

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sendoxan 200 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Sendoxan 500 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Sendoxan 1000 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sendoxan 200 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Ett hetteglass inneholder syklofosfamidmonohydrat tilsvarende syklofosfamid 200 mg.

Sendoxan 500 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Ett hetteglass inneholder syklofosfamidmonohydrat tilsvarende syklofosfamid 500 mg.

Sendoxan 1000 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Ett hetteglass inneholder syklofosfamidmonohydrat tilsvarende syklofosfamid 1000 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt pulver.

Etter tilberedning: klar væske.

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 lungecancer, 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 syklofosfamid.

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.

Syklofosamid 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 syklofosamid pulver til injeksjons-/infusjonsvæske oppløses i fysiologisk saltvann (natriumklorid 9 mg/ml).

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

Syklofosamid 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 Syklofosamid 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 syklofosamid. Dette kan endre effekten av syklofosamid 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 syklofosamid og dets metabolitter. Dette kan medføre økt toksisitet og skal vurderes når dosen bestemmes for denne pasientgruppen.

Syklofosamid og dets metabolitter er dialyserbare, selv om det kan være forskjeller i clearance, avhengig av hvilken dialyseform som brukes, Konsekvent intervall mellom administrering av syklofosamid 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 hemorragisk cystitt bør ekstra væske tilføres, evt. diuretika. Cystitt kan også forebygges om behandlingen kombineres med mesna.

4.3 Kontraindikasjoner

- Kjent hypersensitivitet overfor syklofosamid, 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 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 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 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 ventrikel arytmier hos pasienter med og uten andre tegn på kardiotoksisitet.

Lungetoksisitet

- Pneumonitt og lungefibrose har blitt rapportert under og etter behandling med syklofosamid. Pneumonitt kan til og med utvikles år etter behandling med syklofosamid. Akutt lungetoksisitet har blitt rapportert etter en enkelt dose med syklofosamid. 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 syklofosamid. Cytostatikabehandling, som inneholder syklofosamid 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 syklofosamid. Det har vært rapportert om dødelig utgang av syklofosamidassosiert 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 alkylende stoffer

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

Påvirkning av sårtilheling

- Syklofosamid kan påvirke normal sårtilheling.

Forsiktighetsregler

Alkohol

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

Paravenøs administrering

- Den cytostatiske effekten av syklofosamid 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 syklofosamid, skal infusjonen stoppes umiddelbart. Ekstravaskulær syklofosamidoppløsning 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 syklofosamid 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 syklofosamid. 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 syklofosamids farmakotinetikk og dets metabolitter

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

Redusert aktivering av syklofosamid kan påvirke effekten av behandlingen. Substanser som forsinker aktiveringen av syklofosamid 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 syklofosamid, 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, 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 syklofosfamid.

Forlenget nevromuskulær blokade 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 vaksiner 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 Fertilitet, 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

Syklofosamid 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 syklofosamid, varigheten av behandlingen og tilstand på gonadal funksjon ved behandlingstidspunktet. Sterilitet som skyldes syklofosamid kan være irreversibel hos noen pasienter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienter som behandles med syklofosamid 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 syklofosamid 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
	Nyrebekkenecancer	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
Forstyrrelser i immunsystemet	Disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC)	Ikke kjent
	Hemolytisk uremisk syndrom (med trombotisk mikroangiopati)	Ikke kjent
	Anafylaktisk sjokk	Sjeldne
	Anafylaktoid reaksjon*	Sjeldne

[illegible]

[illegible]

Hud- og underhudssykdommer	Alopeci Utslett Urtikaria Misfarging av håndflater, negler og fotsåler Toksisk epidermal nekrolyse Stevens-Johnson syndrom Erythema multiforme Palmar-plantar erythrodysestesi syndrom Erytem i strålebehandlede områder («Raditation recal»-dermatitt Dermatitt Hudinflammasjon Kløe (inkludert inflammatorisk kløe) Erytem Blemmer Hevelse i ansiktet Økt svetteutskillelse	Vanlige Vanlige Vanlige Sjeldne Svært sjeldne Svært sjeldne Ikke kjent Ikke kjent 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 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 eggløsningen*** 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 Ikke kjent
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	Intrauterin fosterdød Misdannelse av foster Forsinket utvikling av foster	Ikke kjent Ikke kjent Ikke kjent

	Fostertoksiske effekter (inkludert myelosuppresjon og gastroenteritt)	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 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), *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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.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 syklofosamid.

Syklofosamid 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: Syklofosfamid 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. Syklofosfamid biotransformerer primært i lever til aktive alkylerende metabolitter via cytokrom P450-relaterte enzymer i lever. De mest potente metabolitter er 4-hydroksysyklofosfamid og aldofosfamid. Syklofosfamid 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 syklofosfamid 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 syklofosfamid oocytefertilisering og embryonal utvikling.

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Løsninger som inneholder benzylalkohol kan redusere stabiliteten av syklofosfamid.

6.3 Holdbarhet

3 år.

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Dersom Sendoxan pulver til injeksjons-/infusjonsvæske utsettes for temperaturer over 25 °C under transport eller lagring, kan virkestoffet syklofosfamid smelte. Hetteglass med smeltet virkestoff kan enkelt skilles fra de med intakt virkestoff ved en visuell kontroll. Smeltet syklofosfamid 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)

Sendoxan 200 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass av klart glass uten en beskyttende beholder av plast inneholder 200 mg syklofosfamid. Ett hetteglass av klart glass med en beskyttende beholder av plast inneholder 200 mg syklofosfamid. Pakning med ett hetteglass.

Sendoxan 500 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass av klart glass uten en beskyttende beholder av plast inneholder 500 mg syklofosfamid. Ett hetteglass av klart glass med en beskyttende beholder av plast inneholder 500 mg syklofosfamid. Pakning med ett hetteglass.

Sendoxan 1000 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Ett hetteglass av klart glass uten en beskyttende beholder av plast inneholder 1000 mg syklofosfamid. Ett hetteglass av klart glass med en beskyttende beholder av plast inneholder 1000 mg syklofosfamid. Pakning med ett hetteglass.

For hetteglass som er pakket med en beskyttende beholder: Den beskyttende beholderen består av to deler: den nedre delen er en klar sylindrisk beholder av polypropylen og den øvre delen er en blåfarget skrukork av polyetylen. 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.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Håndtering og tilberedning av syklofosfamid 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 syklofosfamid, hvilket vil gi en oppløsning med 20-25 mg syklofosfamid pr. ml). Hvis væsken sprutes kraftig ned i hetteglasset oppstår overtrykk. For å unngå dette kan man bruke en ekstra luftekanyle. 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 syklofosfamid 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: 0000-03861
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

04.07.2025
