

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 53.5 mg siklofosfamid monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral yoldan kullanım için draje

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 glomerülo nefrit tipleri (örn. nefritik sendrom ile), myasthenia gravis, otoimmün hemolitik anemi, soğuk aglutinin hastalığı, Wegener granülomatosisi.
- Organ nakillerinde immünoşüpresif tedavi.
- Alogenik kemik iliği transplantasyonundan önce hazırlama: Ciddi aplastik anemi, akut miyeloid ve akut lenfoblastik lösemi, kronik miyeloid lösemi

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

ENDOXAN sadece bu ilaç üzerinde deneyimli hekimler tarafından uygulanmalıdır. Verilen doz önerileri temel olarak siklofosfamidin monoterapi olarak uygulanmasıyla ilişkilidir. Benzer toksisiteye sahip diğer sitostatiklerle kombine edilerek uygulandığında, doz azaltımı ya da tedavisiz aralıkların uzatılması gerekebilir. Doz, her hasta için bireysel olarak saptanmalıdır. Hekim tarafından aksi belirtilmedikçe, aşağıda belirtilen dozlarda kullanılması önerilir:

- Yetişkinler ve çocuklarda devamlı uygulama için günde 3-6 mg/kg (120-240 mg/m², ye eşdeğer).
- Aralıklı uygulama için, yetişkinlerde ve çocuklarda, 2-5 gün aralıklarla 10-15 mg/kg (400-600 mg/m², ye eşdeğer).
- Yetişkinlerde ve çocuklarda yüksek doz aralıklı uygulama için, örn. 20-40 mg/kg (800-1600 mg/m²) ve daha yüksek dozlar (örn. kemik iliği nakli öncesi hazırlama için) 21-28 günlük aralıklarda.

Uygulama şekli

Devamlı tedavide günde 1-4 draje (50-200 mg). Gerektiğinde daha fazla draje alınabilir.

ENDOXAN drajeler sabahları alınmalıdır. Drajeler içilirken ya da hemen sonrasında uygun miktarlarda sıvı alınmalıdır.

Tedavinin Süresi:

Aralıklı tedavinin uygulama dönemleri her 3 – 4 haftada bir tekrarlanabilir. Tedavinin ve/veya aralıkların süresi, kan sayımı tablosundaki düzelmenin yanı sıra, terapötik endikasyona, kombinasyon tedavisinin şemasına, hastanın genel sağlık durumuna ve laboratuvar parametrelerine dayanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Miyelosüpresyonlu hastalarda doz azaltma önerileri

<u>Lökosit sayısı [µl]</u>	<u>Trombosit sayısı [µl]</u>	<u>Dozaj</u>
> 4000	> 100.000	Planlanan dozun %100'ü
4000 – 2500	100.000 – 50.000	Planlanan dozun %50'si
< 2500	< 50.000	Değerler normale dönene kadar ertelenir ya da özel karar alınır

Diğer miyelosüpresif preparatlarla yapılan kombinasyon tedavisi, doz ayarlamaları gerektirebilir. Özellikle sitostatik maddelerin en düşüğe ayarlı dozajı tavsiye edilir.

Birlikte verilen sitotoksik preparatlar için, tedavi döneminin başındaki kan sayımlarına göre doz ayarlamasının bulunduğu ilgili tabloya bakınız.

Karaciğer yetmezliği durumunda doz ayarlaması

Ciddi karaciğer yetmezliği durumunda dozu azaltmak gerekir. Serum bilirubin düzeyleri 3.1-5 mg/100 ml değerleri arasında olduğunda, dozun %25 azaltılması önerilmektedir.

Renal yetmezlik durumunda doz ayarlaması

Glomerüler filtrasyon hızı dakikada 10 ml'nin altına düştüğünde dozun %50 kadar azaltılması önerilmektedir. Siklofosfamid diyalizle vücuttan temizlenebilir.

Çocuklar ve gençler

Belirlenmiş tedavi planlarına dayanarak, yetişkinler için önerilmiş benzer dozajlar çocuklar ve gençler için de kullanılmalıdır.

Yaşlı veya güçsüz hastalar

Genel olarak, karaciğer, böbrek ya da kalp fonksiyonlarındaki azalmanın ve eşlik eden hastalık ya da başka bir ilaç tedavisinin daha çok rastlandığı yaşlı hastalarda doz seçiminde dikkatli olunmalıdır.

Diğer sitostatikler gibi genelde ENDOXAN zayıf düşmüş ya da yaşlı hastalarda ve önceden radyoterapi almış hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

ENDOXAN aşağıdaki hastalarda kullanılmamalıdır:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

- Aktif enfeksiyonu olan hastalar

Kan ve lenfatik sistem

- Kemik iliği fonksiyonu ciddi şekilde bozulmuş hastalar (özellikle sitotoksik preparatlarla ve/veya radyoterapiyle önceden tedavi edilmiş hastalar).

Böbrekler ve üriner sistem

- Mesane enflamasyonu (sistit) ve üriner çıkış obstrüksiyonu olan hastalar.

İmmün sistem (Aşırı duyarlılık)

- Siklofosfamide karşı bilinen aşırı hassasiyeti olan hastalar.

Gebelik ve laktasyonda kullanım için, bkz. 4.6.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları/Araştırmalar

Özellikle önceden kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisi uygulanmış ya da böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, ciddi kemik iliği baskılanması beklenmelidir. Bu nedenle tedavi süresince tüm hastalar için düzenli kan sayımlarıyla yakın hematolojik izlem gereklidir. Her uygulamadan önce ve doğru aralıklarla, gerektiğinde her gün, beyaz kan hücresi sayımı, trombosit sayımı ve hemogloblin değerleri alınmalıdır. Lökosit kontrolleri tedavinin başlarında 5-7 günlük aralıklarla ve sayımlar $3000/\text{mm}^3$ 'ün altına düşerse 2 günde bir yapılmalıdır (bkz. 4.2). Beyaz kan hücresi sayımı $2500/\mu\text{l}$ 'nin altında olan ve/veya trombosit sayımı $50.000/\mu\text{l}$ 'nin altında olan hastalara gerekmedikçe ENDOXAN uygulanmamalıdır. Nötropenik ateş ve/veya lökopeni durumunda antibiyotikler ve/veya antimikotikler profilaktik olarak verilmelidir.

İdrar sedimenti, eritrosit varlığını görmek için düzenli olarak kontrol edilmelidir.

İmmün sistem bozuklukları

İmmün sistemleri zayıf hastaların (ör. Diabetes mellitus varlığında ya da kronik karaciğer veya böbrek bozukluklarında) yakından izlenmeleri gereklidir.

Renal ve üriner bozukluklar

Tedaviye başlamadan önce, idrar yollarında herhangi bir tıkanıklığın, sistit, enfeksiyon ve elektrolit denge bozukluğunun olmadığından emin olunmalı, bu durumlar varsa tedavi edilmelidir.

UROMITEXAN (INN: mesna) ile uygun bir tedavi ya da güçlü bir hidrasyon mesane toksisitesi görülme sıklığını ve ciddiyetini önemli ölçüde azaltabilir. Hastaların düzenli aralıklarla mesaneyi boşaltmalarının sağlanması önemlidir.

ENDOXAN tedavisi sırasında mikro- veya makrohematüri ile birlikte sistit oluşursa, normale dönülene kadar ENDOXAN tedavisine ara verilmelidir.

Önceden böbrek yetmezliği olan hastalar ENDOXAN tedavisi sırasında çok yakından izlenmelidir (ayrıca özel dozaj önerilerine bakınız).

Kardiyak bozukluklar/Araştırmalar

Önceden kalp bölgesinden radyoterapi tedavisi görmüş ve/veya ENDOXAN'ın tedavi için antrasiklinler veya pentostatinle birlikte kullanıldığı hastalarda, ENDOXAN'ın kardiyotoksik etkisinin artabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur. Bu durumda düzenli elektrolit kontrollerinin yapılması gereklidir ve önceden bir kalp hastalığı olan hastalara özel bir dikkat gösterilmesi önerilir.

Gastrointestinal bozukluklar

Mide bulantısı ve kusma sıklığını ve ciddiyetini azaltmak için antiemetikler zamanında uygulanmalıdır. Alkol, ENDOXAN'ın sebep olduğu kusmayı ve mide bulantısını arttırabilir. Bu nedenle ENDOXAN tedavisi gören hastaların alkol kullanımına dikkat edilmelidir.

Stomatit oluşumunu azaltmak için ağız temizliğinin çok iyi olmasına dikkat edilmelidir.

Hepatobiliyer bozukluklar

Önceden hepatik bozukluğu olan hastalarda ilacın kullanımı, tedavi başlamadan önce ilacın her hastaya göre tek tek değerlendirmeye tabi tutulmasını gerektirir. Bu hastaların yakından izlenmeleri tavsiye edilir (özel dozaj önerilerine de bakınız). Alkol alışkanlığı hepatik fonksiyon bozukluğu gelişmesi riskini arttırabilir.

Üreme sistemi ve meme bozuklukları / Doğumsal, ailesel ve kalıtsal bozukluklar

ENDOXAN'ın mutajenik bir potansiyeli ve genotoksik bir etkisi vardır. ENDOXAN'la yapılan tedavi erkeklerde ve kadınlarda genotip anomalilerine neden olabilir. Dolayısıyla, ENDOXAN'la tedavi uygulanırken ve bu tedavinin bitiminden altı ay sonrasına kadar kadınlar gebe kalmamalıdır ve erkekler çocuk sahibi olmamalıdır. Cinsel olarak aktif erkekler ve kadınlar bu dönemde etkin doğum kontrol yöntemlerini kullanmalıdır.

Erkeklerdeki tedavi kalıcı kısırlık riskini arttırabilir. Bu nedenle hastalar tedaviye başlamadan önce sperm saklama konusunda bilgilendirilmelidir.

Araştırmalar

Diyabetik hastalarda, antidiyabetik tedavinin zamanında düzenlenebilmesi için, kan şeker düzeyi düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir (ilaç etkileşimleri bölümüne bakınız).

Diğer uyarılar için bkz. 4.5, 4.6 ve 4.7.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- Allopurinol ya da hidroklorotiazid ile birlikte uygulandığında, sülfonil ürelerin miyelosupresif etkileri ve kan glukozunu düşürücü etkileri artabilir.
- Tiazid diüretikleri, siklofosamid uygulamasına bağlı olarak gelişen lökopeniyi uzatabilir.
- Fenobarbital, fenitoin, benzodiazepinler ya da kloralhidratın yakın zamanda kullanılmış olması ya da birlikte kullanımları halinde, mikrozomal karaciğer enzim indüksiyonu olasılığına neden olabilir.

- ENDOXAN tedavisinden önce (özellikle kemik iliği transplantasyonuna hazırlamada) kullanılan florokinolon antibiyotikler (siprofloksasin gibi) ENDOXAN'ın etkinliğini azaltabilir ve böylece altta yatan hastalığın nüks etmesine yol açabilir.
- Kinolon grubu antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında, antimikrobiyal etkisinin azalmasına neden olabilir.
- Siklofosfamid bağışıklık sistemini baskılayıcı bir etkiye sahip olduğu için, hastada aşılara karşı daha zayıf cevap alınmasına yol açabilir. Preparatın canlı aşılarda birlikte uygulanması, aşıya bağlı enfeksiyon gelişmesine neden olabilir.
- Depolarizan kas gevşeticileri (ör. süksinilkolinin halojenli tuzları) ile birlikte uygulanması durumunda, psödokolinesteraz konsantrasyonundaki azalma nedeniyle, uzun süreli apne gelişebilir.
- Kloramfenikol ile birarada kullanılması ENDOXAN'ın yarı ömrünün uzamasına ve metabolizasyonunda gecikmeye neden olabilir.
- Antrasiklinler, pentostatin ve trastuzumab ile birlikte kullanılması, ENDOXAN'ın potansiyel kardiyotoksitesini artırabilir. Kardiyotoksik etkide benzer bir artışın, kalp bölgesine uygulanan radyoterapiden sonra siklofosfamid kullanılması durumunda da görülebilme olasılığı vardır.
- Tek bir olguda akut su intoksikasyonu bildirilmiş olduğundan, indometazin ile birlikte kullanımında dikkatli olunmalıdır.
- Greyfurtun içerisinde siklofosfamidin aktivasyonunu ve dolayısıyla etkinliğini bozan bir madde bulunduğu için, hasta tedavi sırasında greyfurt yememeli ya da greyfurt suyu içmemelidir.
- Tümör geliştirmiş hayvanlarda, etanol (alkol) tüketimi ve eşzamanlı düşük doz oral ENDOXAN tedavisi sırasında, azalmış antitümör aktivitesi gözlenmiştir.
- İzole raporlarda, ENDOXAN ve G-CSF ya da GM-CSF de dahil olmak üzere, sitotoksik kemoterapi tedavisinin uygulandığı hastalarda akciğer toksisitesi (pnömoni, alveolar fibrozis) riskinin arttığı bildirilmiştir.
- Azatioprin uygulandıktan sonra ENDOXAN uygulanmasının ardından üç hastada karaciğer nekrozuna yol açan olası bir azatioprin etkileşimi gözlenmiştir.
- Azol antifungallerin (flukonazol, itrakonazol) siklofosfamid – metabolize edici sitokrom P450 enzimlerini baskıladığı bilinmektedir. İtrakonazol alanlar arasında toksik ENDOXAN metabolitlerine yüksek seviyede maruz kalındığı bildirilmiştir.
- Yüksek doz busulfan tedavisinin ardından, 24 saatten kısa bir süre içinde yüksek doz ENDOXAN alan hastalarda siklofosfamidin daha düşük düzeyde klerensi ve daha uzun eliminasyon yarı ömrü görülebilir. Bu durum, veno-oklüzif hastalık ve mukozit insidansının artmasına yol açabilir.
- Siklosporinin serum düzeyleri, ENDOXAN ve siklosporin kombinasyonunu birlikte alan hastalarda, siklosporini tek başına alan hastalara oranla daha düşük bulunmuştur. Bu etkileşim, graft-versus-host hastalığının insidansının artmasına yol açabilir.

- Aynı gün içinde ya da çok kısa bir arayla yüksek dozda ENDOXAN ve sitarabin uygulanması, her iki aktif maddenin kardiyotoksitesi ayrı ayrı dikkate alındığında, kardiyak toksisiteyi arttıracaktır.
- Ondansetron ile (yüksek dozda) ENDOXAN arasında, siklofosfamid için AUC değerinin azalmasına yol açan farmakokinetik etkileşimler bildirilmiştir.
- Tiyotepanın, ENDOXAN'dan bir saat önce uygulandığında, yüksek dozlu kemoterapi rejimlerinde siklofosfamid biyoaktivasyonu güçlü bir şekilde baskıladığı bildirilmiştir. Bu iki ajanın sıralaması ve uygulama planı kritik önem taşıyabilir.
- Digoksinin serum düzeylerinde azalmaya yol açabilir.
- Siklofosfamid uygulaması, vücuttaki antikoagülan etkiyi artırabilir.

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)

Kemoterapi sona erdikten sonra, kadında ve erkekte gebelik açısından korunma süresi, primer hastalığın prognozuna ve kişilerin çocuk sahibi olma isteklerine bağlıdır.

Gebelik dönemi

Hayvanlarda gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları, ENDOXAN'ın kadınlarda ve erkeklerde genotoksik etkileri olabileceğini ve gebe kadınlara uygulandığında fetusta hasara yol açabileceğine işaret etmektedir. Gebeliğin ilk üç ayında siklofosfamid kullanımını gerektiren hayati bir endikasyon olması durumunda abortus için medikal konsültasyon kesinlikle gereklidir. Gebeliğin ilk üç ayından sonra, eğer tedavi ertelenemiyor ve hasta gebeliğini sürdürmek istiyorsa, hastaya teratojenik etki riskinin küçük olmakla birlikte mevcut olduğunu bildirmek koşuluyla kemoterapi uygulanabilir.

Laktasyon dönemi

ENDOXAN anne sütüne geçtiği için, tedavi sırasında anneler bebeklerini emzirmemelidir. Fetusun maternal plasenta aracılığıyla ENDOXAN'a maruz kalabileceği de dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

ENDOXAN tedavisi uygulanacak olan erkekler, tedaviden önce, sperm preservasyonu yapmaları için bilgilendirilmelidirler.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Siklofosamid uygulandığında; bulantı, kusma gibi dolaşım sal yetersizliklerle sonuçlanabilecek yan etkilerin olasılığı nedeniyle; hekim, hastanın trafiğe girme ya da makine kullanma yeterliliği konusunda özel karar vermelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Tek kemoterapötik ajan olarak ENDOXAN uygulanan hastalarda doz sınırlayıcı toksisiteler kemik iliği baskılanması ve ürotoksisitedir. UROMITEXAN (INN:mesna) ya da güçlü bir hidrasyon ile yapılan yeterli tedavi, mesane toksisitesinin sıklığını ve ciddiyetini önemli ölçüde azaltabilir. Diğer sık görülen yan etkiler alopesi, mide bulantısı ve kusmayı içerir.

ENDOXAN tedavisi gören hastalarda aşağıdaki yan etkiler görülebilir. Bu etkilerin sıklığı aşağıdaki şekilde belirtilmiştir: 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
Yaygın olmayan:	Pnömoni, Sepsis
Çok seyrek:	Septik şok

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

Seyrek:	Sekonder tümörler, Mesane kanseri, Miyelodisplastik değişiklikler, İdrar yollarında kanser, Akut lösemi
Çok seyrek:	Tümör lizis sendromu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	Miyelosüpresyon, Lökopeni, Nötropeni
Yaygın:	Nötropenik ateş
Yaygın olmayan:	Trombositopeni, Anemi
Çok seyrek:	Hemolitik üremik sendrom, Yaygın damar içi pıhtılaşma

İmmün sistem bozuklukları

Çok yaygın:	İmmünoşüpresyon
Yaygın olmayan:	Anafilaktoid reaksiyonlar, Aşırı duyarlılık reaksiyonları
Çok seyrek:	Anafilaktik Şok

Endokrin hastalıklar

Yaygın olmayan:	Ovulasyon bozuklukları, Dişi seks hormonlarının düzeyinde düşüklük
-----------------	--

Seyrek: Geri dönüşümsüz ovulasyon bozuklukları

Çok seyrek: SIADH (Uygunsuz ADH Sendromu)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi

Seyrek: Dehidrasyon

Çok seyrek: Su tutulumu, Hiponatremi

Psikiyatrik hastalıklar

Çok seyrek: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Baş dönmesi

Çok seyrek: Konvülsiyonlar, Parestezi, Tat alma bozukluğu, Hepatik ensefalopati

Göz hastalıkları

Seyrek: Bulanık görme

Çok seyrek: Görme bozukluğu, Aşırı duyarlılığa bağlı konjunktivit ve gözde ödem

Kalp hastalıkları

Yaygın olmayan: Kardiyomiyopati, Kalp yetmezliği, Taşikardi

Seyrek: Aritmi, Ventriküler aritmi, Supraventriküler aritmi

Çok seyrek: Atriyal fibrilasyon, Ventriküler fibrilasyon, Angina pectoris, Miyokard enfarktüsü, Kalp durması, Miyokardit, Perikardit

Damar hastalıkları

Seyrek: Kanama

Çok seyrek: Tromboembolizm, Kan basıncında değişiklikler

Solunum sistemiyle ilişkili hastalıklar

Çok seyrek: Bronkospazm, Nefes darlığı, Öksürük, İnterstisyel pnömoni, Pnömoni, Kronik interstisyel pulmoner fibroz, Toksik pulmoner ödem, Plevral efüzyon, Akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), Spesifik olmayan akciğer bozuklukları, Hipoksi, Pulmoner hipertansiyon

Mide-barsak sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Mide bulantısı, Kusma

Seyrek: İshal, Stomatit, Kabızlık, Karın ağrısı.

Çok seyrek: Assit, Ülserasyon, Hemorajik kolit, Akut pankreatit

Hepatobiliyer hastalıklar

Seyrek:	Karaciğer fonksiyon bozuklukları, Hepatit
Çok seyrek:	Veno-oklüsif karaciğer hastalığı, Hepatomegali, Sarılık, Hepatit virüsünün aktivasyonu.

Deri ve subkutan doku hastalıkları

Çok yaygın:	Alopesi
Yaygın olmayan:	Kellik
Seyrek:	Ciltte kızarıklık, Dermatit, Deride inflamasyon.
Çok seyrek:	Stevens Johnson sendromu, Epidermal nekroliz, Ciddi deri reaksiyonları, Avuç içlerinin, el tırnaklarının ve ayak tabanlarının renklerinin bozulması, Enflamatuvar kaşıntı, Işınlama yapılan alanda eritem.

Kas iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları

Çok seyrek:	Rabdomiyoliz, Kramp
-------------	---------------------

Böbrekler ve üriner sistem hastalıkları

Çok yaygın:	Sistit, Mikrohematuri
Yaygın:	Hemorajik sistit, Makrohematüri
Çok seyrek:	Subüretral kanama, Mesane duvarı ödemi, İnterstisyel enflamasyon, Mesane fibrozisi ve sklerozu, Böbrek yetmezliği, Böbrek bozukluğu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan:	Spermatogenez bozukluğu, Ovulasyon bozukluğu, Amenore
Seyrek:	Kalıcı Oligospermi, Azospermi, Amenore

Genel bozukluklar ve uygulama yeriyle ilgili durumlar

Çok yaygın:	Ateş
Yaygın:	Titreme, Asteni, Yorgunluk, Güçsüzlük, Halsizlik, Mukozit.
Seyrek:	Göğüs ağrısı.
Çok seyrek:	Baş ağrısı, Ağrı, Enjeksiyon yeri reaksiyonları (örn. flebit), Çoklu organ yetmezliği.

Araştırmalarla bulunan hastalıklar

Yaygın olmayan:	EKG değişiklikleri, Azaltılmış LVEF, Artmış LDH, Artmış C-reaktif protein
Seyrek:	Karaciğer enzimlerinde artış, SGOT artışı, SGPT artışı, Gama-GT artışı, ALP artışı, Bilirubin artışı.
Çok seyrek:	Kilo artışı, Kan basıncında düşme, Kreatinin değerlerinde artış.

Yaralanmalar, zehirlenmeler ve prosedüre bağlı komplikasyonlar

Çok seyrek: Radyasyona bağlı cilt değişikliklerinin ortaya çıkması, Dermatit.

Görülen yan etkilerle ilişkili daha ileri bilgiler aşağıdaki gibidir:

- Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar: Genellikle ciddi kemik iliği depresyonu nötropenik ateşe ve çok seyrek olarak, ölümcül olabilen sepsise (yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara) dönüşen pnömoni gibi sekonder enfeksiyonlara neden olabilir. Artmış C-reaktif proteini değerleri, ateş vb. enfeksiyon reaksiyonlarının varlığını gösterebilir.
- İyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar (kistleri ve polipleri de içerir): Genel olarak sitotoksik tedavide olduğu gibi, ENDOXAN tedavisinde de, geç bir sekel olarak sonradan seyrek olarak sekonder tümörler ve prekürsörlerinin gelişme riski vardır. Kısmen akut lösemilere dönüşen miyelodisplastik değişikliklerin yanı sıra üriner sistem kanseri riski artar. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar UROMITEXAN'ın (INN:mesna) yeterli uygulanmasıyla mesane kanseri riskinin önemli ölçüde azaltılabileceğini kanıtlamıştır.

Çok seyrek olarak büyük kemo-hassasiyetli tümörlerin hızlı tepkisinden kaynaklanan tümör lizis sendromu rapor edilmiştir.

Diğer sitotoksikler gibi siklofosfamidin de belirli laboratuvar testlerinde mutajen, teratojen ve karsinojen olduğu gösterilmiştir. Siklofosfamid tedavisinden sonra aşırı bir akut lösemi ve mesane kanseri riski vardır.

- Kan ve lenfatik sistem hastalıkları / Damar hastalıkları / İmmün sistem bozuklukları:

Verilen doza bağlı olarak, lökopeni, nötropeni ve trombositopeniyi içerecek şekilde sıklıkla değişik derecelerde miyelosüpresan etki ortaya çıkabilir. Bu durum kanama ve anemi riskinin artmasına yol açar. Lökosit ve trombositlerin en düşük seviyelerine çoğunlukla tedavinin 1. ve 2. haftalarında ulaşılır. Kemik iliği görece hızlı bir şekilde iyileşir ve yaklaşık 20 gün sonra kan değerleri genellikle normale döner. Birkaç tedavi siklusu geçinceye kadar çoğunlukla anemi gelişmez. Önceden kemoterapi ve/veya radyoterapi görmüş hastalarda ve böbrek bozukluğu olanlarda daha ciddi kemik iliği baskılanması beklenmelidir.

Özel terapötik endikasyonlar (bkz. 4.1.) için kullanılan immünosüpresif özellikler, enfeksiyonlar gibi (önceden varolan enfeksiyonların reaktivasyonu ya da kötüleşmesini de içeren) immünosüpresyona bağlı komplikasyonlara neden olabilir.

Tromboembolizm ve periferik iskemi, yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ya da hemolitik üremik sendrom gibi altta yatan hastalıktan kaynaklanabilen ancak aynı zamanda ENDOXAN'la kemoterapi uygulanırken de meydana gelebilecek çok seyrek karşılaşılan belli bazı komplikasyonlar vardır.

- Hepatobiliyer hastalıklar / Araştırmalar sonucu bulunan hastalıklar:

Seyrek olarak, ilgili laboratuvar test değerlerindeki ve karaciğer enzimlerindeki (SGOT, SGPT, gama-GT, alkalen fosfataz ve bilirubin) artışla belirlenen karaciğer fonksiyon bozuklukları ve hepatit bildirilmiştir. Bilirubin artışıyla birlikte kolestaz görülen olgularda, çok seyrek olarak sarılık bildirilmiştir.

Pek sık olmasa da, kan laktat dehidrogenaz (LDH) değerlerinin yükselmesi, ENDOXAN'ı da içeren kemoterapötiklerin neden olduğu karaciğer fonksiyon bozukluğundan kaynaklanabilir. Ancak bu habis tümörlerdeki hücre yıkımının da bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Bu yüzden açıkça ENDOXAN tedavisine bağlanamaz.

Busulfan ile birlikte yüksek dozda ENDOXAN alan ya da alojenik kemik iliği transplantasyonu sırasında ENDOXAN'la birlikte, tüm vücuduna ışınlama yapılan hastaların yaklaşık %15-50'sinde veno-oklüsif karaciğer hastalığı (VOD) gözlenir. Buna karşın, tek başına yüksek doz ENDOXAN alan aplastik anemili hastalarda çok seyrek olarak VOD gözlenir. Sendrom tipik olarak transplantasyondan sonra 1-3 hafta içinde ortaya çıkar ve ani kilo alma, hepatomegali, assit, hiperbilirubinemi ve portal hipertansiyon bulgularıyla belirlenir. Çok seyrek olarak hepatik ensefalopati de gelişebilir. Hastada VOD gelişmesine neden olduğu bilinen faktörler, önceden varolan hepatik fonksiyon bozuklukları, hepatotoksik ilaç tedavisinin yüksek dozda kemoterapiyle eş zamanlı olarak yapılması ve özellikle hazırlama tedavisinde alkilleyici ajan busulfanın kullanılmasıdır.

Çok seyrek olgularda, önceden varolan hepatit virüsünün aktivasyonu bildirilmiştir.

- Böbrek ve üriner sistemle ilişkili hastalıklar / Araştırmalar sonucu bulunan hastalıklar:

Mesane: Siklofosamid metabolitleri, idrara atılmadan sonra eferent idrar yolunda ve özellikle de mesanede değişikliklere neden olur. Hemorajik sistit, mikrohematuri ve makrohematuri ENDOXAN'la tedavinin en yaygın doza bağlı komplikasyonlarıdır ve tedavinin kesilmesini gerektirir. Sistit çok yaygın olarak meydana gelir ve genellikle başlangıçta bakterisizdir; sekonder bakteriyel kolonizasyon takip edebilir. Çok seyrek olarak, öldürücü hemorajik sistit olguları bildirilmiştir. Yine çok seyrek olarak mesane duvarı ödemi, subüretral kanama, fibrozis ile birlikte interstisyel enflamasyonlar ve mesane duvarı sklerozu potansiyeli de gözlenmiştir.

Böbrek: Böbrek fonksiyonlarının bozulması çok seyrek karşılaşılan bir yan etkidir. Özellikle böbrek fonksiyonlarında azalma öyküsü bulunan hastalarda akut veya kronik böbrek yetmezliği, toksik nefropati, renal tübüler bozukluk meydana gelebilir. Çok seyrek olgularda, böbrek yetmezliğine kadar gidebilir. Özellikle yüksek dozlarda ENDOXAN uygulandıktan sonra, tüm bu böbreklerle ilgili yan etkiler, kreatinin veya BUN değerlerinin yükselmesini de içerir.

- Mide-barsak sistemiyle ilişkili hastalıklar:

Mide bulantısı ve kusma gibi gastrointestinal yan etkiler çok yaygın görülen doza bağlı advers reaksiyonlardır. Hastaların yaklaşık %50'sinde, orta ve ciddi seviyelerde görülür. Anoreksi, ishal, kabızlık ve stomatitten ülserasyonlara kadar uzanan enflamatuvar mukoza (mukozit) reaksiyonları seyrek olarak gerçekleşir. Çok seyrek gastrointestinal kanama ve hemorajik kolit bildirilmiştir.

Kusma ve ishal durumlarında çok seyrek olgularda dehidrasyon gelişebilir.

Çok seyrek olgularda akut pankreatit gelişebilir.

Seyrek olgularda gastrointestinal bozukluklarla birlikte karın ağrısı bildirilmiştir.

– Sinir sistemi hastalıkları:

Seyrek olgularda baş dönmesi atakları tanımlanır. Çok seyrek olgularda nöropatik ağrının ya da tat alma bozukluğunun, istem dışı kas kasılmalarının yanı sıra parestezi, periferik nöropati, polinöropati gibi nörotoksik yan etkiler bildirilmiştir.

– Göz hastalıkları:

Seyrek olarak geçici bulanık görme ve çok seyrek olarak görme bozukluğu bildirilmiştir.

– Kalp hastalıkları:

ENDOXAN kaynaklı kardiyotoksisiteye bağlı olarak, kan basıncındaki küçük değişikliklerden, EKG değişikliklerinden ve aritmilerden, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu (LVEF) sekonder kardiyomyopatiye ve çok seyrek olarak ölümcül olabilecek kalp yetmezliğine kadar geniş bir yelpazede kardiyak etkiler görülebilir.

ENDOXAN kardiyotoksitesinin klinik semptomları, örneğin göğüs ağrısı ve angina pectoris atakları şeklinde ortaya çıkabilir.

Seyrek olarak ventriküler, supraventriküler aritmiler bildirilmiştir. ENDOXAN tedavisi altındayken çok seyrek olarak atriyal veya ventriküler fibrilasyon ve kardiyak arrest meydana gelebilir. Çok seyrek olgularda miyokardit, perikardit ve miyokard infarktüsü bildirilmiştir. Özellikle yüksek dozlarda ENDOXAN (120 – 240 mg/kg) uygulandıktan sonra ve/veya ENDOXAN antrasiklinler ve pentostatin gibi diğer kardiyotoksik ilaçlarla birlikte uygulandığında, kardiyotoksisite artar. Kalp bölgesine önceden radyoterapi uygulanmış hastalarda da kardiyotoksik etki artabilir.

– İmmün sistem hastalıkları / Damar hastalıkları (Aşırı duyarlılık reaksiyonları)

Ciltte kızarıklık, titreme, ateş, taşikardi, bronkospazm, nefes darlığı, ödem, ateş basması ve kan basıncında düşme gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları çok sık olmamakla birlikte görülebilir. Konjunktivit ve göz ödemi gibi semptomlar çok seyrek olarak aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla birlikte bildirilmiştir.

Çok seyrek olgularda anafilaktoid reaksiyonlar anafilaktik şoka ilerleyebilir.

ENDOXAN'ın immünoşüpresif etkileri için kan ve lenfatik sistemle ilişkili hastalıklar bölümüne bakınız.

– Endokrin hastalıklar / Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Çok seyrek olgularda hiponatremi ile birlikte SIADH (uygunsuz antidiüretik hormon sendromu, Schwartz-Bartter sendromu) ve su retansiyonu ile ilgili semptomlar (konfüzyon, kramp) gözlenmiştir. Ovulasyon bozuklukları pek sık gözlenmemiştir (üreme sistemiyle ilişkili hastalıklara da bakınız).

Anoreksinin pek sık görülmediği, dehidrasyonun seyrek olarak görüldüğü, su retansiyonu ve hiponatreminin ise çok seyrek görüldüğü bildirilmiştir.

Siklofosamid tedavisi almakta olan hastalarda karbonhidrat metabolizmasında bir değişiklik görülebilir. Pankreatit, makrositoz ve hiperglisemi ya da hipoglisemi gibi diğer yan etkiler de bildirilmiştir.

- İskelet – kas sistemi ve bağ dokusu hastalıkları

Çok seyrek olgularda ENDOXAN tedavisi kaslarda güçsüzlüğe yol açabilir ve rabdomiyolizis gelişmesine katkıda bulunan faktörlerden biri de olabilir.

- Deri ve cilt altı doku hastalıkları

Alopesi çok yaygın görülen bir yan etkidir ve kelliğe dönüşebilir. ENDOXAN tedavisinin kesilmesiyle genellikle normale döner.

Çok seyrek olgularda avuç içlerindeki, el tırnaklarındaki ve ayak tabanlarındaki derinin renginin değiştiği (pigmentasyon) bildirilmiştir. Seyrek olarak, derinin ve mukozanın enflamasyonu şeklinde kendini gösteren, dermatit görülür. Çok seyrek olgularda Stevens Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz ve palmar – plantar eritrodisestezi sendromu gibi ciddi deri reaksiyonları bildirilmiştir.

Radyasyon tedavisinin hemen ardından yapılan ENDOXAN tedavisinden sonra, çok seyrek olarak enflamatuvar kaşınma ve radyasyon alanında eritem (radyasyona bağlı dermatit) bildirilmiştir.

- Solunum sistemiyle ilişkili hastalıklar

Solunum bozuklukları semptomları genellikle hipoksi, bronkospazm, nefes darlığı ya da öksürüktür.

Çok seyrek olgularda kronik interstisyel pulmoner fibrozise kadar gidebilen pnömoni veya intersitisyel pnömoni gelişebilir. Özellikle pulmoner fibrozis geç ortaya çıktığında geri dönüşümsüz olabilir ve ölüme sonuçlanabilir. Çok seyrek olarak, bazen de pulmoner fibrozis komplikasyonu olarak, pulmoner veno-oklüzif hastalık meydana gelebilir.

Çok seyrek olgularda toksik pulmoner ödem, pulmoner hipertansiyon, pulmoner embolizm ve plevral efüzyon bildirilmiştir.

ENDOXAN tedavisi sırasında çok seyrek olarak, ölüme yol açabilecek solunum distressi sendromu ve solunum yetmezliği olguları bildirilmiştir.

- Üreme sistemiyle ilgili hastalıklar / Endokrin hastalıklar

Alkilleyici etkisi nedeniyle siklofosamid sık olmamakla birlikte - seyrek olarak geri dönüşümsüz - spermatogenez bozukluğuna neden olur; azospermiye ve/veya kalıcı oligospermiye yol açar. Pek sık olmamakla birlikte, seyrek olarak geri dönüşümsüz ovulasyon bozuklukları gözlenmiştir. Sık rastlanmayan amenore ve dişi seks hormonlarının düzeyinde azalma bildirilmiştir.

- Genel bozukluklar ve uygulama yeriyle ilgili sorunlar

ENDOXAN tedavisi altındayken, aşırı duyarlılık reaksiyonlarında ya da nötropeni varlığında sıklıkla ateş meydana gelebilir ve nötropeni varlığında enfeksiyonlarla ilişkilendirilmelidir. Çok seyrek olgularda kaynağı bilinmeyen ateş gözlenmiştir.

Halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük gibi astenik durumlar kanser hastalarında yaygın olarak karşılaşılan komplikasyonlardır. Ancak, diğer sitostatik tedavilerde olduğu gibi ENDOXAN da bu tür semptomları artırabilir.

Çok seyrek olarak, ekstrevasyona bağlı enjeksiyon yeri reaksiyonları ortaya çıkabilir. Bunlar eritem, enflamasyon ya da flebit olarak ortaya çıkabilir.

- Çok seyrek olgularda, farklı formlarda ağrı (ör. baş ağrısı ya da artralji gibi) bildirilmiştir. Seyrek olgularda yan etkiler birden fazla organ sistemini içerebilir (ör. ARDS, kalp yetmezliği ve septik şok) ve ölümcül çoklu organ yetmezliğine yol açabilir.
- Çok seyrek olgularda, ölüm yan etkiler nedeniyle gerçekleşebilir (diğer sistem organ sınıflarına da bakınız). Ancak, altta yatan habis hastalığın kendisinin ilerlemesi ölüm sebebi olabilir ya da ölümün gerçekleşmesine katkıda bulunabilir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

ENDOXAN'ın herhangi bir spesifik antidotu bilinmediğinden, her kullanımında büyük dikkat gösterilmelidir. Siklofosfamid diyaliz edilebilir. Bu nedenle, herhangi bir intihar amaçlı ya da kaza ile doz aşımı ya da intoksikasyon durumunda hemen hemodiyaliz uygulanması tavsiye edilir.

Diyalizatta metabolize olmamış siklofosfamidin konsantrasyonundan 78 ml/dak.'lık bir diyaliz klerensi hesaplanmıştır (normal renal klerens 5-11 ml/dak. civarındadır). Bir diğer çalışma grubu 194 ml/dak.'lık bir değer bildirmiştir. 6 saat diyalizden sonra, uygulanan siklofosfamid dozunun %72'si diyalizatta bulunmuştur.

Doz aşımı durumunda, diğer reaksiyonlara oranla, kemik iliği baskılanması ve daha çok lökopeni beklenir. Kemik iliği baskılanmasının şiddeti ve süresi doz aşımının derecesine bağlıdır. Kan sayımı kontrollerinin sık olarak yapılması ve hastanın izlenmesi gerekir. Eğer nötropeni gelişirse, enfeksiyon profilaksisi yapılmalı ve enfeksiyon gelişmişse antibiyotiklerle yeterli şekilde tedavi edilmelidir. Eğer trombositopeni gelişirse, ihtiyaca göre trombosit replasmanı sağlanmalıdır.

Herhangi bir ürotoksik etkiden kaçınmak için, UROMITEXAN (INN: mesna) ile sistit profilaksisi yapılması esastır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grubu: Azotlu hardal analogları

ATC kodu: L01AA

ENDOXAN, oksazafosforinler grubundan bir sitostatiktir ve kimyasal olarak azotlu hardal bileşiklerine benzemektedir. Siklofosfamid *in vitro* olarak inaktiftir ve mikrozomal enzimlerle karaciğerde, tatomeri olan aldofosfamid ile denge halinde olacak şekilde, 4-hidroksisiklofosfamide dönüşerek aktive olur.

Siklofosfamidin sitotoksik etkisi, alkilenmiş metabolitleri ile DNA arasındaki etkileşmeye dayanır. Bu alkilasyon DNA zincirinde ve DNA-protein çapraz bağlarında kırılma ve bağlanmalarla sonuçlanır. Hücre siklusunda, G2 fazından geçiş gecikir. Sitotoksik etki hücre siklus fazı için spesifik değil, ancak hücre siklusu için spesifiktir.

Diğer alkilleyici preparatlarla ve özellikle ifosfamid gibi yapısal olarak benzer sitostatikler ile çapraz-resistans olasılığı gözardı edilemez.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Siklofosfamid gastrointestinal kanaldan hemen hemen tam olarak absorbe edilir. İnsanda, radyoaktif işaretli siklofosfamidin tek intravenöz enjeksiyonunu takiben, siklofosfamidin ve metabolitlerinin plazma konsantrasyonları 72 saate kadar izlenebilir seviyelerde ise de, 24 saat içinde önemli bir düşme göstermektedir. *In vitro* olarak inaktiftir ve *in vivo* koşullarda aktif forma dönüşür.

Siklofosfamidin ortalama serum yarı ömrü yetişkinlerde 7 saat ve çocuklarda 4 saattir. Siklofosfamid ve metabolitlerinin başlıca atılım yolu böbreklerdir.

IV ve oral dozlardan sonra kan seviyeleri biyoşdeğerdir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:

Diğer sitostatikler ile karşılaştırıldığında, siklofosfamidin akut toksisitesi görece düşüktür. Bu durum, farelerde, kobaylarda, tavşanlarda ve köpeklerde yapılan deneylerde kanıtlanmıştır. Tek bir IV enjeksiyondan sonra, sıçanda LD₅₀ 160 mg/kg, fare ve kobaylarda 400 mg/kg, tavşanda 130 mg/kg ve köpekte 40 mg/kg civarındadır.

Kronik toksisite:

Toksik dozların kronik uygulaması, karaciğerde yağlı dejenerasyon ve daha sonra nekroz şeklinde gelişen hepatik lezyonlara yol açmıştır. Barsak mukozası etkilenmemiştir. Hepatotoksik etkiler için eşik doz, tavşanlarda 100 mg/kg ve köpeklerde 10 mg/kg olmuştur.

Hayvan deneylerinde, siklofosfamid ve aktif metabolitleri mutajenik, karsinojenik ve teratojenik etkiler göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kalsiyum karbonat

Kalsiyum monohidrojen fosfat

Karmelloz sodyum

Jelatin
Gliserol
Laktoz
Mısır nişastası
Magnezyum stearat
Makrogol
Montan glikol mumu
Polisorbat
Polividon
Sakaroz
Silikon dioksit
Talk
Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

ENDOXAN 50 mg draje'nin raf ömrü 3 yıldır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'den yüksek sıcaklıkta saklanmamalıdır.

ENDOXAN, ambalajı üzerinde belirtilen son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her bir kutuda alüminyum - PVC/PVDC blisterlerde 50 draje.

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

ENDOXAN'ın hazırlanmasında ve kullanılması sırasında, sitotoksik preparatlar için uygulanan güvenlik önlemlerine uyulmalıdır.

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