

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELST NAMN

Sendoxan 200 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Sendoxan 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Sendoxan 1000 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Sendoxan 2000 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sendoxan 200 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller cyklofosfamidmonohydrat motsvarande cyklofosfamid 200 mg.

Sendoxan 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller cyklofosfamidmonohydrat motsvarande cyklofosfamid 500 mg.

Sendoxan 1000 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller cyklofosfamidmonohydrat motsvarande cyklofosfamid 1000 mg.

Sendoxan 2000 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller cyklofosfamidmonohydrat motsvarande cyklofosfamid 2000 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt pulver.

Efter beredning: klar vätska.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Non-Hodgkins lymfom. Hodgkins sjukdom. Kronisk lymfatisk leukemi, akut leukemi.

Myelom, makroglobulinemi.

Ovarialcancer, bröstcancer, småcellig lungcancer, neuroblastom, seminom.

Som immunosuppressiv behandling vid Wegeners granulomatos, Goodpastures syndrom och cirkulerande antikoagulans (faktor VIII antikroppar). I särskilda fall vid bl a reumatoid artrit, nefrotiskt syndrom SLE, autoimmun hemolytisk anemi och idiopatisk trombocytopenisk purpura.

4.2 Dosering och administreringssätt

Cyklofosfamid skall bara administreras av läkare med erfarenhet av detta läkemedel. Initialt ges cyklofosfamid vanligen intravenöst.

Dosering

Doseringen skall individualiseras.

Doser och behandlingens längd och/eller intervall är beroende av den terapeutiska indikationen, schema för kombinationsterapi, patientens allmäntillstånd och organfunktion samt resultat från laboratorieprover (i synnerhet blodvärden).

Man kan särskilja olika doseringstyper såsom

- 1) *Daglig terapi med låga doser*, 2-6 mg/kg kroppsvikt motsvarande 120-240 mg/m². Behandlingen skall fortsätta antingen till remission eller tills leukocyttantalet sjunker under $2 \times 10^9/l$, då uppehåll görs i 3-5 dagar. Så snart antalet leukocyter stigit till $3-4 \times 10^9/l$, bör behandlingen återupptas.
- 2) *Stötdoterapi med moderata doser*, 10-15 mg/kg, motsvarande 400-600 mg/m² intravenöst varje vecka. När uttalad leukopeni (under $2 \times 10^9/l$) inträffar, skall intervallen mellan två injektioner förlängas, tills antalet leukocyter har stigit till $3-4 \times 10^9/l$.
- 3) *Stötdoterapi med höga doser*, 20-40 mg/kg intravenöst, motsvarande 800-1600 mg/m² med 10-20 dagars intervall. Intervallens längd beror främst på leukocytvärdet. När detta har stigit till $3-4 \times 10^9/l$, kan nästa injektion ges.
- 4) *Stötdoterapi med massiva doser*, 60-80 mg/kg intravenöst, motsvarande 2400-3200 mg/m² var 3-4 vecka. Denna doseringstyp rekommenderas vid en del solida tumörer. Riklig vätsketillförsel, eventuellt parenteral, rekommenderas för att undvika hemorragisk cystit (se 4.8 Biverkningar).

Barn: De rekommenderade doserna i mg/kg gäller också för barn, t ex enligt typ 1.

Immunosuppressiv behandling: Vuxna: I regel används doser på 100-200 mg/dag.

Barn: Ca 3 mg/kg kroppsvikt.

Behandlingskontroll

Följande bör regelbundet kontrolleras:

Leukocyter. Kontroll initialt var 3-7 dag, vid långtidsbehandling och stabil blodbild eventuellt varannan vecka. Kontroll göres alltid före ny stöddos.

Urinsediment.

Glukosmetabolismen hos diabetiker.

Störd lever- och njurfunktion före behandlingen kräver också regelbunden kontroll.

Vid mikro- eller makrohematuri avbrytes behandlingen.

För att minska risken för cystit och urinvägstoxicitet bör, under administrering eller direkt efteråt, tillfredsställande mängder vätska ges oralt eller genom infusion, eventuellt med diuretika, för att stimulera diures. Det är viktigt att försäkra sig om att patienten tömmer blåsan regelbundet. Cystit kan även förebyggas om behandlingen kombineras med mesna (se avsnitt 4.4)

Parenteral administrering

Intravenös administrering ges företrädesvis som infusion.

För att reducera sannolikheten för biverkningar som beror på infusionshastigheten (t ex ansiktssvullnad, huvudvärk, nästäppa, brännande känsla i hårbotten) skall cyklofosamid infunderas mycket långsamt.

Nedsatt njurfunktion

Dosen kan behöva justeras till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Cyklofosfamid och dess metaboliter är dialyserbara, dock kan det vara skillnader i clearance beroende på vilket dialyssystem som används.

Nedsatt leverfunktion

Dosen kan behöva justeras till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Känd överkänslighet mot cyklofosfamid.
- Kraftigt nedsatt benmärgsfunktion (speciellt hos patienter som tidigare har behandlats med cytostatika och/eller strålterapi).
- Pågående cystit.
- Interkurrenta infektioner.
- Obstruktion i nedre urinvägarna.
- Amning skall avbrytas under behandling med cyklofosfamid.

4.4 Varningar och försiktighet

Både män och kvinnor bör använda preventivmedel under och, minst 6-12 månader efter behandling.

Försiktighet iakttages vid ikteriska tillstånd, utbredda skelettmetastaser, samtidig strålbehandling, kraftigt nedsatt njur- och leverfunktion, hjärtsjukdom i anamnesen, kakexi samt benmärgsskador (agranulocytos, myelofitis).

Varningar

Myelosuppression, immunsuppression, infektioner

- Den immunsuppressiva effekten av cyklofosfamid kan minska effekten av vaccination. Användning av levande vacciner kan leda till vaccininducerad infektion.
- Cyklofosfamid bör inte ges till patienter där antalet leukocyter ligger under $2 \times 10^9/l$ och/eller antalet trombocyter ligger under $50 \times 10^9/l$.

Urinvägar och njurtoxicitet

- Innan behandlingen inleds måste eventuella urinvägsobstruktioner uteslutas eller korrigeras. Se avsnitt 4.3
- Adekvat behandling med mesna och/eller riklig vätsketillförsel för att framkalla diures kan markant reducera blåstoxiciteten. Det är viktigt att försäkra sig om att patienter tömmer blåsan regelbundet.
- Tidigare eller samtidig strålbehandling kan öka risken för cyklofosfamid-inducerad hemorragisk cystit, liksom behandling med busulfan.
- Urotoxicitet kan uppträda efter korttids- eller långtidsbehandling med cyklofosfamid. Även efter engångsdoser av har hemorragisk cystit rapporterats.
- Hemorragisk cystit, pyelit, uretrit och hematuri har rapporterats med cyklofosfamidbehandling. Sårbildning/nekros i blåsan, fibros/kontraktur och sekundär cancer kan utvecklas.
- Hyponatremi, associerat med ökad total vätskevolym i kroppen, akut vattenförgiftning och ett syndrom som liknar SIADH (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone) har rapporterats i samband med administrering av cyklofosfamid. Fall med dödlig utgång har rapporterats. Stor försiktighet vid samtidig

behandling med indometacin rekommenderas, eftersom ett fall av allvarlig akut övervätskning finns rapporterat.

Kardiotoxicitet, användning hos patienter med hjärtsjukdomar

- Riskfaktorer är exempelvis höga doser av cyklofosfamid, hög ålder hos patienten, tidigare strålbehandling av hjärtrakten och/eller tidigare eller samtidig behandling med andra kardiotoxiska substanser.
- Akut hjärttoxicitet har rapporterats vid engångsdos på mindre än 20 mg/kg cyklofosfamid.
- Myokardit och myoperikardit, som kan följas av signifikant perikardiell effusion och hjärttamponad har rapporterats vid cyklofosfamidbehandling och har resulterat i svår, ibland dödlig kongestiv hjärtsvikt.
- Efter behandling med regimer innehållande cyklofosfamid har supraventrikulära arrytmier och ventrikulära arrytmier rapporterats hos patienter med och utan andra tecken på kardiotoxicitet.

Lungtoxicitet

Pneumonit och lungfibros har rapporterats under och efter behandling med cyklofosfamid. Pneumonit kan t. o. m utvecklas flera år efter behandling med cyklofosfamid. Akut lungtoxicitet har rapporterats efter en engångsdos av cyklofosfamid. Pulmonell veno-okklusiv sjukdom och andra former av pulmonell toxicitet har också rapporterats.

Sekundära maligniteter

- Det finns en ökad risk för urinvägscancer, lymfom, thyroideacancer, sarkom och andra tumörer. Det finns även en risk för myelodysplastiskt syndrom som kan utvecklas till akut leukemi. Se avsnitt 4.8.
- Risken för blåscancer kan signifikant minskas genom att förebygga hemorragisk cystit.

Veno-okklusiv leversjukdom

- Veno-okklusiv leversjukdom (VOD) har rapporterats hos patienter som fått cyklofosfamid. Cytostatikabehandling som innehåller cyklofosfamid vid förberedelse till benmärgstransplantation, kombinerat med helkroppsbestrålning, busulfan eller andra ämnen har identifierats som en viktig riskfaktor för utveckling av VOD (se avsnitt 4.5). Det kliniska syndromet utvecklas vanligtvis 1-2 veckor efter transplantation. Emellertid har VOD även rapporterats utvecklas gradvis hos patienter som får långvarig immunsuppressiv lågdosbehandling med cyklofosfamid. Fall av cyklofosfamidassocierad VOD med dödlig utgång har rapporterats.
- Riskfaktorer för utveckling av VOD hos patienter som får högdos cytostatikabehandling inkluderar:
 - tidigare störningar i leverfunktionen
 - tidigare strålbehandling av buken
 - lågt värde på Karnofskys skattningsskala

Anafylaktiska reaktioner, korsöverkänslighet med andra alkylerande ämnen

- Anafylaktiska reaktioner, även med dödlig utgång, har rapporterats i samband med cyklofosfamid.
- Möjlig korsöverkänslighet med andra alkylerande ämnen har rapporterats.

Påverkan på sårhäkning

- Cyklofosfamid kan påverka normal sårläkning.

Försiktighet

Alkohol

Alkoholkonsumtion kan öka förekomsten av cyklofosfamidinducerat illamående och kräkningar.

Extravasal administrering

Den cytostatiska effekten av cyklofosfamid inträder efter aktivering, som huvudsakligen äger rum i levern. Risken för vävnadsskada efter extravasal administration är därför liten.

Vid extravasal administration av cyklofosfamid skall infusionen stoppas omedelbart, extravaskulär cyklofosfamidlösning aspireras med kanylen och andra lämpliga åtgärder vidtagas.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion, särskilt vid allvarlig sådan, kan nedsatt utsöndring från njurarna resultera i ökade plasmanivåer av cyklofosfamid och dess metaboliter. Detta kan medföra ökad toxicitet och ska beaktas vid val av dos.

Nedsatt leverfunktion

Allvarligt nedsatt leverfunktion kan associeras med nedsatt aktivering av cyklofosfamid. Effekten av cyklofosfamid kan påverkas vilket bör beaktas vid dosering och vid utvärdering av behandlingen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktioner som påverkar farmakokinetiken hos cyklofosfamid och dess metaboliter

Cyklofosfamid aktiveras och metaboliseras vidare via CYP450. Samtidig administrering av ämnen som inducerar eller hämmar CYP450 kan leda till interaktioner.

Reducerad aktivering av cyklofosfamid kan påverka effekten av behandlingen med cyklofosfamid. Exempel på substanser som kan hämma aktiveringen av cyklofosfamid är: amiodaron, aprepitant, bupropion, busulfan, ciprofloxacin, flukonazol, itraconazol, ketokonazol, klaritromycin, posakonazol, prasugrel, sulfonamider, telitromycin, tiotepa, vorikonazol.

En ökning i koncentration av cytotoxiska metaboliter kan inträffa med inducerare av humana hepatiska och extrahepatiska mikrosomala enzymer (t.ex. CYP450). Exempel på sådana inducerare är rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, johannesört och kortikosteroider. Risken för induktion av CYP450 måste utvärderas vid förbehandling eller samtidig behandling med kända inducerare.

Följande substanser kan också öka koncentrationen av toxiska metaboliter, eventuellt genom hämmad nedbrytning eller minskad njurutsöndring: allopurinol, cimetidin, hydroklortiazider.

HIV-proteashämmare: Samtidig användning av proteashämmare kan öka koncentrationen av cytotoxiska metaboliter. Användning av proteashämmarbaserade behandlingsregimer har associerats med en högre förekomst av infektioner och neutropeni hos patienter som får cyklofosfamid, doxorubicin och etoposid (CDE) än vid användning av en NNRTI-baserad regim.

Interaktioner som påverkar farmakokinetiken för andra läkemedel

Ciklosporin: Lägre serumkoncentrationer av ciklosporin har observerats hos patienter som fått en kombination av cyklofosfamid och ciklosporin, jämfört med de som enbart fått ciklosporin. Denna interaktion kan leda till en ökad förekomst av graft-versus-host reaktion.

Digoxin, β -acetyldigoxin: Det har förekommit rapporter om att cytotoxisk behandling, inklusive cyklofosfamid, försämrar intestinal absorption av digoxin och β -digoxintabletter.

Verapamil: Det har förekommit rapporter om att cytotoxisk behandling, inklusive cyklofosfamid, försämrar intestinal absorption av verapamil.

Farmakodynamiska interaktioner (se även sektion 4.8)

Både ökad och minskad effekt av warfarin har rapporterats hos patienter som får warfarin och cyklofosfamid

Förlängning av neuromuskulär blockad har rapporterats hos patienter som fått samtidig användning av depolariserande muskelrelaxantia (t ex suxameton). Kombinationen bör undvikas.

Användning av levande vacciner till immunosupprimerade patienter bör undvikas då det kan leda till vaccin-inducerad infektion.

Följande läkemedel kan potentiera de toxiska effekterna av cyklofosfamid: Antracykliner, cytarabin, trastuzumab (kardiologisk toxicitet), ACE-hämmare, natalizumab, paklitaxel, zidovudin (hematologisk toxicitet), azatioprin (levertoxicitet), amfotericin B (njurtoxicitet), amiodarone, G-CSF, GM-CSF (lungtoxicitet), tamoxifen (tromboemboliska effekter).

Strålbehandling av hjärtregionen kan öka risken för hjärttoxicitet av cyklofosfamid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Cyklofosfamid interfererar med oogenesen och spermatogenesen och kan orsaka sterilitet hos båda könen, vilken kan vara irreversibel hos en del patienter.

Cyklofosfamid är genotoxisk och mutagen, både i somatiska samt i manliga och kvinnliga könsceller. Därför ska kvinnor inte bli gravida och män inte bli fäder under behandling med cyklofosfamid. Kvinnor och män i fertil ålder skall använda en effektiv preventivmetod under, och minst 6-12 månader efter avslutad behandling.

Kvinnliga patienter

- Amenorré
- Oligomenorré
- Flickor som behandlats med cyklofosfamid och som behållit ovariefunktionen efter avslutad behandling löper en ökad risk för att utveckla tidig menopaus.

Manliga patienter

- Oligospermi
- Azoospermi (reversibel hos vissa patienter, men reversibiliteten kan inträffa flera år efter avslutad behandling.)

- En viss grad av testikelatrofi kan förekomma.
- Pojkar som behandlats med cyklofosfamid före puberteten utvecklar generellt normala sekundära sexualkaraktärstika, men kan få oligospermi eller azospermi.

Graviditet

Cyklofosfamid kan orsaka abort, embryotoxicitet, fosterdöd, eller teratogenicitet om det ges till gravida kvinnor. Under graviditet, speciellt under den första trimestern, skall cytostatika ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov vägts mot riskerna för fostret.

Amning

Cyklofosfamid passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även med terapeutiska doser. Amning skall avbrytas under behandling med Sendoxan (se 4.3 Kontraindikationer).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som behandlas med cyklofosfamid kan uppleva biverkningar (som t ex yrsel, dimsyn, nedsatt syn) vilka kan påverka förmågan att köra bil och använda maskiner. Beslutet att köra bil eller använda maskiner skall tas på individuell basis.

4.8 Biverkningar

Listan över biverkningar av cyklofosfamid i detta dokument är baserat på data som inhämtats efter marknadsföring (se nedan).

De biverkningar som rapporterats oftast efter marknadsföring inkluderar: neutropeni, alopeci, illamående, kräkningar och diarré.

ADR-frekvens baseras på följande skala: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar		
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term	Frekvens
INFEKTIONER OCH INFESTATIONER	Sepsis* inklusive septisk chock*	Ingen känd frekvens
	Pneumoni*	Ingen känd frekvens
	Infektioner**	Ingen känd frekvens
NEOPLASIER, BENIGNA, MALIGNA OCH OSPECIFICERADE (SAMT CYSTOR OCH POLYPER))	Sekundära maligniteter****	Sällsynta
	Myelodysplastiskt syndrom	Ingen känd frekvens
	Leukemi	Ingen känd frekvens
	Blåscancer	Ingen känd frekvens
	Thyroideacancer	Ingen känd frekvens
	Sarkom	Ingen känd frekvens
	Lymfom (Non-Hodgkin's lymfom)	Ingen känd frekvens
	Urinvägscancer	Ingen känd frekvens
	Njurcellscarcinom	Ingen känd frekvens
	Njurbäckencancer	Ingen känd frekvens
	Carcinogen effekt hos avkomma	Ingen känd frekvens
	Tumörlyssyndrom	Ingen känd frekvens

BLODET OCH LYMFSYSTEMET	Myelosuppression (manifisterad som benmärgssvikt) Leukopeni (vilket kan leda till sekundärinfektion och feber) Trombocytopeni***** Anemi Neutropeni Agranulocytos Pancytopeni Lymfopeni Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) Hemolytiskt uremiskt syndrom (med trombotisk mikroangiopati)	Ingen känd frekvens Vanliga Vanliga Vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
IMMUNSYSTEMET	Anafylaktisk chock Anafylaktoid reaktion* Immunsuppression Överkänslighetsreaktion	Sällsynta Sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
ENDOKRINA SYSTEMET	SIADH (Syndrome of inadequate ADH secretion) Vattenförgiftning	Sällsynta Ingen känd frekvens
METABOLISM OCH NUTRITION	Hyponatremi Vätskeretention Anorexi Blodglukosförändringar (ökning, minskning)	Sällsynta Sällsynta Sällsynta Ingen känd frekvens
PSYKISKA STÖRNINGAR	Förvirring	Ingen känd frekvens
CENTRALA OCH PERIFERA NERVSYSTEMET	Yrsel Encefalopati Kramper Neurotoxicitet Reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom Myelopati Perifer neuropati Polyneuropati Neuralgi Dysestesi, hypoestesi, parestesi Tremor Dysgeusi, hypogeusi Parosmi	Sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
ÖGON	Konjunktivit Dimsyn Synnedsättning Ökat tårflöde	Vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
ÖRON OCH BALANSORGAN	Dövhet Nedsatt hörsel Tinnitus	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
HJÄRTAT	Kardiotoxiska effekter Hjärtstopp	Sällsynta Ingen känd frekvens

MAGTARMKANALEN	Illamående Kräkning Diarré Förstoppning Buksmärtor Hemorragisk kolit Mukosit Akut pankreatit Sår i munslemhinna Gastrointestinal blödning Kolit Enterit Inflammation i blindtarmen Inflammation i öronspottkörteln Bukobehag	Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Sällsynta Sällsynta Sällsynta Sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
LEVER OCH GALLVÄGAR	Leverpåverkan Veno-ocklusiv leversjukdom Hepatit Kolestatisk hepatit Cytolytisk hepatit Kolestas Hepatototoxicitet med leversvikt Hepatisk encefalopati Ascites Hepatomegali Gulsot Ökat bilirubin i blod Ökning av leverenzymerna (ASAT, ALAT, ALP, gamma-GT)	Vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
HUD OCH SUBKUTAN VÄVNAD	Alopeci Exantem Urtikaria Hud- och nagelförändringar (missfärgning av handflator, naglar, fotsulor) Toxisk epidermal nekrolys Stevens-Johnsons syndrom Erythema multiforme Palmar-plantar erythrodysestesi- syndrom "Radiation recall"-dermatit Dermatit Pruritus (inklusive inflammatorisk klåda) Erytem Blåsor Ansiktssvullnad Hyperhidros	Vanliga Vanliga Vanliga Sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
MUSKULOSKELETALA SYSTEMET OCH BINDVÄV	Rabdomyolys Sklerodermi Kramp Myalgi	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens

	Bröstmärta Asteni Smärta Frossbrytningar Trötthet Sjukdomskänsla	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
UNDERSÖKNINGAR	Ökning av laktatdehydrogenas i blod Ökning av C-reaktivt protein	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens

*inklusive dödsfall

**inklusive andra bakteriella, fungala, virala, protozoiska och parasitiska infektioner; reaktivering av latent infektioner, inklusive viral hepatit, tuberkulos, JC virus med progressiv multifokal leukoencefalopati (inklusive dödsfall), *Pneumocystis jiroveci*, herpes zoster, *Strongyloides*

***inklusive akut myeloid leukemi, akut promyelocytisk leukemi

**** inkluderar även progression av underliggande maligniteter (inklusive dödsfall)

***** persistent

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Allvarliga konsekvenser av överdosering kan vara myelosuppression, urotoxicitet, kardiotoxicitet (inklusive hjärtsvikt), veno-ocklusiv leversjukdom och stomatit.

Behandling

Patienter som får en överdos ska övervakas noggrant för utveckling av toxicitet, och särskilt hemototoxicitet.

Det finns ingen känd antidot för cyklofosamid.

Cyklofosamid och dess metaboliter är dialyserbara. Snabb hemodialys är därför indicerad vid behandling av avsiktlig eller oavsiktlig överdos eller intoxication.

En överdosering ska hanteras med stödjande behandling, såsom lämplig standardbehandling för samtidig infektion, myelosuppression eller annan toxicitet om tillämpligt.

Profylaktisk behandling med mesna mot cystit kan hjälpa för att förebygga eller begränsa urotoxiska effekter av cyklofosamidöverdos.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel
ATC-kod: L01AA01

Cyklofosfamid är ett cytostatikum som tillhör oxafosforgruppen och är kemiskt besläktad med kvävesenapsgas. Det är en inaktiv kiral prodrug som kräver bioaktivering av cytokrom P450 (CYP) för att utöva sina cytotoxiska egenskaper. Den primära metaboliten 4-hydroxicyklofosfamid bildas framför allt i levern, och står i jämvikt med aldofosfamid med öppen ringstruktur. Denna intermediär bryts spontant ner till akrolein och fosforamidsenapsgas. Den senare anses reagera med DNA. Denna alkylering resulterar i brott och sammankopplingar av DNA-strängar och i DNA-protein tvärbindingar. I cellcykeln blir passagen genom G2-fasen fördröjd. Den cytotoxiska effekten är inte specifik för cellcykelfasen, utan är specifik för cellcykeln.

Korsresistens, speciellt med strukturella cytostatika, såsom ifosfamid och andra alkylerande substanser, kan inte uteslutas.

Sendoxan hämmar humoral- och cellförmedlad immunitet och används av denna anledning för att hindra avstötning vid organtransplantationer.

Cyklofosfamid aktiveras genom levermetabolism, och bör därför ges oralt eller intravenöst.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Cyklofosfamid är en prodrug som aktiveras *in vivo* av cytokrom P450 enzymer. Medelvärde för cyklofosfamids halveringstid i plasma är 7 timmar hos vuxna och 4 timmar hos barn.

Cyklofosfamid och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen renalt. Högst 20% av dosen utsöndras oförändrad i urin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den akuta toxiciteten är i jämförelse med andra cytostatika låg. Vid kronisk administration till försöksdjur uppträder leverskador. Cyklofosfamid tillhör gruppen alkylerare kända för mutagena, teratogena och cancerogena effekter.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sendoxan innehåller inga hjälpämnen.

6.2 Inkompatibiliteter

Inga kända inkompatibiliteter.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Färdigberedd lösning är hållbar i 12 timmar vid förvaring i rumstemperatur (15 °C-25 °C) eller 24 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C), men bör av mikrobiologiska skäl användas omedelbart efter färdigställandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Om Sendoxan pulver för injektions-/infusionsvätska utsätts för temperaturer över 25°C under transport eller lagring kan det aktiva ämnet cyklofosfamid smälta. Injektionsflaskor med smält innehåll kan lätt särskiljas visuellt från de med ett intakt innehåll. Injektionsflaskor med smält cyklofosfamid innehåller även en klar eller guldfärgad trögflytande lösning (ses vanligtvis i pulvret eller som små droppar på injektionsflaskans insida). Injektionsflaskor som innehåller smält substans skall inte användas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Sendoxan 200 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska av ofärgat glas utan skyddande plastöverdrag innehåller 200 mg cyklofosfamid.

En injektionsflaska av ofärgat glas med skyddande plastöverdrag innehåller 200 mg cyklofosfamid.

Förpackning med en injektionsflaska.

Sendoxan 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska av ofärgat glas utan skyddande plastöverdrag innehåller 500 mg cyklofosfamid.

En injektionsflaska av ofärgat glas med skyddande plastöverdrag innehåller 500 mg cyklofosfamid.

Förpackning med en injektionsflaska.

Sendoxan 1000 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska av ofärgat glas utan skyddande plastöverdrag innehåller 1000 mg cyklofosfamid.

En injektionsflaska av ofärgat glas med skyddande plastöverdrag innehåller 1000 mg cyklofosfamid.

Förpackning med en injektionsflaska.

Sendoxan 2000 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

En injektionsflaska av ofärgat glas utan skyddande plastöverdrag innehåller 2000 mg cyklofosfamid.

En injektionsflaska av ofärgat glas med skyddande plastöverdrag innehåller 2000 mg cyklofosfamid.

Förpackning med en injektionsflaska.

För injektionsflaskor som är förpackade med skyddande plastöverdrag: Den skyddande sekundära förpackningen består av två delar: nedre delen är en genomskinlig cylindrisk polypropylen behållare och den övre delen är en blåfärgad skruvkork gjord av polyetylen. Det skyddande plastöverdraget kommer inte i kontakt med läkemedlet och ger extra transportskydd, vilket ökar säkerheten för medicinsk och farmaceutisk personal vid hantering av produkten.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid hantering av Sendoxan ska Arbetarskyddsstyrelsens gällande föreskrifter om "Cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt" följas.

Berednings- och spädningsföreskrifter

Pulvret upplöses i isoton natriumkloridlösning (4-5 ml per 100 mg cyklofosfamid, vilket ger en lösning med 20-25 mg cyklofosfamid per ml). Då vätskan sprutas in i injektionsflaskan uppkommer övertryck, vilket utjämnas med hjälp av en steril luftningskanyl. Tillsätt hela mängden natriumkloridlösning samtidigt och skaka, kraftigt och kontinuerligt tills allt pulver är upplöst, vilket brukar ta från några minuter upp till cirka 15 minuter.

Det lösta pulvret kan för infusion blandas i natriumkloridlösning 9 mg/ml, glukos- eller fruktoslösningar samt i Ringer lösning.

Injektionsteknik

Injektionen bör ske snabbt: 20 ml lösning (400-500 mg) intravenöst inom 3-5 minuter.

Högre doser kan ges som korttidsinfusion under 15-30 minuter alternativt som infusion under 2-3 timmar.

Då cyklofosfamid är inaktivt före aktivering i levern är det normalt inte någon risk för vävnadsskada vid extravasation. Trots detta bör man vid extravasation omedelbart stoppa infusionen, aspirera via infusionskanylen, spola området med natriumkloridlösning samt immobilisera extremiteten.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Medical AB
Box 3090
103 61 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

200 mg: 67820
500 mg: 67821
1000 mg: 67822
2000 mg: 67823

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1959-04-28 / 2007-07-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-05-01