal ülserasyon, stomatit, ishal, kusma, kabızlık, mide bulantısı
Bilinmiyor:	Gastrointestinal kanama, kolit, enterit, çekum iltihabı, karın ağrısı, parotis bezi enflamasyonu

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın:	Karaciğer fonksiyon bozuklukları
Bilinmiyor:	Veno-oklüzif karaciğer hastalığı, hepatit, kolestaz, hepatotoksisite[8]

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın:	Alopesi
Seyrek:	Döküntü, dermatit, avuç içlerinin, el tırnaklarının ve ayak tabanlarının renklerinin bozulması
Çok seyrek:	Toksik epidermal nekroliz, Stevens Johnson sendromu
Bilinmiyor:	Eritem multiforme, palmar-plantar eritrodizestezi, ışınlamaya bağlı dermatit, ışınlama yapılan alanda eritem, kaşıntı (enflamatuvar kaşıntı dahil), eritem, ürtiker, blisterler, yüzde şişme, hiperhidroz

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor:	Rabdomiyoliz, skleroderma, kas spazmları, miyalji, artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın:	Sistit, mikrohematuri
Yaygın:	Hemorajik sistit, makrohematüri
Çok seyrek:	Subüretral kanama, mesane duvarı ödemi, interstisyel enflamasyon, mesane fibrozisi ve sklerozu, böbrek yetmezliği, kan kreatinin düzeylerinde yükselme
Bilinmiyor:	Renal tübüler nekroz, renal tübüler bozukluk, toksik nefropati, hemorajik üretrit, ülseratif sistit, mesane kontraktürü, nefrojenik diyabetes insipidus, üriner sistemde atipik epitelyal mesane hücreleri, kan üre azotunda (BUN) yükselme

Gebelik, pueperiyum durumları ve perinatal hastalıkları

Bilinmiyor:	Prematür doğum

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın:	Spermatogenez bozukluğu
Yaygın olmayan:	Ovulasyon bozukluğu
Seyrek:	Amenore[9], Azospermi[9], Oligospermi[9]
Bilinmiyor:	İnfertilite, over yetmezliği, oligomenore, testiküler atrofi, kan

	östrojen düzeylerinde azalma, kan gonadotropin düzeylerinde yükselme

Konjenital ve kalıtımsal / genetik hastalıkları

Bilinmiyor:	İntra-uterin ölüm, fetal malformasyon, fetal gelişme geriliği, fetal toksisite (miyelosupresyon/gastroenterit dahil)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın:	Ateş
Yaygın:	Asteni, mukozal enflamasyon
Seyrek:	Göğüs ağrısı.
Çok seyrek:	Baş ağrısı
Bilinmiyor:	İnfüzyon / enjeksiyon yeri reaksiyonları[10], çoklu organ yetmezliği, ödem, grip benzeri hastalık, genel fiziki durumda bozulma

Araştırmalar

Bilinmiyor:	Kan laktat hidrogenaz düzeylerinde yükselme, c -reaktif protein (CRP) düzeylerinde yükselme
Çok seyrek:	Tümör lizis sendromuna bağlı hiperürisemi

1. Diğer bakteriyel, fungal, viral, protozoal, parazitik ve viral hepatit, tüberküloz, progresif multifokal lökoensefalopatili JC virüs enfeksiyonları (fatal sonuçlanan vakalar dahil) ile Pneumocystis jiroveci, herpes zoster, Strongyloides dahil latent enfeksiyonların reaktivasyonu dahil.
2. Fatal sonuçlanan vakalar dahil.
3. Akut miyeloid lösemi, akut promiyelositik lösemi.
4. Klinik olarak kemik iliği yetmezliği, pansitopeni, nötropeni, agranülositoz, granülositopeni, trombositopeni (kanama komplikasyonlu), lökopeni, anemi olarak ortaya çıkan.
5. Klinik olarak reversibl posterior lökoensefalopati sendromu, miyelopati, periferik nöropati, polinöropati, nöralji, disestezi, hipoestezi, parestezi, tremor, disguzi, hipoguzi, parosmi olarak ortaya çıkan.
6. Klinik olarak atriyal fibrilasyon, supraventriküler aritmi, ventriküler aritmi, bradikardi, taşikardi, palpitasyon olarak ortaya çıkan.
7. Klinik olarak pulmoner fibrozis, obliteratif bronşiyolit, organize pnömoni, alerjik alveolit, pnömoni olarak ortaya çıkan.

8. Klinik olarak karaciğer yetmezliği, hepatik ensefalopati, assit, hepatomegali, sarılık, kanda bilirubin düzeylerinde ve karaciğer enzimlerinde (ASAT, ALAT, ALP, gamma-GT) artış olarak ortaya çıkan.
9. Persistan (inatçı).
10. Klinik olarak tromboz, nekroz, flebit, enflamasyon, ağrı, şişme, eritem ile ortaya çıkan.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunun ciddi sonuçları arasında miyelosupresyon, ürotoksisite, kardiyotoksisite (kalp yetmezliği dahil), veno-oklüzif karaciğer hastalığı ve stomatit gibi doza bağlı toksisitenin klinik görünümleri bulunur. Bkz. Bölüm 4.4.

Doz aşımı durumunda hastanın özellikle hematolojik toksisite olmak üzere toksisite belirtileri açısından izlenmesi gerekir.

Siklofosfamidin spesifik bir antidotu yoktur.

Siklofosfamid ve metabolitleri diyaliz edilebilir. Aşırı doz alan hastalarda, özellikle de böbrek yetmezliği varsa erken dönemde diyaliz yapılabilir.

Doz aşımı durumunda, doz aşımıyla birlikte görülen enfeksiyon, miyelosupresyon ya da diğer toksisiteye yönelik uygun tedaviler de dahil olmak üzere destekleyici tedaviler uygulanmalıdır.

Mesna ile sistit profilaksisi uygulanması, siklofosfamid aşırı dozuna bağlı ürotoksik etkileri önlemede ya da kısıtlamada yararlı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Antineoplastik ajanlar, Alkilleyici ajanlar, Azotlu hardal analogları
ATC kodu: L01AA01

Siklofosfamidin birçok tümör tipinde sitostatik etkileri bulunur. Siklofosfamidin aktif metabolitleri, hücre bölünmesi fazında DNA'ya alkil grupları taşıyan ve bu şekilde DNA'nın normal sentezini engelleyen alkilleyici ajanlardır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Siklofosfamid karaciğerde metabolizasyonu sonucu alkilleyici metabolitlerine dönüşen bir ön-ilaçtır.

Emilim:

Siklofosfamid gastrointestinal kanaldan hemen hemen tam olarak absorbe edilir. Hem oral, hem de parenteral uygulamayla ortalama yarılanma ömrü 4-8 saattir. İntravenöz olduğundan uygulanan dozun tamamı direk kana karışır.

Dağılım:

Tek bir intravenöz enjeksiyonunu takiben, metabolitlerinin plazma konsantrasyonları 4-6 saatte maksimum düzeylerine ulaşır.

Ana madde siklofosfamidin plazma proteinlerine bağlanma oranı zayıf olmasına rağmen, aktif metabolitleri önemli oranlarda plazma proteinlerine bağlanmaktadır.

Dağılımı yaygındır. Kan-beyin bariyeri, plasenta ve assit sıvıları içine geçer.

Biyotransformasyon:

Karaciğer enzimleri tarafından metabolize olarak aktif metabolitlerine dönüşür.

Eliminasyon:

Metabolitlerinin atılımı renal yolla olur.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Allojenik kemik iliği nakli bağlamında yüksek doz IV uygulamadan sonra, doğal siklofosfamidin plazma konsantrasyonu doğrusal birinci derece kinetik gösterir. Faktör 8 ile bireysel doz artışı, doğal siklofosfamidin farmakokinetik parametrelerini değiştirmez. Uygulanan dozun %15'ten azı idrarla değişmemiş ilaç olarak atılır. Bununla birlikte, geleneksel bir siklofosfamid tedavisiyle karşılaştırıldığında, inaktif metabolitler artar; bu, aktive edici enzim sistemlerinin doygunluğunu gösterir, ancak inaktif metabolitlere yol açan metabolizasyon adımlarını göstermez.

Birden fazla günlük yüksek doz siklofosfamid tedavisi süresince, ana maddenin plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alanlar, muhtemelen mikrozomal metabolizasyon aktivitesinin otoindüksiyonu nedeniyle azalır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bu Kısa Ürün Bilgisi'nin diğer bölümlerinde belirtilenler dışında başka bir pre-klinik veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Benzil alkol içeren çözeltiler, siklofosfamidin degradasyon hızını arttırır.

6.3. Raf ömrü

Sulandırılmamış ilacın raf ömrü 24 aydır.

İntravenöz uygulama için sulandırıldıktan sonraki raf ömrü:
Kullanıma hazırlandıktan sonra %0.9 sodyum klorür veya %5 dekstroz çözeltileri içinde 2-8° C arası sıcaklıkta 48 saat süreyle kimyasal ve fiziksel olarak stabil kaldığı gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan sulandırılmış ürünün hemen kullanılması gerekir. Sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmadığı durumlarda, kullanım öncesi saklama koşulları ve saklama süresi kullanıcının sorumluluğundadır. Sulandırma işlemi kontrollü alanda valide aseptik koşullarda yapılmadığı durumlarda 2-8° C arası sıcaklıkta saklanan çözelti en geç 24 saat içinde kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25° C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Orijinal ambalajı içinde saklanmalıdır.
Sulandırıldıktan sonra 2-8 °C arası sıcaklıkta ışıktan korunarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Flakon:50 ml şeffaf renkli tip 1 flakon şişe, 20 mm gri teflonlu liyofilize tıpa, 20 mm şeffaf korumalı flipoff'lu kapaklıdır.

Çözücü ampul: 25 ml tip 1 şeffaf cam ampuldür.

1adet flakon+ 1 adet çözücü/ kutu şeklinde piyasaya sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İntravenöz uygulama için çözeltinin hazırlanması:
Uygulama öncesi flakon içeriği 25 mL serum fizyolojik (%0,9 sodyum klorür) ile, serum fizyolojik flakona enjekte edildikten sonra kuru toz tümüyle çözünene kadar flakon iyice çalkalanarak çözülmelidir. Sulandırılarak kullanıma hazırlanan berrak çözeltinin pH'sı 4 ila 6 arasındadır.

Enjeksiyonluk siklofosfamid çözeltisi şu infüzyon çözeltileriyle geçimlidir: sodyum klorür çözeltileri, glukoz çözeltileri, sodyum klorür ve glukoz karışım çözeltileri, sodyum klorür ve potasyum klorür karışım çözeltileri, potasyum klorür ve glukoz karışım çözeltileri.

Genel talimatlar:
Flakonlar önerilen sıcaklıktan yüksek sıcaklıklarda saklandığında etkin madde degrade olarak sarı renkli sıvı bir görünüm kazanır. Erimiş materyal içeren flakonlar kullanılmamalıdır.

Siklofosfamid sitotoksik bir ajandır. Kullanıma hazırlanması ve diğer tüm işlemler, sitotoksik ajanların güvenli kullanımı konusunda yürürlükteki talimatlar doğrultusunda gerçekleştirilmelidir. Bu işlemlerin gebe veya emzirmekte olan kadın personelce yapılmaması gerekir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
KOÇAK FARMA İLAÇ VE KİMYA SANAYİ A.Ş.
Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No: 23 Bağcılar / İstanbul
Telefon: (0212) 410 39 50
Faks: (0 212) 447 61 65

8. RUHSAT NUMARASI
2026/57

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
Ruhsat tarihi: 04.03.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ