

Sendoxan

R EF

Baxter

Pulver till injektionsvätska, lösning
(Vitt pulver)

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: 2016-06-02

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 cyklofosamid.

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.

Dosering

Cyklofosamid skall bara administreras av läkare med erfarenhet av detta läkemedel. Initialt ges cyklfosamid 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 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.

2. *Stötdosterapi med moderata doser*, 10-15 mg/kg, motsvarande 400-600 mg/m² intravenöst varje vecka. När uttalad leukopeni (under 2x10⁹/l) inträffar, skall intervallen mellan två injektioner förlängas, tills antalet leukocyter har stigit till 3-4x10⁹/l.
3. *Stötdosterapi 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 3-4x10⁹/l, kan nästa injektion ges.
4. *Stötdosterapi 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 avsnitt 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 stötdos.

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

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 Kontraindikationer.
- Advekvat 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 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 Farmakodynamik). 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.

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.

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, itrakonazol, 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 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

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 spermatogenesisen 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 cyklofosamid 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 cyklofosamid före puberteten utvecklar generellt normala sekundära sexualkaraktäristika, men kan få oligospermi eller azoospermi.

Trafik

Patienter som behandlas med cyklofosamid 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 cyklofosamid 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
NEOPLASIER, BENIGNA, MALIGNA OCH OSPECIFISKA (SAMT CYSTOR OCH POLYPER))	Sekundära maligniteter****	Sällsynta
	Myelodysplastiskt syndrom	Ingen känd frekvens
	Leukemi	Ingen känd frekvens
	Blåscancer	Ingen känd frekvens
	Thyroidcancer	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
		Ingen känd frekvens

Biverkningar		
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term	Frekvens
BLODET OCH LYMF SYSTEMET	Myelosuppression (manifesterad som benmärgssvikt)	
	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

Biverkningar		
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term	Frekvens
	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
		Reversibelt posterioort leukoencefalopatisyndrom
		Myelopati
		Perifer neuropati
		Polyneuropati
		Neuralgi
		Dysestesi, hypoestesi, parestesi
		Tremor
		Dysgeusi, hypogeusi
		Parosmi
ÖGON	Konjunktivit	Vanliga
	Dimsyn	Sällsynta
	Synnedstättning	Ingen känd frekvens
	Ökat tårflöde	Ingen känd frekvens

Biverkningar		
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term	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

Biverkningar		
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term	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
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

Biverkningar		
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term	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
MAGTARM KANALEN	Illamående	Vanliga
	Kräkning	Vanliga
	Diarré	Vanliga
	Förstoppning	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
	Inflammation i öronspottkörteln	Ingen känd frekvens

Biverkningar		
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term	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
		Ingen känd frekvens

Biverkningar		
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term	Frekvens
	Palmar-plantar erythrodysestesi-syndrom	
	"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
MUSKULO SKELETAL A 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
	Fibros i urinblåsan	Sällsynta
	Atypiska epitelceller från urinblåsan	Sällsynta
	Renala lesioner	Sällsynta

Biverkningar		
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term	Frekvens
	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 PERINATAL PERIOD	För tidig födsel	Ingen känd frekvens
REPRODUKTIONSORGAN 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

Biverkningar			
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term		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 SYMTOM OCH/ELLER SYMTOM VID ADMINISTRERINGSTÄLLET	Feber		Sällsynta
	Huvudvärk		Sällsynta
	Lokala reaktioner vid injektions-/infusionsstället		Sällsynta
		Inflammation	Sällsynta
		Trombos	Ingen känd frekvens
		Nekros	Ingen känd frekvens
		Flebit	Ingen känd frekvens
	Multiorgansvikt		Ingen känd frekvens

Biverkningar		
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term	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
UNDERSÖKNINGAR	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 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, 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 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.

Farmakodynamik

Cyklofosfamid är ett cytostatikum som tillhör oxafosforingruppen 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 strukturlika 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

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.

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 injektionsflaska innehåller cyklofosfamidmonohydrat motsvarande cyklofosfamid 200 mg, 500 mg, 1000 mg respektive 2000 mg.

Sendoxan innehåller inga hjälpämnen.

Blandbarhet

Inga kända inkompatibiliteter.

Hållbarhet, förvaring och hantering

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.

Förvaras vid högst 25 °C.

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

Förpackningsinformation

Pulver till injektionsvätska, lösning Vitt pulver

200 milligram injektionsflaska (fri prissättning), EF

500 milligram injektionsflaska (fri prissättning), EF

1000 milligram injektionsflaska (fri prissättning), EF