

Sendoxan

R EF

Baxter

Dragerad tablett 50 mg
(Rund, vita 8 mm)

Cytostatikum

Aktiv substans:

Cyklofosfamid (vattenfri)

ATC-kod:

L01AA01

Läkemedel från Baxter omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Texten är baserad på produktresumé: 2016-05-09.

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.

Kontraindikationer

Känd överkänslighet mot cyklofosfamid 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 cyklofosfamid.

Dosering

Cyklofosfamid skall 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 leukocyntalet sjunker under 2x10⁹/l, då uppehåll görs i 3-5 dagar. Så snart antalet leukocyter stigit till 3-4x10⁹/l, bör behandlingen återupptas.

Peroral underhållsterapi: 1-2 (-4) tabletter dagligen. Högsta tolerabla dos bör eftersträvas, och den bestäms av leukocyntalet, som inte bör gå under 3,5-4,5x10⁹/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 Interaktioner).

Nedsatt njurfunktion

Dosen kan behöva justeras till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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 Varningar och försiktighet).

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 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 Kontraindikationer.
- 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 hjärttrakten 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 Biverkningar.
- 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 Interaktioner). 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 alkyliserande ämnen

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

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 avsnitt Biverkningar).

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.

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 Kontra indikationer).

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 sexualkaraktäristika, men kan få oligospermi eller azoospermi.

Trafik

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.

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 tillgänglig 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
	Sekundära maligniteter****	Sällsynta
	Myelodysplastiskt syndrom	Ingen känd frekvens

Biverkningar			
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term		Frekvens
NEOPLASIER, BENIGNA, MALIGNA OCH OSPECIFICERADE (SAMT CYSTOR OCH POLYPER))		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 (manifesterad som benmargssvikt)		Ingen känd frekvens
		Leukopeni (vilket kan leda till sekundärinfektion och feber)	Vanliga
		Trombocytopeni*****	Vanliga
		Anemi	Vanliga
		Neutropeni	Vanliga
		Agranulocytos	Sällsynta
		Pancytopeni	Ingen känd frekvens
		Lymfopeni	Ingen känd frekvens
	Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC)		Ingen känd frekvens
	Hemolytiskt uremiskt syndrom (med trombotisk mikroangiopati)		Ingen känd frekvens
IMMUNSYSTEMET	Anafylaktisk chock		Sällsynta
	Anafylaktoid reaktion*		Sällsynta
	Immunsuppression		Ingen känd frekvens
	Överkänslighetsreaktion		Ingen känd frekvens
ENDOKRINA SYSTEMET	SIADH (Syndrome of inadequate ADH secretion)		Sällsynta
	Vattenförgiftning		Ingen känd frekvens
METABOLISM OCH NUTRITION	Hyponatremi		Sällsynta
	Vätskeretention		Sällsynta
	Anorexi		Sällsynta
	Blodglukosförändringar (ökning, minskning)		Ingen känd frekvens
PSYKISKA STÖRNINGAR	Förvirring		Ingen känd frekvens
CENTRALA OCH PERIFERA NERVSYSTEMET	Yrsel		Sällsynta
	Encefalopati		Ingen känd frekvens
	Kramper		Ingen känd frekvens
	Neurotoxicitet		Ingen känd frekvens
			Ingen känd frekvens

Biverkningar			
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term		Frekvens
		Reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom	
		Myelopati	Ingen känd frekvens
		Perifer neuropati	Ingen känd frekvens
		Polyneuropati	Ingen känd frekvens
		Neuralgi	Ingen känd frekvens
		Dysestesi, hypoestesi, parestesi	Ingen känd frekvens
		Tremor	Ingen känd frekvens
		Dysgeusi, hypogeusi	Ingen känd frekvens
		Parosmi	Ingen känd frekvens
ÖGON	Konjunktivit		Vanliga
	Dimsyn		Sällsynta
	Synnedsättning		Ingen känd frekvens
	Ökat tårflöde		Ingen känd frekvens
ÖRON OCH BALANSORGAN	Dövhet		Ingen känd frekvens
	Nedsatt hörsel		Ingen känd frekvens
	Tinnitus		Ingen känd frekvens
HJÄRTAT	Kardiotoxiska effekter		Sällsynta
	Hjärtstopp		Ingen känd frekvens
	Kardiogen chock		Ingen känd frekvens
	Arytmier		Ingen känd frekvens
		Ventrikulär arytm	Ingen känd frekvens
		Ventrikulär fibrillation	Ingen känd frekvens
		Ventrikulär takykardi	Ingen känd frekvens
		Supraventrikulär arytm	Ingen känd frekvens
		Förmaksflimmer	Ingen känd frekvens
		Takykardi	Ingen känd frekvens
		Bradykardi	Ingen känd frekvens
	Perikardiell effusion (inklusive hjärttamponad)		Ingen känd frekvens
	Myokardiell blödning		Ingen känd frekvens
	Myokardiell infarkt		Ingen känd frekvens
	Hjärtsvikt*		Ingen känd frekvens
		Vänsterkammarsvikt	Ingen känd frekvens
		Reducerad ejektionsfraktion	Ingen känd frekvens
	Kardiomyopati		Ingen känd frekvens
	Myokardit		Ingen känd frekvens
	Perikardit		Ingen känd frekvens
	Förlängd QT vid EKG		Ingen känd frekvens
	Palpitation		Ingen känd frekvens

Biverkningar		
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term	Frekvens
BLODKÄRL	Pulmonär embolism	Ingen känd frekvens
	Ventrombos	Ingen känd frekvens
	Vaskulit	Ingen känd frekvens
	Perifer ischemi	Ingen känd frekvens
	Hypertension	Ingen känd frekvens
	Hypotension	Ingen känd frekvens
	Blodvallningar	Ingen känd frekvens
ANDNINGSVÄGAR, BRÖSTKORG OCH MEDIASTINUM	Interstitiell pulmonell fibros	Sällsynta
	Rinit	Sällsynta
	Pulmonär veno-ocklusiv sjukdom	Ingen känd frekvens
	Akut andnödssyndrom (ARDS)	Ingen känd frekvens
	Lungsvikt*	Ingen känd frekvens
	Obliterativ bronkiolit	Ingen känd frekvens
	Pneumonit	Ingen känd frekvens
	Allergisk alveolit	Ingen känd frekvens
	Organiserad pneumoni	Ingen känd frekvens
	Pulmonell hypertension	Ingen känd frekvens
	Pleural effusion	Ingen känd frekvens
	Pulmonärt ödem	Ingen känd frekvens
	Bronkospasm	Ingen känd frekvens
	Hypoxi	Ingen känd frekvens
	Dyspné	Ingen känd frekvens
	Hosta	Ingen känd frekvens
	Nästäppa	Ingen känd frekvens
	Nasalt obehag	Ingen känd frekvens
	Rinorré	Ingen känd frekvens
	Nysning	Ingen känd frekvens
	Orofaryngeal smärta	Ingen känd frekvens
MAGTARMKANALEN	Illamående	Vanliga
	Kräkning	Vanliga
	Diarré	Vanliga
	Förstopning	Vanliga
	Buksmärta	Vanliga
	Hemorragisk kolit	Sällsynta
	Mukosit	Sällsynta
	Akut pankreatit	Sällsynta
	Sår i munslemhinna	Sällsynta
	Gastrointestinal blödning	Ingen känd frekvens
	Kolit	Ingen känd frekvens
	Enterit	Ingen känd frekvens
	Inflammation i blindtarmen	Ingen känd frekvens

Biverkningar			
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term	Frekvens	
	Inflammation i öronspottkörteln	Ingen känd frekvens	
	Bukobehag	Ingen känd frekvens	
LEVER OCH GALLVÄGAR	Leverpåverkan	Vanliga	
	Veno-ocklusiv leversjukdom	Ingen känd frekvens	
	Hepatit	Ingen känd frekvens	
		Kolestatisk hepatit	Ingen känd frekvens
		Cytolytisk hepatit	Ingen känd frekvens
	Kolestas	Ingen känd frekvens	
	Hepatototoxicitet med leversvikt	Ingen känd frekvens	
	Hepatisk encefalopati	Ingen känd frekvens	
	Ascites	Ingen känd frekvens	
	Hepatomegali	Ingen känd frekvens	
	Gulsot	Ingen känd frekvens	
	Ökat bilirubin i blod	Ingen känd frekvens	
	Ökning av leverenzymmer (ASAT, ALAT, ALP, gamma-GT)	Ingen känd frekvens	
	HUD OCH SUBKUTAN VÄVNAD	Alopeci	Vanliga
Exantem		Vanliga	
Urtikaria		Vanliga	
Hud- och nagelförändringar (missfärgning av handflator, naglar, fotsulor)		Sällsynta	
Toxisk epidermal nekrolys		Mycket sällsynta	
Stevens-Johnsons syndrom		Mycket sällsynta	
Erythema multiforme		Ingen känd frekvens	
Palmar-plantar erythrodysestesi- syndrom		Ingen känd frekvens	
”Radiation recall”-dermatit		Ingen känd frekvens	
Dermatit		Ingen känd frekvens	
Pruritus (inklusive inflammatorisk klåda)		Ingen känd frekvens	
Erytem		Ingen känd frekvens	
Blåsor		Ingen känd frekvens	
Ansiktssvullnad		Ingen känd frekvens	
Hyperhidros		Ingen känd frekvens	
MUSKULOSKELETALA SYSTEMET OCH BINDVÄV		Rabdomyolys	Ingen känd frekvens
	Sklerodermi	Ingen känd frekvens	
	Kramp	Ingen känd frekvens	
	Myalgi	Ingen känd frekvens	
	Artralgi	Ingen känd frekvens	
NJURAR OCH URINVÄGAR	Steril hemorragisk cystit förekommer hos ca 10 % av patienterna vid högdos- eller långtidsanvändning	Vanliga	
	Tubulär nekros	Sällsynta	
	Hemorragisk uretrit	Sällsynta	

Biverkningar		
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term	Frekvens
	Fibros i urinblåsan	Sällsynta
	Atypiska epitelceller från urinblåsan	Sällsynta
	Renala lesioner	Sällsynta
	Njursvikt/nedsatt njurfunktion	Ingen känd frekvens
	Rubbningar i njurtubuli	Ingen känd frekvens
	Toxisk nefropati	Ingen känd frekvens
	Pyelit	Ingen känd frekvens
	Nekros i blåsan	Ingen känd frekvens
	Ulcerös cystit	Ingen känd frekvens
	Blåskontraktur	Ingen känd frekvens
	Hematuri	Ingen känd frekvens
	Nefrogen diabetes insipidus	Ingen känd frekvens
	Ökat blodkreatinin	Ingen känd frekvens
	Stegring av urea i blodet	Ingen känd frekvens
GRAVIDITET, PUERPERIUM OCH PERINATALPERIOD	För tidig födsel	Ingen känd frekvens
REPRODUKTIONS ORGAN OCH BRÖSTKÖRTEL	Amenorré*****	Sällsynta
	Azoospermi/aspermi*****	Sällsynta
	Oligomenorré*****	Ingen känd frekvens
	Infertilitet	Ingen känd frekvens
	Ovariesvikt/sjukdom	Ingen känd frekvens
	Ovulationsstörning	Ingen känd frekvens
	Testikulär atrofi	Ingen känd frekvens
	Oligospermi*****	Ingen känd frekvens
	Minskad östrogenhalt i blod	Ingen känd frekvens
	Ökad gonadotropinhalt i blod	Ingen känd frekvens
MEDFÖDDA OCH/ELLER GENETISKA STÖRNINGAR	Intrauterin död	Ingen känd frekvens
	Missbildning av foster	Ingen känd frekvens
	Tillväxthämning av foster	Ingen känd frekvens
	Fostertoxicitet (inklusive myelosuppression och gastroenterit)	Ingen känd frekvens
ALLMÄNNA SYMPTOM OCH/ELLER SYMPTOM VID ADMINISTRERING STÄLLET	Feber	Sällsynta
	Huvudvärk	Sällsynta
	Lokala reaktioner vid injektions-/infusionsstället	Sällsynta

Biverkningar		
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term	Frekvens
	Inflammation	Sällsynta
	Trombos	Ingen känd frekvens
	Nekros	Ingen känd frekvens
	Flebit	Ingen känd frekvens
	Multiorgansvikt	Ingen känd frekvens
	Generell fysisk försämring	Ingen känd frekvens
	Influensalik sjukdom	Ingen känd frekvens
	Ödem	Ingen känd frekvens
	Bröstsmärta	Ingen känd frekvens
	Asteni	Ingen känd frekvens
	Smärta	Ingen känd frekvens
	Frossbrytningar	Ingen känd frekvens
	Trötthet	Ingen känd frekvens
	Sjukdomskänsla	Ingen känd frekvens
UNDERSÖKNING AR	Ökning av laktatdehydrogenas i blod	Ingen känd frekvens
	Ökning av C-reaktivt protein	Ingen känd frekvens

*inklusive dödsfall

**inklusive andra bakteriella, fungala, virala, protozoiska och parasitiska infektioner; reaktivering av latenta 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, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

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 cyklofosfamid.

Cyklofosfamid 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 cyklofosfamidöverdos.

Farmakodynamik

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 strukturellt liknande cytostatika, såsom ifosfamid och andra alkylerande substanser, kan inte uteslutas.

Sendoxan hämmar humoral- och cellförmiddad immunitet och används av denna anledning för att hindra avstötning vid organtransplantationer. Cyklofosfamid aktiveras genom levermetabolism, och bör därför ges oralt eller intravenöst.

Farmakokinetik

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 P 450 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 dos en utsöndras oförändrad i urin.

Prekliniska uppgifter

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.

Innehåll

En tablett innehåller cyklofosfamidmonohydrat motsvarande cyklofosfamid 50 mg

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.

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Förvaras vid högst 25° C.

Tabletten skall inte delas eller krossas

Förpackningsinformation

Dragerad tablett 50 mg Rund, vita 8 mm

100 styck blister (fri prissättning), EF