

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sendoxan 200 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Sendoxan 500 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
Sendoxan 1000 mg pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Cyklofosfamidmonohydrate tilsvarende cyklofosfamid 200 mg, 500 mg resp. 1000 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Maligne lymfom: Non-Hodgkins lymfom, hodgkins sykdom.
Kronisk lymfatisk leukemi, akutt leukemi. Myelom, makroglobulinemi. Som palliativ behandling ved svulster med metastaser, særlig ovariecancer. Brystcancer, småcellet luncancer, neuroblastom, seminom.
Profylaktisk i forbindelse med operasjon av kjemoterapi ømfintlige maligne svulster.
Som immunsuppressiv behandling ved Wegeners granulomatose, Goodpastures syndrom og sirkulerende antikoagulans (faktor VIII antistoffer).
I spesielle tilfeller ved reumatoid artritt med affeksjon av indre organer, nefrotisk syndrom, SLE, autoimmun hemolytisk anemi og idiopatisk trombocytopenisk purpura.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen må administreres i samråd med lege som har erfaring med cyklofosfamid.

Behandlingen må individualiseres.

Dosering og varighet av behandling og/eller behandlings intervaller avhenger av terapeutisk indikasjon, skjema for kombinasjons terapi, pasientens generelle helsetilstand og organfunksjon samt resultater fra laboratorieprøver (spesielt blodcelle kontroller).

Ved kombinasjon med andre cytostatika med lignende toksisitet, kan det være nødvendig med dosereduksjon eller forlengelse av de terapifrie intervallene.

For å stimulere til diurese og dermed redusere risiko for urinveisforgiftning, må nødvendige mengder væske gis oralt eller ved infusjon, under eller like etter administrering.
Cyklofosfamid skal derfor gis om morgenen. Se punkt 4.4.

Cyklofosfamid aktiveres via levermetabolismen. Oral og intravenøs administrering er derfor å foretrekke.

Parenteral administrering:

Gis vanligvis intravenøst. Injeksjonen må skje hurtig: 20 ml oppløsning (500 mg) innen 3-5 minutter, høyere doser gis enten intravenøst i 15-30 minutter eller som drypp i 2-3 timer. Vedlikeholdsbehandling kan ofte gjennomføres med tabletter.

Før administrering skal parenterale legemidler inspiseres visuelt med hensyn til tilstedeværelse av partikler, misfarging av oppløsningen og hvorvidt preparatet kan brukes.

Ved direkte injeksjon skal cyklofosfamid pulver til injeksjonsvæske oppløses i fysiologisk saltvann (natriumklorid 9 mg/ml).

Ved oppløsning i vann, er cyklofosfamid hypoton, og skal ikke injiseres direkte.

Cyklofosfamid pulver må være fullstendig oppløst før parenteral administrering.

For å redusere sannsynligheten for bivirkninger, som viser seg å være avhengig av hastigheten på administreringen (f.eks opphovning i ansikt, hodepine, nesetetthet, brennende følelse i hodebunnen), skal cyklofosfamid gis som injeksjon eller som veldig langsom infusjon. Intravenøs administrering gis fortrinnsvis som infusjon. Varigheten av infusjonen skal også tilpasses det volum og oppløsningsvæsken som infuseres.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Alvorlig nedsatt leverfunksjon kan assosieres med nedsatt aktivering av cyklofosfamid. Dette kan endre effekten av cyklofosfamid behandlingen og skal tas hensyn til ved valg av dose og ved vurdering av respons av valgt dose.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, spesielt alvorlig nedsatt nyrefunksjon, kan redusert urinutskillelse føre til økte plasmanivåer av cyklofosfamid og dets metabolitter. Dette kan medføre økt toksisitet og skal vurderes når dosen bestemmes for denne pasientgruppen.

Cyklofosfamid og dets metabolitter er dialyserbare, selv om det kan være forskjeller i clearance, avhengig av hvilken dialyseform som brukes, Konsekvent intervall mellom administrering av cyklofosfamid og dialysen skal vurderes hos pasienter som krever dialyse. Se punkt 4.4.

Eldre pasienter:

Hos eldre pasienter skal kontroll av toksisitet og behov for dosejustering reflektere den høye frekvensen av nedsatt lever-, nyre-, hjerte-, eller andre organfunksjoner og samtidige sykdommer eller bruk av andre legemidler hos denne pasientgruppen.

Immunosuppressiv behandling:

Voksne: Vanligvis 100-200 mg/dag.

Barn: Ca. 3 mg/kg/dag

Behandlingskontroll:

Ved vedlikehold må behandlingen avbrytes hvis antallet leukocytter synker under 2000 og gjenopptas når antallet er oppe i 3000-4000.

Ved høydoseterapi skal det ikke gis ny støtdose hvis leukocytt tallet ligger under 3500- 4500. Dette må kontrolleres minst en gang/uke.

Ved tegn på toksisk benmargsdepresjon skal også erytrocytter og trombocytter kontrolleres. Bruk av hematopoetisk stimulerende midler (kolonistimulerende faktorer og erytropoetisk stimulerende stoffer) kan vurderes for å redusere risikoen for myelosuppressive komplikasjoner og/eller bidra til å lette tilførsel av den planlagte doseringen. Urinsediment skal regelmessig kontrolleres.

Glukosemetabolismen hos diabetikere, samt forstyrret lever- og nyrefunksjon før behandling, krever også regelmessig kontroll.

Ved mikro- og makrohematuri må behandlingen øyeblikkelig seponeres. For å unngå hemoragisk cystitt bør ekstra væske tilføres, evt. diuretika. Cystitt kan også forebygges om behandlingen kombineres med mesna.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjent hypersensitivitet overfor cyklofosfamid, dets metabolitter eller noen av innholdsstoffene.
- Sterkt nedsatt benmargsfunksjon (spesielt hos pasienter som tidligere har vært behandlet med cytostatika og/eller strålebehandling).
- Pågående cystitt.
- Pågående infeksjoner.
- Obstruksjon av urinstrøm.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Både menn og kvinner i fertil alder bør bruke prevensjon under og minst 6-12 måneder etter behandling.

Forsiktighet må utvises ved ikteriske tilstander, utbredte skjelettmetastaser, samtidig røntgenbehandling, kraftig nedsatt lever- og nyrefunksjon, hjertesykdom i anamnesen, kakeksi samt benmargsskader (agranulocytose, myelofitose).

Advarsler

Myelosuppresjon, immunsuppresjon, infeksjoner

Den immunosuppressive effekten av cyklofosfamid kan redusere effekten av vaksinasjon. Bruk av levende vaksiner kan føre til vaksineinduserte infeksjoner. Cyklofosfamid bør ikke gis til pasienter hvor antallet leukocytter er under $2 \times 10^9/l$ og/eller hvor antall trombocytter ligger under $50 \times 10^9/l$.

Urinveier og nyretoksisitet

- Før behandlingen starter, er det nødvendig å utelukke eller korrigere eventuelle obstruksjoner i urinveiene. Se punkt 4.3.
 - Adekvat behandling med mesna og/eller rikelig væsketilførsel for å fremkalle diurese, kan markant redusere frekvens og alvorlighetsgrad av blæretoksisitet. Det er viktig å sikre at pasienten tømmer blæren regelmessig.
 - Tidligere eller samtidig strålebehandling eller behandling med busulfan kan øke risikoen for cyklofosfamidindusert hemoragisk cystitt.
 - Urinforgiftning kan forekomme etter korttids- og langtidsbruk av cyklofosfamid. Det har vært rapportert om hemoragisk cystitt etter enkeltdoser av cyklofosfamid.
 - Hemoragisk cystitt, pyelitt, uretritt og hematuri har vært rapportert med cyklofosfamid behandling. Sårdannelse/nekrose, fibrose/kontraktur og sekundær blærecancer kan forekomme.
 - Hyponatremi, assosiert med økt total væskevolum i kroppen, akutt vannforgiftning og et syndrom som ligner SIADH (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone), har blitt rapportert i forbindelse med administrering av cyklofosfamid. Det har blitt rapportert om dødelig utgang. Stor forsiktighet anbefales ved samtidig behandling med indometacin ut fra at et alvorlig tilfelle av akutt overhydrering er rapportert.
-

Kardiotoksisitet, bruk hos pasienter med kardiologiske sykdommer

- Risikofaktorer er for eksempel høye doser av cyklofosfamid, høy alder hos pasienten, tidligere strålebehandling i hjerteregionen og/eller har tidligere eller samtidig behandling med andre kardiotoksiske stoffer. Se punkt 4.5.
- Det har blitt rapportert om akutt kardial toksisitet med en enkelt dose på mindre enn 20 mg/kg cyklofosfamid.
- Myokarditt og myoperikarditt, som kan følges av signifikant perikardisk blodutredelse og hjertetamponade, har blitt rapportert ved cyklofosfamidbehandling. Dette kan føre til alvorlig, noen ganger dødelig kongestiv hjertesvikt.
- Histopatologisk undersøkelse har først og fremst vist hemoragisk myokarditt. Hemoperikard har forekommet sekundært til hemoragisk myokarditt og myokardial nekrose.
- Etter behandlingsregimer som inneholder cyklofosfamid har det vært rapportert supraventrikulære arytmier samt ventrikkel arytmier hos pasienter med og uten andre tegn på kardiotoksisitet.

Lungetoksisitet

- Pneumonitt og lungefibrose har blitt rapportert under og etter behandling med cyklofosfamid. Pneumonitt kan til og med utvikles år etter behandling med cyklofosfamid. Akutt lungetoksisitet har blitt rapportert etter en enkelt dose med cyklofosfamid. Lunge venøs-okklusiv sykdom og andre typer lungetoksisitet har også blitt rapportert.

Sekundære maligniteter

- Det er en økt risiko for urinveiscancer, lymfom, tyroid cancer, sarkomer og andre tumorer.
- Risiko for blærecancer kan bli merkbart redusert ved å forebygge hemoragisk cystitt.

Venøs- okklusiv leversykdom

- Venøs-okklusiv leversykdom (VOLD) har blitt rapportert hos pasienter som får cyklofosfamid. Cytostatikabehandling, som inneholder cyklofosfamid ved forberedelse til benmargstransplantasjon, kombinert med stråling av hele kroppen, busulfan eller andre stoffer, er identifisert (se punkt 4.5) som en viktig risikofaktor for utvikling av VOLD. Det kliniske syndromet utvikles vanligvis 1-2 uker etter transplantasjon.
- Imidlertid har VOLD også blitt rapportert å utvikle seg gradvis hos pasienter som mottar langvarig lavdose immunsuppressiv behandling med cyklofosfamid. Det har vært rapportert om dødelig utgang av cyklofosfamidassosiert VOLD.
- Risikofaktorer for utvikling av VOLD hos pasienter som mottar høydose cellebegrensende behandling inkluderer:
 - Pre-eksisterende forstyrrelser i leverfunksjon.
 - Tidligere strålebehandling av abdomen.

Lav ytelsesevne på Karnofsky Index, kriterier for aktivitetsstatus ved kreftsykdom.

Anafylaktiske reaksjoner, krysoverfølsomhet med andre alkylende stoffer

- Det har blitt rapportert om anafylaktiske reaksjoner, inkludert de med dødelig utgang, i forbindelse med cyklofosfamid.
- Det har blitt rapportert om mulig krysoverfølsomhet med andre alkylende stoffer.

Påvirkning av sårtilheling

- Cyklofosfamid kan påvirke normal sårtilheling.

Forsiktighetsregler

Alkohol

- Bruk av alkohol kan øke forekomsten av cyklofosfamidindusert kvalme og brekninger.

Paravenøs administrering

- Den cytostatiske effekten av cyklofosfamid inntreffer etter aktivering, som hovedsakelig finner sted i leveren. Risikoen for vevsskade er derfor liten ved utilsiktet paravenøs administrering.
- I tilfelle utilsiktet paravenøs administrering av cyklofosfamid, skal infusjonen stoppes umiddelbart. Ekstravaskulær cyklofosfamidoppløsning aspireres med kanylen og andre hensiktsmessige tiltak skal iverksettes.

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, særlig alvorlig nedsatt nyrefunksjon, kan nedsatt utskillelse fra nyrene resultere i økt plasmanivå av cyklofosfamid og dets metabolitter. Dette kan resultere i økt toksisitet og skal vurderes når dosen bestemmes for disse pasientene. Se også punkt 4.2.

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

Alvorlig nedsatt leverfunksjon kan assosieres med nedsatt aktivering av cyklofosfamid. Dette kan endre effekten av behandlingen og skal tas i betraktning når man velger dose og skal vurdere responsen på valgt dose.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner som påvirker cyklofosfamids farmakotinetikk og dets metabolitter

Cyklofosfamid aktiveres og metaboliseres videre via CYP450. Samtidig administrering av stoffer som induserer eller hemmer CYP450 kan føre til interaksjoner.

Redusert aktivering av cyklofosfamid kan påvirke effekten av behandlingen. Substanser som forsinker aktiveringen av cyklofosfamid er

- Amiodaron
- Aprepitant
- Bupropion
- Busulfan
- Ciprofloksacin
- Flukonazol
- Itrakonazol
- Ketokonazol
- Klaritromycin
- Posakonazol
- Prasugrel
- Sulfonamider
- Telitromycin
- Tiotepa
- Vorikonazol

En økning i konsentrasjoner av cytotoksiske metabolitter kan forekomme med induktorer av humane hepatiske eller ekstrahepatiske mikrosomale enzymer (for eksempel CYP450). Eksempel slike induktorer er rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, prikkperikum (johannesurt) og kortikosteroider. Risikoen for induksjon av CYP450 må vurderes ved behandling før eller samtidig behandling med kjente induktorer.

Følgende substanser kan også øke konsentrasjonen av toksiske metabolitter, i tilfelle gjennom å hemme nedbrytningen og redusere nyreutskillelsen: allopurinol, cimetidin, hydroklortiazider.

HIV-proteasehemmere: Samtidig bruk av proteasehemmere kan øke konsentrasjon av cytotoxiske metabolitter. Bruk av regimer basert på proteasehemmere er blitt assosiert med en høyere forekomst av infeksjoner og neutropeni hos pasienter som mottar cyklofosfamid, doxorubicin og etoposide (CDE) enn ved bruk av NNRTI-baserte regimer.

Interaksjoner som påvirker farmakokinetikken for andre legemidler

- Ciklosporin

Det har vært observert lavere serumkonsentrasjon av ciklosporin hos pasienter som mottar en kombinasjon av cyklofosfamid og ciklosporin enn hos pasienter som kun får ciklosporin. Denne interaksjonen kan føre til en økt forekomst av ”graft-versus-host” sykdom.

- Digoksin, β -acetyldigoksin

Cytotoksisk behandling er rapportert å svekke intestinal absorpsjon av digoksin og β -acetyldigoksin tabletter.

- Verapamil

Cytotoksisk behandling er rapportert å svekke intestinal absorpsjon av oral verapamil.

Farmakodynamiske interaksjoner (se også punkt 4.8)

Det har vært rapportert om både økt og redusert effekt av warfarin hos pasienter som mottar warfarin og cyklofosfamid.

Forlenget nevromuskulær blokade er rapportert hos pasienter som samtidig har fått depolariserende muskelavslappende midler (f.eks suksametonium). Kombinasjonen bør unngås. Den immunsuppressive effekten av cyklofosfamid kan forventes å medføre redusert respons av vaksinasjon. Bruk av vaksiner med levende virus kan medføre en vaksinefremkalt infeksjon.

Følgende legemidler kan potensere de toksiske effektene av cyklofosfamid: Antracykliner, cytarabin, trastuzumab (kardiologisk toksisitet), ACE- hemmere, natalizumab, paklitaxel, zidovudin (hematologisk toksisitet), azatioprin (levertoksisitet), amfotericin B (nyretoksisitet), amiodaron, G-CSF, GM-CSF (granulocyt og granulocyt-makrofag kolonistimulerende faktor, lungetoksisitet), tamoxifen (tromboemboliske effekter).

Strålebehandling av hjerteregionen kan øke risikoen for hjertetoksisitet av cyklofosfamid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet.

Cyklofosfamid passerer placentabarrieren. Behandling med cyklofosfamid har en genotoksisk effekt og kan forårsake fosterskade når administrert til gravide kvinner.

- Det har vært rapportert om misdannelser hos barn født av kvinner behandlet med cyklofosfamid i første trimester. Det er imidlertid også rapportert om barn uten misdannelser født av kvinner behandlet under første trimester.
 - Eksponering av cyklofosfamid i livmor kan forårsake spontanabort, forsinket fosterutvikling og tydelige fostertoksiske effekter hos nyfødte. Disse inkluderer leukopeni, anemi, pancytopeni, alvorlig benmargshypoplasi og gastroenteritt.
 - Dyredata antyder en økt risiko for mislykkede svangerskap og misdannelser etter avsluttet behandling med cyklofosfamid (se punkt 5.3). Dette kan forekomme når det eksisterer oocytter/folikler som har vært eksponert for cyklofosfamid i løpet av deres modningsfaser.
-

- Hvis cyklofosfamid brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid under eller etter behandling, skal pasienten informeres om muligheten for skade på fosteret.
- Seksuelt aktive kvinner og menn skal bruke effektiv prevensjon i disse periodene.
- Kvinner skal ikke bli gravide under behandling med cyklofosfamid.
- Menn skal ikke befrukte kvinner under og i inntil 6 måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Amming.

Cyklofosfamid passerer over i morsmelk. Det har vært rapporter om neutropeni, trombocytopeni, lavt hemoglobin og diaré hos barn som ammes av kvinner behandlet med cyklofosfamid. Kvinner må ikke amme under behandling med cyklofosfamid eller i inntil 48 timer etter at behandling er stoppet.

Fertilitet

Cyklofosfamid interfererer med oogenesis og spermatogenesis og kan forårsake sterilitet hos begge kjønn (se punkt 4.4). Utvikling av sterilitet synes å være avhengig av dosen cyklofosfamid, varigheten av behandlingen og tilstand på gonadal funksjon ved behandlingstidspunktet. Sterilitet som skyldes cyklofosfamid kan være irreversibel hos noen pasienter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som behandles med cyklofosfamid kan erfare bivirkninger (inkludert f.eks svimmelhet, tåkesyn, synsvansker) som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Avgjørelsen om å kjøre bil eller bruke maskiner skal tas på individuell basis.

4.8 Bivirkninger

Listen over bivirkninger av cyklofosfamid i dette dokumentet er basert på data innhentet etter markedsføring, (se liste under)

Bivirkninger som rapporteres oftest etter markedsføring inkluderer: neutropeni, alopeci, kvalme, oppkast og diaré.

Bivirkningsfrekvens er basert på følgende skala: Svært vanlige ($\geq 1/10$); Vanlige ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$), Sjeldne ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$), Svært sjeldne ($< 1/10,000$), Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelig data).

Bivirkninger		
System organklasse (SOC)	Foretrukket MedDRA Term	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Sepsis* inkludert septisk sjokk*	Ikke kjent
	Pneumoni*	Ikke kjent
	Infeksjoner**	Ikke kjent
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Sekundære maligniteter	Sjeldne
	Myelodysplastisk syndrom	Ikke kjent
	Leukemi	Ikke kjent
	Blærecancer	Ikke kjent
	Thyroidcancer	Ikke kjent
	Sarkom	Ikke kjent
	Non-Hodgkins lymfom	Ikke kjent
	Urineiscancer	Ikke kjent
	Nyrekarsinom	Ikke kjent
	Nyrebekkencancer	Ikke kjent
	Karsinogen effekt hos avkom	Ikke kjent
	Tumorlyse syndrom	Ikke kjent

[illegible]

	Atrieflimmer Takykardi Bradykardi Perikardiell effusjon (inkludert hjertetamponade) Myokardial blødning Hjerteinfarkt *Hjertesvikt Venstre ventrikkelsvikt Redusert ejeksjonsfraksjon Kardiomyopati Myokarditt Perikarditt Forlenget QT ved EKG Palpitasjon	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Karsykdommer	Lungeemboli, Venøs trombose Vaskulitt, Perifer iskemi Hypertensjon Hypotensjon Rødme	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Kronisk interstitiell lungefibrose Rhinitt Lunge venøs-okklusiv sykdom Akutt åndenødssyndrom (ARDS) Uspesifikk lungesykdom* Obliterativ bronkiolitt Pneumonitt Allergisk alveolitt Organisert pneumoni Pulmonær hypertensjon Pleural effusjon Pulmonært ødem Bronkospasme Hypoksi Dyspne Hoste Nesetetthet Nasalt ubehag Rhinoré Nysing Smerter i svelg	Sjeldne Sjeldne Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Brekninger Diaré Forstoppelse Magesmerter Hemoragisk enterokolitt Stomatitt Akutt pankreatitt Sårdannelse i slimhinnen Gastrointestinal blødning Kolitt Enteritt Blindtarmbetennelse Væskeansamling i buken	Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Sjeldne Sjeldne Sjeldne Sjeldne Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent

[illegible]

	Nefrogen diabetes insipidus Økt kreatinin i blod Økning av urea i blodet	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	For tidlig fødsel	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Amenoré***** Azoospermi/aspermi***** Oligomenorée***** Infertilitet Svikt i eggstokkfunksjon/sykdom Forstyrrelser i eggøsningen*** Oligospermi***** Testikkelatrofi Oligospermi***** Redusert østrogen i blod Økt gonadotropin i blod	Sjeldne Sjeldne Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	Intrauterin fosterdød Misdannelse av foster Forsinket utvikling av foster Fostertoksiske effekter (inkludert myelosuppresjon og gastroenteritt)	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber Hodepine Reaksjoner på administrasjonsstedet Betennelse Trombose Nekrose Flebitt Multiorgansvikt Dårlig allmenntilstand Influensalignende sykdom Ødem Brystsmerter Asteni Smerte Frysninger Tretthet Sykdomsfølelse	Sjeldne Sjeldne Sjeldne Sjeldne Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Undersøkelser	Økt blodlaktatdehydrogenase Økt C-reaktiv protein	Ikke kjent Ikke kjent

* inkludert dødsfall

** inkludert andre bakterielle, fungoide, virale, protozoiske, parasittiske infeksjoner; reaktivering av latente infeksjoner, inkludert virus hepatitt, tuberkulose, JC virus med progressive multifokale leukoencefalopati (inkludert med dødelig utgang), *Pneumocytis jiroveci*, herpes zoster, *Strongyloides*, sepsis og septisk sjokk (inkludert med dødelig utgang).

***observert i forbindelse med overfølsomhet

**** inkluderer også utvikling av underliggende maligniteter, (inkluderer dødsfall)

*****vedvarende

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptom

Alvorlige konsekvenser av overdosering inkluderer utslag av doseavhengig toksisitet som myelosuppresjon, urintoksitet, kardiotoxiskitet (inkludert hjertesvikt), venøs- okklusiv lever sykdom og stomatitt. Se punkt 4.4.

Behandling

Pasienter som får en overdose skal følges opp nøye med hensyn på utvikling av toksisitet, spesielt hemotoksitet.

Det finnes ikke kjent antidot for cyklofosfamid.

Cyklofosfamid og metabolittene er dialyserbare. Rask hemodialyse er derfor indisert i behandling av tilsiktet eller utilsiktet overdose eller forgiftning.

En overdose skal håndteres med støttende tiltak, inkludert hensiktsmessige, gjeldende retningslinjer for å behandle eventuell samtidig infeksjon, myelosuppresjon eller andre forgiftninger.

Profylaktisk cystitt behandling med mesna kan være nyttig for å forebygge eller begrense den urotoksiske effekten ved en overdose med cyklofosfamid.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: **ATC-kode:** L01A A01 Alkylerende cytostatikum, sennepsgassanalog.

Virkningsmekanisme: Ikke fullstendig klarlagt, men preparatet anses å gripe inn i G₁- og S-fasen i celledyklus. DNA alkyleres via dannelsen av broer mellom DNA-kjedene.

Farmakodynamiske effekter: Cyklofosfamid hemmer humoral- og cellemediert immunitet og blir derfor også brukt som immunsuppressivt middel.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Proteinbindingsgraden for modersubstansen er lav. Halveringstiden er 4-8 timer. Cyklofosfamid biotransformerer primært i lever til aktive alkylerende metabolitter via cytokrom P450-relaterte enzymer i lever. De mest potente metabolitter er 4-hydroksycyklofosfamid og aldofosfamid. Cyklofosfamid og dets metabolitter utskilles hovedsakelig via nyrene, hvor visse metabolitter kan forårsake kjemisk cystitt i urinblæren. Høyst 20 % utskilles uforandret i urinen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Behandling av rotter med cyklofosfamid førte hos unge hannrotter til nedsatt vekt av reproduksjonsorganene, hos eldre hannrotter ble dette ikke observert. Hos begge grupper forekom nedsatt antall spermier og økt antall misformede spermier. Ved parring av behandlede hannrotter med ubehandlede hunner forekom en økning i antall postimplantasjonstap. Ved høye doser var det også en nedgang i antall implantasjoner. Ved parring av avkom av behandlede hannrotter forekom også en økning i antall postimplantasjonstap.

I mus hemmer en metabolitt av cyklofosfamid oocyttefertilisering og embryonal utvikling.

Cyklofosfamid er et kjent teratogen og gir i hovedsak skader i sentralnervesystemet og skjelettet hos rotter, mus, hamstre, kaniner, aper og mennesker.

Cyklofosfamid er gentoksisk, det gir mutasjoner i *S. typhmuri* og kromosomskader i museceller i kultur.

Cyklofosfamid er karsinogent i dyr. Kronisk behandling av rotter med lave doser cyklofosfamid ga papilloma og invasive karcinomer i urinblæren. Sekundærtumorer forekommer hos mennesker etter behandling med cyklofosfamid. De vanligste er urinblære, myeloproliferative eller lymfoproliferative maligniteter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Løsninger som inneholder benzyllalkohol kan redusere stabiliteten av cyklofosfamid.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Ferdig oppløsning er holdbar inntil 12 timer i romtemperatur (15-25 °C), eller 24 timer ved oppbevaring i kjøleskap (2-8°C) men bør av mikrobiologisk grunner brukes umiddelbart etter tilberedning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

Dersom Sendoxan pulver til injeksjonsvæske utsettes for temperaturer over 25°C under transport eller lagring, kan virkestoffet cyklofosfamid smelte. Hetteglass med smeltet virkestoff kan enkelt skilles fra de med intakt virkestoff ved en visuell kontroll. Smeltet cyklofosfamid er en klar eller guldfarget viskøs væske (sees vanligvis i pulveret eller som små dråper på innsiden av hetteglasset). Hetteglass som inneholder smeltet virkestoff skal ikke brukes.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass.

Pakningsstørrelser: 200 mg, 500 mg og 1000 mg.

Hetteglassene er pakket enten med eller uten en beskyttende beholder av plast. Den beskyttende beholderen kommer ikke i kontakt med legemiddelet og gir ekstra beskyttelse ved transport, noe som øker sikkerheten for medisinsk og farmasøytisk personell under håndtering av legemiddelet.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Håndtering og tilberedning av cyklofosfamid skal alltid være i henhold til gjeldende retningslinjer for sikker håndtering av cytotoxiske stoffer.

For å få en isoton injeksjonsvæske skal pulveret oppløses i isoton natriumkloridoppløsning (4-5 ml per 100 mg cyklofosfamid, hvilket vil gi en oppløsning med 20-25 mg cyklofosfamid pr. ml). Hvis væsken sprutes kraftig ned i hetteglasset oppstår overtrykk. For å unngå dette kan man bruke en ekstra luftkanyler. Tilsett hele mengden natriumkloridoppløsning og ryst til det er oppløst, hvilket tar noen minutter.

For infusjon kan pulveret blandes med natriumklorid-, glukose- eller fruktoseoppløsninger. Holdbarhet for oppløsninger med aminosyrer er ikke kjent.

Injeksjonsteknikk

Injeksjonen må skje hurtig: 20 ml oppløsning (400-500 mg) innen 3-5 minutter. Høyere doser gis enten intravenøst innen 15-30 minutter eller som drypp i løpet av 2-3 timer.

For håndteringsforskrifter henvises det til bruksanvisningen som er vedlagt pakningen samt retningslinjer for håndtering av cytostatika som er fastsatt av Direktoratet for Arbeidstilsynet.

Fordi cyklofosfamid er inaktivt før aktivering i leveren forårsaker ikke preparatet nekrose dersom det blir satt ekstravasalt.

Til tross for dette bør man ved ekstravasering umiddelbart stoppe infusjonen, aspirere via infusjonskanylen, skylle området med natriumkloridoppløsning samt immobilisere ekstremiteten.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelser med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter Medical AB
Box 63
SE-164 94 Kista
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

200 mg: 3861
500 mg : 13-9570
1000 mg: 13-9571

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9.10.1990
Dato for siste fornyelse: 03.12.2010

10. OPPDATERINGSDATO

03.08.2020
