

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sendoxan 50 mg, tabletter drasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Syklofosamidmonohydrat tilsvarende Syklofosamid 50 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter, drasjerte

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 antikoagulas (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 syklofosamid.

Initialt gis syklofosamid vanligvis intravenøst.

Vedlikeholdsbehandling kan ofte gjennomføres med tabletter

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.

Syklofosamid skal derfor gis om morgenen. Se punkt 4.4.

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Alvorlig nedsatt leverfunksjon kan assosieres med nedsatt aktivering av syklofosfamid. Dette kan endre effekten av syklofosfamid 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 syklofosfamid og dets metabolitter. Dette kan medføre økt toksisitet og skal vurderes når dosen bestemmes for denne pasientgruppen.

Syklofosfamid og dets metabolitter er dialyserbare, selv om det kan være forskjeller i clearance, avhengig av hvilken dialyseform som brukes. Konsekvent intervall mellom administrering av syklofosfamid 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.

Immunsuppressiv 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 hemorragisk cystitt bør ekstra væske tilføres, evt. diuretika. Cystitt kan også forebygges om behandlingen kombineres med mesna.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjent hypersensitivitet overfor syklofosfamid, 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.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

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 immunsuppressive effekten av syklofosamid kan redusere effekten av vaksinasjon. Bruk av levende vaksiner kan føre til vaksineinduserte infeksjoner.

Syklofosamid 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 syklofosamidindusert hemoragisk cystitt.
- Urinforgiftning kan forekomme etter korttids- og langtidsbruk av syklofosamid. Det har vært rapportert om hemoragisk cystitt etter enkeltdoser av syklofosamid.
- Hemoragisk cystitt, pyelitt, uretritt og hematuri har vært rapportert med syklofosamid behandling. Sårdannelse/nekrose, fibrose/kontraktur og sekundær blæreccancer 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 syklofosamid. 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 syklofosamid, 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 syklofosamid.
- Myokarditt og myoperikarditt, som kan følges av signifikant perikardisk blodutredelse og hjertetamponade, har blitt rapportert ved syklofosamidbehandling. 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 syklofosamid, 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 syklofosfamid. Pneumonitt kan til og med utvikles år etter behandling med syklofosfamid. Akutt lungetoksisitet har blitt rapportert etter en enkelt dose med syklofosfamid. 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 syklofosfamid. Cytostatikabehandling som inneholder syklofosfamid 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 syklofosfamid.
- Det har vært rapportert om dødelig utgang av syklofosfamidassosiert 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, kryssoverfølsomhet med andre alkylerende stoffer

- Det har blitt rapportert om anafylaktiske reaksjoner, inkludert de med dødelig utgang, i forbindelse med syklofosfamid.
- Det har blitt rapportert om mulig kryssoverfølsomhet med andre alkylerende stoffer.

Påvirkning av sårtilheling

- Syklofosfamid kan påvirke normal sårtilheling.

Forsiktighetsregler

Alkohol

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

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 syklofosfamid 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 syklofosfamid. 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 syklofosfamid's farmakotinetikk og dets metabolitter

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

Redusert aktivisering av syklofosfamid kan påvirke effekten av behandlingen. Substanser som forsinket aktiveringen av syklofosfamid 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 cytotoksiske metabolitter. Bruk av regimer basert på proteasehemmere er blitt assosiert med en høyere forekomst av infeksjoner og neutropeni hos pasienter som mottar syklofosfamid, 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 syklofosfamid og ciklosporin enn hos pasienter som kun får ciklosporin. Denne interaksjonen kan føre til en økt forekomst av ”graft-versus-host” sykdom.

- Digoksin, beta-acetyldigoksin

Cytotoksisk behandling er rapportert å svekke intestinal absorpsjon av digoksin og beta-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 syklofosfamid.

Forlenget nevromuskulær blokada er rapportert hos pasienter som samtidig har fått depolariserende muskelavslappende midler (f.eks suksametonium). Kombinasjonen bør unngås.

Den immunsuppressive effekten av syklofosfamid kan forventes å medføre redusert respons av vaksinasjon. Bruk av vaksine med levende virus kan medføre en vaksinefremkalt infeksjon.

Følgende legemidler kan potensere de toksiske effektene av syklofosfamid: 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 syklofosfamid.

4.6 Graviditet og amming

Graviditet.

Syklofosfamid passerer placentabarrieren. Behandling med syklofosfamid 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 syklofosfamid i første trimester. Det er imidlertid også rapportert om barn uten misdannelser født av kvinner behandlet under første trimester.
- Eksponering av syklofosfamid 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 syklofosfamid (se punkt 5.3). Dette kan forekomme når det eksisterer oocytter/folikler som har vært eksponert for syklofosfamid i løpet av deres modningsfaser.
- Hvis syklofosfamid 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 syklofosfamid.
- Menn skal ikke befrukte kvinner under og i inntil 6 måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Amming.

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

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som behandles med syklofosfamid 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 syklofosfamid 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
	Urinveiscancer	Ikke kjent
	Nyrekarsinom	Ikke kjent
	Nyrebekkencancer	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Karsinogen effekt hos avkom	Ikke kjent
	Tumorlyse syndrom	Ikke kjent
	Myelosuppresjon (manifestert som benmargssvikt)	Ikke kjent
	Leukopeni (som kan føre til sekundærinfeksjoner og feber)	Vanlige
	Trombocytopeni*****	Vanlige
	Anemi	Vanlige
	Neutropeni	Vanlig
	Agranulocytose	Sjelden
	Pancytopeni	Ikke kjent
	Lymfopeni	Ikke kjent
	Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC)	Ikke kjent
	Hemolytisk uremisk syndrom (med trombotisk mikroangiopati)	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktisk sjokk	Sjeldne
	Anafylaktoid reaksjon*	Sjeldne
	Immunosuppresjon	Ikke kjent
	Overfølsomhetsreaksjon	Ikke kjent
Endokrine sykdommer	SIADH (Syndrome of inadequate ADH secretion)	Sjeldne
	Vannintoksikasjon	Ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyponatremi	Sjeldne
	Væskeretensjon	Sjeldne

	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	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 Sår dannelse i slimhinnen Gastrointestinal blødning Kolitt Enteritt Blindtarmbetennelse Væskeansamling i buken Betennelse i spyttkjertel Abdominalt ubehag	Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Sjeldne Sjeldne Sjeldne Sjeldne Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier	Leverfunksjonsforstyrrelser Venøs- okklusiv leversykdom Hepatitt Kolestatisk hepatitt Cytolytisk hepatitt Kolestase Levertoksisitet med leversvikt Hepatisk encefalopati Ascites Hepatomegali Gulsott Økt bilirubin i blodet Unormal leverfunksjon Økte nivåer av leverenzymer (ASAT, ALAT, ALP, gamma-GT).	Vanlige 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
Hud- og underhudssykdommer	Alopeci Utslett Urtikaria Misfarging av håndflater, negler og fotsåler Toksisk epidermal nekrolyse Stevens-Johnson syndrom Erythema multiforme	Vanlige Vanlige Vanlige Sjeldne Svært sjeldne Svært sjeldne Ikke kjent

	Palmar-plantar erythrodysese syndrom Erytem i strålebehandlede områder («Raditation recal»-dermatitt Dermatitt Hudinflammasjon Kløe (inkludert inflammatorisk kløe) Erytem Blemmer Hevelse i ansiktet Økt svetteutskillelse	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Rhabdomyolyse Kramper Sklerodermi Myalgi Artralgi	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	Steril hemoragisk cystitt forekommer hos ca. 10 % av pasientene ved høydose eller langtidsbruk. Nekrose i nyretubuli Hemoragisk uretritt Fibrose i urinblæren Atypiske epitelceller i urinblære Renale lesjoner Nyresvikt/nedsatt nyrefunksjon Nyretubuliforstyrrelser Toksisk nefropati Pyelitt Nekrose i blæren Ulcerøs cystitt Blærekontraktur Hematuri Nefrogen diabetes insipidus Økt kreatinin i blod Økning av urea i blodet	Vanlige Sjeldne Sjeldne Sjeldne Sjeldne Sjeldne Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent
Graviditet, puerperale og perinatale lidelser	For tidlig fødsel	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Amenoré***** Azoospermi/aspermi***** Oligomenoré***** Infertilitet Svikt i eggstokkfunksjon/sykdom Forstyrrelser i eggløsningen*** Oligospermi***** Testikkelatrofi Oligospermi***** Redusert østrogen i blod Økt gonadotropin i blod	Sjeldne Sjeldne Sjeldne Ikke kjent 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	Sjeldne Sjeldne Sjeldne Sjeldne

	Trombose	Ikke kjent
	Nekrose	Ikke kjent
	Flebitt	Ikke kjent
	Multiorgansvikt	Ikke kjent
	Dårlig allmenntilstand	Ikke kjent
	Influensalignende sykdom	Ikke kjent
	Ødem	Ikke kjent
	Brystsmerter	Ikke kjent
	Asteni	Ikke kjent
	Smerte	Ikke kjent
	Frysninger	Ikke kjent
	Tretthet	Ikke kjent
	Sykdomsfølelse	Ikke kjent
Undersøkelser	Økt blodlaktatdehydrogenase	Ikke kjent
	Økt C-reaktiv protein	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), *Pneumocystis 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, urintoksisitet, 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 hemotoksisitet.

Det finnes ikke kjent antidot for syklofosfamid.

Syklofosfamid 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 syklofosfamid.

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 cellyklus. DNA alkyleres via dannelse av broer mellom DNA-kjedene.

Farmakodynamiske effekter: Syklofosamid 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. Syklofosamid biotransformerer primært i lever til aktive alkylerende metabolitter via cytokrom P450-relaterte enzymer i lever. De mest potente metabolitter er 4-hydroksysyklofosamid og aldofosamid. Syklofosamid 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 syklofosamid 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 syklofosamid oocytefertilisering og embryonal utvikling.

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

Syklofosamid er gentoksisk, det gir mutasjoner i *S. typhimurium* og kromosomskader i museceller i kultur.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Sakkarose 51,1 mg
Maisstivelse
Laktosemonohydrat 24,6 mg
Talkum
Kalsiumhydrogenfosfatdihydrat
Titandioksid (farge E 171)
Kalsiumkarbonat
Makrogol 35 000
Koloidal silika
Magnesiumstearat

Gelatin
Povidon
Karmellosenatrium
Glyserol 85%
Polysorbat 20
Montanglykolvoks

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Enpac (blister) 100 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Tablettene er drasjerte for å unngå at personene som håndterer tablettene kommer i direkte kontakt med virkestoffet. For å unngå utilsiktet eksponering for virkestoffet, skal tablettene ikke deles eller knuses.

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)

3862

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 9.10.1990

Dato for siste fornyelse: 02.02.2001

10. OPPDATERINGSDATO

03.08.2020