

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Sendoxan 50 mg dragerad tablett

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller cyklofosfamidmonohydrat motsvarande cyklofosfamid 50 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se 6.1

3 LÄKEMEDELSFORM

Dragerad tablett

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 stor erfarenhet av detta läkemedel. Initialt ges cyklofosfamid vanligen intravenöst. Sendoxan tabletter kan användas som underhållsbehandling.

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).

Peroral terapi med låga doser: 2-6 mg/kg kroppsvikt motsvarande 120-240 mg/m² dagligen. Behandlingen skall fortsätta antingen till remission eller tills leukocytantalet 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.

Peroral underhållsterapi: 1-2 (-4) tabletter dagligen. Högsta tolerabla dos bör eftersträvas, och den bestäms av leukocytantalet, som inte bör gå under $3,5-4,5 \times 10^9/l$.

Barn: De rekommenderade doserna i mg/kg gäller också för barn, t ex vid lågdosterapi.

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.

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 förebyggas om behandlingen kombineras med mesna (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

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

Cyklofosamid 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 cyklofosamid eller mot något hjälpämne.
- 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 cyklofosamid.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

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 cyklofosamid kan minska effekten av vaccination. Användning av levande vacciner kan leda till vaccininducerad infektion.
- Cyklofosamid 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-ocklusiv 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-ocklusiv leversjukdom

- Veno-ocklusiv 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 sårhäkning.

Försiktighet

Alkohol

Alkoholkonsumtion kan öka förekomsten av cyklofosfamidinducerat illamående och kräkningar.

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 potentiella 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 azoospermi.

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 Thyroideacancer Sarkom Lymfom (Non-Hodgkin's lymfom) Urinvägscancer Njurcellscarcinom Njurbäckencancer Carcinogen effekt hos avkomma Tumörlyssyndrom	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
BLODET OCH LYMFSYSTEMET	Myelosuppression (manifesterad 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 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	Vanliga

	Ansiktssvullnad Hyperhidros	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
MUSKULOSKELETALA SYSTEMET OCH BINDVÄV	Rabdomyolys Sklerodermi Kramp Myalgi Artralgi	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
NJURAR OCH URINVÄGAR	Steril hemorragisk cystit förekommer hos ca 10 % av patienterna vid högdos- eller långtidsanvändning Tubulär nekros Hemorragisk uretrit Fibros i urinblåsan Atypiska epitelceller från urinblåsan Renala lesioner Njursvikt/nedsatt njurfunktion Rubbningar i njurtubuli Toxisk nefropati Pyelit Nekros i blåsan Ulcerös cystit Blåskontraktur Hematuri Nefrogen diabetes insipidus Ökat blodkreatinin Stegring av urea i blodet	Vanliga Sällsynta Sällsynta Sällsynta Sällsynta 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 Ingen känd frekvens
GRAVIDITET, PUERPERIUM OCH PERINATALPERIOD	För tidig födsel	Ingen känd frekvens
REPRODUKTIONSORGAN OCH BRÖSTKÖRTEL	Amenorré***** Azoospermi/aspermi***** Oligomenorré***** Infertilitet Ovariesvikt/sjukdom Ovulationsstörning Testikulär atrofi Oligospermi***** Minskad östrogenhalt i blod Ökad gonadotropinhalt i blod	Sällsynta 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
MEDFÖDDA OCH/ELLER GENETISKA STÖRNINGAR	Intrauterin död Missbildning av foster Tillväxthämning av foster Fostertoxicitet (inklusive myelosuppression och gastroenterit)	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
ALLMÄNNA SYMTOM OCH/ELLER SYMTOM VID ADMINISTRERINGSSTÄLLET	Feber Huvudvärk Lokala reaktioner vid injektions-/infusionsstället Inflammation Trombos Nekros	Sällsynta Sällsynta Sällsynta Sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens

	Flebit Multiorgansvikt Generell fysisk försämring Influensalik sjukdom Ödem Bröstsmärta Asteni Smärta Frossbrytningar Trötthet Sjukdomskänsla	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
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 intoxikation.

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 cyklofosfamidöverdos.

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 uppgifter

Biotillgängligheten är cirka 75%. Maximal serumkoncentration uppnås efter 1-3 timmar.

Proteinbindningsgraden för modersubstansen är låg.

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

Sackaros 51,1 mg, majsstärkelse, laktosmonohydrat 24,6 mg, talk, kalciumvätefosfatdihydrat, titandioxid (färgämne E 171), kalciumkarbonat, makrogol 35 000, kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat, gelatin, povidon, karmellosnatrium, glycerol 85%, polysorbat 20, montanglykolvax.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.2 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25° C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning, 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Tabletten skall inte delas eller krossas.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Medical AB

Box 63

164 94 Kista

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10402

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännande: 1986-06-13

Förnyat godkännande: 2007-07-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2016-05-09