

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sendoxan 200 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Sendoxan 500 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Sendoxan 1 000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Sendoxan 2 000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää syklofosamidimonohydraattia määrän, joka vastaa 200 mg, 500 mg, 1 000 mg tai 2 000 mg syklofosfamidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen jauhe ja käyttökuntoon saattamisen jälkeen kirkas liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Malignit lymfoomat kuten lymfocytaariset ja histiosytaariset lymfoomat
- Hodgkinin tauti
- Krooninen lymfaattinen leukemia, akuutti leukemia
- Myelooma, makroglobulinemia
- Palliatiivisena hoitona metastoivissa kasvaimissa erityisesti munasarjasyövässä, rintasyövässä, pienisoluisessa keuhkasyövässä, neuroblastoomassa, seminoomassa
- Immunosuppressiivisena hoitona Wegenerin granulomatoosissa, Goodpasturen oireyhtymässä ja kiertävässä antikoagulanssissa (tekijän VIII vasta-aineita). Erityistapauksissa muun muassa nivelreuman, nefroottisen oireyhtymän, LED:n, autoimmuunihemolyyttisen anemian ja idiopaattisen trombosyyttisen purppuran hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Sendoxan annetaan laskimoon injektiokuiva-aineen liuottamisen jälkeen.

Syklofosfamidia tulee antaa tämän lääkevalmisteen käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa, jolloin kliinisten, biokemiallisten ja hematologisten parametrien seuranta ennen antoa ja sen jälkeen ja annon aikana on mahdollista.

Annostus

Annostus on yksilöllinen.

Annos ja hoidon kesto ja/tai hoitovälit riippuvat käyttöaiheesta, yhdistelmäsytostaattihoitosuunnitelmasta, potilaan yleisestä terveydentilasta ja elinten toiminnasta ja laboratoriotuloksista (erityisesti verisolutuloksista).

Annosteltaessa syklofosfamidia yhdessä vastaavan toksisuuden omaavien sytotoksisten lääkkeiden kanssa annoksen pienentäminen tai hoitotaukojen pidentäminen voi olla tarpeen.

Verenmuodostusta lisäävien lääkeaineiden käyttöä (valkosolukasvutekijät ja erytropoieesia stimuloivat tekijät) voidaan harkita myelosuppressiivisten komplikaatioiden riskin vähentämiseksi ja/tai jotta tarkoitettu annos voidaan antaa.

Annon aikana tai välittömästi sen jälkeen tulee nauttia tai antaa laskimoon riittävä määrä nesteitä diureesin aikaansaamiseksi virtsateihin kohdistuvan toksisuuden riskin vähentämiseksi. Siksi syklofosfamidi tulisi antaa aamulla, katso kohta 4.4.

Syklofosfamidi metaboloituu maksassa aktiiviseksi aineeksi.

Alla mainittuja annostuksia käytetään useimmissa käyttöaiheissa.

Hoitoa on jatkettava joko remission asti tai kunnes selvä parannus on todettavissa. Hoito on keskeytettävä, jos veren valkosolujen määrä laskee (leukopenia) alle hyväksyttävän tason.

| | |
|------------------|--|
| Tavanomainen: | 80–300 mg/m ² /vrk annettuna kerta-annoksena laskimoon. |
| | 300–600 mg/m ² viikossa annettuna kerta-annoksena laskimoon. |
| Suuriannoksinen: | 600–1500 mg/m ² annettuna kerta-annoksena laskimoon tai lyhyenä infuusiona 10–20 päivän välein. |

Pediatriset potilaat

Lapsille on annosteltu syklofosfamidia. Lapsille ominaisia haittavaikutuksia ei ole raportoitu. Suositellut painonmukaiset annostukset (mg/kg) soveltuvat myös lapsille.

Immunosuppressiivinen hoito

Aikuiset: Yleisesti käytetty annostus on 100–200 mg/vrk.

Lapset: Noin 3 mg/kg.

Antotapa

Syklofosfamidi on inaktiivinen, kunnes entsyymit aktivoivat sen maksassa. Kuten myös muiden sytotoksisten aineiden kohdalla, suositellaan, että koulutettu henkilö luottaa valmisteen tähän tarkoitettuun tilaan.

Parenteraalinen käyttö

Parenteraaliset lääkevalmisteet tulisi tarkastaa visuaalisesti partikkelien ja värjäytymisten varalta ennen annostelua aina kun liuos ja pakkaus sen mahdollistavat.

Valmiste annetaan laskimoon, mielellään infuusiona.

Antonopeudesta riippuvien haittavaikutusten (esimerkiksi kasvojen turvotus, päänsärky, nenän verentungos, päänahan polte) vähentämiseksi syklofosfamidi tulisi injektoida tai infusoida hyvin hitaasti.

Infuusion keston tulisi olla sopiva myös laimentamiseen käytetylle infuusionesteelle ja sen määrälle.

Mikäli syklofosfamidi annetaan injektiona, injektiokuiva-aine tulisi luottaa fysiologiseen natriumkloridiliuokseen (0,9 w/v % natriumkloridiliuos). Veteen liuotettu syklofosfamidi on hypotonista eikä sitä saa antaa injektiona.

Infuusiota varten syklofosfamidi saatetaan käyttökuntoon lisäämällä steriiliä vettä ja laimentamalla edelleen suositeltuun infuusionesteeseen.

Laimentamisen seurauksena saadaan kirkas liuos, jonka pH on välillä 4–6.

Ennen parenteraalista antoa injektiokuiva-aineen tulee olla täysin liuennut.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikea maksan vajaatoiminta voi vähentää syklofosfamidin aktivoitumista. Tämä voi muuttaa syklofosfamidihoidon tehoa ja asia tulee ottaa huomioon valittaessa annosta ja tulkittaessa valitusta annoksesta saatua vastetta.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Potilailla, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa, ja erityisesti vaikeaa vajaatoimintaa, vähentynyt munuaisten toiminta voi johtaa syklofosfamidin ja sen metaboliittien pitoisuuden suurenemiseen plasmassa. Tämä voi johtaa lisääntyneeseen toksisuuden riskiin ja asia tulee ottaa huomioon valittaessa annostusta.

Syklofosfamidi ja sen metaboliitit ovat dialysoitavissa, vaikka puhdistumassa voi olla eroja käytetystä dialyysihoidosta riippuen. Dialyysia tarvitsevien potilaiden kohdalla tasaisen aikavälin käyttöä syklofosfamidin annostelun ja dialyysin välillä tulisi harkita, katso kohta 4.4.

Vanhukset

Vanhuksilla toksisuutta on seurattava ja annosta muutettava tarvittaessa, jos maksan, munuaisten, sydämen tai muiden elinryhmien toiminta heikkenee ja muut samanaikaiset sairaudet yleistyvät. Myös muut sairaudet ja lääkehoidot on huomioitava.

4.3 Vasta-aiheet

Sendoxania ei saa käyttää, jos potilaalla on:

- Yliherkkyys syklofosfamidille tai jollekin sen metaboliitille.
- Voimakkaasti heikentynyt luuytimen toiminta (erityisesti potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet sytostaatteja ja/tai sädehoitoa).
- Virtsarakkotulehdus (kystiitti).
- Akuutti infektio.
- Alempien virtsateiden tukos.
- Imetys on lopetettava syklofosfamidihoidon aikana, ks. kohta 4.6.
- Raskaus, ks. kohta 4.6.

Syklofosfamidia ei tulisi käyttää ei-malignien sairauksien hoidossa paitsi immunosuppressioon henkeä uhkaavissa tilanteissa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tässä ja muissa kohdissa kuvatut syklofosfamidin toksisuuden riskitekijät ja niihin liittyvät jälkitaudit voivat muodostaa vasta-aiheen, jos syklofosfamidia ei käytetä henkeä uhkaavan tilan hoitoon. Tällaisissa tilanteissa riskien ja odotettujen hyötyjen yksilöllinen arviointi on välttämätöntä.

Varovaisuutta on noudatettava ikteerisissä tiloissa, laajojen luustometastaasien yhteydessä, samanaikaisen sädehoidon, voimakkaasti alentuneen munuaisten- ja maksatoiminnan yhteydessä

sekä sydänsairauksien (anamneesissa), kakeksian ja luumyelinvaurioiden (agranulosytoosi, myelofthiisi) yhteydessä.

Verensokeritasoa on tarkkailtava säännöllisesti diabeetikoilla, jotta diabeteshoito voidaan tarkistaa ajoissa (ks. kohta 4.5 yhteisvaikutukset).

Varoitukset

Myelosuppressio, immunosuppressio, infektiot

Syklofosfamidi voi aiheuttaa myelosuppressiota ja immuunivasteen merkittävää vähenemistä.

Syklofosfamidin aiheuttama myelosuppressio voi aiheuttaa leukopeniaa, neutropeniaa, trombositopeniaa (johon liittyy lisääntynyt verenvuotojen riski) ja anemiaa.

Vaikea immuunisuppressio on johtanut vakaviin, joskus fataaleihin infektioihin. Sepsistä ja septistä sokkia on myös raportoitu. Syklofosfamidihoiton yhteydessä raportoituja infektoita ovat keuhkokuume, kuten myös muut bakteeri-, sieni-, virus-, alkueläin- ja loisperäiset infektiot.

Latentit infektiot voivat aktivoitua uudelleen. Useiden bakteeri-, sieni-, virus-, alkueläin- ja loisinfektioiden on raportoitu aktivoituneen uudelleen.

Infektiot tulee hoitaa asianmukaisesti.

Antimikrobinen profylaksia voi olla tarpeen tietyissä neutropeniatapauksissa hoitavan lääkärin harkinnan mukaan.

Neutropeenisen kuumeen esiintyessä tulee antaa antibiootteja ja/tai antimykootteja.

Syklofosfamidia tulee käyttää varoen, jos ollenkaan, potilailla, joilla on luuytimen vaikea vajaatoiminta ja potilailla, joilla on vaikea immunosuppressio.

Syklofosfamidia ei saa antaa potilaille, joiden leukosyyttiarvot ovat alle 2500 solua/mikrolitra (solua/mm³) ja/tai trombositymäärä alle 50 000 solua/mikrolitra (solua/mm³), ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Mikäli potilaalla on tai potilaalle kehittyä vaikea infektio, voi syklofosfamidihoito olla vasta-aiheinen tai se tulee keskeyttää tai syklofosfamidin annosta pienentää.

Periaatteessa verisolujen esisolujen ja trombositymien määrä voi pienentyä ja toipumiseen voi kulua pidempi aika syklofosfamidiannoksen suurentuessa.

Alhaisimmillaan valkosolu- ja verihutalemäärä on yleensä ensimmäisen tai toisen viikon aikana hoidon aloittamisesta. Luuytimen toiminta elpyy suhteellisen nopeasti ja verisolujen esisolujen määrä normalisoituu noin 20 päivässä.

Vaikeaa myelosuppressiota on odotettavissa erityisesti potilailla, jotka ovat saaneet ja/tai saavat samanaikaisesti solunsalpaaja- ja/tai sädehoitoa.

Verenkuvaa tulee seurata perusteellisesti kaikilla potilailla hoidon aikana.

- Leukosyyttimäärä tulee tarkistaa ennen jokaista antoa ja säännöllisesti hoidon aikana (5 – 7 päivän välein hoitoa aloitettaessa ja joka toinen päivä, mikäli määrä on alle 3000 solua/mikrolitra (solua/mm³)).

- Verihiutalemäärä ja hemoglobiiniarvo tulisi tarkastaa aina ennen lääkkeen antoa ja sopivin aikavälein annon jälkeen.

Virtsateihin ja munuaisiin kohdistuva toksisuus

Hemorragista kystiittiä, pyeliittiä, virtsanjohdintulehdusta ja hematuriaa on raportoitu syklofosfamidihoidon yhteydessä. Myös virtsarakon ulseraatiota/nekroosia, fibroosia/kontraktuuraa ja sekundaarista syöpää voi esiintyä.

Urotoksisuus voi johtaa hoidon keskeyttämiseen.

Kystektomia voi tulla välttämättömäksi fibroosista, verenvuodosta tai sekundaarisista maligniteeteista johtuen.

Kuolemaan johtaneita urotoksisuuteen liittyviä tapauksia on raportoitu.

Urotoksisuus voi esiintyä syklofosfamidin lyhyt- tai pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Hemorragista kystiittiä kerta-annon jälkeen on raportoitu.

Potilailla, jotka ovat saaneet tai saavat syklofosfamidin kanssa samanaikaisesti säde- tai busulfaanihoitoa, voi syklofosfamidin aiheuttaman hemorragisen kystiitin riski olla kasvanut.

Kystiitti ei ole yleensä alun perin bakteerin aiheuttama. Sekundaarisia bakteeri-infektiota voi ilmetä.

Ennen hoidon aloittamista on välttämätöntä sulkea pois tai hoitaa kaikki virtsateiden tukokset, katso kohta 4.3.

Virtsan sedimentti tulee tarkistaa säännöllisesti erytrosyyttien ja muiden uro/nefrotoksisuuteen viittaavien oireiden osalta.

Syklofosfamidia tulee käyttää varoen tai jos ollenkaan potilailla, joilla on aktiivisia virtsateiden infektiota.

Asiainmukainen mesnaohito ja/tai voimakas nesteytys diureesin aikaansaamiseksi voivat merkittävästi vähentää virtsarakkotoksisuuden esiintymistä ja vaikeutta. On tärkeää varmistaa, että potilaat tyhjentävät virtsarakkonsa säännöllisesti.

Hematuria yleensä häviää muutaman päivän kuluttua syklofosfamidihoidon lopettamisesta mutta voi myös jatkua.

Vaikean hemorragisen kystiitin esiintyessä on yleensä tarpeen keskeyttää syklofosfamidihoito.

Syklofosfamidi on yhdistetty myös nefrotoksisuuteen, myös munuaisten tubulaariseen nekroosiin.

Hyponatremiaa, joka liittyy elimistön lisääntyneeseen vesimäärään, akuuttia vesimyrkytystä ja SIADH syndroomaa (antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys) muistuttavaa syndroomaa on raportoitu liittyvän syklofosfamidihoitoon. Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.

Kardiotoksisuus, käyttö potilailla, joilla on sydänsairaus

Myokardiittia ja myoperikardiittia, joihin voi liittyä merkittävä perikardiaalinen effuusio ja sydänlihaksen tamponaatio, on raportoitu syklofosfamidihoidon yhteydessä. Ne ovat johtaneet vakavaan, joskus fataaliin sydämen vajaatoimintaan.

Histopatologinen tarkastelu on pääasiassa osoittanut hemorragista myokardiittia. Hemoperikardium on liittynyt sekundaarisesti hemorragiseen myokardiittiin ja myokardiaaliseen nekroosiin.

Akuuttia kardiotoxisuutta on raportoitu yhden alle 20 mg/kg annoksen jälkeen.

Syklofosfamidihoidon yhteydessä on raportoitu supraventrikulaarista arytmiä (kuten esim. eteisvärinä ja lepatus) kuin myös ventrikulaarista arytmiä (kuten esim. vakava QT-ajan pidentymä ventrikulaariseen takyarytmiaan liittyen). Oireiden on raportoitu joko esiintyneen joko yhdessä muiden kardiotoksisten oireiden kanssa tai ilman niitä.

Syklofosfamidin kardiotoksisuusriski voi lisääntyä esimerkiksi annettaessa suuria syklofosfamidiannoksia ikääntyneille ihmisille ja potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet sydämen alueelle kohdistuvaa sädehoitoa tai potilaille, jotka saavat samanaikaisesti muita kardiotoksisia lääkkeitä, katso kohta 4.5.

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on kardiotoxisuuden riskitekijöitä ja potilailla, joilla on olemassa oleva sydänsairaus.

Keuhkotoksisuus

Pneumoniittia ja keuhkofibroosia on raportoitu syklofosfamidihoidon aikana ja sen jälkeen. Pulmonaarista veno-okklusiivista sairautta ja muita keuhkotoksisuuden muotoja on myös raportoitu.

Hengityksen vajaatoimintaan johtavaa keuhkotoksisuutta on raportoitu.

Syklofosfamidin aiheuttamaa keuhkotoksisuutta esiintyy vähän, mutta sairastuneiden potilaiden prognoosi on heikko.

Pneumoniitin myöhäinen puhkeaminen (yli 6 kuukautta syklofosfamidihoidon aloittamisen jälkeen) vaikuttaa liittyvän erityisen korkeaan kuolleisuuteen. Pneumoniitti voi kehittyä jopa vuosia syklofosfamidihoidon lopettamisen jälkeen.

Akuuttia keuhkotoksisuutta on raportoitu yhden syklofosfamidiannoksen jälkeen.

Sekundaariset maligniteetit

Syklofosfamidihoitoon liittyy sekundaaristen kasvainten ja niiden esiasteiden esiintymisen riski myöhäisenä jälkiseurauksena.

Virtsateiden syövän, kuten myös myelodysplastisten muutosten, jotka voivat edetä osittain akuutiksi leukemiaksi, riski kasvaa. Muita syklofosfamidihoidon jälkeen raportoituja maligniteetteja ovat lymfooma, kilpirauhassyöpä ja sarkoomat.

Joissakin tapauksissa sekundaarinen maligniteetti on kehittynyt useita vuosia syklofosfamidihoidon lopettamisen jälkeen. Maligniteetteja on raportoitu myös kohdussa tapahtuvan altistumisen jälkeen.

Virtsarakon syövän riskiä voidaan merkittävästi vähentää ennaltaehkäisemällä hemorragista kystiittiä

Veno-okklusiivinen maksasairaus

Veno-okklusiivista maksasairautta (VOLD) on raportoitu syklofosfamidia saaneilla potilailla.

Sytoreduktiivinen hoito, joka käsittää syklofosfamidin, koko kehon sädehoidon, busulfaanin tai muun identifoidun riskitekijän, luuytimensiirron valmistelun yhteydessä on merkittävä riskitekijä veno-okklusiivisen maksasairauden kehittymiselle (ks. kohta 4.5). Sytoreduktiivisen hoidon jälkeen kliininen syndrooma kehittyy tyypillisesti 1 – 2 viikkoa luuytimen siirron jälkeen. Syndroomalle on ominaista äkillinen painon nousu, kivulias maksan suureneminen, askites ja hyperbilirubinemia/keltatauti.

Kuitenkin veno-okklusiivista maksasairautta on raportoitu kehittyneen asteittain myös potilaissa, jotka saavat pitkäaikaista ja matala-annoksista syklofosfamidihoitoa immunosuppressioon.

Veno-okklusiivisen maksasairauden komplikaationa voi kehittyä hepatoreaalinen syndrooma ja monielin vajaatoiminta. Syklofosfamidihoitoon liittyvän veno-okklusiivisen maksasairauden on raportoitu johtaneen kuolemaan.

Riskitekijöitä, jotka yhdessä suuriannoksisen sytoreduktiivisen hoidon kanssa saattavat potilaan alttiiksi veno-okklusiivisen maksasairauden kehittymiselle, ovat

- Maksan toiminnan olemassa olevat häiriöt
- Vatsan alueelle aiemmin annettu sädehoito ja
- Alentunut toimintakyky

Anafylaktiset reaktiot, ristikkäisherkeyys muiden alkyloivien aineiden kanssa

Anafylaktisia reaktioita, myös kuolemaan johtaneita, on raportoitu liittyneen syklofosfamidihoitoon.

Mahdollista ristikkäisherkeyttä muiden alkyloivien aineiden kanssa on raportoitu.

Häiriöt haavojen paranemisessa

Syklofosfamidi voi häiritä normaalia haavan parantumista.

Varotoimet

Pahoinvointi ja oksentelu

Syklofosfamidi voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua.

Nykyisten ohjeiden noudattamista antiemeettien käytöstä pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja lieventämiseen tulisi harkita.

Alkoholi voi lisätä syklofosfamidista johtuvaa oksentelua ja pahoinvointia.

Stomatiitti

Syklofosfamidi voi aiheuttaa stomatiittia (oraalinen mukosiitti).

Nykyisten ohjeiden noudattamista stomatiitin ehkäisyyn ja lievittämiseen tulisi harkita.

Paravenoosi annostelu

Syklofosfamidin sytostaattinen vaikutus ilmenee pääosin maksassa tapahtuvan aktivoitumisen jälkeen. Vahingossa tapahtuneen paravenoosin annostelun yhteydessä on siten ainoastaan kohtalaisen pieni kudოსvaurion riski.

Infusoidessa vahingossa laskimon viereen tulisi infuusio keskeyttää välittömästi ja ekstravaskulaarinen syklofosfamidiliuos tulisi aspiroida paikalla olevalla kanyylillä. Myös muita sopivien menetelmien käyttämistä tulee harkita.

Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Munuaisten vajaatoimintaa, erityisesti vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, heikentynyt munuaisten kautta tapahtuva erityis voi johtaa syklofosfamidin ja sen metaboliittien kohonneisiin pitoisuuksiin plasmassa. Tämä voi johtaa lisääntyneeseen toksisuuteen ja asia tulee ottaa huomioon määritettäessä annosta tällaisille potilaille, katso myös kohta 4.2.

Käyttö maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Vaikea maksan vajaatoiminta voi liittyä syklofosfamidin vähentyneeseen aktivaatioon. Tämä voi muuttaa syklofosfamidihoidon tehoa ja asia tulee ottaa huomioon valittaessa annosta ja tulkittaessa valitusta annoksesta saatua vastetta.

Käyttö potilailla, joilta on poistettu lisämunuainen

Potilaat, joilla on lisämunuaisen vajaatoiminta, voivat tarvita lisäystä kortikoidisubstituiioon altistuessaan sytostaattien, myös syklofosfamidin, toksisuuden aiheuttamalle rasitukselle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Toksisten vaikutusten todennäköisyyttä tai vaikeutta muuttavien (farmakodynaamiset tai farmakokineettiset yhteisvaikutukset) aineiden suunniteltu samanaikainen tai peräkkäinen annostelu vaatii yksilöllistä hyötyjen ja haittojen arviointia. Tällaisia yhdistelmiä saavia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti toksisuuden merkkien esiintymisen varalta, jotta tilanteeseen osataan reagoida ajoissa. Potilaita, jotka saavat syklofosfamidia ja sen aktivaatiota vähentäviä aineita, tulee tarkkailla mahdollisen terapeuttisen vasteen heikentymisen ja annosmuutosten varalta.

Syklofosfamidin ja sen metaboliittien farmakokinetiikkaan vaikuttavat yhteisvaikutukset

Syklofosfamidin heikentynyt aktiivisuus voi muuttaa syklofosfamidihoidon tehoa. Lääkeaineita, jotka viivästävät syklofosfamidin aktivaatiota ovat aprepitantti, bupropioni, busulfaani, siprofloksasiini, kloramfenikoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, prasugreeli, sulfonamidit, tiotepa.

Potilailla, jotka saavat suuria annoksia syklofosfamidia alle vuorokauden kuluessa suuresta busulfaaniannoksesta, voi syklofosfamidin puhdistuma vähentyä sekä puoliintumisaika pidentyä. Kun siprofloksasiinia on annettu ennen syklofosfamidia (luuytimen siirtoa edeltävästi käytettynä), siprofloksasiinin on raportoitu johtaneen piilevän taudin uusiutumiseen. Syklofosfamidin bioaktivaatioon voimakasta inhibitiota on raportoitu suuriannoksisten solunsalpaajahoidojen yhteydessä, kun tiotepaa annosteltiin 1 tunti ennen syklofosfamidia.

Sytotoksisten metaboliittien pitoisuuden suurentumista voi tapahtua seuraavien lääkeaineiden kanssa: allopurinoli, kloraalihydraatti, simetidiini, disulfiraami, glyseraldehydi.

Maksaentsyymien ja ekstrahepaattisten mikrosomaalisten entsyymien (esimerkiksi sytokromi P450 entsyymit) indusoijat

Mahdollinen maksaentsyymien ja ekstrahepaattisten mikrosomaalisten entsyymien induktio tulee ottaa huomioon annosteltaessa aiemmin tai samanaikaisesti aineita, joiden tiedetään indusoivan sellaisten entsyymien aktiivisuutta. Tällaisia aineita ovat esimerkiksi rifampisiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini, bentsodiatsepiinit, mäkikuisma ja kortikosteroidit.

Proteaasi-inhibiittorit

Proteaasi-inhibiittorien samanaikainen käyttö voi suurentaa sytotoksisten metaboliittien pitoisuutta. Proteaasi-inhibiittoripohjaisten hoito-ohjelmien on huomattu liittyneen

lisääntyneeseen infektioiden ja neutropenian esiintymiseen potilailla, jotka saavat syklofosfamidia, doksorubisiinia ja etoposidia (CDE) verrattuna potilaisiin, joiden hoito-ohjelma pohjautuu NNRTI-lääkkeisiin.

Ondansetroni

On raportoitu, että korkea-annoksen syklofosfamidihoidon yhdistäminen ondansetronihoitoon johtaa farmakokineettiseen interaktioon, jonka seurauksena syklofosfamidin AUC-arvon laskee.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset ja tuntemattoman mekanismin aiheuttamat yhteisvaikutukset, jotka vaikuttavat syklofosfamidin käyttöön

Syklofosfamidin ja muiden vastaavan toksisuuden omaavien aineiden yhtäaikainen tai peräkkäinen käyttö voi aiheuttaa yhteisiä (lisääntyneitä) toksisia vaikutuksia.

Lisääntynyt hematotoksisuus ja/tai immunosuppressio voi johtua yhteisvaikutuksista syklofosfamidin ja esimerkiksi seuraavien lääkeaineiden kanssa: ACE-inhibiittorit (voivat aiheuttaa leukopeniaa), natalitsumabi, paklitakseli (lisääntynyttä hematotoksisuutta on raportoitu, kun syklofosfamidia annosteltiin paklitakseli-infuusion jälkeen), tiatsididiureetit, tsidovudini.

Lisääntynyt kardiotoksisuus voi johtua yhteisvaikutuksesta syklofosfamidin ja esimerkiksi seuraavien lääkeaineiden kanssa: antrasykliini, sytarabiini, pentostatiini, sydämen alueen sädehoito, trastutsumabi

Lisääntynyt keuhkotoksisuus voi johtua yhteisvaikutuksesta syklofosfamidin ja esimerkiksi amiodaronin ja G-CSF, GM-CSF:n kanssa. G-CSF, GM-CSF (granulosyyttejä stimuloiva kasvutekijä, granulosyyttejä ja makrofageja stimuloiva kasvutekijä): Raportit viittaavat lisääntyneeseen keuhkotoksisuusriskiin potilailla, jotka saavat sytotoksista solunsalpaajahoitoa joka sisältää syklofosfamidia ja G-CSF tai GM-CSF solunsalpaajahoitoa.

Lisääntynyt nefrotoksisuus voi johtua yhteisvaikutuksesta syklofosfamidin ja esimerkiksi amfoterisiini B:n ja indometasiinin kanssa. Akuutti vesimyrkytystapaus on raportoitu indometasiinin samanaikaisen käytön yhteydessä.

Muu lisääntynyt toksisuus

Atsatiopriini

Hepatotoksisuuden lisääntynyt riski (maksanekroosi).

Busulfaani

Veno-okklusiivisen maksasairauden ja mukosiitin ilmenemisen kasvua on raportoitu.

Proteaasi-inhibiittorit

Mukosiitin ilmenemisen kasvu.

Muut yhteisvaikutukset

Alkoholi

Kokeissa havaittiin syklofosfamidin kasvaimia estävän vaikutuksen heikentyneen, kun eläimille annettiin yhtä aikaa etanolia ja oraalisesti matala-annoksista syklofosfamidihoidoa. Joillakin potilailla alkoholi voi lisätä syklofosfamidin aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua.

Etanersepti

Wegenerin granulomatoosia sairastavilla potilailla standardi etanerseptihoidon yhdistäminen syklofosfamidihoidon aiheutti useammin ihoon liittymättömän kiinteän maligniteetin.

Metronidatsoli

Akuuttia enkefalopatiaa on raportoitu potilailla, joka on saanut syklofosfamidia ja metronidatsolia. Syy-yhteys on epäselvä. Eläinkokeessa syklofosfamidin ja metronidatsolin yhdistelmä liitettiin lisääntyneeseen syklofosfamidin toksisuuteen.

Tamoksifeeni

Samanaikainen tamoksifeeni- ja solunsalpaajahoito voi lisätä tromboembolisten komplikaatioiden riskiä.

Muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan ja/tai toimintaan vaikuttavat yhteisvaikutukset

Bupropioni

Syklofosfamidin metabolia CYP2B6-entsyymien kautta voi inhiboida bupropionin metaboliaa.

Kumariinit

Sekä lisääntynyttä että heikentynyttä varfariinin tehoa on raportoitu potilailla, jotka saavat varfariinia ja syklofosfamidia.

Siklosporiini

Matalampia siklosporiinipitoisuuksia on havaittu potilailla, jotka saavat sekä siklosporiinia ja syklofosfamidia, kuin potilailla, jotka saavat vain siklosporiinia. Tämä yhteisvaikutus voi johtaa GVHD-tapausten (graft-versus-host disease) määrän kasvuun.

Depolarisoivat lihasrelaksantit

Syklofosfamidi aiheuttaa tuntevan ja keskeytymättömän koliiniesteraasiaktiivisuuden inhibition. Pidentynyttä apneaa voi esiintyä samanaikaisen depolarisoivien lihasrelaksanttien (esimerkiksi suksinylikoliini) käytön yhteydessä. Jos potilas on saanut syklofosfamidia 10 päivää ennen yleisanestesiaa, anestesiologille tulee ilmoittaa asiasta.

Digoksiini, β -asetyylidigoksiini

Sytotoksisen hoidon on raportoitu heikentävän digoksiini- ja β -asetyylidigoksiinitablettien imeytymistä suolistossa.

Rokotteet

Syklofosfamidin immunosuppressiivisten vaikutusten voidaan odottaa heikentävän rokotteiden vaikutusta. Elävän rokotteen antamiseen voi liittyä rokotteesta johtuva infektoriski.

Verapamiili

Sytotoksisen hoidon on raportoitu heikentävän oraalisesti annostellun verapamiilin imeytymistä suolistosta.

Sulfonureat

Samanaikainen hoito voi kasvattaa verensokeria alentavaa vaikutusta.

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Työille, jotka saavat syklofosfamidia esipuberteetti-iässä, kehittyvät sekundaariset seksuaaliset ominaisuudet yleensä normaalisti ja heillä on säännölliset kuukautiset.

Tytöt, joiden munasarjojen toiminta on säilynyt syklofosfamidihoidon lopettamisen jälkeen, ovat suuremmissa riskissä saada enneaikaisen menopaussin (kuukautisten lakkaaminen ennen 40 ikävuotta).

Raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Sekä naisten että miesten tulisi odottaa syklofosfamidihoidon lopettamisen jälkeen 6-12 kuukautta ennen raskauden yrittämistä.

Seksuaalisesti aktiivisten naisten ja miesten tulisi käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä em. ajanjaksoina.

Raskaus

Syklofosfamidin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana. Syklofosfamidi läpäisee istukan.

- Epämuodostumia on raportoitu lapsilla, joiden äidit ovat saaneet syklofosfamidia raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Kuitenkin on myös raportteja lapsista, joilla ei ole epämuodostumia ja joiden äidit ovat altistuneet ensimmäisen kolmanneksen aikana.
- Syklofosfamidille altistuminen kohdussa voi aiheuttaa keskenmenon, sikiön kasvun hidastumista ja sikiötoksisia vaikutuksia ilmeten vastasyntyneessä leukopeniana, anemiana, pansytopeniana, vakavana luuytimen vajaakehityksenä ja gastroenteriittinä.
- Tulokset eläinkokeista viittaavat, että lisääntynyt riski raskauden epäonnistumiseen ja epämuodostumiin säilyy syklofosfamidihoidon lopettamisen jälkeen niin pitkään kuin oosyytit/follikkelit, jotka altistuivat syklofosfamidille missä tahansa kypsymisen vaiheessa, ovat olemassa.
- Jos syklofosfamidia käytetään raskauden aikana, tai jos potilas tulee raskaaksi käyttäessään syklofosfamidia tai syklofosfamidin käyttämisen lopettamisen jälkeen, potilaalle on kerrottava mahdollisista riskeistä sikiölle.

Imetys

Syklofosfamidi siirtyy rintamaitoon. Syklofosfamidihoidon aikana ei tule imettää.

Vaikutukset hedelmällisyyteen

Syklofosfamidin aiheuttama hedelmättömyys voi olla pysyvää joillakin potilailla. Se voi aiheuttaa hedelmättömyyttä sekä miehissä että naisissa.

Naispotilaat

Ohimenevää tai pysyvää amenorreaa, johon liittyy vähentynyt estrogeenieritys ja lisääntynyt gonadotropiinieritys, kehittyi merkittäväällä osalla syklofosfamidia saavista naisista.

Erityisesti vanhemmilla naisilla amenorrea voi olla pysyvää.

Myös oligomenorreaa on raportoitu liittyvän syklofosfamidihoitoon.

Miespotilaat

Seksuaalinen kyvykkyys ja libido säilyvät usein vahingoittumattomina näillä potilailla.

Prepuberteetti-ikäiset pojat, jotka saavat syklofosfamidia voivat kehittyä normaalisti sekundaaristen seksuaalisten ominaisuuksien osalta, mutta voivat kärsiä oligospermiasta tai atsoospermiasta.

Jonkinasteista testikulaarista atrofiaa voi ilmetä.

Syklofosfamidin aiheuttama atsoospermiä on palautuvaa joillakin potilailla, vaikka palautuminen voi kestää vuosia hoidon lopettamisen jälkeen.

Tilapäisesti syklofosfamidin takia hedelmättömiksi todetut miehet ovat tulleet isäksi myöhemmin.

Miehiä, joita hoidetaan syklofosfamidilla, tulisi informoida sperman tallentamisen mahdollisuudesta ennen hoidon alkua.

Genotoksisuus

Syklofosfamidi on genotoksinen ja mutageeninen sekä somaattisille että miesten ja naisten itusoluille. Tämän vuoksi naisten ei tulisi tulla raskaaksi eikä miesten siittää lasta syklofosfamidihoidon aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaat, jotka saavat syklofosfamidia, voivat kokea haittavaikutuksia (myös huimausta, sumentunutta näköä, näön heikentymistä), jotka voivat vaikuttaa kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita. Päätös ajamisesta tai koneiden käytöstä tulee tehdä yksilöllisesti.

4.8 Haittavaikutukset

Esiintyvyys määritellään seuraavasti:

Hyvin yleinen (> 1/10)

Yleinen (> 1/100, < 1/10)

Melko harvinainen (> 1/1000, < 1/100)

Harvinainen (> 1/10 000, < 1/1000)

Hyvin harvinainen (< 1/10 000)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

| Elinjärjestelmäluokitus (SOC) | Haittavaikutus | Esiintyvyys |
|--|--|--|
| Infektiot | Infektiot Pneumonia Sepsis Septinen sokki | Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Hyvin harvinainen |
| Hyvän ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) | Akuutti leukemia Myelodysplastinen syndrooma Sekundaariset kasvaimet Virtsarakkosityöpä Virtsanjohtinsyöpä Tuumorilyysioireyhtymä Piilevän maligniteetin eteneminen Lymfooma Sarkooma Munuaissolukarsinoma Munuaisaltaan syöpä Kilpirauhassyöpä Karsinogeeninen vaikutus jälkikasvussa | Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon |
| Veri ja imukudos | Myelosuppressio Leukopenia Neutropenia Neutropeeninen kuume Trombosytopenia Anemia | Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen |

| | | |
|---------------------------------|---|---|
| | DIC Hemolyyttisüreeminen syndrooma Lymfopenia Pansytopenia Agranulosytoosi Alentunut hemoglobiini | Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon |
| Immuunijärjestelmä | Immunosuppressio Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot Yliherkkyysreaktiot Anafylaktinen shokki | Hyvin yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Hyvin harvinainen |
| Umpieritys | SIADH (antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä) Vesimyrkytys | Hyvin harvinainen Tuntematon |
| Aineenvaihdunta ja ravitseminen | Anoreksia Dehydraatio Hyponatremia Nesteenkertyminen Hyperglykemia Hypoglykemia | Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon |
| Psyykkiset häiriöt | Sekavuus | Hyvin harvinainen |
| Hermosto | Perifeerinen neuropatia Polyneuropatia Neuralgia Heitehuimaus Kouristukset Parestesia Makuhäiriö Enkefalopatia Reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopaattinen syndrooma Myelopatia Vapina Hajuharhat Tuntohäiriö | Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon |
| Silmät | Sumentunut näkö Näköhäiriöt Yliherkkyuden aiheuttama konjunktiviitti ja silmäturvotus Lisääntynyt kyynelvuoto | Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon |
| Kuulo ja tasapainoelin | Kuurous Tinnitus | Melko harvinainen Tuntematon |
| Sydän | Takykardia Kardiomyopatia *Sydämen vajaatoiminta EKG-muutokset Alentunut ejektiofraktio Supraventrikulaarinen arytmia Ventrikulaarinen arytmia Eteisvärinä Perikardiitti Sydäninfarkti Sydämenpysähdys | Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen |

| | | |
|---|--|---|
| | <p>Kammiovärinä Myokardiitti Angina pectoris Kammiotakykardia Kardiogeeninen sokki Perikardiaalinen effuusio Bradykardia Palpitaatio QT-ajan piteneminen EKG:ssa Vasemman kammion vajaatoiminta Sydänlihaksen diffuusi verenvuoto</p> | <p>Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon</p> |
| Verisuonisto | <p>Verenvuoto Hypertensio Hypotensio Keuhkoembolia Laskimotromboosi Vaskuliitti Perifeerinen iskemia Punastuminen</p> | <p>Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon</p> |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | <p>Aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) Krooninen interstitiaalinen keuhkofibroosi Toksinen pulmonaarinen edeema Pleuraeffuusio Bronkospasmit Dyspnea Hypoksia Yskä Epäspesifinen keuhkojen toimintahäiriö Pulmonaarinen hypertensio Tukkoinen nenä Aivastelu Pneumoniitti Suunielun kipu Nuha Pulmonaarinen veno-okklusiivinen sairaus Tukkeava bronkioliitti Organisoituva pneumonia Allerginen alveoliitti</p> | <p>Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon</p> |
| Ruoansulatuselimistö | <p>Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Stomatiitti Ummetus Vatsakipu Hemorraginen enterokoliitti Akuutti pankreatiitti Limakalvohaavauma Gastrointestinaalinen verenvuoto Korvasylikirauhasen tulehdus Koliitti Enteriitti Umpisuolitulehdus</p> | <p>Hyvin yleinen Hyvin yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon</p> |

| | | |
|-------------------------------|---|--|
| Maksa ja sappi | Maksan toiminnan häiriöt Hepatiitti Veno-okklusiiivinen maksasairaus Virushepatiitin aktivoituminen Maksan suureneminen Ikterus Askites Hepaattinen enkefalopatia Kolestaattinen hepatiitti Sytolyyttinen hepatiitti Kolestaasi Maksatoksisuus maksan vajaatoiminnan yhteydessä Bilirubiinin pitoisuuden suurentuminen veressä Maksaentsyymien suurentunut pitoisuus ¹ | Harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon |
| Iho ja ihonalainen kudος | Alopesia Ihottuma Dermatiitti Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Kämmenten, sormenkynsien ja jalkapohjien värjäytyminen Eryteema sädehoidetulla alueella Kutina (myös tulehdukseen liittyvä kutina) Toksinen ihottuman puhkeaminen Radiation recall dermatiitti Monimuotoinen punavihoittuma Kämmenten ja jalkaholvien erythrodysestesia Urtikaria Rakkulat Eryteema Kasvojen turvotus Hyperhidroosi | Hyvin yleinen Harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Rabdomyolyysi Lihaskrampit Ihonkovettumatauti Myalgia Artralgia | Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon |
| Munuaiset ja virtsatiet | Kystiitti Mikrohematuria Hemorraginen kystiitti Makrohematuria Virtsaputken verenvuoto Virtsarakon seinämän turvotus Virtsarakon interstitiaalinen tulehdus, fibroosi ja skleroosi Munuaisten toiminnan heikkeneminen Munuaisten vajaatoiminta Suurentunut veren kreatiinipitoisuus Tubulusnekroosi Munuaistubulusten toimintahäiriö | Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon |

| | | |
|---|--|--|
| | Toksinen nefropatia Ulseratiivinen kystiitti Virtsarakon kontraktuura Hemorraginen virtsanjohdintulehdus Nefrogeeninen diabetes insipidus Epätyypilliset virtsarakon epiteelisolut Kohonnut veren ureatyyppipitoisuus | Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon |
| Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat | Ennenaikainen synnytys | Tuntematon |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Alentunut spermatogeneesi Ovulaatiohäiriöt Amenorrea Pysyvä amenorrea Pysyvä atsoospermia Pysyvä oligospermia Hedelmättömyys Munasarjojen vajaatoiminta Oligomenorrea Testikulaarinen atrofia Pientynyt veren estrogeenipitoisuus Suurentunut veren gonadotropiinipitoisuus | Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon |
| Synnyttäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt | Kohdunsisäinen kuolema Sikiön epämuodostuma Sikiön kasvun hidastuminen Sikiötoksisuus | Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Kuume Vilunväristykset Astenia Väsymys Huonovointisuus Rintakipu Päänsärky Kipu Monielinähäiriö Injektio/infuusiokohdan reaktiot ² Turvotus Influenssan kaltainen sairaus | Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon |
| Tutkimukset | Painonnousu Laktaattidehydrogenaasin suurentunut pitoisuus C-reaktiivisen proteiinin suurentunut pitoisuus | Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon |

*sisältää kuolemaan johtaneita tapauksia

Maksaentsyymien suurentunut pitoisuus¹ (kohonneet ASAT-, ALAT-, veren alkaalinen fosfaasi-, gamma-GT-arvot)

Injektio/infuusiokohdan reaktiot² (tromboosi, nekroosi, flebiitti, tulehdus, kipu, turvotus, eryteema)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

- Vakavia yliannostuksen seurauksia ovat annoksesta riippuvat toksisuudet, kuten myelosuppressio, urotoksisuus, kardiotoksisuus (myös sydämen vajaatoiminta), veno-okklusiivinen maksasairaus ja stomatiitti, katso kohta 4.4.
- Potilaita, jotka ovat saaneet yliannostuksen, tulee tarkkailla huolellisesti toksisuuksien, erityisesti hematotoksisuuden ilmenemisen varalta.
- Tunnettua antidoottia ei ole olemassa.
- Syklofosfamidi ja sen metaboliitit ovat dialysoitavissa. Siksi nopea hemodialyysi on indisoitu itsemurhayritysten tai tarkoituksettomien myrkytystilanteiden hoidossa.
- Yliannostusta tulisi hoitaa sopivin tukikeinoin, myös mikä tahansa infektio, myelosuppressio tai muu mahdollinen toksisuus on hoidettava asianmukaisesti.
- Syklofosfamidiyliannostuksen urotoksisia vaikutuksia, kuten kystiittiä, voidaan yrittää estää tai rajoittaa mesna-profylaksialla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat ja sytostaatit, ATC-koodi: L01AA01

Syklofosfamidi on oksatsafosforiiniiniryhmään kuuluva alkyloiva aine. Se on inaktiivinen *in vitro* mutta metaboloituu maksassa. Tehokkaimpia metaboliitteja ovat 4-hydroksisyklofosfamidi ja aldofosfamidi. Tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta valmisteiden arvellaan vaikuttavan solusyklin G2- ja S-vaiheeseen. Alkyloivien aineiden tavoin syklofosfamidi vaikuttaa DNA:han ristiinsitoutumisen kautta. Syklofosfamidi estää humoraalista ja soluvälitteistä immuniteettia, ja tästä syystä sitä käytetään hylkimisen ehkäisyyn elimensirroissa.

Koska syklofosfamidi on inaktiivinen ennen kuin se aktivoituu maksassa, ekstravasaatioon liittyviä vaurioita ei ole raportoitu.

5.2 Farmakokinetiikka

Lähtöaine sitoutuu proteiiniin hyvin vähäisessä määrässä. Puoliintumisaika on 4–8 tuntia. Syklofosfamidi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta, joten metaboliitit voivat aiheuttaa kemiallisten kystiittien vaaran. Enintään 20 % erittyy muuttumattomana virtsaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus on vähäinen muihin sytostaatteihin verrattuna. Koe-eläimillä on todettu maksavaurioita pitkäaikaisen annon yhteydessä. Muiden alkyloivien aineiden tavoin

syklofosfamidin käyttöön voi liittyä mutageenisten, teratogeenisten ja karsinogeenisten vaikutusten vaara.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuus

Bentsyylialkoholia sisältävät liuokset voivat heikentää syklofosfamidin stabiiliutta.

Liuoksen säilyvyyttä aminohappoliuoksissa ei tunneta.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttöön valmistettu liuos säilyy 12 tuntia huoneenlämmössä (15–25 °C) tai 24 tuntia jääkaapissa (2–8 °C), mutta mikrobiologisista syistä se tulee käyttää välittömästi valmistuksen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Jos Sendoxan injektiokuiva-aine on kuljetuksen tai säilytyksen aikana yli 25 °C:n lämpötilassa, voi vaikuttava aine syklofosfamidi sulaa. Injektiopullot, joissa sisältö on sulanut, voidaan helposti erottaa silmämääräisesti niistä injektiopulloista, joissa vaikuttava aine ei ole sulanut. Sulanut syklofosfamidi on kirkas tai kellertävä viskoosi neste (näkyvä tavallisesti injektiopullossa yhtenäisenä faasina tai pisaroina). Sulanutta syklofosfamidia sisältäviä injektiopulloja ei saa käyttää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

200 mg, 500 mg ja 1 000 mg injektiopullot, jotka on tehty värittömästä lasista tyyppi I, DIN 50H, ja 2000 mg injektiopullo, joka on tehty värittömästä lasista tyyppi III, DIN 100H. Injektiopullon tulppa on harmaata bromobutyylimuovia, ja korkin suojana on sinisestä alumiinista tehty flip off -kapseli.

Injektiopulloissa voi olla suojaava muovinen päällyspakkaus. Suojaava päällyspakkaus on kaksiosainen. Alaosa on kirkas sylinterimäinen polypropyleenipakkaus ja yläosa on sininen polyetyleenistä tehty kierrekorkki. Suojaava muovinen päällyspakkaus ei ole kosketuksissa lääkevalmisteen kanssa. Se suojaa injektiopulloa kuljetuksen aikana, mikä parantaa hoitohenkilökunnan ja farmaseuttisen henkilökunnan turvallisuutta lääkevalmistetta käsiteltäessä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sytostaattien käsittelyä ja hävittämistä koskevia yleisohjeita on noudatettava. Lue pakkausseloste.

Valmistetta käsittelevien tulee käyttää suojahanskoja. Huolellisuutta on noudatettava, jotta valmistetta ei pääse roiskumaan silmiin. Raskaana olevien tai imettävien naisten ei tule käsitellä valmistetta.

Valmistus- ja liuotusohjeet

Mikäli syklofosfamidi annetaan injektiona, injektiokuiva-aine tulisi liuottaa fysiologiseen natriumkloridiliuokseen (0,9 w/v % natriumkloridiliuos). Veteen liuotettu syklofosfamidi on hypotonista eikä sitä saa antaa injektiona.

Infuusiota varten syklofosfamidi saatetaan käyttökuuntoon lisäämällä steriiliä vettä. Steriiliin veteen liuotettu injektiokuiva-aine pitää aina laimentaa edelleen suositeltuun infuusionesteeseen. Valmis liuos voidaan sekoittaa infuusiota varten natriumkloridiliuokseen 9 mg/ml, glukoosi- tai fruktoosiliuokseen.

Käyttökuuntoon saattamiseksi, injektiokuiva-aine liuotetaan 4–5 ml injektioneustettä per 100 mg syklofosfamidia, jolloin saadaan liuos, joka sisältää 20–25 mg syklofosfamidia per millilitra. Ruiskutettaessa nestettä pulloon syntyy ylipainetta, mikä poistetaan steriilin ilmastusneulan avulla. Koko injektioneustemäärä lisätään yhdellä kertaa. Ravistetaan voimakkaasti ja keskeytyksettä, kunnes kuiva-aine on liennut, mikä kestää muutamasta minuutista noin 15 minuuttiin.

Käyttämätön liuos on hävitettävä paikallisten sytostaatteja koskevien vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
PL 119
FI-00181 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9276

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.6.1986
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.11.2018