

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ENDOXAN 200 mg, süstelahuse pulber.
ENDOXAN 500 mg, süstelahuse pulber.
ENDOXAN 1 g, süstelahuse pulber.
ENDOXAN 50 mg, kaetud tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

ENDOXAN 200 mg:
Üks viaal sisaldab 213,8 mg tsüklofosfamiidmonohüdraati (vastavalt 200 mg veevaba tsüklofosfamiidi).

ENDOXAN 500mg:
Üks viaal sisaldab 534,5 mg tsüklofosfamiidmonohüdraati (vastavalt 500 mg veevaba tsüklofosfamiidi).

ENDOXAN 1 g:
Üks viaal sisaldab 1,069 g tsüklofosfamiidmonohüdraati (vastavalt 1 g veevaba tsüklofosfamiidi).

ENDOXAN
Kaetud tablett sisaldab 53,5 mg tsüklofosfamiidmonohüdraati, mis vastab 50 mg veevabale tsüklofosfamiidile.

INN. Cyclophosphamidum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

ENDOXAN 200 mg/500 mg/1 g, süstelahuse pulber:
Süstelahuse pulber i.v. süstimiseks.

ENDOXAN 50 mg, kaetud tabletid:
Kaetud tablett suu kaudu manustamiseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kopsu-, rinnanäärme- ja munasarjakartsinoom, neuroblastoom, seminoom, osteosarkoom, müeloom, äge müeloidne leukeemia, äge lümfoidne leukeemia, krooniline lümfoidne leukeemia, Hodgkin'i lümfoom, mitte-Hodgkin'i lümfoom. Rabdomüosarkoom lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tsüklofosfamiidi süstelahus on ette nähtud intravenoosseks manustamiseks.
Tsüklofosfamiidi kaetud tabletid on ette nähtud suukaudseks manustamiseks.

Tsüklofosfamiidi võib kasutada üksnes arst, kellel on kogemusi pahaloomuliste kasvajate keemiaravis. Tsüklofosfamiidi võib patsientidele manustada ainult raviasutuses, kus on olemas tingimused kliiniliste, biokeemiliste ja hematoloogiliste näitajate jälgimiseks nii enne ravimi manustamist, manustamise ajal kui ka pärast manustamist, ning onkoloogiliste ravimite kasutamise kogemusega meditsiinipersonal.

Annus

Tsüklofosfamiidi annus on individuaalne.

Kui ei ole teisiti määratud, soovitatakse ravi järgmise skeemi järgi:

ENDOXAN 200mg/ 500mg/ 1g süstevialid:

- pikaajaline ravi täiskasvanutel ja lastel: 3...6 mg/kg kehakaalu kohta päevas (vastavalt 120...240 mg/m² kehapinna kohta);
- intervallravi 10...15 mg/kg kehakaalu kohta (vastavalt 400...600 mg/m² kehapinna kohta) 2...5 päeva jooksul;
- intervallravi suurte annustega 20...40 mg/kg kehakaalu kohta (vastavalt 800...1600 mg/m² kehapinna kohta) ja suuremates annustes (nt luuüditransplantatsiooni eelselt) vaheaegadega 21...28 päeva.

ENDOXAN, kaetud tabletid.

Kestva ravi korral võtta 1...4 tabletti (50...200 mg) päevas. Vajadusel võib annust suurendada.

Need annused kehtivad eeskätt tsüklofosfamiidi monoterapia korral. Kombinatsioonis teiste sarnase toksilisusega kemoterapeutikumidega tuleb annuseid vähendada või ravimitevaba intervalli pikendada.

Spetsiaalsed annustamissoovitused

Soovitav annuse vähendamine müelosupressiooniga patsientidel.

Leukotsüütide hulk (µl)	Trombotsüütide hulk (µl)	Annus
>4000	>100 000	100% ettenähtud annusest
4000 ... 2500	100 000 ... 50 000	50% ettenähtud annusest
<2500	<50 000	Kohandada kuni väärtuste normaliseerumiseni või määrata individuaalselt

Kombineeritud ravi korral teiste müelosupressiivsete ainetega võib olla vajalik annuse kohandamine

Annus, ravi kestus ja/või manustamissagedus sõltuvad tsüklofosfamiidi kasutamise näidustusest, kombinatsioonravi skeemist, patsiendi üldisest tervises seisundist ja organite funktsioonist ning laboratoorsete näitude tulemustest (eelkõige vererakkude arvu näitudest).

Tsüklofosfamiidi kasutamisel koos teiste tsütostaatiliste ravimitega, millel on sarnane toksilisuse profiil, võib osutada vajalikuks annuse vähendamine või annustamisvaheliste intervallide pikendamine.

Müelosupressioonist tingitud tüsistuste tekkeriski vähendamiseks ja/või plaanitava annuse manustamise hõlbustamiseks võib kaaluda hemopoeesi stimuleerivate ainete kasutamist (näiteks kolooniaid ja erütropoeesi stimuleerivad faktorid).

Tsüklofosfamiidi manustamise ajal või vahetult pärast manustamist tuleb juua või veeni kaudu manustada piisavalt vedelikku, et suurendada diureesi, sest see vähendab urotrakti toksilisuse riski. Seetõttu on soovitatav manustada tsüklofosfamiidi hommikul (vt lõik 4.4).

Tsüklofosfamiidi aktiveerimine toimub maksametabolismi vahendusel, seetõttu on eelistatavad suukaudne ja intravenoosne manustamine.

Manustamisviis

Tsüklofosfamiid on inertne kuni selle aktiveerimiseni maksaensüümide poolt. Siiski on soovitatav, et nagu teiste tsütotoksiliste ravimite puhul lahjendaks seda eriväljaõppe saanud personal selleks ettenähtud alas.

Ravimit käsitsevad inimesed peavad kandma kaitsekindaid. Tuleb vältida lahuse pritsimist silma. Rasedad või rinnaga toitvad naised ei tohi tsüklofosfamiidi käsitseda.

Suukaudne kasutamine

ENDOXAN, kaetud tabletid:

ENDOXAN tablette tuleb võtta hommikul. Manustamise ajal või koheselt selle järel tuleb sisse võtta adekvaatne kogus vedelikku. On oluline tagada, et patsient tühjendaks oma põit regulaarselt.

Parenteraalne kasutamine

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist kontrollida visuaalselt osakeste ja värvikaotuse suhtes, kui lahus ja anum seda võimaldavad.

Intravenoosne manustamine peab eelistatavalt toimuma intravenoosse infusioonina.

Manustamiskiirusega seotud ebasoovitavate reaktsioonide (näiteks näopiirkonna turse, peavalu, ninakinnisus, põletav tunne juustega kaetud peanahas) tekkevõimaluse vähendamiseks tuleb tsüklofosfamiidi manustada väga aeglaselt.

Infusiooni kiirus sõltub ka tsüklofosfamiidi lahjendamiseks kasutatud lahuse kogusest ja tüübist.

Otsesel süstimisel veeni tuleb tsüklofosfamiid lahustada füsioloogilises soolalahuses (0,9% naatriumkloriidi lahus).

Süstevees lahustatud tsüklofosfamiid on hüpotooniline, mistõttu ei tohi sellist lahust otse veeni süstida.

Infusioonilahuse valmistamiseks tuleb tsüklofosfamiid algul lahustada steriilses süstevees ja edasi lahjendada see mõne soovitatava infusioonilahusega.

Enne manustamist tuleb viaali sisu lahustada füsioloogilises soolalahuses (0,9% naatriumkloriidi lahus) järgnevalt:

ENDOXAN 200 mg – 10 ml füsioloogilises soolalahuses.

ENDOXAN 500 mg – 25 ml füsioloogilises soolalahuses.

ENDOXAN 1 g – 50 ml füsioloogilises soolalahuses.

Viaalile lisatakse soolalahust ja viaali raputatakse tugevasti, kuni pulber on täielikult lahustunud. Pulbri lahustamisel saadud lahus on selge ja selle pH on vahemikus 4...6.

Tsüklofosfamiidi süstelahust võib lahjendada järgmiste infusioonilahustega: naatriumkloriidi lahus, glükoosilahus, naatriumkloriidi ja glükoosi lahus, naatriumkloriidi ja kaaliumkloriidi lahus ning kaaliumkloriidi ja glükoosilahus.

Enne parenteraalset manustamist peab pulber olema täielikult lahustunud.

Maksapuudulikkusega patsiendid

Tõsise maksapuudulikkuse korral võib tsüklofosfamiidi aktiveerimine maksas olla vähenenud. See võib vähendada tsüklofosfamiidi tõhusust ja seda tuleb arvestada tsüklofosfamiidi annuse valikul ning patsiendi ravivastuse tõlgendamisel valitud annusele.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Neerupuudulikkusega patsientidel, eriti aga raske neerupuudulikkusega patsientidel võib vähenenud renaalne ekskretsiooni tõttu suureneda tsüklofosfamiidi ja selle metaboliitide plasmakontsentratsioon. See võib põhjustada toksiliste toimete tugevnemist, mistõttu tuleb seda arvestada annuse valikul neerupuudulikkusega patsientidele.

Tsüklofosfamiid ja selle metaboliidid on dialüüsitavad, aga sõltuvalt kasutatavast dialüüsisüsteemist võib nende kliirens olla erinev. Dialüüsravi saavatel patsientidel on soovitatav järgida kindlat ajavahemikku tsüklofosfamiidi manustamise ja dialüüsiseansi vahel (vt lõik 4.4).

Eakad

Eakate patsientide puhul tuleb tsüklofosfamiidi toksilisuse jälgimisel ning annuse kohandamisel arvestada asjaoluga, et eakatel on sagedamini tegemist maksa-, neeru- südame- või muude organite puudulikkusega ja kaasuvate haiguste ning samal ajal kasutatavate ravimitega.

Lapsed

Spetsiifiline teave laste kohta puudub. Laste raviks on tsüklofosfamiidi kasutatud ja ainult antud eärühmale omaseid kõrvaltoimeid ei ole seejuures täheldatud.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, toimeaine selle metaboliitide või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- Ägedate infektsioonide korral;
- Luuüdi aplaasiaga patsientidel;
- Kuseteede infektsioonide korral;
- Tsütotoksilisest keemiaravist või kiiritusravist tingitud ägeda kuseteede limaskesta toksilisuse korral;
- Põie väljalaskeosa obstruktsiooniga patsientidel.

Tsüklofosfamiidi ei tohi kasutada healoomuliste haiguste raviks, välja arvatud immunosupressiooniks eluohtlikes olukordades.

Raseduse korral on tsüklofosfamiid vastunäidustatud.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Käesolevas ja teistes ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudes kirjeldatud tsüklofosfamiidi toksilisuse ning selle tagajärgede riskitegurid võivad olla vastunäidustusteks juhtudel, kui tsüklofosfamiidi ei kasutata eluohtliku seisundi ravimiseks. Nimetatud kordadel tuleb igal juhul eraldi hinnata ravist oodatava kasu ja sellega seotud võimalike riskide vahekorda.

HOIATUSED

Müelosupressioon, immunosupressioon ja infektsioonid

- Ravi tsüklofosfamiidiga võib põhjustada müelosupressiooni ja immuunreaktsioonide olulise pärssumise.
- Tsüklofosfamiidi põhjustatud müelosupressioon võib avalduda leukopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia (sellega kaasneb verejooksude suurenenud tekkerisk) ja aneemiana.
- Tõsine immunosupressioon võib kaasa tuua raskeid, vahel isegi surmaga lõppevaid infektsioone. On teatatud sepsisest ja septilisest šokist. Tsüklofosfamiidi kasutamisel on täheldatud

pneumooniat ning teisi bakteriaalseid, viiruslikke ja seeninfektsioone ning algloomade ja parasiitide põhjustatud infektsioone.

- Latentsed infektsioonid võivad reaktiveeruda. Reaktiveerumist on kirjeldatud bakteriaalsete, viiruslike ja seeninfektsioonide ning algloomade ja parasiitide põhjustatud infektsioonide osas.
- Infektsioone tuleb adekvaatselt ravida.
- Raviarsti otsusel võib neutropeenia esinemisel olla teatud juhtudel näidustatud profülaktiline antimikrobiaalne ravi.
- Neutropeenilise palaviku korral on näidustatud ravi antibiootikumide ja/või antimükootikumidega.
- Luuüdi funktsiooni tõsise kahjustuse ja raske immunosupressiooniga patsientidel tuleb tsüklofosfamiidi kasutada ettevaatlikult või tuleb selle kasutamisest loobuda.
- Üldreeglina (st et kasutada võib ainult erijuhtudel) ei tohi tsüklofosfamiidi manustada patsientidele kellel leukotsüütide arv veres on alla 2500 raku mikrolitris (raku/mm³) ja/või trombotsüütide arv on alla 50 000 raku mikrolitris (raku/mm³).
- Ravi tsüklofosfamiidiga ei ole näidustatud või tuleb see katkestada või tsüklofosfamiidi annust vähendada patsientidel, kellel esineb või kellel tekib ravi ajal tõsine infektsioon.
- Koos tsüklofosfamiidi annuste suurenemisega kaasneb tavaliselt ka perifeersete vererakkude ja trombotsüütide arvu oluline vähenemine ning nende taastumisele kuluv aeg.
- Leukotsüütide ja trombotsüütide arvu nadiir (väikseim väärtus) saabub tavaliselt 1...2 ravinädalal. Luuüdi taastub siiski üsna kiiresti ja rakkude arv perifeerses veres normaliseerub üldreeglina umbes 20 päevaga.
- Patsientidel, kes on varem saanud ja/või saavad samal ajal muud keemia- ja/või kiiritusravi, võib eeldada tõsise müelosupressiooni teket.
- Kõigil patsientidel tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida hematoloogilisi näitajaid.
- Leukotsüütide arvu tuleb kontrollida enne igat manustamist ja regulaarsete ajavahemike tagant ravi ajal [(iga 5...7 päeva tagant ravi alguses ja iga 2 päeva tagant, kui leukotsüütide arv langeb alla 3000 raku mikrolitris (raku/mm³)].
- Trombotsüütide arvu ja vere hemoglobiinisisaldust tuleb kontrollida enne igat manustamist ning sobivate ajavahemike tagant pärast manustamist.

Urotrakti ja neerude toksilisus

- Tsüklofosfamiidi kasutamisel on täheldatud hemorraagilist tsüstiiti, põeliiti, uretriiti ja hematuuriat. Samuti võivad tekkida põiehaavandid/nekroos, põie fibroos/kontraktuur ja sekundaarne põievähk.
- Urotrakti toksilisus võib nõuda ravi katkestamist.
- Fibroosi, verejooksu või sekundaarse pahaloomulise kasvaja tõttu on osutunud vajalikuks tsüstektomia.
- On teatatud surmaga lõppenud urotrakti toksilisuse juhtudest.
- Urotrakti toksilisus võib ilmneda nii tsüklofosfamiidi pika- kui ka lühiajalise kasutamise korral. Hemorraagilisest tsüstiidist on teatatud ka juba pärast ühe tsüklofosfamiidi annuse manustamist.
- Tsüklofosfamiidi põhjustatud hemorraagilise tsüstiidi tekkeriski võib suurendada varasem või samaaegne kiiritusravi või ravi busulfaaniga.
- Tsüstiit on enamikul juhtudest esialgu abakteriaalne. Hiljem võib aset leida põie sekundaarne bakteriaalne kolonisatsioon.
- Enne ravi alustamist tsüklofosfamiidiga tuleb korrigeerida või välistada mis tahes põhjusel kuseteede obstruktsioon (vt lõik 4.3).
- Ravi ajal tuleb regulaarselt kontrollida uriini sadet, et avastada erütrotsüütide esinemine sademes või muud urotrakti või nefrotoksilisusele viitavad nähud.
- Urotrakti aktiivse infektsiooniga patsientidel tuleb tsüklofosfamiidi kasutamisel olla ettevaatlik või tsüklofosfamiidi üldse mitte kasutada.
- Põietoksilisuse esinemissagedust ja raskusastet saab suurel määral vähendada Uroprotektor Mesna kasutamise ja/või piisava hüdreerimisega, et võimendada diureesi. Tähtis on, et patsiendid tühjendaksid regulaarsete ajavahemike tagant põit.

- Hematuuria kaob tavaliselt mõne päeva vältel pärast tsüklofosfamiidi kasutamise lõpetamist, ent võib püsida ka pikema aja vältel.
- Raske hemorraagilise tsüstiidi esinemisel tuleb ravi tsüklofosfamiidiga tavaliselt katkestada.
- Tsüklofosfamiidi kasutamisel on täheldatud ka nefrotoksilisust, näiteks renaalset tubulaarset nekroosi.
- Tsüklofosfamiidi manustamisel on täheldatud organismi üldise veesisalduse suurenemisega seotud hüponatreemiat, ägedat veesooksikatsiooni ja antidiureetilise hormooni ebakohase sekretsiooni sündroomi (SIADH) meenutavat kliinilist sündroomi. Mõnedel juhtudel on need lõppenud surmaga.

Kardiotoksilisus ja kasutamine südamehaigustega patsientidel

- Tsüklofosfamiidi kasutamisel on täheldatud müokardiiti ja müoperikardiiti, millega võib kaasneda oluline perikardi efusioon ja südame tamponaad ning mis osadel juhtudel on viinud tõsise, sealhulgas ka surmale viinud südame paispuudulikkuse tekkele.
- Histopatoloogilisel uurimisel on eelkõige leitud hemorraagilist müokardiiti. Hemorraagilise müokardiidi ja müokardi nekroosi tõttu on sekundaarsena tekkinud ka hemoperikard.
- Ägedat kardiaalset toksilisust on täheldatud juba tsüklofosfamiidi ühekordsel manustamisel annuses alla 2 mg/kg.
- Tsüklofosfamiidi sisaldanud raviskeemide kasutamisel on teatatud supraventrikulaarsetest arütmiatest (sealhulgas kodade virvendus- ja laperdusarütmia) ning ventrikulaarsetest arütmiatest (sealhulgas raskest QT intervalli pikenemisest koos ventrikulaarse tahhüarütmia) koos muude kardiotoksilisuse nähtudega või ilma nendeta.
- Tsüklofosfamiidi kardiotoksilisuse risk suurte tsüklofosfamiidi annuste kasutamisel võib olla suurenenud eakatel patsientidel, patsientidel, kes on varem saanud südame piirkonna kiiritusravi ja/või varasema või samaaegse ravi korral muude kardiotoksiliste ravimitega (vt lõik 4.5).
- Eriti ettevaatlik tuleb tsüklofosfamiidi kasutamisel olla patsientidel, kellel esinevad kardiotoksilisuse riskitegurid, ja olemasoleva südamehaigusega patsientide ravimisel.

Pulmonaalne toksilisus

- Ravi ajal tsüklofosfamiidiga ning pärast ravi on täheldatud pneumoniiti ja pulmonaalset fibroosi. Lisaks sellele on teatatud pulmonaalsest veno-oklusivsest haigusest ja teistest pulmonaalse toksilisuse avaldumise vormidest.
- Samuti on täheldatud hingamispuudulikkusele viinud pulmonaalsest toksilisusest.
- Ehkki tsüklofosfamiidist tingitud pulmonaalse toksilisuse esinemissagedus on väike, on pulmonaalse toksilisusega patsientide prognoos halb.
- Hilise algusega pneumoniidiga (avaldub enam kui 6 kuud pärast ravi alustamist tsüklofosfamiidiga) kaasneb väga suur suremus. Pneumoniit võib tekkida isegi mitu aastat pärast ravi tsüklofosfamiidiga.
- Ägedat pulmonaalset toksilisust on täheldatud juba pärast tsüklofosfamiidi ühekordset manustamist.

Sekundaarsed pahaloolumulised kasvaja

- Nagu kõik tsütotoksilised ravimid, nii võib ka tsüklofosfamiid põhjustada sekundaarseid pahaloolumulisi kasvaja ja kasvajaeeelseid seisundeid.
- Tsüklofosfamiidi kasutamisel on oht urotakti kasvaja ja müelodüsplastiliste seisundite tekkeks, millest osa võib progresseeruda ägeda leukeemiani. Muudeks pahaloolumulisteks kasvajaeks, mida on täheldatud tsüklofosfamiidi või tsüklofosfamiidi sisaldavate keemiaravi skeemide kasutamisel, on lümfoomid, kilpnäärmevähk ja sarkoomid.
- Mõnedel juhtudel on sekundaarsed pahaloolumulised kasvaja tekkinud mitu aastat pärast ravi lõpetamist tsüklofosfamiidiga. Pahaloolumulisest kasvajaest on teatatud ka pärast tsüklofosfamiidi emakasisest (*in utero*) kasutamist.
- Hemorraagilise tsüstiidi tekke vältimine ravi ajal tsüklofosfamiidiga aitab põievähi tekkeriski oluliselt vähendada.

Veno-oklusiivne maksahaigus

- Tsüklofosfamiidiga ravitud patsientidel on teatatud veno-oklusiivsest maksahaigusest.
- Veno-oklusiivse maksahaiguse oluliseks riskiteguriks on tsütoreduktiivne raviskeem, mida kasutatakse luuüdi siirdamise ettevalmistamiseks ning mis koosneb tsüklofosfamiidi kasutamisest koos kogu keha kiirituse ja busulfaani või muude ravimitega (vt lõik 4.5). Pärast tsütoreduktiivset ravi ilmneb nimetatud sündroom tavaliselt 1...2 nädalat pärast luuüdi siirdamist ning selle sümptomiteks on kehakaalu äkiline tõus, maksa valulik suurenemine, astsiit ja hüperbilirubineemia/ikterus.
- Siiski on patsientidel, kes on pikema aja vältel saanud ravi tsüklofosfamiidi väikeste annustega, täheldatud ka veno-oklusiivse maksahaiguse järkjärgulist algust.
- Veno-oklusiivse maksahaiguse tüsistusena võivad tekkida hepatorenaalne sündroom ja hulgiorganpuudulikkus. Tsüklofosfamiidist põhjustatud veno-oklusiivne maksahaigus on mõnedel juhtudel lõppenud surmaga.
- Veno-oklusiivse maksahaiguse teket soodustavateks riskiteguriteks suureannuselist tsütoreduktiivset ravi saavatel patsientidel on:
 - olemasolev maksafunktsiooni häire;
 - varasem kõhupiirkonna kiiritusravi;
 - madal jõudluse skoor.

Genotoksilisus

- Tsüklofosfamiid on genotoksiline ja mutageenne nii somaatilistele rakkudele kui ka mees- ja naissugurakkudele. Seetõttu ei tohi naised ravi ajal tsüklofosfamiidiga rasestuda ja mehed last eostada.
- Mehed ei tohi last eostada vähemalt kuue kuu vältel pärast ravi lõppu tsüklofosfamiidiga.
- Loomkatsete andmed on näidanud, et ootsüütide ekspositsioon tsüklofosfamiidile follikulaarse küpsemise faasis võib viia implantatsioonide ja eluvõimeliste tiinuste määra vähenemisele ning suurendada väärarengute tekkeriski. Selle toimega tuleb arvestada kunstliku viljastamise või rasestumise plaanimisel pärast ravi lõpetamist tsüklofosfamiidiga. Ootsüütide follikulaarse küpsemise faasi täpne kestus inimesel ei ole teada, aga see võib olla pikem kui 12 kuud.
- Seksuaalselt aktiivsed naised ja mehed peavad nimetatud perioodi vältel kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid (vt ka lõik 4.6).

Toime fertiilsusele

- Tsüklofosfamiid mõjutab oogeneesi ja spermatogeneesi. Tsüklofosfamiid võib nii meestel kui ka naistel põhjustada viljatust.
- Viljatuse teke sõltub tsüklofosfamiidi annusest, ravi kestusest ja sugunäärmete funktsionaalsest staatusest ravi ajal.
- Tsüklofosfamiidi põhjustatud viljatust võib osadel patsientidel olla pöördumatu.

Naispatsiendid

- Küllalt suurel osal tsüklofosfamiidiga ravitud naistest on täheldatud mööduvat või pöördumatut amenorröad, millega on seotud östrogeenide sekretsiooni vähenemine ja gonadotropiini sekretsiooni suurenemine.
- Eelkõige vanematel naistel võib amenorröa olla pöördumatu.
- Ravi korral tsüklofosfamiidiga on samuti teatatud oligomenorröast.
- Tüdrukutel, keda on tsüklofosfamiidiga ravitud enne puberteediikka jõudmist, arenevad sekundaarsed sootunnused tavaliselt normaalselt ja neil on regulaarsed menstruatsioonid.
- Tüdrukud, keda on tsüklofosfamiidiga ravitud enne puberteediikka jõudmist, on hiljem rasestunud.
- Tsüklofosfamiidiga ravitud tütarlastel, kellel on pärast ravi lõppu säilinud munasarjade funktsioon, on suurem risk enneaegse menopaasi tekkeks (menstruatsioonide lõppemine enne 40. eluaastat).

Meespatsiendid

- Tsüklofosfamiidiga ravitud meestel võib tekkida oligospermia või azospermia, millega tavaliselt kaasneb gonadotropiini suurenenud sekretsioon ja normaalne testosterooni sekretsioon.
- Seksuaalne võimekus ja libiido ei ole neil patsientidel tavaliselt häiritud.
- Poistel, keda on tsüklofosfamiidiga ravitud enne puberteediikka jõudmist, võivad sekundaarsed sootunnused areneda normaalselt, aga neil võib esineda oligospermia või azospermia.
- Teatud astmes võib tekkida munandite atroofia.
- Tsüklofosfamiidi põhjustatud azospermia on mõnedel patsientidel mööduv, aga spermatogenees võib taastuda alles mitu aastat pärast ravi lõpetamist.
- Mehed, kellel on pärast ravi tsüklofosfamiidiga esialgu täheldatud viljatust, on hiljem eostanud lapsi.

Anafülaktilised reaktsioonid ja ristuv ülitundlikkus teiste alküülivate ainete suhtes

Tsüklofosfamiidi kasutamisel on täheldatud anafülaktilisi reaktsioone, sealhulgas ka surmaga lõppenud reaktsioone.

On teatatud võimalikust ristuvast ülitundlikkusest teiste alküülivate ainete suhtes.

Haavade paranemise halvenemine

- Tsüklofosfamiid võib takistada haavade normaalset paranemist.

ETTEVAATUSABINÕUD

Juuste väljalangemine

- Tsüklofosfamiidi kasutamisel on teatatud juuste väljalangemisest, eelkõige suuremate annuste korral.
- Juuste väljalangemine võib progresseeruda kiilaspäisuseni.
- Juuksed kasvavad enamasti tagasi pärast ravi lõppu või juba ravi ajal, ehkki need võivad olla erineva paksuse või värvusega.

Iiveldus ja oksendamine

- Tsüklofosfamiidi manustamine võib põhjustada iiveldust ja oksendamist.
- Tsüklofosfamiidi kasutamisel tuleb kaaluda antiemeetikumide kasutamist iivelduse ja oksendamise profülaktikaks või leevendamiseks kaasaegsete ravijuhiste kohaselt.
- Alkoholi tarvitamine võib tsüklofosfamiidi põhjustatud oksendamist ja iiveldust süvendada.

Stomatiit

- Tsüklofosfamiidi manustamine võib põhjustada stomatiiti (suulimaskesta mukosiit).
- Tsüklofosfamiidi kasutamisel tuleb kaaluda kaasaegsetes ravijuhistes soovitatavaid meetmeid stomatiidi profülaktikaks ja leevendamiseks.

Paravenoosne manustamine

- Tsüklofosfamiidil on tsütostaatiline toime alles pärast selle aktiveerimist maksas. Seetõttu on koekahjustuste tekkevõimalus juhusliku paravenoosse manustamise korral väike.
- Tsüklofosfamiidi juhusliku paravenoosse manustamise korral tuleb infusioon kohe katkestada ja ekstravaskulaarsele sattunud tsüklofosfamiidi lahus niipalju kui võimalik kanüüli kaudu tagasi aspireerida. Vajaduse korral tuleb võtta muid vajalikke meetmeid.

Kasutamine neerupuudulikkusega patsientidel

Neerupuudulikkusega patsientidel, eriti aga raske neerupuudulikkusega patsientidel võib vähenenud renaalse ekskretsiooni tõttu suurened tsüklofosfamiidi ja selle metaboliitide plasmakontsentratsioon. See võib põhjustada toksiliste toimete tugevnemist, mistõttu tuleb seda arvestada annuse valikul neerupuudulikkusega patsientidele (vt ka lõik 4.2).

Kasutamine maksapuudulikkusega patsientidel

Tõsise maksapuudulikkuse korral võib tsüklofosfamiidi aktiveerimine maksas olla vähenenud. See võib vähendada tsüklofosfamiidi tõhusust ning seda tuleb arvestada tsüklofosfamiidi annuse valikul ja patsiendi ravivastuse tõlgendamisel valitud annusele.

Kasutamine eemaldatud neerupealistega patsientidel

Eemaldatud neerupealistega patsientidel võib olla vajalik suurendada kortikosteroidasendusravi annust, kui nad puutuvad kokku tsütostaatilise ravist, sealhulgas tsüklofosfamiidi kasutamisest tingitud toksilisusest tingitud stressiga.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kui koos tsüklofosfamiidiga või selle manustamise järel plaanitakse kasutada muid ravimeid või raviviise, mis võivad oma farmakodünaamilise või farmakokineetilise koostoime tõttu suurendada toksiliste toimete raskusastet või nende tekke tõenäosust, tuleb igal üksikul juhul kaaluda sellest oodatavat kasu ja sellega seotud võimalike riskide vahekorda. Eelpool nimetatud kombinatsioonravi saavaid patsiente tuleb toksilisuse nähtude suhtes hoolikalt jälgida, et vajaduse korral saaks kohe võtta sobivaid ravimeetmeid. Patsiente, keda ravitakse samal ajal koos tsüklofosfamiidiga tsüklofosfamiidi aktiveerimist vähendavate ainetega, tuleb jälgida võimaliku terapeutilise toime vähenemise suhtes ja vajaduse korral kohandada tsüklofosfamiidi annust.

Koostoimed, mis mõjutavad tsüklofosfamiidi ja selle metaboliitide farmakokineetikat

- Tsüklofosfamiidi aktiveerimise vähenemine maksas võib vähendada tsüklofosfamiidravi tõhusust. Ained, mis pidurdavad tsüklofosfamiidi aktiveerimist on:
 - aprepitant;
 - bupropioon;
 - busulfaan: patsientidel, kellele on manustatud vähem kui 24 tundi pärast busulfaani suurte annuste manustamist suures annuses tsüklofosfamiidi, on täheldatud tsüklofosfamiidi kliirensi vähenemist ja poolväärtusaja pikenemist;
 - tsiprofloksatsiin: tsiprofloksatsiini manustamisel enne ravi tsüklofosfamiidiga (antud raviskeemi kasutatakse enne luuüdi siirdamist) on täheldatud patsiendi põhihaiguse retsidiveerumist;
 - klooramfenikool;
 - flukonasool;
 - itrakonasool;
 - prasugreel;
 - sulfoonamiidid;
 - tiotepa: suureannuseliste keemiaraviskeemide kasutamisel on täheldatud tsüklofosfamiidi bioaktivsiooni olulist pärssimist, kui tiotepat manustati üks tund enne tsüklofosfamiidi.
- Tsüklofosfamiidi tsütotoksiliste metaboliitide sisaldus võib suurenedä järgmiste ravimite samaaegse kasutamise korral:
 - allopurinool;
 - kloraalhüdraat;
 - tsimetidiin;
 - disulfiraam;
 - glütseraldehyüd;
 - inimese maksa mikrosomaalsete ensüümide (näiteks tsütokroom P450 ensüümid) indutseerijad: ravimite ja ainete varasema või samaaegse kasutamise korral, mis teadaolevalt indutseerivad maksa mikrosomaalseid ensüüme (näiteks rifampiin, fenobarbitaal, karbamasepiin, fenütoiin, naistepuna ja kortikosteroidid) tuleb arvestada hepaatiliste ja ekstrahepaatiliste mikrosomaalsete ensüümide induktsiooni võimalusega;

- proteaasi inhibiitorid: proteaasi inhibiitorite samaaegne kasutamine koos tsüklofosfamiidiga võib suurendada tsütotoksiliste metaboliitide sisaldust. Proteaasi inhibiitorit sisaldanud raviskeemi kasutamisel lisaks tsüklofosfamiidist, doksorubitsiinist ja etoposiidist koosnevale raviskeemile (CDE) täheldati infektsioonide ning neutropeenia suuremat esinemissagedust kui mittenukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori (NNRTI) kasutamisel põhineva raviskeemi korral.
- Ondansetroon
Ondansetrooni ja tsüklofosfamiidi suurte annuste vahel on täheldatud farmakokineetilist koostoimet, mille väljenduseks on tsüklofosfamiidi aja-kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) vähenemine.

Farmakodünaamilised koostoimed ja teadmata mehhanismiga koostoimed, mis võivad mõjutada tsüklofosfamiidi kasutamist

Tsüklofosfamiidi samaaegne või järjestikune kasutamine teiste sarnase toksilisuse profiiliga ainetega võib esile kutsuda kombineeritud (suuremad) toksilised toimed.

- Hematoloogiline toksilisus ja/või immunosupressioon võivad suureneada tsüklofosfamiidi kasutamisel koos järgmiste ravimitega:
 - AKE inhibiitorid: AKE inhibiitorid võivad põhjustada leukopeeniat;
 - natalisumab;
 - paklitakseel: tsüklofosfamiidi manustamisel pärast paklitakseeli infusiooni on täheldatud hematoloogilise toksilisuse suurenemist;
 - tiasiiddiureetikumid;
 - zidovudiin.
- Kardiotoksilisus võib suureneada tsüklofosfamiidi kasutamisel koos:
 - antratsükliinidega;
 - tsütarabiiniga;
 - pentostatiiniga;
 - südamepiirkonna kiiritusraviga;
 - trastusumabiga.
- Suurenenud pulmonaalne toksilisus võib tuleneda tsüklofosfamiidi kombineeritud toimest järgmiste ainetega:
 - amiodaroon;
 - G-CSF (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor) ja GM-CSF (granulotsüütide ja makrofaagide kolooniat stimuleeriv faktor): patsientidel, kes on saanud tsüklofosfamiidi hõlmanud tsütotoksilist keemiaravi koos G-CSF-i või GM-CSF-iga, on leitud suurem pulmonaalse toksilisuse risk.
- Suurenenud nefrotoksilisus võib tuleneda tsüklofosfamiidi samaaegsest kasutamisest koos:
 - amfoteritsiin B-ga;
 - indometatsiiniga: tsüklofosfamiidi ja indometatsiini samaaegsel kasutamisel on teatatud ägedast veintoksikatsioonist.
- Muude toksiliste toimete tugevnemine:
 - asatiopriin: suurenenud risk hepatotoksilisuse tekkeks (maksanekroos);
 - busulfaan: veno-oklusiivse maksahaiguse ja mukosiidi esinemissageduse suurenemine;
 - proteaasi inhibiitorid: mukosiidi esinemissageduse suurenemine.

Teised koostoimed

- Alkohol
Pahaloomuliste kasvajatega katseloomadel täheldati tsüklofosfamiidi väikeste suukaudsete annuste manustamisel koos etanooliga kasvavastase toime vähenemist.

Mõnedel patsientidel võib alkohol suurendada tsüklofosfamiidi esilekutsutud oksendamist ja iiveldust.

- **Etanertsept**

Wegeneri granulomatoosiga patsientidel täheldati etanertsepti lisamisel standardsele tsüklofosfamiidi sisaldavale raviskeemile tihkete mitte-nahatumorite esinemissageduse suurenemist.

- **Metronidasool**

Tsüklofosfamiidi ja metronidasooli korraga kasutanud patsiendil on teatatud ägedast entsefalopaatiast. Selle koostoime põhjuslik seos ei ole selge.

Katseloomadel läbi viidud uuringus täheldati metronidasooli ja tsüklofosfamiidi samaaegsel manustamisel tsüklofosfamiidi toksilisuse suurenemist.

- **Tamoksifeen**

Tamoksifeeni ja keemiaravi samaaegsel kasutamisel suureneb trombembooliliste tüsistuste risk.

Koostoimed, mis mõjutavad teiste ravimite farmakokineetikat ja/või toimet

- **Bupropioon**

Tsüklofosfamiidi metabolism CYP2B6 vahendusel võib pärssida bupropiooni metaboliseerumist.

- **Kumariinid**

Varfariini ja tsüklofosfamiidi saanud patsientidel on teatatud nii varfariini toime tugevnemisest kui ka vähenemisest.

- **Tsüklosporiin**

Tsüklosporiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsiooni saanud patsientidel on täheldatud seerumi tsüklosporiini väiksemaid kontsentratsioone kui ainult tsüklosporiini saanud patsientidel. Antud koostoime tõttu võib suurenedagi siirik-peremehe-vastu reaktsiooni esinemissagedus.

- **Depolariseeriva toimega lihasrelaksandid**

Ravi tsüklofosfamiidiga kutsus esile ensüüm koliini esteraasi aktiivsuse väljendunud ja pikaajalise inhibeerimise. Depolariseeriva toimega lihasrelaksantide (näiteks suksinüülkoliini) samaaegsel kasutamisel võib tekkida pikka aega kestev apnoe. Anestesioloogi tuleb hoiatada, kui patsient on 10 päeva vältel enne üldanesteesiat saanud ravi tsüklofosfamiidiga.

- **Digoksiin, β -atsetüüldigoksiin**

On leitud, et tsütotoksiline ravi vähendab digoksiini ja β -atsetüüldigoksiini tablettide imendumist seedetraktist.

- **Vaktsiinid**

Tsüklosporiini immunosupressiivse toime tõttu võib väheneda organismi reageerimine vaktsineerimisele. Elusvaktsiinide kasutamisel võib tekkida vaktsiini põhjustatud infektsioon.

- **Verapamiil**

Tsütotoksilise ravi korral on täheldatud suukaudselt manustatud verapamiili imendumise vähenemist.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Tsüklofosfamiid läbib platsentaarbarjääri. Ravil tsüklofosfamiidiga on genotoksiline toime ja tsüklofosfamiidi manustamine rasedale naisele võib esile kutsuda lootekahjustuse.

- Lastel, kes on sündinud raseduse esimesel trimestril tsüklofosfamiidiga ravitud emadel, on täheldatud vääringuid. Samas on teateid ka täiesti normaalsetest lastest emadel, kes raseduse esimesel trimestril on saanud tsüklofosfamiidravi.

- Üsasisene kokkupuude tsüklofosfamiidiga võib esile kutsuda raseduse katkemise, üsasisese kasvu pidurdumise ning ägeda fetotoksilise toime vastündinul, mille väljenduseks võivad olla leukopeenia, aneemia, pantsütopeenia, tõsine luuüdi hüpoplaasia ja gastroenteriit.
- Loomkatsete andmed näitavad, et raseduse katkemise ja loote väärarengute suurenenud risk pärast ravi lõpetamist tsüklofosfamiidiga püsib nii kaua, kui eksisteerivad veel ootsüüdid/folliikulid, mis olid oma küpsemise faasides eksponeeritud tsüklofosfamiidi toimele (vt lõik 4.4 Genotoksilisus).
- Kui tsüklofosfamiidi kasutatakse raseduse ajal või kui naine rasestub ravi ajal või pärast ravi lõpetamist, siis tuleb arvestada võimaliku lootekahjustuse esinemisvõimalusega (vt lõik 4.4 Genotoksilisus).
- Tsüklofosfamiid eritub rinnapiima. Lastel, keda on rinnaga toitnud tsüklofosfamiidravi saav ema, on täheldatud neutropeeniat, trombotsütopeeniat, hemoglobiinisalduse vähenemist ja kõhulahtisust. Ravi ajal tsüklofosfamiidiga ei tohi last imetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tsüklofosfamiidravi saavatel patsientidel võivad tekkida kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada nende autojuhtimise või masinatega töötamise võimet (näiteks uimasus, ähmane nägemine, nägemise halvenemine). Otsus, kas patsient võib autot juhtida või masinatega töötada, tuleb langetada igal üksikul juhul eraldi.

4.8 Kõrvaltoimed

4.8.1 Kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimed

Käesolevas dokumendis ära toodud tsüklofosfamiidi kõrvaltoimed põhinevad turuletuleku järgsetel andmetel (vt allpool).

4.8.2 Turuletuleku järel täheldatud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedus on esitatud järgmiste esinemissageduse kriteeriumite järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100 \dots < 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000 \dots < 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000 \dots < 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (turuletuleku järel täheldatud kõrvaltoimed).

Kõrvaltoimed		
Organsüsteemi klass	MedDRA eelistatav termin	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioonid Pneumoonia Sepsis Septiline šokk	Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Väga harv
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Äge müeloidleukeemia, äge promüelotsüütleukeemia Müelodüsplastiline sündroom Sekundaarsed kasvaja Kusepõievähk Kusitivähk Tuumori lüüsumise sündroom Olemasoleva kasvaja progresseerumine Non-Hodgkini lümfoom Sarkoom Neerurakuline vähk	Harv Harv Harv Harv Harv Harv Väga harv Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata

	Neeruvaagnavähk Kilpnäärmevähk Kartsinogeenne toime järglastele	Teadmata Teadmata Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired	Müelosupressioon Leukopeenia Neutropeenia Febriilne neutropeenia Trombotsütopeenia Aneemia Dissemineerunud intravaskulaarne koagulatsioon Hemolüütilis-ureemiline sündroom Pantsütopeenia Agranulotsütoos Granulotsütopeenia Lümfopeenia Hemoglobiinisisalduse vähenemine	Väga sage Väga sage Väga sage Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Väga harv Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata
Immuunsüsteemi häired	Immunosupressioon Anafülaktiline/anafülaktoidne reaktsioon Ülitundlikkusreaktsioon Anafülaktiline šokk	Väga sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Väga harv
Endokriinsüsteemi häired	Ovulatsioonihäired Naissuguhormoonide sisalduse vähenemine veres Pöördumatud ovulatsioonihäired Antidiureetilise hormooni ebakohase sekretsiooni sündroom (SIADH) Veintoksikatsioon	Aeg-ajalt Aeg-ajalt Harv Väga harv Teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired	Anoreksia Hüponatreemia Vedelikupeetus Dehüdratsioon Vere glükoosisisalduse suurenemine Vere glükoosisisalduse vähenemine	Harv Väga harv Väga harv Aeg-ajalt Teadmata Teadmata
Psühhiaatrilised häired	Segasusseisund	Väga harv
Närvisüsteemi häired	Perifeerne neuropaatia Polüneuropaatia Neuralgia Krambid Düsgeusia Hüpogeusia Uimasus Hepaatiline entsefalopaatia Paresteesia Mööduv tagumine leukoentsefalopaatiline sündroom Müelopaatia Düsesteesia Hüpesteesia Treemor Parosmia Entsefalopaatia	Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt Harv Väga harv Väga harv Väga harv Väga harv Väga harv Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata
Silma kahjustused	Ähmane nägemine	Harv

	Ninakinnisus Ebamugavustunne ninas Suuõõne ja neelu valulikkus Rinorröa Aevastamine	Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata
Seedetrakti häired	Hemorraagiline enterokoliit Äge pankreatiit Astsiit Limaskesta haavandid Stomatiit Kõhulahtisus Oksendamine Kõhukinnisus Iiveldus Seedetrakti verejooks Koliit Enteriit Umbsoole põletik Kõhuvalu Kõhuvaevused Kõrvasüljenäärme põletik	Väga harv Väga harv Väga harv Väga harv Väga harv Väga harv Väga harv Väga harv Väga harv Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata
Maksa ja sapiteede häired	Maksafunktsiooni häired Hepatiit Veno-oklusiivne maksahaigus Viirushepatiidi aktiveerumine Hepatomegalia Ikterus Kolestaatiline hepatiit Tsütolüütiline hepatiit Kolestaas Hepatotoksilisus koos maksapuudulikkusega Vere bilirubiinisisalduse suurenemine Ebanormaalne maksafunktsioon* Maksaensüümide (aspartaadi aminotransferaas,alaniini aminotransferaas, vere aluseline fosfataas, gamma-glutamüültransferaas) sisalduse suurenemine	Harv Harv Väga harv Väga harv Väga harv Väga harv Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Juuste väljalangemine Kiilaspäisus Lööve Dermatiit Stevensi-Johnsoni sündroom Toksiiline epidermise nekrolüüs Rasked nahareaktsioonid Peopesade, sõrmeküünte ja jalataldade värvuse muutus Punetus kiirituspiirkonnas Toksiiline nahalööve Pruritus (sealhulgas põletikuline sügelemine) Multiformne erüteem Palmaarse-plantaarse erütrodüsesteesia	Väga sage Aeg-ajalt Harv Harv Väga harv Väga harv Väga harv Väga harv Väga harv Väga harv Väga harv Teadmata Teadmata Teadmata

	Kurnatus Halb enesetunne Limaskesta põletik Valu rindkeres Peavalu Valu Hulgiorganpuudulikkus Süste/infusioonikoha reaktsioonid (tromboos, nekroos, flebiit, põletik, valu, turse, punetus) Palavik Turse Gripitaoline haigus	Sage Sage Sage Harv Väga harv Väga harv Väga harv Väga harv Teadmata Teadmata Teadmata
Uuringud	Vere laktaatdehüdrogenaasi sisalduse suurenemine C-reaktiivse valu sisalduse suurenemine EKG muutused Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) vähenemine Kehakaalu tõus	Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt Väga harv

* täheldatud koos ülitundlikkusega

** sealhulgas surmaga lõppenud juhud

*** pöördumatu kahjustus

4.9 Üleannustamine

- Tsüklofosfamiidi üleannustamine võib endaga kaasa tuua selliseid tõsiseid annusest sõltuvaid toksilisuse ilminguid nagu müelosupressioon, urotrakti toksilisus, kardiotoksilisus (sealhulgas südamepuudulikkus), veno-oklusiivne maksahaigus ja stomatiit (vt lõik 4.4).
- Patsiente, kes on saanud tsüklofosfamiidi üleannuse, tuleb hoolikalt jälgida toksilisuse, eelkõige hematoloogilise toksilisuse nähtude tekkimise suhtes.
- Spetsiifilist antidooti tsüklofosfamiidile ei ole teada.
- Tsüklofosfamiid ja selle metaboliidid on dialüüsitavad. Seetõttu on tsüklofosfamiidi tahtliku või juhusliku üleannustamise või intoksikatsiooni korral näidustatud kohene dialüüsravi.
- Üleannustamise ravi on toetav ja sümptomaatiline ning hõlmab vajaduse korral kaasneva infektsiooni, müelosupressiooni või muu toksilisuse ilmingu tänapäeva nõuetele vastavat ravi.

Tsüklofosfamiidi üleannustamisest tingitud urotrakti toksilisuse ärahoidmisel või leevendamisel võib olla abi tsüstiidi profülaktikast mesnaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: oksafosforiinide grupi tsütostaatikum.

ATC kood: L01AA01

Tsüklofosfamiidil on tsütostaatiline toime paljude kasvaja tüüpide suhtes. Tsüklofosfamiidi aktiivsed metaboliidid on alküülivad ained, mis lisavad DNA-le raku jagunemise protsessi ajal alküülrühmad, takistades sel teel DNA normaalset sünteesimist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Suukaudse manustamise järel imendub tsüklofosfamiid kiiresti. Keskmise poolväärtusaeg on nii suukaudse kui ka intravenoosse manustamise korral vahemikus 4...8 tundi.

Tsüklofosfamiid on inaktiivne eelravim, selle aktiivsed alküülivad metaboliidid tekivad maksametabolismi käigus ja saavutavad maksimaalse kontsentratsiooni 4...6 tundi pärast intravenooset manustamist. Tsüklofosfamiid võib indutseerida maksaensüüme. Tsüklofosfamiid ise seondub verevalkudega vähesel määral, aga aktiivsed metaboliidid on enamikus seotud plasmavalkudega. Tsüklofosfamiid jaotub kergesti kudedesse ning läbib hematoentsefaal- ja platsentaarbarjääri ning eritub ka astsiivedelikku. Metaboliidid eritatakse organismist renaalset teel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Muid ravimi väljakirjutajale tähtsaid prekliinilisi andmeid, kui on ära toodud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte, teistes alalõikudes, ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

ENDOXAN 200 mg/500 mg/1 g süsteviaalid

Puuduvad.

ENDOXAN kaetud tabletid.

Kaltsiumkarbonaat, kaltsiummonohüdrogeenfosfaat, karmelloosnaatrium, zelatiin, glütserool, laktoos, maisitärklis, magneesiumstearaat, makrogool, Montana glükool vaha, polüsorbaat, polüvidoon, sahharoos, ränidioksiid, talk, titaandioksiid.

6.2 Sobimatus

Parenteraalset ravimvormi puudutav info:

Bensüülalkohol suurendab tsüklofosfamiidi lagunemise kiirust.

6.3 Kõlblikusaeg

ENDOXAN 200 mg/500 mg/1 g süstelahuse pulber:

Avamata viaal:

36 kuud.

Pärast intravenoosseks manustamiseks mõeldud lahuse valmistamist

Keemilisest ja füüsikalisest vaatepunktist on vesi-, naatriumkloriidi- või glükosilahus stabiilne 24 tunni vältel, kui seda hoida temperatuuril 2...8 °C.

Mikrobioloogilisest vaatepunktist tuleb toode kohe ära kasutada. Kui lahust ei kasutata kohe ära, vastutab säilitusaja ja tingimuste eest kasutaja ning see ei tohi ületada 24 tundi temperatuuril 2...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine toimus kontrollitud ja kinnitatud aseptilistes tingimustes.

ENDOXAN 50 mg, kaetud tabletid:
36 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitada temperatuuril kuni 25 °C.

ENDOXAN 200 mg/500 mg/1 g süstelahuse pulber:
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist (kas intravenoosseks või suukaudseks manustamiseks) hoida temperatuuril 2...8 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

ENDOXAN 200mg/ 500mg/ 1g viaalid:
Valmistatud puhutud värvitust klaasist (ENDOXAN 200mg ENDOXAN 500mg, 1g), klaasi tüüp III või tüüp I erinevate suurustega (15 ml, 50 ml, 75 ml).

Punnkork on valmistatud bromüül kummist, näiteks tüüp FM 157/1 hall, Helvoet Pharma.

Flipp-off korgid, mis sisaldavad alumiinium korki ja PP-diskid ei ole otseses kokkupuutes tootega.

ENDOXAN kaetud tabletid: Alumiinium foolium, 20 µm, üksikult asetatud, läikiv, kõva, sile, sobilik kuumpakendamiseks PVC ja PVDC-kaetud PVC-kattega (9 g katet ruutmeetri kohta).

PVC/PVDC pressitud leht, läbipaistev, 200 µm, PVC kaetud PVDC 40 g ruutmeetri kohta.

Pakendi suurused.

200 mg viaalid	1 ja 10
500 mg viaal	1
1 g viaal	1
kaetud tabletid 50, 200, 500, 1000	
Haigla pakendid	

Mitte kõik pakendi suurused ei pruugi olla turustatud.

6.6. Erihoiatused ravimi hävitamiseks/käsitlemiseks

Üldised juhised

Kui viaale hoida soovitatavatest temperatuuridest kõrgema temperatuuri juures, võib see põhjustada toimeaine lagunemise, mille tunnuseks on viaali sisu muutumine kollaseks sulanud massiks. Sulanud materjali sisaldavat viaali ei tohi kasutada.

Tsüklofosfamiid on tsütotoksiline. Tsüklofosfamiidi käsitsemisel ja ettevalmistamisel tuleb alati järgida kehtivaid tsütotoksiliste ainete käsitsemise juhiseid.

Rasedad või rinnaga toitvad naised ei tohi tsüklofosfamiidi käsitseda.

Tühjade tsüklofosfamiidi viaalide ja selle lahustamisel ning lahjendamisel kasutatud esemete (süstlad, nõelad) hävitamisel tuleb järgida vastavaid ettevaatusabinõusid.

Vaid tablette puudutav info:

Tablettide katmine võimaldab vältida tableti kasutaja vahetut kontakti toimeainega. Teiste isikute tahtmatu saastumise vältimiseks ei tohi tablette poolitada ega purustada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Baxter Oncology GmbH
Kantstr. 2
33790 Halle
Saksamaa
Telefon: +49 69 4001 01

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

ENDOXAN 200 mg süstelahuse pulber: 145896
ENDOXAN 500 mg süstelahuse pulber: 145996
ENDOXAN 1 g süstelahuse pulber: 146096
ENDOXAN 50 mg, kaetud tabletid: 182197

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

ENDOXAN süstelahuse pulber: 25.10.1996/31.01.2012
ENDOXAN 50 mg tablett: 12.12.1997/20.06.2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2012