

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sendoxan 50 mg tabletti, päällystetty

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää syklofosfamidimonohydraattia määrän, joka vastaa 50 mg syklofosfamidia.

Apuaineet: 24,6 mg laktoosimonohydraattia tablettia kohden.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, päällystetty.

Valkoinen, pyöreä, sokeripäällysteinen tabletti, läpimitta 8 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

- Malignit lymfoomat kuten lymfosytaariset ja histiosytaariset lymfoomat
- Hodgkinin tauti
- Krooninen lymfaattinen leukemia, akuutti leukemia
- Myelooma, makroglobulinemia
- Palliatiivisena hoitona metastoivissa kasvaimissa erityisesti munasarjasyövässä, rintasyövässä, pienisoluisessa keuhkosityövässä, neuroblastoomassa, seminoomassa
- Immunosuppressiivisena hoitona Wegenerin granulomatoosissa, Goodpasturen oireyhtymässä ja kiertävässä antikoagulanssissa (tekijän VIII vasta-aineita).  
Erityistapauksissa muun muassa nivelreuman, nefroottisen oireyhtymän, LED:n, autoimmuunihemolyyttisen anemian ja idiopaattisen trombosytopenisen purppuran hoidossa.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Syklofosfamidia tulee antaa tämän lääkevalmisteen käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa, jolloin kliinisten, biokemiallisten ja hematologisten parametrien seuranta ennen antoa ja sen jälkeen ja annon aikana on mahdollista.

#### Annostus

Annostus on yksilöllinen.

Annos ja hoidon kesto ja/tai hoitovälit riippuvat käyttöaiheesta, yhdistelmäsytostaattihoitosuunnitelmasta, potilaan yleisestä terveydentilasta ja elinten toiminnasta ja laboratoriotuloksista (erityisesti verisolutuloksista).

Annosteltaessa syklofosfamidia yhdessä vastaavan toksisuuden omaavien sytotoksisten lääkkeiden kanssa annoksen pienentäminen tai hoitotaukojen pidentäminen voi olla tarpeen.

Verenmuodostusta lisäävien lääkeaineiden käyttöä (valkosolukasvutekijät ja erytropoieesia stimuloivat tekijät) voidaan harkita myelosuppressiivisten komplikaatioiden riskin vähentämiseksi ja/tai jotta tarkoitettu annos voidaan antaa.

Annon aikana tai välittömästi sen jälkeen tulee nauttia tai antaa laskimoon riittävä määrä nesteitä diureesin aikaansaamiseksi virtsateihin kohdistuvan toksisuuden riskin vähentämiseksi. Siksi syklofosfamidi tulisi antaa aamulla, katso kohta 4.4.

Syklofosfamidi metaboloituu maksassa aktiiviseksi aineeksi. Syklofosfamidi on inaktiivinen, kunnes entsyymit aktivoivat sen maksassa.

Useimpiin käyttöaiheisiin käytettävä annostus on 100–300 mg vuorokaudessa kerta-annoksena tai jaettuna useampiin annoksiin.

Hoitoa on jatkettava joko remissioon asti tai kunnes selvä parannus on todettavissa. Hoito on keskeytettävä, jos veren valkosolujen määrä laskee (leukopenia) alle hyväksyttävän tason.

#### Pediatriset potilaat

Lapsille on annosteltu syklofosfamidia. Lapsille ominaisia haittavaikutuksia ei ole raportoitu. Suositellut painonmukaiset annostukset (mg/kg) soveltuvat myös lapsille.

#### Immunosuppressiivinen hoito

Aikuiset: Yleisesti käytetty annostus on 100–200 mg/vrk.

Lapset: noin 3 mg/kg.

#### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikea maksan vajaatoiminta voi vähentää syklofosfamidin aktivoitumista. Tämä voi muuttaa syklofosfamidihoiton tehoa ja asia tulee ottaa huomioon valittaessa annosta ja tulkittaessa valitusta annoksesta saatua vastetta.

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Potilailla, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa, ja erityisesti vaikeaa vajaatoimintaa, vähentynyt munuaisten toiminta voi johtaa syklofosfamidin ja sen metaboliittien pitoisuuden suurenemiseen plasmassa. Tämä voi johtaa lisääntyneeseen toksisuuden riskiin ja asia tulee ottaa huomioon valittaessa annostusta.

Syklofosfamidi ja sen metaboliitit ovat dialysoitavissa, vaikka puhdistumassa voi olla eroja käytetystä dialyysihoidosta riippuen. Dialyysia tarvitsevien potilaiden kohdalla tasaisen aikavälin käyttöä syklofosfamidin annostelun ja dialyysin välillä tulisi harkita, katso kohta 4.4.

#### Vanhukset

Vanhuksilla toksisuutta on seurattava ja annosta muutettava tarvittaessa, jos maksan, munuaisten, sydämen tai muiden elinryhmien toiminta heikkenee ja muut samanaikaiset sairaudet yleistyvät. Myös muut sairaudet ja lääkehoidot on huomioitava.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Sendoxania ei saa käyttää, jos potilaalla on:

- Yliherkkyys syklofosfamidille, jollekin sen metaboliitille tai apuaineille.
- Voimakkaasti heikentynyt luuytimen toiminta (erityisesti potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet sytostaatteja ja/tai sädehoitoa).
- Virtsarakkotulehdus (kystiitti).
- Akuutti infektio.
- Alempien virtsateiden tukos.
- Imetys on lopetettava syklofosfamidihoidon aikana, ks. kohta 4.6.
- Raskaus, ks. kohta 4.6.

Syklofosfamidia ei tulisi käyttää ei-malignien sairauksien hoidossa paitsi immunosuppressioon henkeä uhkaavissa tilanteissa.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Tässä ja muissa kohdissa kuvatut syklofosfamidin toksisuuden riskitekijät ja niihin liittyvät jälkitaudit voivat muodostaa vasta-aiheen, jos syklofosfamidia ei käytetä henkeä uhkaavan tilan hoitoon. Tällaisissa tilanteissa riskien ja odotettujen hyötyjen yksilöllinen arviointi on välttämätöntä.

Varovaisuutta on noudatettava ikteerisissä tiloissa, laajojen luustometastaasien yhteydessä, samanaikaisen sädehoidon, voimakkaasti alentuneen munuaisten- ja maksatoiminnan yhteydessä sekä sydänsairauksien (anamneesissa), kakeksian ja luuydinvaurioiden (agranulosytoosi, myeloftiisi) yhteydessä.

Verensokeritasoa on tarkkailtava säännöllisesti diabeetikoilla, jotta diabeteshoito voidaan tarkistaa ajoissa (ks. kohta 4.5 yhteisvaikutukset).

##### Varoitukset

##### Myelosuppressio, immunosuppressio, infektiot

Syklofosfamidi voi aiheuttaa myelosuppressiota ja immuunivasteen merkittävää vähenemistä.

Syklofosfamidin aiheuttama myelosuppressio voi aiheuttaa leukopeniaa, neutropeniaa, trombositopeniaa (johon liittyy lisääntynyt verenvuotojen riski) ja anemiaa.

Vaikea immuunisuppressio on johtanut vakaviin, joskus fataaleihin infektioihin. Sepsistä ja septistä sokkia on myös raportoitu. Syklofosfamidihoidon yhteydessä raportoituja infektioita ovat keuhkokuume, kuten myös muut bakteeri-, sieni-, virus-, alkueläin- ja loisperäiset infektiot.

Latentit infektiot voivat aktivoitua uudelleen. Useiden bakteeri-, sieni-, virus-, alkueläin- ja loisinfektioiden on raportoitu aktivoituneen uudelleen.

Infektiot tulee hoitaa asianmukaisesti.

Antimikrobinen profylaksia voi olla tarpeen tietyissä neutropeniatapauksissa hoitavan lääkärin harkinnan mukaan.

Neutropeenisen kuumeen esiintyessä tulee antaa antibiootteja ja/tai antimykootteja.

Syklofosfamidia tulee käyttää varoen, jos ollenkaan, potilailla, joilla on luuytimen vaikea vajaatoiminta ja potilailla, joilla on vaikea immunosuppressio.

Syklofosfamidia ei saa antaa potilaille, joiden leukosyyttiarvot ovat alle 2500 solua/mikrolitra (solua/mm<sup>3</sup>) ja/tai trombosyyttimäärä alle 50 000 solua/mikrolitra (solua/mm<sup>3</sup>), ellei se ole ehdottoman välttämätöntä.

Mikäli potilaalla on tai potilaalle kehittyy vaikea infektio, voi syklofosfamidihoito olla vasta-aiheinen tai se tulee keskeyttää tai syklofosfamidin annosta pienentää.

Periaatteessa verisolujen esisolujen ja trombosyyttien määrä voi pienentyä ja toipumiseen voi kulua pidempi aika syklofosfamidiannoksen suurentuessa.

Alhaisimmillaan valkosolu- ja verihiutalemäärä on yleensä ensimmäisen tai toisen viikon aikana hoidon aloittamisesta. Luuytimen toiminta elpyy suhteellisen nopeasti ja verisolujen esisolujen arvo normalisoituu noin 20 päivässä.

Vaikeaa myelosuppressiota on odotettavissa erityisesti potilailla, jotka ovat saaneet ja/tai saavat samanaikaisesti solunsalpaaja- ja/tai sädehoitoa.

Verenkuvaa tulee seurata perusteellisesti kaikilla potilailla hoidon aikana.

- Leukosyyttimäärä tulee tarkistaa ennen jokaista annostelua ja säännöllisesti hoidon aikana (5–7 päivän välein hoitoa aloitettaessa ja joka toinen päivä mikäli määrä on alle 3000 solua/mikrolitra (solua/mm<sup>3</sup>)).
- Verihiutalemäärä ja hemoglobiiniarvo tulisi tarkastaa aina ennen lääkkeen antoa ja sopivin aikavälein annon jälkeen.

#### Virtsateihin ja munuaisiin kohdistuva toksisuus

Hemorragista kystiittiä, pyeliittiä, virtsanjohdintulehdusta ja hematuriaa on raportoitu syklofosfamidihoidon yhteydessä. Myös virtsarakon ulseraatiota/nekroosia, fibroosia/kontraktuuraa ja sekundaarisista syöpää voi esiintyä.

Urotoksisuus voi johtaa hoidon keskeyttämiseen.

Kystektomia voi tulla välttämättömäksi fibroosista, verenvuodosta tai sekundaarisista maligniteeteista johtuen.

Kuolemaan johtaneita urotoksisuuteen liittyviä tapauksia on raportoitu.

Urotoksisuus voi esiintyä syklofosfamidin lyhyt- tai pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Hemorragista kystiittiä kerta-annon jälkeen on raportoitu.

Potilailla, jotka ovat saaneet tai saavat syklofosfamidin kanssa samanaikaisesti säde- tai busulfaanihoitoa, voi syklofosfamidin aiheuttaman hemorragisen kystiitin riski olla kasvanut.

Kystiitti ei ole yleensä alun perin bakteerin aiheuttama. Sekundaarisia bakteeri-infektioita voi ilmetä.

Ennen hoidon aloittamista on välttämätöntä sulkea pois tai hoitaa kaikki virtsateiden tukokset, katso kohta 4.3.

Virtsan sedimentti tulee tarkistaa säännöllisesti erytrosyyttien ja muiden uro/nefrotoksisuuteen viittaavien oireiden osalta.

Syklofosfamidia tulee käyttää varoen tai jos ollenkaan potilailla, joilla on aktiivisia virtsateiden infektoita.

Asianmukainen mesnaohoito ja/tai voimakas nesteytys diureesin aikaansaamiseksi voivat merkittävästi vähentää virtsarakkotoksisuuden esiintymistä ja vaikeutta. On tärkeää varmistaa, että potilaat tyhjentävät virtsarakkonsa säännöllisesti.

Hematuria yleensä häviää muutaman päivän kuluttua syklofosfamidihoidon lopettamisesta mutta voi myös jatkua.

Vaikean hemorragisen kystiitin esiintyessä on yleensä tarpeen keskeyttää syklofosfamidihoito.

Syklofosfamidi on yhdistetty myös nefrotoksisuuteen, myös munuaisten tubulaariseen nekroosiin.

Hyponatremiaa, joka liittyy elimistön lisääntyneeseen vesimäärään, akuuttia vesimyrkytystä ja SIADH syndroomaa (antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityis) muistuttavaa syndroomaa on raportoitu liittyvän syklofosfamidihoitoon. Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.

#### Kardiotoksisuus, käyttö potilailla, joilla on sydänsairaus

Myokardiittia ja myoperikardiittia, joihin voi liittyä merkittävä perikardiaalinen effuusio ja sydänlihaksen tamponaatio, on raportoitu syklofosfamidihoidon yhteydessä. Ne ovat johtaneet vakavaan, joskus fataaliin sydämen vajaatoimintaan.

Histopatologinen tarkastelu on pääasiassa osoittanut hemorragista myokardiittia. Hemoperikardium on liittynyt sekundaarisesti hemorragiseen myokardiittiin ja myokardiaaliseen nekroosiin.

Akuuttia kardiotoksisuutta on raportoitu yhden alle 20 mg/kg annoksen jälkeen.

Syklofosfamidihoidon yhteydessä on raportoitu supraventrikulaarista arytmiä (kuten esim. eteisvärinä ja lepatus) kuin myös ventrikulaarista arytmiä (kuten esim. vakava QT-ajan pidentymä ventrikulaariseen takyarytmiaan liittyen). Oireiden on raportoitu joko esiintyneen joko yhdessä muiden kardiotoksisten oireiden kanssa tai ilman niitä.

Syklofosfamidin kardiotoksisuusriski voi lisääntyä esimerkiksi annettaessa suuria syklofosfamidiannoksia ikääntyneille ihmisille ja potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet sydämen alueelle kohdistuvaa sädehoitoa tai potilaille, jotka saavat samanaikaisesti muita kardiotoksisia lääkkeitä, katso kohta 4.5.

Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on kardiotoksisuuden riskitekijöitä ja potilailla, joilla on olemassa oleva sydänsairaus.

#### Keuhkotoksisuus

Pneumoniittia ja keuhkofibroosia on raportoitu syklofosfamidihoidon aikana ja sen jälkeen. Pulmonaarista veno-okklusiivista sairautta ja muita keuhkotoksisuuden muotoja on myös raportoitu.

Hengityksen vajaatoimintaan johtavaa keuhkotoksisuutta on raportoitu.

Syklofosfamidin aiheuttamaa keuhkotoksisuutta esiintyy vähän, mutta sairastuneiden potilaiden prognoosi on heikko.

Pneumoniitin myöhäinen puhkeaminen (yli 6 kuukautta syklofosfamidihoidon aloittamisen jälkeen) vaikuttaa liittyvän erityisen korkeaan kuolleisuuteen. Pneumoniitti voi kehittyä jopa vuosia syklofosfamidihoidon lopettamisen jälkeen.

Akuuttia keuhkotoksisuutta on raportoitu yhden syklofosfamidiannoksen jälkeen.

### Sekundaariset maligniteetit

Syklofosfamidihoitoon liittyy sekundaaristen kasvainten ja niiden esiasteiden esiintymisen riski myöhäisenä jälkiseurauksena.

Virtsateiden syövän, kuten myös myelodysplastisten muutosten, jotka voivat edetä osittain akuutiksi leukemiaksi, riski kasvaa. Muita syklofosfamidihoidon jälkeen raportoituja maligniteetteja ovat lymfooma, kilpirauhassyöpä ja sarkoomat.

Joissakin tapauksissa sekundaarinen maligniteetti on kehittynyt useita vuosia syklofosfamidihoidon lopettamisen jälkeen. Maligniteetteja on raportoitu myös kohdussa tapahtuvan altistumisen jälkeen.

Virtsarakon syövän riskiä voidaan merkittävästi vähentää ennaltaehkäisemällä hemorragista kystiittiä

### Veno-okklusiivinen maksasairaus

Veno-okklusiivista maksasairautta (VOLD) on raportoitu syklofosfamidia saaneilla potilailla.

Sytoreduktiivinen hoito, joka käsittää syklofosfamidin, koko kehon sädehoidon, busulfaanin tai muun identifioitujen riskitekijän, luuytimensiirron valmistelun yhteydessä on merkittävä riskitekijä veno-okklusiivisen maksasairauden kehittymiselle (ks. kohta 4.5). Sytoreduktiivisen hoidon jälkeen kliininen syndrooma kehittyy tyypillisesti 1–2 viikkoa luuytimen siirron jälkeen. Syndroomalle on ominaista äkillinen painon nousu, kivulias maksan suureneminen, askites ja hyperbilirubinemia/keltatauti.

Kuitenkin veno-okklusiivista maksasairautta on raportoitu kehittyneen asteittain myös potilaissa, jotka saavat pitkäaikaista ja matala-annoksista syklofosfamidihoitoa immunosuppressioon.

Veno-okklusiivisen maksasairauden komplikaationa voi kehittyä hepatorenaalinen syndrooma ja monielinvajaatoiminta. Syklofosfamidihoitoon liittyvän veno-okklusiivisen maksasairauden on raportoitu johtaneen kuolemaan.

Riskitekijöitä, jotka yhdessä suuriannoksisen sytoreduktiivisen hoidon kanssa saattavat potilaan alttiiksi veno-okklusiivisen maksasairauden kehittymiselle, ovat

- Maksan toiminnan olemassa olevat häiriöt
- Vatsan alueelle aiemmin annettu sädehoito ja
- Alentunut toimintakyky

### Anafylaktiset reaktiot, ristikkäisherkyys muiden alkyloivien aineiden kanssa

Anafylaktisia reaktioita, myös kuolemaan johtaneita, on raportoitu liittyneen syklofosfamidihoitoon.

Mahdollista ristikkäisherkyyttä muiden alkyloivien aineiden kanssa on raportoitu.

### Häiriöt haavojen paranemisessa

Syklofosfamidi voi häiritä normaalia haavan parantumista.

## **Varotoimet**

### Pahoinvointi ja oksentelu

Syklofosfamidi voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua.

Nykyisten ohjeiden noudattamista antiemeettien käytöstä pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja lieventämiseen tulisi harkita.

Alkoholi voi lisätä syklofosfamidista johtuvaa oksentelua ja pahoinvointia.

### Stomatiitti

Syklofosfamidi voi aiheuttaa stomatiittia (oraalinen mukosiitti).

Nykyisten ohjeiden noudattamista stomatiitin ehkäisyyn ja lievittämiseen tulisi harkita.

### Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Munuaisten vajaatoimintaa, erityisesti vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, heikentynyt munuaisten kautta tapahtuva erityis voi johtaa syklofosfamidin ja sen metaboliittien kohonneisiin pitoisuuksiin plasmassa Tämä voi johtaa lisääntyneeseen toksisuuteen ja asia tulee ottaa huomioon määritettäessä annosta tällaisille potilaille, katso myös kohta 4.2.

### Käyttö maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Vaikea maksan vajaatoiminta voi liittyä syklofosfamidin vähentyneeseen aktivaatioon. Tämä voi muuttaa syklofosfamidihoidon tehoa ja asia tulee ottaa huomioon valittaessa annosta ja tulkittaessa valitusta annoksesta saatua vastetta.

### Käyttö potilailla, joilta on poistettu lisämunuainen

Potilaat, joilla on lisämunuaisen vajaatoiminta, voivat tarvita lisäystä kortikoidisubstituutioon altistuessaan sytostaattien, myös syklofosfamidin, toksisuuden aiheuttamalle rasitukselle.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Toksisten vaikutusten todennäköisyyttä tai vaikeutta muuttavien (farmakodynaamiset tai farmakokineettiset yhteisvaikutukset) aineiden suunniteltu samanaikainen tai peräkkäinen annostelu vaatii yksilöllistä hyötyjen ja haittojen arviointia. Tällaisia yhdistelmiä saavia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti toksisuuden merkkien esiintymisen varalta, jotta tilanteeseen osataan reagoida ajoissa. Potilaita, jotka saavat syklofosfamidia ja sen aktivaatiota vähentäviä aineita, tulee tarkkailla mahdollisen terapeuttisen vasteen heikentymisen ja annosmuutosten varalta.

### Syklofosfamidin ja sen metaboliittien farmakokinetiikkaan vaikuttavat yhteisvaikutukset

Syklofosfamidin heikentynyt aktiivisuus voi muuttaa syklofosfamidihoidon tehoa. Lääkeaineita, jotka viivästyvät syklofosfamidin aktivaatiota ovat aprepitantti, bupropioni, busulfaani, siprofloksasiini, kloramfenikoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, prasugreeli, sulfonamidit, tiotepa.

Potilailla, jotka saavat suuria annoksia syklofosfamidia alle vuorokauden kuluessa suuresta busulfaaniannoksesta, voi syklofosfamidin puhdistuma vähentyä sekä puoliintumisaika pidentyä.

Kun siprofloksasiinia on annettu ennen syklofosfamidia (luuytimen siirtoa edeltävästi käytettynä), siprofloksasiinin on raportoitu johtaneen piilevän taudin uusiutumiseen.

Syklofosfamidin bioaktivaatioon voimakasta inhibitiota on raportoitu suuriannoksisten solunsalpaajahoitojen yhteydessä kun tiotepaa annosteltiin 1 tunti ennen syklofosfamidia.

Sytotoksisten metaboliittien pitoisuuden suurentumista voi tapahtua seuraavien lääkeaineiden kanssa: allopurinoli, kloraalihydraatti, simetidiini, disulfiraami, glyseraldehydi.

#### *Maksaentsyymien ja ekstrahepaattisten mikrosomaalisten entsyymien (esimerkiksi sytokromi P450 entsyymit) indusoijat*

Mahdollinen maksaentsyymien ja ekstrahepaattisten mikrosomaalisten entsyymien induktio tulee ottaa huomioon annosteltaessa aiemmin tai samanaikaisesti aineita, joiden tiedetään indusoivan sellaisten entsyymien aktiivisuutta. Tällaisia aineita ovat esimerkiksi rifampisiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini, bentsodiatsepiinit, mäkikuisma ja kortikosteroidit.

#### *Proteaasi-inhibiittorit*

Proteaasi-inhibiittorien samanaikainen käyttö voi suurentaa sytotoksisten metaboliittien pitoisuutta. Proteaasi-inhibiittoripohjaisten hoito-ohjelmien on huomattu liittyneen lisääntyneeseen infektioiden ja neutropenian esiintymiseen potilailla, jotka saavat syklofosfamidia, doksorubiiniä ja etoposidia (CDE) verrattuna potilaisiin, joiden hoito-ohjelma pohjautuu NNRTI-lääkeisiin.

#### *Ondansetroni*

On raportoitu, että korkea-annoksisen syklofosfamidihoiton yhdistäminen ondansetronihoitoon johtaa farmakokineettiseen interaktioon, jonka seurauksena syklofosfamidin AUC-arvon laskee.

#### Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset ja tuntemattoman mekanismin aiheuttamat yhteisvaikutukset, jotka vaikuttavat syklofosfamidin käyttöön

Syklofosfamidin ja muiden vastaavan toksisuuden omaavien aineiden yhtäaikainen tai peräkkäinen käyttö voi aiheuttaa yhteisiä (lisääntyneitä) toksisia vaikutuksia.

Lisääntynyt hematotoksisuus ja/tai immunosuppressio voi johtua yhteisvaikutuksista syklofosfamidin ja esimerkiksi seuraavien lääkeaineiden kanssa: ACE-inhibiittorit (voivat aiheuttaa leukopeniaa), natalitsumabi, paklitakseli (Lisääntynyttä hematotoksisuutta on raportoitu kun syklofosfamidia annosteltiin paklitakseli-infuusion jälkeen.), tiatsididiureetit, zidovudiini

Lisääntynyt kardiotoksisuus voi johtua yhteisvaikutuksesta syklofosfamidin ja esimerkiksi seuraavien lääkeaineiden kanssa: antrasykliini, sytarabiini, pentostatiini, sydämen alueen sädehoito, trastutsumabi.

Lisääntynyt keuhkotoksisuus voi johtua yhteisvaikutuksesta syklofosfamidin ja esimerkiksi amiodaronin ja G-CSF, GM-CSF:n kanssa. G-CSF, GM-CSF (granulosyyttejä stimuloiva kasvutekijä, granulosyyttejä ja makrofageja stimuloiva kasvutekijä): Raportit viittaavat lisääntyneeseen keuhkotoksisuusriskiin potilailla, jotka saavat sytotoksista solunsalpaajahoitoa joka sisältää syklofosfamidia ja G-CSF tai GM-CSF solunsalpaajahoitoa.

Lisääntynyt nefrotoksisuus voi johtua yhteisvaikutuksesta syklofosfamidin ja esimerkiksi amfoterisiini B:n ja indometasiinin kanssa. Akuutti vesimyrkytystapaus on raportoitu indometasiinin samanaikaisen käytön yhteydessä.

#### Muu lisääntynyt toksisuus

##### *Atsatiopriini*

Hepatotoksisuuden lisääntynyt riski (maksanekroosi).

##### *Busulfaani*

Veno-okklusiivisen maksasairauden ja mukosiitin ilmenemisen kasvua on raportoitu.

##### *Proteaasi-inhibiittorit*

Mukosiitin ilmenemisen kasvu.

#### Muut yhteisvaikutukset

##### *Alkoholi*

Kokeissa havaittiin syklofosfamidin kasvaimia estävän vaikutuksen heikentyneen, kun eläimille annettiin yhtä aikaa etanolia ja oraalisesti matala-annoksista syklofosfamidihoitoa. Joillakin potilailla alkoholi voi lisätä syklofosfamidin aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua.

##### *Etanersepti*

Wegenerin granulomatoosia sairastavilla potilailla standardi etanerseptihoidon yhdistäminen syklofosfamidihoitoon aiheutti useammin ihoon liittymättömän kiinteän maligniteetin.

##### *Metronidatsoli*

Akuuttia enkefalopatiaa on raportoitu potilaalla, joka on saanut syklofosfamidia ja metronidatsolia. Syy-yhteys on epäselvä. Eläinkokeessa syklofosfamidin ja metronidatsolin yhdistelmä liitettiin lisääntyneeseen syklofosfamidin toksisuuteen.

##### *Tamoksifeeni*

Samanaikainen tamoksifeeni- ja solunsalpaajahoito voi lisätä tromboembolisten komplikaatioiden riskiä.

#### *Muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan ja/tai toimintaan vaikuttavat yhteisvaikutukset*

##### *Bupropioni*

Syklofosfamidin metabolia CYP2B6-entsyymin kautta voi inhiboida bupropionin metaboliaa.

##### *Kumariinit*

Sekä lisääntynyttä että heikentynyttä varfariinin tehoa on raportoitu potilailla, jotka saavat varfariinia ja syklofosfamidia.

##### *Siklosporiini*

Matalampia siklosporiinipitoisuuksia on havaittu potilailla, jotka saavat sekä siklosporiinia ja syklofosfamidia, kuin potilailla, jotka saavat vain siklosporiinia. Tämä yhteisvaikutus voi joutaa GVHD-tapausten (graft-versus-host disease) määrän kasvuun.

##### *Depolarisoivat lihasrelaksantit*

Syklofosfamidi aiheuttaa tuntevan ja keskeytymättömän koliiniesteraasiaktiivisuuden inhibition. Pidentynyttä apneaa voi esiintyä samanaikaisen depolarisoivien lihasrelaksanttien (esimerkiksi suksinyylikoliini) käytön yhteydessä. Jos potilas on saanut syklofosfamidia 10 päivää ennen yleisanestesiaa, anestesiologille tulee ilmoittaa asiasta.

#### *Digoksiini, $\beta$ -asetyylidigoksiini*

Sytotoksisen hoidon on raportoitu heikentävän digoksiini- ja  $\beta$ -asetyylidigoksiinitablettien imeytymistä suolistossa.

#### *Rokotteet*

Syklofosfamidin immunosuppressiivisten vaikutusten voidaan odottaa heikentävän rokotteiden vaikutusta. Elävän rokotteen antamiseen voi liittyä rokotteesta johtuva infektioriski.

#### *Verapamiili*

Sytotoksisen hoidon on raportoitu heikentävän oraalisesti annostellun verapamiilin imeytymistä suolistosta.

#### *Sulfonureat*

Samanaikainen hoito voi kasvattaa verensokeria alentavaa vaikutusta.

#### *Ruoka ja juomat:*

Greippihedelmä: Greipissä on yhdistettä, joka voi heikentää syklofosfamidin aktiivisuutta ja siten vaikutusta. Potilaita onkin kehoitettava olemaan syömättä greippiä tai juomatta greippimehua syklofosfamidihoidon aikana.

## **4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys**

### **Hedelmällisessä iässä olevat naiset**

Työille, jotka saavat syklofosfamidia esipuberteetti-iässä, kehittyvät sekundaariset seksuaaliset ominaisuudet yleensä normaalisti ja heillä on säännölliset kuukautiset.

Tytöt, joiden munasarjojen toiminta on säilynyt syklofosfamidihoidon lopettamisen jälkeen, ovat suuremmissa riskissä saada enneaikaisen menopaussin (kuukautisten lakkaaminen ennen 40 ikävuotta).

### **Raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla**

Sekä naisten että miesten tulisi odottaa syklofosfamidihoidon lopettamisen jälkeen 6-12 kuukautta ennen raskauden yrittämistä.

Seksuaalisesti aktiivisten naisten ja miesten tulisi käyttää tehokasta raskaudenehkäisyä em. ajanjaksoina.

### **Raskaus**

Syklofosfamidin käyttö on vasta-aiheista raskauden aikana. Syklofosfamidi läpäisee istukan.

- Epämuodostumia on raportoitu lapsilla, joiden äidit ovat saaneet syklofosfamidia raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Kuitenkin on myös raporteja lapsista, joilla ei ole epämuodostumia ja joiden äidit ovat altistuneet ensimmäisen kolmanneksen aikana.
- Syklofosfamidille altistuminen kohdussa voi aiheuttaa keskenmenon, sikiön kasvun hidastumista ja sikiötoksisia vaikutuksia ilmeten vastasyntyneessä leukopeniana, anemiana, pansytopeniana, vakavana luuytimen vajaakehityksenä ja gastroenteriittinä.
- Tulokset eläinkokeista viittaavat, että lisääntynyt riski raskauden epäonnistumiseen ja epämuodostumiin säilyy syklofosfamidihoidon lopettamisen jälkeen niin pitkään kuin

oosyytit/follikkelit, jotka altistuivat syklofosfamidille missä tahansa kypsymisen vaiheessa, ovat olemassa.

- Jos syklofosfamidia käytetään raskauden aikana, tai jos potilas tulee raskaaksi käyttäessään syklofosfamidia tai syklofosfamidin käyttämisen lopettamisen jälkeen, potilaalle on kerrottava mahdollisista riskeistä sikiölle.

### **Imetys**

Syklofosfamidi siirtyy rintamaitoon. Syklofosfamidihoidon aikana ei saa imettää.

### **Vaikutukset hedelmällisyyteen**

Syklofosfamidin aiheuttama hedelmättömyys voi olla pysyvää joillakin potilailla. Se voi aiheuttaa hedelmättömyyttä sekä miehissä että naisissa.

### Naispotilaat

Ohimenevää tai pysyvää amenorreaa, johon liittyy vähentynyt estrogeenieritys ja lisääntynyt gonadotropiinieritys, kehittyi merkittäväällä osalla syklofosfamidia saavista naisista.

Erytyisesti vanhemmilla naisilla amenorrea voi olla pysyvää.

Myös oligomenorreaa on raportoitu liittyvän syklofosfamidihoitoon.

### Miespotilaat

Seksuaalinen kyvykkyys ja libido säilyvät usein vahingoittumattomina näillä potilailla.

Prepuberteetti-ikäiset pojat, jotka saavat syklofosfamidia voivat kehittyä normaalisti sekundaaristen seksuaalisten ominaisuuksien osalta, mutta voivat kärsiä oligospermiasta tai atsoospermiasta.

Jonkinasteista testikulaarista atrofiaa voi ilmetä.

Syklofosfamidin aiheuttama atsoospermia on palautuvaa joillakin potilailla vaikka palautuminen voi kestää vuosia hoidon lopettamisen jälkeen.

Tilapäisesti syklofosfamidin takia hedelmättömiksi todetut miehet ovat tulleet isäksi myöhemmin.

Miehiä, joita hoidetaan syklofosfamidilla, tulisi informoida sperman tallentamisen mahdollisuudesta ennen hoidon alkua.

### Genotoksisuus

Syklofosfamidi on genotoksinen ja mutageeninen sekä somaattisille että miesten ja naisten itusoluille. Tämän vuoksi naisten ei tulisi tulla raskaaksi eikä miesten siittää lasta syklofosfamidihoidon aikana.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Potilaat, jotka saavat syklofosfamidia, voivat kokea haittavaikutuksia (myös huimausta, sumentunutta näköä, näön heikentymistä), jotka voivat vaikuttaa kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita. Päätös ajamisesta tai koneiden käytöstä tulee tehdä yksilöllisesti.

## **4.8. Haittavaikutukset**

Esiintyvyys määritellään seuraavasti:

Hyvin yleinen (> 1/10)

Yleinen (> 1/100, < 1/10 )

Melko harvinainen (> 1/1000, < 1/100 )

Harvinainen (> 1/10 000, < 1/1 000 )

Hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmäluokitus (SOC)	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Infektiot	Infektiot Pneumonia Sepsis Septinen sokki	Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Hyvin harvinainen
Hyvän ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)	Akuutti leukemia Myelodysplastinen syndrooma Sekundaariset kasvaimet Virtsarakkosityöpä Virtsanjohdinsyöpä Tuumorilyysioireyhtymä Piilevän maligniteetin eteneminen Lymfooma Sarkooma Munuaissolukarsinooma Munuaisaltaan syöpä Kilpirauhassyöpä Karsinogeeninen vaikutus jälkikasvussa	Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Veri ja imukudos	Myelosuppressio Leukopenia Neutropenia Neutropeeninen kuume Trombosytopenia Anemia DIC Hemolyyttisüreeminen syndrooma Lymfopenia Pansytopenia Agranulosytoosi Alentunut hemoglobiini	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Immunosuppressio Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot Yliherkkyysoireyhtymät Anafylaktinen shokki	Hyvin yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Hyvin harvinainen
Umpieritys	SIADH (antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä) Vesimyrkytys	Hyvin harvinainen Tuntematon
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Anoreksia Dehydraatio Hyponatremia Nesteenkertyminen Hyperglykemia Hypoglykemia	Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon
Psykkiset häiriöt	Sekavuus	Hyvin harvinainen





Iho ja ihonalainen kudosis	<p>Alopesia Ihottuma Dermatiitti Stevens-Johnsonin oireyhtymä Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Kämmenten, sormenkynsien ja jalkapohjien värjäytyminen Eryteema sädehoidetulla alueella Kutina (myös tulehdukseen liittyvä kutina) Toksinen ihottuman puhkeaminen Radiation recall dermatiitti Monimuotoinen punavihoittuma Kämmenten ja jalkaholvien erytrodysplastia Urtikaria Rakkulat Eryteema Kasvojen turvotus Hyperhidroosi</p>	<p>Hyvin yleinen Harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon</p>
Luusto, lihakset ja sisidekudos	<p>Rabdomyolyysi Lihaskrampit Ihonkovettumatauti Myalgia Artralgia</p>	<p>Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon</p>
Munuaiset ja virtsatiet	<p>Kystiitti Mikrohematuria Hemorraginen kystiitti Makrohematuria Virtsaputken verenvuoto Virtsarakon seinämän turvotus Virtsarakon interstitiaalinen tulehdus, fibroosi ja skleroosi Munuaisten toiminnan heikkeneminen Munuaisten vajaatoiminta Suurentunut veren kreatiinipitoisuus Tubulusnekroosi Munuaistubulusten toimintahäiriö Toksinen nefropatia Ulseratiivinen kystiitti Virtsarakon kontraktuura Hemorraginen virtsanjohdintulehdus Nefrogeeninen diabetes insipidus Epätyypilliset virtsarakon epiteelisolut Kohonnut veren ureatyypipitoisuus</p>	<p>Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon</p>
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	<p>Ennenaikainen synnytys</p>	<p>Tuntematon</p>
Sukupuolielimet ja rinnat	<p>Alentunut spermatogeneesi Ovulaatiohäiriöt Amenorrea Pysyvä amenorrea</p>	<p>Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen</p>

	Pysyvä atsoospermia Pysyvä oligospermia Hedelmättömyys Munasarjojen vajaatoiminta Oligomenorrea Testikulaarinen atrofia Pienentynyt veren estrogeenipitoisuus Suurentunut veren gonadotropiinipitoisuus	Harvinainen Harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Synnyynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt	Kohdunsisäinen kuolema Sikiön epämuodostuma Sikiön kasvun hidastuminen Sikiötoksisuus	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Yleisoireet ja antopai- kassa todettavat haitat	Kuume Vilunväristykset Astenia Väsymys Huonovointisuus Rintakipu Päänsärky Kipu Monielin häiriö Turvotus Influenssan kaltainen sairaus	Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon
Tutkimukset	Painonnousu Laktaattidehydrogenaasin suurentunut pitoisuus C-reaktiivisen proteiinin suurentunut pitoisuus	Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon

\*sisältää kuolemaan johtaneita tapauksia

Maksaentsyymien suurentunut pitoisuus<sup>1</sup> (kohonneet ASAT-, ALAT-, veren alkaalinen fosfataasi-, gamma-GT-arvot)

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

- Vakavia yliannostuksen seurauksia ovat annoksesta riippuvat toksisuudet, kuten myelosuppressio, urotoksisuus, kardiotoxisuus (myös sydämen vajaatoiminta), veno-okklusiivinen maksasairaus ja stomatiitti, katso kohta 4.4.
- Potilaita, jotka ovat saaneet yliannostuksen, tulee tarkkailla huolellisesti toksisuuksien, erityisesti hematotoksisuuden ilmenemisen varalta.

- Tunnettua antidoottia ei ole olemassa.
- Syklofosfamidi ja sen metaboliitit ovat dialysoitavissa. Siksi nopea hemodialyysi on indisoitu itsemurhayritysten tai tarkoituksettomien myrkytystilanteiden hoidossa.
- Yliannostusta tulisi hoitaa sopivin tukikeinoin. Myös mikä tahansa infektio, myelosuppressio tai muu mahdollinen toksisuus on hoidettava asianmukaisesti.
- Syklofosfamidiyliannostuksen urotoksisia vaikutuksia, kuten kystiittiä, voidaan yrittää estää tai rajoittaa mesna-profylaksialla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat ja sytostaatit, ATC-koodi: L01AA01

Syklofosfamidi on oksatsafosforiiniinryhmään kuuluva alkyloiva aine. Se on inaktiivinen *in vitro* mutta metaboloituu maksassa. Tehokkaimpia metaboliitteja ovat 4-hydroksisyklofosfamidi ja aldofosfamidi. Tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta valmisteen arvellaan vaikuttavan solusyklin G2- ja S-vaiheeseen. Alkyloivien aineiden tavoin syklofosfamidi vaikuttaa DNA:han ristiinsitoutumisen kautta. Syklofosfamidi estää humoraalista ja soluvälitteistä immunitettia, ja tästä syystä sitä käytetään hylkimisen ehkäisyyn elimensiirroissa.

Koska syklofosfamidi on inaktiivinen ennen kuin se aktivoituu maksassa, ekstravasaatioon liittyviä vaurioita ei ole raportoitu.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Biologinen hyötyosuus on noin 75 %. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 tunnissa. Lähtöaine sitoutuu proteiiniin hyvin vähäisessä määrässä. Puoliintumisaika on 4–8 tuntia. Syklofosfamidi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta, joten metaboliitit voivat aiheuttaa kemiallisten kystiittien vaaran. Enintään 20 % erittyy muuttumattomana virtsaan.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus on vähäinen muihin sytostaatteihin verrattuna. Koe-eläimillä on todettu maksavaurioita pitkäaikaisen annon yhteydessä. Muiden alkyloivien aineiden tavoin syklofosfamidin käyttöön voi liittyä mutageenisten, teratogeenisten ja karsinogeenisten vaikutusten vaara.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

*Tablettiydin:* maissitärkkelys, laktoosimonohydraatti 24,6 mg/tabletti, kalsiumvetyfosfaattidihydraatti, talkki, magnesiumstearaatti, liivate, glyseroli 85 %.

*Päällyste:* sakkaroosi, talkki, väriaine (titaanidioksidi, E 171), kalsiumkarbonaatti, makrogoli 35 000, kolloidinen vedetön piidioksidi, povidoni, karmelloosinatrium, polysorbaatti 20, Montan-glykolivaha.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25°C.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

100 tablettia. Tabletit on pakattu PVC/PVDC/alumiiniläpipainoliuskoihin. Pahvikotelossa on 10 läpipainoliuskaa.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Sytostaattien käsittelyä ja hävittämistä koskevia yleisohjeita on noudatettava. Lue pakkausseloste.

Tablettien kalvopäällyste estää suoran kontaktin tabletteja käsittelevän henkilön ja syklofosfamidin väillä. Tahattoman altistuksen välttämiseksi tabletteja ei tulisi jakaa eikä murskata.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Baxter Oy  
PL 119  
FI-00181 Helsinki

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

9277

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.12.1986  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.1.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

24.05.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sendoxan 50 mg dragerad tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller cyklofosfamidmonohydrat motsvarande 50 mg cyklofosfamid.

Hjälpämnen: 24,6 mg laktosmonohydrat per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Dragerad tablett.

Vit, rund, sockerdragerad tablett, 8 mm i diameter.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

- Maligna lymfom såsom lymfocytiska och histocytiska lymfom
- Hodgkins lymfom
- Kronisk lymfatisk leukemi, akut leukemi
- Myelom, makroglobulinemi
- Som palliativ behandling vid metastaserande tumörer, speciellt vid ovarialcancer, bröstcancer, småcellig lungcancer, neuroblastom, seminom
- Som immunsuppressiv behandling vid Wegeners granulomatos, Goodpastures syndrom och cirkulerande antikoagulans (faktor VIII-antikroppar). I särskilda fall vid bl.a. reumatoid artrit, nefrotiskt syndrom (LED), autoimmun hemolytisk anemi och idiopatisk trombocytopen purpura.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Cyklofosfamid ska bara administreras av läkare med erfarenhet av detta läkemedel. Administrering ska ske i en miljö där det finns möjlighet till regelbunden övervakning av kliniska, bio-kemiska och hematologiska parametrar före, under och efter administrering.

#### Dosering

Doseringen ska individanpassas.

Doser och behandlingens längd och/eller behandlingsintervall är beroende av den terapeutiska indikationen, schema för kombinationsterapi, patientens allmäntillstånd och organfunktion samt från resultat från laboratorieprover (i synnerhet blodvärden).

I kombination med andra cytostatika med liknande toxicitet kan dosreducering eller förlängning av de doseringsfria intervallen bli nödvändig.

Användning av hematopoetiska tillväxtfaktorer (kolonstimulerande faktorer (CSF) och erytropoesstimulerande medel (ESA)) bör övervägas för att reducera risken för myelosuppressiva komplikationer och/eller underlätta att uppnå den tänkta dosen. Under, eller direkt efter, administreringen ska lämplig mängd vätska intas eller infunderas för att tvinga fram diures för att minska risken för urinvägstoxicitet. Därför bör cyklofosfamid ges på morgonen, se avsnitt 4.4.

Cyklofosfamid aktiveras med hjälp av levermetabolism. Cyklofosfamid är inert tills aktivering skett av enzym i levern.

Doseringsregimen som används för de flesta indikationer är 100–300 mg dagligen som singeldos eller delad dos. Behandlingen ska fortsätta tills en tydlig remission eller förbättring ses eller avbrytas när leukopenin blir oacceptabel.

#### Pediatrisk population

Barn har behandlats med cyklofosfamid. Inga biverkningar som är specifika för denna grupp har rapporterats. Den rekommenderade doseringsregimen (mg/kg) gäller också för barn.

#### Immunsuppressiv behandling

Vuxna: I regel används doser på 100–200 mg/dag.

Barn: Ca 3 mg/kg kroppsvikt.

#### Patienter med nedsatt leverfunktion

Allvarligt nedsatt leverfunktion kan associeras med minskad aktivering av cyklofosfamid. Detta kan förändra cyklofosfamid-behandlingens effektivitet och bör beaktas vid bestämning av dos samt vid tolkning av hur patienten svarar på vald dos.

#### Patienter med 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.

Cyklofosfamid och dess metaboliter kan dialyseras, men clearance kan skilja sig beroende på vilket dialyssystem som används. För patienter som är i behov av dialys ska användning av ett konsekvent intervall mellan cyklofosfamidadministrering och dialys övervägas, se avsnitt 4.4.

#### Äldre

Hos äldre patienter bör monitorering för toxicitet samt behovet av dosjustering återspegla den högre frekvensen av minskad lever-, njur-, hjärt- och andra organs funktion samt andra sjukdomar.

Dessutom bör annan läkemedelsanvändning i denna population beaktas.

### **4.3 Kontraindikationer**

Sendoxan är kontraindicerad hos personer med:

- Överkänslighet mot cyklofosfamid eller någon av dess metaboliter eller något av hjälpämnen.

- Kraftigt nedsatt benmärgsfunktion (speciellt hos patienter som tidigare har behandlats med cytostatika och/eller strålterapi).
- Cystit.
- Akut infektion.
- Obstruktion i nedre urinvägarna.
- Amning ska avbrytas under behandling med cyklofosamid, se avsnitt 4.6.
- Graviditet, se avsnitt 4.6.

Cyklofosamid ska inte användas vid behandling av icke-maligna sjukdomar, förutom vid immunsuppression i livshotande situationer.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Risikfaktorer för cyklofosamid-toxicitet och dess följder som beskrivs i detta, samt andra, avsnitt kan utgöra kontraindikationer om cyklofosamid används som behandling av tillstånd som inte är livshotande. I sådana situationer är en individuell bedömning av risker och förväntade fördelar nödvändig.

Försiktighet bör iaktas vid följande tillstånd: gulsot, utbredda skelettmetastaser, samtidig strålbehandling, kraftigt nedsatt njur- och leverfunktion, hjärtsjukdom i anamnesen, kakexi samt benmärgsskador (agranulocytos, myelofitis).

Blodglukosnivåer bör monitoreras regelbundet hos diabetiker för att säkerställa att diabetesbehandlingen uppfyller patientens behov (se avsnitt 4.5 Interaktioner).

##### Varningar

##### Myelosuppression, immunsuppression, infektioner

Cyklofosamidbehandling kan orsaka myelosuppression och betydande suppression av immunsvar.

Cyklofosamidinducerad myelosuppression kan orsaka leukopeni, trombocytopeni (associerad med högre risk för blödningar), och anemi.

Kraftig immunsuppression har lett till allvarliga infektioner, ibland med dödlig utgång. Sepsis och septisk chock har också rapporterats. Infektioner inklusive lunginflammation, och andra bakterie-, svamp-, virus-, protozo- och parasitinfektioner har rapporterats samtidigt som cyklofosamidbehandling.

Latenta infektioner kan bli reaktiverade. Reaktivering har rapporterats för olika bakterie-, svamp-, virus-, protozo- och parasitinfektioner.

Infektioner ska behandlas ändamålsenligt.

Antimikrobiellt profylax kan vara indikerat vid vissa fall av neutropeni efter beslut av behandlande läkare.

Vid febril neutropeni måste antibiotika och/eller antimykotika ges.

Cyklofosamid ska användas med försiktighet, om alls, hos patienter med svårt nedsatt benmärgsfunktion och hos patienter med svår immunsuppression.

Cyklofosfamid ska inte användas till patienter med leukocytantal under 2 500 celler/mikroliter ( $\text{cells/mm}^3$ ) och/eller trombocytantal under 50 000 celler/mikroliter ( $\text{celler/mm}^3$ ) såvida det inte är absolut nödvändigt.

Cyklofosfamidbehandling är eventuellt inte indicerat, eller så borde behandlingen avbrytas eller dosen reduceras, hos patienter som har eller som utvecklar allvarlig infektion.

Som regel kan minskningen i perifera blodkroppar och trombocytantal, samt tiden det tar för återhämtning komma att öka med ökande doser cyklofosfamid.

Antalet leukocyter och trombocyter är oftast som lägst under den första eller andra veckan efter att behandling påbörjats. Benmärgen återhämtar sig relativt snabbt och nivåerna av perifera blodceller normaliseras vanligtvis efter ca 20 dagar.

Allvarlig myelosuppression måste förväntas, framför allt hos patienter som har förbehandlats med, och/eller får samtidig, kemoterapi och/eller strålbehandling.

Noggrann monitorering av blodvärden krävs för alla patienter under behandlingen.

- Leukocyt nivåer måste kontrolleras före varje doseringstillfälle och regelbundet under behandlingen (vid intervall om 5–7 dagar i början av behandlingen och varannan dag om antalet går under 3 000 celler/mikroliter ( $\text{celler/mm}^3$ )).
- Trombocytantal och hemoglobinvärde ska kontrolleras före varje administrering och vid lämpliga intervall efter administrering.

#### Urinvägar och njurtoxicitet

Hemorragisk cystit, pyelit, uretrit och hematuri har rapporterats med cyklofosfamidbehandling. Sårbildning/nekros i blåsan, fibros/kontraktur och sekundär cancer kan utvecklas.

Urotoxicitet kan kräva behandlingsavbrott.

Cystektomi kan bli nödvändigt på grund av fibros, blödning eller sekundära maligniteter.

Fall av urotoxicitet med dödlig utgång har rapporterats.

Urotoxicitet kan uppträda efter korttids- eller långtidsbehandling med cyklofosfamid. Även efter engångsdoser av cyklofosfamid har hemorragisk cystit rapporterats.

Tidigare eller samtidig strålbehandling kan öka risken för cyklofosfamid-inducerad hemorragisk cystit, liksom behandling med busulfan.

Cystit orsakas oftast inte inledningsvis av bakterier men sekundär bakteriell infektion kan uppstå.

Innan behandlingen inleds måste eventuella urinvägsobstruktioner uteslutas eller korrigeras, se avsnitt 4.3

Urinsediment ska kontrolleras regelbundet med avseende på erythrocyter och andra tecken på uro- eller njurtoxicitet.

Cyklofosfamid ska användas med försiktighet, om alls, hos patienter med pågående urinvägsinfektion.

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.

Hematuri försvinner vanligtvis inom ett par dagar efter avslutad cyklofosfamidbehandling men kan bestå.

Det är vanligtvis nödvändigt att avbryta cyklofosfamidterapi vid allvarlig hemorragisk cystit.

Cyklofosfamid har även associerats med njurtoxicitet, inklusive renal tubulär nekros.

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.

### Kardiotoxicitet, användning hos patienter med hjärtsjukdomar

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.

Histopatologiska undersökningar har framför allt visat på hemorragisk myokardit. Hemoperikardium har uppstått sekundärt till hemorragisk myokardit och myokardiell nekros.

Akut hjärttoxicitet har rapporterats vid engångsdos på mindre än 20 mg/kg cyklofosfamid.

Efter behandling med regimer innehållande cyklofosfamid har supraventrikulära arytmier (inklusive förmaksflimmer och fladder) så väl som ventrikulära arytmier (inklusive kraftig QT-förlängning associerad med ventrikulär takyarytmi) rapporterats hos patienter så väl med, som utan, andra tecken på kardiotoxicitet.

Risikfaktorer för cyklofosfamid-hjärttoxicitet, är exempelvis höga doser av cyklofosfamid, hög ålder hos patienten, tidigare strålbehandling av hjärtraktet och/eller tidigare eller samtidig behandling med andra kardiotoxiska substanser, se avsnitt 4.5.

Särskild försiktighet är nödvändig för patienter med riskfaktorer för hjärttoxicitet och hos patienter med redan existerande hjärtsjukdom.

### Lungtoxicitet

Pneumonit och lungfibros har rapporterats under och efter behandling med cyklofosfamid. Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom och andra former av pulmonell toxicitet har också rapporterats.

Lungtoxicitet som leder till andningssvikt har rapporterats.

Incidensen av cyklofosfamid-relaterad lungtoxicitet är låg men prognosen för drabbade patienter är dålig.

Sen utveckling av pneumonit (mer än 6 månader efter start av behandling med cyklofosfamid) verkar vara förknippad med en särskilt hög dödlighet. Pneumonit kan utvecklas t.o.m. flera år efter behandling med cyklofosfamid.

Akut lungtoxicitet har rapporterats efter en engångsdos av cyklofosfamid.

### Sekundära maligniteter

Behandling med cyklofosfamid innebär risk för sekundära tumörer och dess prekursorer.

Så väl risken för urinvägscancer som risken för myelodysplastiska förändringar, som delvis utvecklas till akut leukemi, ökar. Andra maligniteter som rapporterats efter cyklofosfamidbehandling eller cyklofosfamidregimer inkluderar lymfom, sköldkörtelcancer och sarkom.

I vissa fall har den andra maligniteten utvecklats flertalet år efter cyklofosfamidbehandlingen avslutats. Malignitet har även rapporterats efter att foster exponerats i livmodern.

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 4.5). Det kliniska syndromet utvecklas vanligtvis 1-2 veckor efter transplantation och karakteriseras av plötslig viktuppgång, smärtsam hepatomegali, ascites, hyperbilirubinemi/gulsot.

Emellertid har VOD även rapporterats utvecklas gradvis hos patienter som får långvarig immunsuppressiv lågdosbehandling med cyklofosfamid.

Som en följd av VOD kan hepatorenalt syndrom och flerorgansvikt utvecklas. VOD inklusive fall med dödlig utgång har rapporterats hos patienter som behandlats med cyklofosfamid.

Riskfaktorer för utveckling av VOD hos patienter som får högdos cytostatikabehandling inkluderar:

- tidigare störningar i leverfunktionen
- tidigare strålbehandling av buken, och
- minskad förmåga att fungera.

### Anafylaktiska reaktioner, korsöverkänslighet med andra alkylerande ämnen

Anafylaktiska reaktioner, även med dödlig utgång, har rapporterats i samband med cyklofosfamid.

Möjlig korsöverkänslighet med andra alkylerande ämnen har rapporterats.

### Påverkan på sårhäkning

Cyklofosfamid kan påverka normal sårhäkning.

## Försiktigheter

### Illamående och kräkningar

Administrering av cyklofosfamid kan orsaka illamående och kräkningar.

Nuvarande riktlinjer för användning av antiemetika för att förebygga och lindra illamående och kräkningar bör övervägas.

Alkoholkonsumtion kan öka kräkningar och illamående som orsakas av cyklofosfamid.

### Stomatit

Administrering av cyklofosfamid kan orsaka stomatit (oral mukositis).

Gällande riktlinjer för åtgärder för att förebygga och förbättra stomatit bör övervägas.

### Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion, särskilt hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion, kan minskad utsöndring från njurarna leda till ökade plasmanivåer av cyklofosfamid och dess metaboliter. Detta kan leda till ökad toxicitet och ska beaktas när doseringen bestäms till sådana patienter, se även avsnitt 4.2.

### Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion

Allvarligt nedsatt leverfunktion kan förknippas med minskad aktivering av cyklofosfamid.

Detta kan förändra effekten av cyklofosfamidbehandling och bör övervägas vid val av dos och tolkning av patientens dosrespons.

### Användning hos adrenalektomiserade patienter

Patienter med binjureinsufficiens kan behöva öka dosen av kortikoidsubstitution när de utsätts för stress från toxicitet på grund av cytostatika, inklusive cyklofosfamid.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Planerad samtidig administrering eller sekventiell administrering av andra substanser eller behandlingar som kan öka sannolikheten för, eller svårighetsgraden av, toxiska effekter (medelst farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner) kräver noggrann individuell bedömning av den förväntade nyttan och riskerna. Patienter som får sådana kombinationer måste övervakas noggrant med avseende på tecken på toxicitet för att möjliggöra snabbt ingripande. Patienter som behandlas med cyklofosfamid och medel som minskar dess aktivering bör övervakas med avseende på en potentiell minskning av terapeutisk effektivitet och behovet av dosjustering.

### Interaktioner som påverkar farmakokinetiken hos cyklofosfamid och dess metaboliter

Reducerad aktivering av cyklofosfamid kan påverka effekten av behandlingen med cyklofosfamid. Exempel på substanser som kan hämma aktiveringen av cyklofosfamid är: aprepitant, bupropion, busulfan, ciprofloxacin, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, kloramfenikol, prasugrel och tiotepa.

Det har rapporterats att cyklofosfamidclearance reduceras och att halveringstiden förlängs hos patienter som får högdos-cyklofosfamid mindre än 24 timmar efter högdos-busulfan. När ciprofloxacin ges före cyklofosfamid (som används som förbehandling inför benmärgstransplantation) har det rapporterats leda till återfall av underliggande sjukdom. En kraftig hämning av cyklofosfamidmetabolism av tiotepa i högdoskemoterapier har rapporterats då tiotepa administrerats en 1 timme före cyklofosfamid.

En ökning i koncentration av cytotoxiska metaboliter kan inträffa med allopurinol, cimetidin, disulfiram, glyceraldehyd och kloralhydrat.

#### *Inducerare av humana hepatiska och extrahepatiska mikrosomala enzymer (t.ex. cytokrom P450-enzym)*

Risken för inducering av hepatiska och extrahepatiska mikrosomala enzymer måste beaktas vid tidigare eller samtidig behandling med substanser som är kända för att inducera aktiviteten av sådana enzym. Exempel på sådana inducerare är rifampicin, fenobarbital, fenytoin, bensodiazepiner, johannesört, karbamazepin och kortikosteroider.

#### *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.

#### *Ondansetron*

Farmakokinetisk interaktion mellan ondansetron och högdos cyklofosfamid har rapporterats, vilket resulterat i minskad AUC för cyklofosfamid.

#### Farmakodynamiska interaktioner och interaktioner med okänd mekanism som påverkar användningen av cyklofosfamid

Kombinerad eller sekventiell användning av cyklofosfamid och andra ämnen med liknande toxicitet kan orsaka kombinerade (ökade) toxiska effekter.

Ökad hematotoxicitet och/eller immunsuppression kan bero på en kombinerad effekt av cyklofosfamid och t.ex. ACE-hämmare (kan orsaka leukopeni), natalizumab, paklitaxel (ökad hematotoxicitet har rapporterats när cyklofosfamid administrerades efter paklitaxelinfusion), tiaziddiuretika och zidovudin.

Ökad hjärttoxicitet kan bero på en kombinerad effekt av cyklofosfamid och t.ex. antracykliner, cytarabin, pentostatin, strålbehandling av hjärtregionen och trastuzumab.

Ökad lungtoxicitet kan bero på en kombinerad effekt av cyklofosfamid och t.ex. amiodaron och G-CSF, GM-CSF (granulocytkolonistimulerande faktor, granulocytmakrofagkolonistimulerande faktor): Rapporter antyder en ökad risk för lungtoxicitet hos patienter som behandlas med cytotoxisk kemoterapi som inkluderar cyklofosfamid och G-CSF eller GM-CSF.

Ökad njurtoxicitet kan bero på en kombinerad effekt av cyklofosfamid och t.ex. amfotericin B och indometacin: Akut vattenförgiftning har rapporterats vid samtidig användning av indometacin.

#### Ökning av andra toxiciteter

##### *Azatioprin*

Ökad risk för levertoxicitet (levernekros).

##### *Busulfan*

Ökad förekomst av veno-ocklusiv sjukdom och mukosit har rapporterats.

##### *Proteashämmare*

Ökad förekomst av mukosit.

### Andra interaktioner

#### *Alkohol*

En reducerad antitumöraktivitet observerades hos tumörbärande djur under etanolkonsumtion (alkohol) och samtidig lågdos oral cyklofosfamidmedicinering.

Hos vissa patienter kan alkohol öka cyklofosfamidorsakad kräkning och illamående.

#### *Etanercept*

Hos patienter med Wegeners granulomatös vasculit var tillsatsen av etanercept till standardbehandling, inklusive cyklofosfamid, förknippad med en högre förekomst av icke-kutana solida maligniteter.

#### *Metronidazol*

Akut encefalopati har rapporterats hos patienter som får cyklofosfamid och metronidazol. Orsakssamband är oklart. I en djurstudie var kombinationen av cyklofosfamid och metronidazol associerad med ökad cyklofosfamid-toxicitet.

#### *Tamoxifen*

Samtidig användning av tamoxifen och kemoterapi kan öka risken för tromboemboliska komplikationer.

### Interaktioner som påverkar farmakokinetik och/eller verkan för andra läkemedel

#### *Bupropion*

Cyklofosfamidmetabolism genom CYP2B6 kan hämma bupropionmetabolismen.

#### *Kumariner*

Både ökad och minskad warfarineffekt har rapporterats hos patienter som får warfarin och cyklofosfamid.

#### *Ciklosporin*

Lägre serumkoncentrationer av ciklosporin har observerats hos patienter som får en kombination av cyklofosfamid och ciklosporin än hos patienter som endast får ciklosporin. Denna interaktion kan resultera i en ökad förekomst av graft-versus-host-reaktion.

#### *Depolariserande muskelavslappande medel*

Cyklofosfamidbehandling orsakar en markant och ihållande inhibering av kolinesterasaktivitet. Långvarig apné kan uppstå vid samtidig användning av depolariserande muskelavslappande medel (t.ex. succinylkolin). Om en patient har behandlats med cyklofosfamid inom tio dagar från generell anestesi, bör anestesiologen uppmärksammas på detta.

#### *Digoxin, $\beta$ -acetyldigoxin*

Cytotoxisk behandling har rapporterats försämra intestinal absorption av digoxin och  $\beta$ -acetyldigoxintabletter.

#### *Vacciner*

De immunosuppressiva effekterna av cyklofosfamid kan förväntas minska svaret på vaccination. Användning av levande vacciner kan leda till vaccininducerad infektion.

#### *Verapamil*

Det har förekommit rapporter om att cytotoxisk behandling, inklusive cyklofosfamid, försämrar intestinal absorption av verapamil som administrerats oralt.

#### *Sulfonylurea*

Samtidig behandling kan öka den blodsockersänkande effekten.

#### *Mat och dryck*

Grapefrukt: Grapefrukt innehåller ett ämne som kan försvaga aktiveringen av cyklofosfamid och därmed dess effekt. Patienter bör rådas att inte äta grapefrukt eller dricka grapefruktjuice under behandlingen med cyklofosfamid.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### **Kvinnliga patienter i fertil ålder**

Flickor som behandlas med cyklofosfamid precis före puberteten utvecklar vanligtvis sekundära könskaraktäristika normalt och har regelbunden mens.

Flickor som behandlas med cyklofosfamid och som har bibehållit ovariefunktionen efter avslutad behandling löper ökad risk att utveckla tidig menopaus (menstruationsavbrott före 40 års ålder).

### **Preventivmedel för män och kvinnor**

Både kvinnor och män bör vänta minst 6 till 12 månader efter att avslutad cyklofosfamid-behandling innan de försöker bli gravida.

Sexuellt aktiva kvinnor och män bör använda effektiva preventivmetoder under dessa tidsperioder.

### **Graviditet**

Cyklofosfamid är kontraindicerat vid graviditet. Cyklofosfamid passerar placentabarriären.

- Missbildningar har rapporterats hos barn födda till mödrar som behandlats med cyklofosfamid under graviditetens första trimester. Det finns emellertid också rapporter om barn utan missbildningar födda av kvinnor som utsattes för cyklofosfamid under första trimestern.
- Exponering för cyklofosfamid i livmodern kan orsaka missfall, fostertillväxthämning och fostertoxiska effekter som syns hos nyfödda, inklusive leukopeni, anemi, pancytopeni, svår benmärgshypoplasi och gastroenterit.
- Djurdata tyder på att en ökad risk för misslyckad graviditet och missbildningar kan kvarstå efter utsättning av cyklofosfamid så länge det finns äggceller/folliklar som exponerats för cyklofosfamid under någon av deras mognadsfaser.
- Om cyklofosfamid används under graviditet, eller om patienten blir gravid när hon tar detta läkemedel eller efter behandling, ska patienten uppmärksammas på den potentiella risken för foster.

### **Amning**

Cyklofosfamid överförs till bröstmjölken. Kvinnor får inte amma under behandling med cyklofosfamid.

### **Fertilitet**

Infertilitet orsakad av cyklofosfamidbehandling kan vara permanent hos vissa patienter. Det kan orsaka infertilitet hos både män och kvinnor.

#### Kvinnliga patienter

Amenorré, övergående eller permanent, associerad med minskad östrogen- och ökad gonadotropinsekretion utvecklas hos en betydande andel kvinnor som behandlas med cyklofosfamid.

Speciellt för äldre kvinnor kan amenorré vara permanent.

Oligomenorré har också rapporterats i samband med cyklofosfamidbehandling.

#### Manliga patienter

Potens och libido är i allmänhet oförändrade hos dessa patienter.

Pojkar som behandlas med cyklofosfamid precis före puberteten kan utveckla sekundära könskaraktäristika normalt, men kan ha oligospermi eller azospermi.

En viss grad av testikelatrofi kan förekomma.

Cyklofosfamidinducerad azospermi är reversibel hos vissa patienter, men reversibiliteten kanske inte inträffar förrän flera år efter avslutad behandling.

Män som har drabbats av tillfällig infertilitet på grund av cyklofosfamidbehandling har kunnat få barn längre fram i livet.

Män som behandlas med cyklofosfamid bör informeras om möjligheten att konservera/bevara spermier innan behandlingen påbörjas.

#### Genotoxicitet

Cyklofosfamid är genotoxiskt och mutagent, både i somatiska och i manliga och kvinnliga könsceller. Därför ska kvinnor inte bli gravida och män inte få barn under behandling med cyklofosfamid.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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 ska tas på individuell basis.

### **4.8 Biverkningar**

Biverkningsfrekvens definieras enligt följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<b>Organklass</b>	<b>MedDRA-term</b>	<b>Frekvens</b>
Infektioner och infestationer	Infektioner	Vanliga
	Pneumoni	Mindre vanliga
	Sepsis	Mindre vanliga
	Septisk chock	Mycket sällsynta

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Akut leukemi Myelodysplastiskt syndrom Sekundära tumörer Blåscancer Urinvägscancer Tumörlyssyndrom Progression av okända maligniteter Lymfom Sarkom Njurcellscarcinom Njurbäckencancer Thyroideacancer Carcinogen effekt hos avkomma	Sällsynta Sällsynta Sällsynta Sällsynta Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Myelosuppression Leukopeni Neutropeni Neutropen feber Trombocytopeni Anemi Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC) Hemolytisk uremiskt syndrom Lymfopeni Pancytopeni Agranulocytos Minskat hemoglobin	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta  Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Immunsuppression Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion Överkänslighetsreaktion Anafylaktisk chock	Mycket vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta
Endokrina systemet	SIADH (Syndrome of inadequate ADH secretion) Vattenförgiftning	Mycket sällsynta  Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition	Anorexi Uttorkning Hyponatremi Vätskeretention Hyperglykemi Hypoglykemi	Mycket sällsynta Sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Förvirring	Mycket sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Perifer neuropati Polyneuropati Neuralgi Yrsel Kramper Parestesi Smakrubbningar Encefalopati Reversibelt posterioert leukoencefalopati-syndrom Myelopati Tremor	Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens  Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens

	Parosmi Onormal känsel	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Ögon	Dimsyn Synnedsättning Konjunktivit p.g.a. överkänslighet och svullna ögon Ökat tårflöde	Sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta  Ingen känd frekvens
Öron och balansorgan	Dövhet Tinnitus	Mindre vanliga Ingen känd frekvens
Hjärtat	Takykardi Kardiomyopati Hjärtsvikt* EKG-förändringar Minskad ejektionsfraktion Supraventrikulär arytm Ventrikulär arytm Förmaksflimmer Perikardit Hjärtattack Hjärtstillestånd Ventrikulär fibrillation Myokardit Angina pectoris Ventrikulär takykardi Kardiogen chock Perikardiell effusion Bradykardi Hjärtklappning QT-förlängning på EKG Vänsterkammarsvikt Myokardiell diffus blödning	Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Blodkärl	Blödning Hypertension Hypotension Pulmonell emboli Venös trombos Vaskulit Perifer ischemi Blodvallningar	Sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Akut andnödssyndrom (ARDS) Kronisk interstitiell pulmonell fibros Toxiskt pulmonärt ödem Pleural effusion Bronkospasm Dyspné Hypoxi Hosta Icke-specifik lungdysfunktion Pulmonell hypertension Nästäppa Nysning Lunginflammation	Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens



	Hyperhidros	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Rabdomyolys Muskelspasmer Sklerodermi Myalgi Artralgi	Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Njurar och urinvägar	Cystit Mikrohematuri Hemorragisk cystit Makrohematuri Suburetal blödning Ödem i blåsväggen Interstitiell inflammation, fibros, och skleros i urinblåsan Nedsatt njurfunktion Njursvikt Ökat blodkreatinin Renal tubulär nekros Renal tubulär störning Nefropatisk toxicitet Ulcerös cystit Blåskontraktur Hemorragisk uretrit Nefrogen diabetes insipidus Atypiska epitelceller i urinblåsan Stegring av ureakväve i blodet	Mycket vanliga Mycket vanliga Vanliga Vanliga Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta  Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Graviditet, puerperium och perinatalperiod	För tidig födsel	Ingen känd frekvens
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Nedsatt spermatogenes Ovulationsstörning Amenorré Permanent amenorré Permanent azoospermi Permanent oligospermi Infertilitet Ovariesvikt Oligomenorré Testikulär atrofi Minskad östrogenhalt i blod Ökad gonadotropinhalt i blod	Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Sällsynta Sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Medfödda och/eller genetiska störningar	Intrauterin död Missbildning av foster Tillväxthämning av foster Fostertoxicitet	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber Frossbrytningar Asteni Fatigue Obehag Bröstsmärta Huvudvärk Smärta	Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta

	Multiorgansvikt Ödem Influensaliknande symtom	Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
Undersökningar	Viktökning Ökning av laktatdehydrogenas i blod Ökning av C-reaktivt protein	Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens

\*Inklusive dödsfall

<sup>1</sup>Ökning av leverenzym (ökat ASAT, ALAT, ALP, gamma-GT)

#### 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.

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

- Allvarliga konsekvenser av överdosering innefattar dosberoende toxiciteter så som myelosuppression, urotoxicitet, kardiotoxicitet (inklusive hjärtsvikt), veno-ocklusiv leversjukdom och stomatit, se avsnitt 4.4.
- Patienter som får en överdos ska övervakas noggrant för utveckling av toxicitet, och särskilt hemototoxicitet.
- Det finns ingen känd antidot för cyklofosamid.
- Cyklofosamid 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, efter behov.
- Profylaktisk behandling med mesna mot cystit kan hjälpa för att förebygga eller begränsa urotoxiska effekter av cyklofosamidöverdos.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, ATC-kod: L01AA01

Cyklofosamid är ett alkylerande medel som tillhör oxazafosforingruppen. Det är inaktivt *in vitro* men metaboliseras i levern. De mest effektiva metaboliterna är 4-hydroxicyklofosamid och aldofosamid. Den exakta verkningsmekanismen är inte känd, men troligen påverkar läkemedlet G2- och S-fasen av cellcykeln. Liksom andra alkylerande medel påverkar cyklofosamid DNA genom tvärbinding. Cyklofosamid hämmar humoral- och cellförmedlad immunitet och används av denna anledning för att hindra avstötning vid organtransplantationer.

Då cyklofosamid är inaktivt före aktivering i levern, finns inga skador rapporterade beträffande extravasation.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Biotillgängligheten är cirka 75 %. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 2–3 timmar. Cyklofosfamid i sin ursprungliga form binder till protein i mycket låg utsträckning. Halveringstiden är 4-8 timmar. Cyklofosfamid och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna vilket gör att metaboliterna riskerar att orsaka kemisk cystit. Upp till 20 % utsöndras oförändrat i urin.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Den akuta toxiciteten är i jämförelse med andra cytostatika låg. Leverskada har rapporterats i djurstudier vid långvarig administrering. Som för andra alkylterande medel har användningen av cyklofosfamid förknippats med risken för mutagena, teratogena och cancerogena effekter.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Tablettkärna: majsstärkelse, laktosmonohydrat 24,6 mg/tablett, kalciumvätefosfatdihydrat, talk, magnesiumstearat, gelatin, glycerol (85 %).

Dragering: Sackaros, talk, färgämnen (titandioxid E171), kalciumkarbonat, makrogol 35000, kolloidal vattenfri kiseldioxid, povidon, karmellosnatrium, polysorbat 20, montanglykolvax.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

100 tabletter. Tabletterna är förpackade i PVC/PVDC/aluminiumblister. En kartong innehåller 10 blisterkartor.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Allmänna instruktioner för hantering och destruktion av cytostatika ska följas. Läs bipacksedeln.

Tablettens dragering förhindrar att personer som hanterar tabletterna kommer i direkt kontakt med cyklofosfamid. För att förhindra att tredje person oavsiktlig exponeras för cyklofosfamid ska tabletterna inte delas eller krossas.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Baxter Oy  
PL 119  
FI-00181 Helsingfors

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

9277

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 12.12.1986

Datum för den senaste förnyelsen: 7.1.2008

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

24.05.2021