

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENDOXAN 50 mg draje

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her draje 50 mg siklofosfamide eşdeğer siklofosfamid monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

- Laktoz
- Gliserol
- Sukroz
- Sodyum karboksimetilselüloz

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral yoldan kullanım için draje (kaplanmış tablet)

İçi beyaz renkli, yuvarlak, bikonveks beyaz renkli şekerle kaplanmış tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

- Lösemiler: Akut ya da kronik lenfoblastik / lenfositik ve miyeloid / miyelojen lösemiler.
- Habis lenfomalar: Hodgkin hastalığı, Hodgkin dışı lenfomalar, plasmositoma.
- Metastaz yapmış ya da yapmamış habis solid tümörler: Over kanseri, testis kanseri, meme kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastoma, Ewing sarkoma, çocuklardaki rabdomiyosarkoma, osteosarkoma.
- Progresif "otoimmün hastalıklar": Örn. Romatoid artrit, psöriyatik artropati, sistemik lupus eritematoz, skleroderma, sistemik vaskülitler (örn. nefritik sendrom ile), bazı glomerülonefrit tipleri (örn. nefritik sendrom ile), myasthenia gravis, otoimmün hemolitik anemi, soğuk aglutinin hastalığı, Wegener granülomatozisi.
- Organ nakillerinde immünoşüpresif 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

Oral yoldan uygulama içindir.

Siklofosfamid sadece kanser kemoterapisinde deneyimli klinisyenler tarafından kullanılmalıdır. Siklofosfamid sadece uygulanması öncesinde, sırasında ve sonrasında klinik,

biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin düzenli olarak yapılabildiği merkezlerde ve bir onkoloji servisi uzmanının direktifleri doğrultusunda uygulanmalıdır.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Doz, her hasta için bireysel olarak saptanmalıdır. 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 tedavi protokolünde günde tek ya da bölünmüş dozlar halinde 100 - 300 mg dozunda kullanılır.

Benzer toksisiteye sahip diğer sitostatiklerle kombine edilerek uygulandığında, doz azaltımı ya da tedavisiz aralıkların uzatılması gerekebilir.

Siklofosfamid karaciğerde metabolize olarak aktive olur; bu nedenle oral ve 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.

Üriner sistem toksisite riskini azaltmak için uygulama sırasında veya sonrasında zorlu diürezi sağlamak için yeterli miktarlarda sıvı içirilmeli ya da infüze edilmelidir. Bu nedenle siklofosfamid sabah saatlerinde uygulanmalıdır. Bkz. Bölüm 4.4.

Uygulama şekli

ENDOXAN drajeler çiğnenmeden yeterli miktarda sıvı ile alınmalıdır. Drajeler kaplanmış olduğundan kırılmadan bütün olarak yutulmalıdır.

Tedavinin Süresi:

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

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. Toksikitede artışla sonuçlanabileceğinden bu tür hastalarda doz belirlerken 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 üroepitelyal toksisite.
- Üriner akım obstrüksiyonu.

Siklofosfamid yaşamı tehdit eden durumlar hariç 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. Siklofosfamid tedavisi uygulananlarda bildirilen enfeksiyonlar arasında pnömoni yanında diğer bakteriyel, fungal, viral, protozoal ve parazitik enfeksiyonlar da bulunmaktadır.

Latent enfeksiyonlar reaktif olabilir. Bir çok değişik bakteriyel, fungal, viral, protozoal ve parazitik enfeksiyonun reaktif olabileceği 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.

Kemik iliği fonksiyonları veya bağışıklık yanıtı ciddi bir şekilde baskılanmış hastalarda siklofosfamid kullanımında özellikle dikkat gerekir.

Kullanılması kesin gerekli olmadığında, lökosit sayısı 2500/mikrolitre (hücre/mm³) ve/veya trombosit sayısı 50,000 hücre/mikrolitre (hücre/mm³) olan hastalara siklofosfamid uygulanmamalıdır.

Ağır bir enfeksiyonu olan hastalarda siklofosfomid kullanılmayabilir. Tedavisi sırasında ağır bir enfeksiyon gelişen hastalarda kullanımına 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 artmaktadır.

Lökosit ve trombosit sayısı genellikle tedavinin 1 ve 2'inci 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.

Daha önceden kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmış ya da siklofosfamide ek olarak 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.

Fatal sonlanabilen ürotoksisite vakaları da bildirilmiştir.

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

Tek bir doz siklofosfamid sonrası hemorajik sistit gelişebildiği bildirilmiştir.

Daha önceden busulfan tedavisi görmüş olmak ya da birlikte busulfan kullanımı siklofosfamide bağlı hemorajik sistit riskini artırır.

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 sırasında toplam vücut suyu artışıyla ilişkili hiponatremi, akut su zehirlenmesi ve uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu bildirilmiştir. Bu durumların fatal sonuçlanabildiği bildirilmiştir.

Kardiyotoksisite, kalp hastalarında kullanımı

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

Histopatolojik inceleme primer olarak hemorajik miyokarditi göstermiştir. Hemoperikardiyum hemorajik miyokardit ve miyokardiyal nekroza sekonder bulunmuştur.

Siklofosfamidin 2mg/kg'lık 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 sonrasında pnömonit 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 pnömonit (siklofosfamid tedavisine başladıktan 6 ay sonrası başlayan) yüksek mortaliteyle ilişkili gözükmektedir. Pnömonit 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 malign gelişim görülmüştür. Uterusta maruziyet sonrası da malign gelişim bildirilmiştir.

Veno-oklüzif karaciğer hastalığı

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

Kemik iliği transplantasyonuna hazırlık için siklofosfamid ile birlikte tüm vücut ışınlanması, 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, agrılı hepatomegali, assit ve hiperbilirubinemi/sarılık bulgularıyla karakterizedir.

Ancak siklofosfamidi uzun süreli ve düşük immünespresif 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.

Aşağıda 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 follüküler gelişim döneminde siklofosfamide maruziyetinin implantasyon hızını ve canlı gebelikleri azalttığını ve malformasyon riskini arttırdığını göstermektedir. Siklofosfamid tedavisi kesildikten sonra fertilizasyon veya gebeliğe niyetlendiğinde bu etkinin dikkate alınması gerekir. İnsanda tam olarak bilinmemekle beraber, follüküler 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. Toksikite artışıyla 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 kullanım

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

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her 1 tabletinde 0.00335 mmol sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için gözönünde bulundurulmalıdır.

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 bulunabilecek 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, ilacın 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 enzimler (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 nötropeniyle 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.

Farmakodinamik etkileşimler ve bilinmeyen mekanizmalarla siklofosfamidin kullanımını etkileyen etkileşimler

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

- Siklofosfamid ile birlikte kullanımda hematotoksosite 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: Hepatotoksisite (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, anestezi bu konuda uyarılmalıdır.

- Digoksin, beta-asetil digoksin

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

- Aşılar

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

- Verapamil

Sitotoksik tedavinin oral yoldan uygulanan verapamilin bağırsaklardan absorpsiyonunu bozduğu bildirilmiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D

Siklofosfamid'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

ENDOXAN'ın gebe kadınlarda güvenle kullanıldığı gösterilmemiş olduğundan, gebelikte kullanımından kaçınılmalı; ancak sağlayacağı yarar, fetus üzerindeki oluşturabileceği muhtemel riski haklı kılıyorsa kullanılmalıdır.

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.

Siklofosfamid tedavisiyle ilişkili azospermi bazı hastalarda geri dönüş, tedavi kesildikten yıllar sonra olsa da reversibl karakterde olabilmektedir.

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 ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ 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

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar (kistleri ve polipleri de içerir)

Seyrek:	Akut lösemi ³ , Miyelodisplastik sendrom, Şekonder 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:	Anafilaktik / Anafilaktoid reaksiyonlar
Çok seyrek:	Aşırı duyarlılık reaksiyonları

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:	Göz yaşı salgılanmasında artma

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor:	Sağırılık, 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 distress sendromu (ARDS), İnterstisyel 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, İshal, 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, Işınlamaya bağlı dermatit, Işınlama yapılan alanda eritem, Kaşıntı (enflamatuvar kaşıntı dahil), Eritem, Ürtiker, Blisterler, Yüzde şişme, Hiperhidroz

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor:	Rabdomiyoliz, Skleroderma, Kas spazmları, Miyalji, Artralji
-------------	---

Böbrek ve idrar hastalıkları

Çok yaygın:	Sistit, Mikrohematuri
Yaygın:	Hemorajik sistit, Makrohematüri
Çok seyrek:	Subüretal kanama, Mesane duvarı ödemi, İnterstisyel 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 mellitus, Üriner sistemde atipik epitelyal mesane hücreleri, Kan üre azotunda (BUN) yükselme

Gebelik, puerperiyum 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 kalıtsal / genetik hastalıklar

Bilinmiyor:	İntra-uterin ölüm, Fetal malformasyon, Fetal gelişme geriliği, Fetal toksisite (myelosupresyon/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

1. Diğer bakteriyel, fungal, viral, protozoal, parazitik ve viral hepatit, tüberküloz, progresiv multifokal lökoensefalopati 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 dahil.
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, disgözi, hipogözi, parosmi olarak ortaya çıkan.
6. Klinik olarak atriyal fibrilasyon, supraventriküler aritmi, ventriküler aritmi, bradikardi, taşikardi, palpasyon olarak ortaya çıkan.
7. Klinik olarak pulmoner fibrozis, obliteratif bronşiyolit, organize pnömoni, alerjik alveolit, pnömonit 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, filebit, enflamasyon, ağrı, şişme, eritem ile ortaya çıkan.

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: Azotlu hardal analogları

ATC kodu: L01AA

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

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.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet:

Mısır nişastası

Laktoz monohidrat

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat

Talk

Magnezyum stearat

Jelatin

Gliserol (%85)

Kaplama:

Sukroz

Titanyum dioksit

Kalsiyum karbonat

Talk

Makrogol 35000

Kolloidal susuz silika

Polividon

Sodyum karboksimetil selüloz

Polisorbat 20

Montan glikol mumu

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

ENDOXAN 50 mg draje'nin raf ömrü 36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Orijinal ambalajı içinde saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir kutuda her biri 10 adet draje içeren 5 adet PVC / alüminyum blister.

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

Siklofosamid sitotoksik bir ajandır. Kullanımı sırasındaki işlemler, sitotoksik ajanların güvenli kullanımı konusunda yürürlükteki talimatlar doğrultusunda gerçekleştirilmelidir.

Tabletlerin kaplanmış olması (draje) bu işlemleri yapan kişinin etkin maddeyle doğrudan temasına engeldir. Kullanıcı dışındaki kişilerin etkin maddeye maruz kalmaması için drajeler kırılmamalı ve ezilmemelidir. Kullanımı sırasındaki işlemler gebe veya emzirmekte olan kadınlarca yapılmamalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Adresi : Cendere Yolu, Pırnal Keçeli Bahçesi 34390 Ayazağa-İSTANBUL

Tel : (0.212) 329 62 00

Faks : (0.212) 289 92 75

Üretim yeri : Baxter Oncology GmbH, Almanya adına, El Laboratori INDUSTRIAS, FARMACEUTICAS ALMIRALL PRODES FARMA SL, İspanya

8. RUHSAT NUMARASI

113/88

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

07.05.2003 / 07.05.2008

10. KÜB'ÜN REVİZYON TARİHİ