

## Sendoxan

R EF

**Baxter**

Dragerad tablett 50 mg  
(Rund, vita 8 mm)

Cytostatikum

**Aktiv substans:**

Cyklofosamid (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 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.

## 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/m<sup>2</sup> dagligen. Behandlingen skall fortsätta antingen till remission eller tills leukocyntalet 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 leukocyntalet, 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 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 dialysssystem 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, myeloftis).

### 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 sår läkning*

- Cyklofosfamid kan påverka normal sår läkning.

### **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,  $\beta$ -acetyldigoxin: Det har förekommit rapporter om att cytotoxisk behandling, inklusive cyklofosfamid, försämrar intestinal absorption av digoxin och  $\beta$ -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<br>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 |
|                      |                                                 | Dysetesi, 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<br>(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,<br>PUERPERIUM<br>OCH<br>PERINATALPERIOD                          | För tidig födsel                                               | Ingen känd frekvens |
| REPRODUKTIONS<br>ORGAN OCH<br>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<br>OCH/ELLER<br>GENETISKA<br>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<br>SYMPTOM<br>OCH/ELLER<br>SYMPTOM VID<br>ADMINISTRERING<br>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](http://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