

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sendoxan 200 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Sendoxan 500 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Sendoxan 1 000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten
Sendoxan 2 000 mg injektiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää syklofosfamidimonohydraattia määrän, joka vastaa 200 mg, 500 mg, 1 000 mg tai 2 000 mg syklofosfamidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen jauhe ja käyttökuuntoon saattamisen jälkeen kirkas liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Sendoxan annetaan laskimoon injektiokuiva-aineen liuottamisen jälkeen.

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 erytropoiesia 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.

Alla mainittuja annostuksia käytetään useimmissa käyttöaiheissa.

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

Tavanomainen: 80–300 mg/m²/vrk annettuna kerta-annoksena laskimoon.
300–600 mg/m² viikossa annettuna kerta-annoksena laskimoon.

Suuriannoksinen: 600–1500 mg/m² annettuna kerta-annoksena laskimoon tai lyhyenä infuusiona 10–20 päivän välein.

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.

Antotapa

Syklofosfamidi on inaktiivinen, kunnes entsyymit aktivoivat sen maksassa. Kuten myös muiden sytotoksisten aineiden kohdalla, suositellaan, että koulutettu henkilö luottaa valmisteen tähän tarkoitettuun tilassa.

Parenteraalinen käyttö

Parenteraaliset lääkevalmisteet tulisi tarkastaa visuaalisesti partikkelien ja värjäytymisten varalta ennen annostelua aina kun liuos ja pakkaus sen mahdollistavat.

Valmiste annetaan laskimoon, mielellään infuusiona.

Antonopeudesta riippuvien haittavaikutusten (esimerkiksi kasvojen turvotus, päänsärky, nenän verentungos, päänahan polte) vähentämiseksi syklofosfamidi tulisi injektoida tai infusoida hyvin hitaasti.

Infusion keston tulisi olla sopiva myös laimentamiseen käytetylle infuusionesteelle ja sen määrälle.

Mikäli syklofosfamidi annetaan injektiona, injektiokuiva-aine tulisi liuottaa fysiologiseen natriumkloridiliuokseen (0,9 w/v % natriumkloridiliuos). Veteen liuotettu syklofosfamidi on hypotonista eikä sitä saa antaa injektiona.

Infuusiota varten syklofosfamidi saatetaan käyttökuntoon lisäämällä steriiliä vettä ja laimentamalla edelleen suositeltuun infuusionesteeseen.

Laimentamisen seurauksena saadaan kirkas liuos, jonka pH on välillä 4–6.

Ennen parenteraalista antoa injektiokuiva-aineen tulee olla täysin liuennut.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikea maksan vajaatoiminta voi vähentää syklofosfamidin aktivoitumista. Tämä voi muuttaa syklofosfamidihoidon 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.

Vanhuksset

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 tai jollekin sen metaboliitille.
- Voimakkaasti heikentynyt luuytimen toiminta (erityisesti potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet sytostaatteja ja/tai sädehoitoa).
- Virtsarakkotulehdus (kystiitti).
- Akuutti infektio.
- Alempien virtsateiden tukos.
- Imetyks 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 jälki- taudit voivat muodostaa vasta-aiheen, jos syklofosfamidia ei käytetä henkeä uhkaavan tilan hoi- toon. Tällaisissa tilanteissa riskien ja odotettujen hyötyjen yksilöllinen arviointi on välttämätöntä. Varovaisuutta on noudatettava ikteerisissä tiloissa, laajojen luustometastaasien yhteydessä, sa- manaikaisen sädehoidon, voimakkaasti alentuneen munuaisten- ja maksatoiminnan yhteydessä

sekä sydänsairauksien (anamneesissa), kakeksian ja luumyelinvaurioiden (agranulosytoosi, myelof-tiisi) 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, trom-bosytopeniaa (johon liittyy lisääntynyt verenvuotojen riski) ja anemiaa.

Vaikea immuunisuppressio on johtanut vakaviin, joskus fataaleihin infektiioihin. Sepsistä ja sep-tistä sokkia on myös raportoitu. Syklofosfamidihoiton yhteydessä raportoituja infektiota ovat keuhkokuume, kuten myös muut bakteeri-, sieni-, virus-, alkueläin- ja loisperäiset infektiot.

Latentit infektiot voivat aktivoitua uudelleen. Useiden bakteeri-, sieni-, virus-, alkueläin- ja loisin-fektioiden 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 (so-lua/mm³ ja/tai trombosyyttimäärä alle 50 000 solua/mikrolitra (solua/mm³), ellei se ole ehdotto-man välttämätöntä.

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

Periaatteessa verisolujen esisolujen ja trombosyyttien määrä voi pienentyä ja toipumiseen voi ku-lua 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 määrä 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 antoa ja säännöllisesti hoidon aikana (5 – 7 päivän välein hoitoa aloitettaessa ja joka toinen päivä, mikäli määrä on alle 3000 so-lua/mikrolitra (solua/mm³)).

- 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 maligniteeteistä 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-infektiota 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 infektioita.

Asiainmukainen mesnaohito 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 vakaavaan, joskus fataaliin sydämen vajaatoimintaan.

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

Akuuttia kardiotoxisuutta 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 kardiotoxisuusriski 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 kardiotoxisuuden 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 akuuttiksi 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 kystiittia

Veno-okklusiivinen maksasairaus

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

Sytoreduktiivinen hoito, joka käsittää syklofosfamidin, koko kehon sädehoidon, busulfaanin tai muun identifioidun 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/keltauti.

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.

Paravenoosi annostelu

Syklofosfamidin sytostaattinen vaikutus ilmenee pääosin maksassa tapahtuvan aktivoitumisen jälkeen. Vahingossa tapahtuneen paravenoosin annostelun yhteydessä on siten ainoastaan kohtalaisen pieni kudოსvaurion riski.

Infusoidessa vahingossa laskimon viereen tulisi infusio keskeyttää välittömästi ja ekstravaskulaarinen syklofosfamidiliuos tulisi aspiroida paikalla olevalla kanyylillä. Myös muita sopivien menetelmien käyttämistä tulee harkita.

Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Munuaisten vajaatoimintaa, erityisesti vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, heikentynyt munuaisten kautta tapahtuva erityy voi johtaa syklofosfamidin ja sen metaboliittien kohonneisiin pitoisuuksiin plasmassa. Tämä voi johtaa lisääntyneeseen toksisuuteen ja asia tulee ottaa huomioon määrittäessä 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 rasiukselle.

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 viivästävät syklofosfamidin aktivaatiota ovat aprepitanti, 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 käytettyinä), 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, doksorubisiinia ja etoposidia (CDE) verrattuna potilaisiin, joiden hoito-ohjelma pohjautuu NNRTI-lääkkeisiin.

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), natalisumabi, paklitakseli (lisääntynyttä hematotoksisuutta on raportoitu, kun syklofosfamidia annosteltiin paklitakseli-infuusion jälkeen), tiatsididiureetit, tsidovudiini.

Lisääntynyt kardiotoxisuus 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 solunsalpaajahoidoa joka sisältää syklofosfamidia ja G-CSF tai GM-CSF solunsalpaajahoidoa.

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 etanerseptihoiton yhdistäminen syklofosfamidihoitoon aiheutti useammin ihoon liittymättömän kiinteän maligniteetin.

Metronidatsoli

Akuuttia enkefalopatiaa on raportoitu potilailla, 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-entsyymien 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 johtaa 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, β-asetyylidigoksiini

Sytotoksisen hoidon on raportoitu heikentävän digoksiini- ja β-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.

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 syklofosfamidihoiton lopettamisen jälkeen, ovat suuremmissa riskissä saada ennenaikaisen 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 raportteja 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 altistivat 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.

Imety

Syklofosfamidi siirtyy rintamaitoon. Syklofosfamidihoidon aikana ei tule 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 gonadotropiineritys, kehittyä merkittäväällä osalla syklofosfamidia saavista naisista.

Erityisesti 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 atsoospermiä 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 itus-oluille. Tämän vuoksi naisten ei tulisi tulla raskaaksi eikä miesten siittää lasta syklofosfamidihoion 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 harvainen (> 1/1000, < 1/100)

Harvainen (> 1/10 000, < 1/1000)

Hyvin harvainen (< 1/10 000)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmäluokitus (SOC)	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Infektiot	Infektiot Pneumonia Sepsis Septinen sokki	Yleinen Melko harvainen Melko harvainen Hyvin harvainen
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	Harvainen Harvainen Harvainen Harvainen Harvainen Hyvin harvainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Veri ja imukudos	Myelosuppressio Leukopenia Neutropenia Neutropeeninen kuume Trombosytopenia Anemia DIC Hemolyttisüreeminen syndrooma Lymfopenia Pansytopenia Agranulosytoosi Alentunut hemoglobiini	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Melko harvainen Melko harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Immunosuppressio	Hyvin yleinen

	Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot Yliherkkyysoireyhtymät Anafylaktinen shokki	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
Psyykkiset häiriöt	Sekavuus	Hyvin harvinainen
Hermosto	Perifeerinen neuropatia Polyneuropatia Neuralgia Heitehuimaus Kouristukset Parestesia Makuhäiriö Enkefalopatia Reversibili posteriorinen leukoencefalopaattinen syndrooma Myelopatia Vapina Hajuharhat Tuntohäiriö	Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Silmät	Sumentunut näkö Näköhäiriöt Yliherkkyyden aiheuttama konjunktiviitti ja silmäturvotus Lisääntynyt kyynelvuoto	Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Kuurous Tinnitus	Melko harvinainen Tuntematon
Sydän	Takykardia Kardiomyopatia *Sydämen vajaatoiminta EKG-muutokset Alentunut ejektiofraktio Supraventrikulaarinen arytmia Ventrikulaarinen arytmia Eteisvärinä Perikardiitti Sydäninfarkti Sydämenpysähdys Kammiovärinä Myokardiitti Angina pectoris Kammiotakykardia Kardiogeeninen sokki Perikardiaalinen effuusio Bradykardia	Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon

	<p>Palpitaatio QT-ajan piteneminen EKG:ssa Vasemman kammion vajaatoiminta Sydänlihaksen diffuusi verenvuoto</p>	<p>Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon</p>
Verisuonisto	<p>Verenvuoto Hypertensio Hypotensio Keuhkoembolia Laskimotromboosi Vaskuliitti Perifeerinen iskemia Punastuminen</p>	<p>Harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon</p>
Hengityselimet, rinta- kehä ja välikarsina	<p>Aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS) Krooninen interstitiaalinen keuhkofibroosi Toksinen pulmonaarinen edeema Pleuraeffuusio Bronkospasmit Dyspnea Hypoksia Yskä Epäspesifinen keuhkojen toimintahäiriö Pulmonaarinen hypertensio Tukkoinen nenä Aivastelu Pneumoniitti Suunielun kipu Nuha Pulmonaarinen veno-okklusiivinen sairaus Tukkeava bronkioliitti Organisoituva pneumonia Allerginen alveoliitti</p>	<p>Hyvin harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon</p>
Ruoansulatuselimistö	<p>Pahoinvointi Oksentelu Ripuli Stomatiitti Ummetus Vatsakipu Hemorraginen enterokoliitti Akuutti pankreatiitti Limakalvohaavauma Gastrointestinaalinen verenvuoto Korvasylkirauhasen tulehdus Koliitti Enteriitti Umpisuolitulehdus</p>	<p>Hyvin yleinen Hyvin yleinen Melko harvainen Melko harvainen Melko harvainen Melko harvainen Melko harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon</p>
Maksa ja sappi	<p>Maksan toiminnan häiriöt Hepatiitti Veno-okklusiivinen maksasairaus Virushepatiitin aktivoituminen Maksan suureneminen Ikterus Askites</p>	<p>Harvainen Harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen</p>

Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat	Ennenaikainen synnytys	Tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat	Alentunut spermatogeneesi Ovulaatiohäiriöt Amenorrea Pysyvä amenorrea Pysyvä atsoospermia Pysyvä oligospermia Hedelmättömyys Munasarjojen vajaatoiminta Oligomenorrea Testikulaarinen atrofia Pientynyt veren estrogeenipitoisuus Suurentunut veren gonadotropiinipitoisuus	Melko harvainen Melko harvainen Melko harvainen Harvainen Harvainen Harvainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Synnyttäiset 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 Monielinähäiriö Injektio/infuusiokohdan reaktiot ² Turvotus Influenssan kaltainen sairaus	Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen Hyvin harvainen Tuntematon Tuntematon
Tutkimukset	Painonnousu Laktaattidehydrogenaasin suurentunut pitoisuus C-reaktiivisen proteiinin suurentunut pitoisuus	Hyvin harvainen Tuntematon Tuntematon

*sisältää kuolemaan johtaneita tapauksia

Maksaentsyymien suurentunut pitoisuus¹ (kohonnut ASAT-, ALAT-, veren alkaalinen fosfaasi-, gamma-GT-arvot)

Injektio/infuusiokohdan reaktiot² (tromboosi, nekroosi, flebiitti, tulehdus, kipu, turvotus, eryteema)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 hematotoxisuuden 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 Farmakodynaamiikka

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

Syklofosfamidi on oksatsafosforiiniiniryhmään 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 immuniteettia, 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

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

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuus

Bentsyylialkoholia sisältävät liuokset voivat heikentää syklofosfamidin stabiiliutta.

Liuoksen säilyvyyttä aminohappoliuoksissa ei tunneta.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käyttöön valmistettu liuos säilyy 12 tuntia huoneenlämmössä (15–25 °C) tai 24 tuntia jääkaapissa (2–8 °C), mutta mikrobiologisista syistä se tulee käyttää välittömästi valmistuksen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

Jos Sendoxan injektiokuiva-aine on kuljetuksen tai säilytyksen aikana yli 25 °C:n lämpötilassa, voi vaikuttava aine syklofosfamidi sulaa. Injektiopullot, joissa sisältö on sulanut, voidaan helposti erottaa silmämääräisesti niistä injektiopulloista, joissa vaikuttava aine ei ole sulanut. Sulanut syklofosfamidi on kirkas tai kellertävä viskoosi neste (näkyvä tavallisesti injektiopullossa yhtenäisenä faasina tai pisaroina). Sulanutta syklofosfamidia sisältäviä injektiopulloja ei saa käyttää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

200 mg, 500 mg ja 1 000 mg injektiopullot, jotka on tehty värittömästä lasista tyyppi I, DIN 50H, ja 2000 mg injektiopullo, joka on tehty värittömästä lasista tyyppi III, DIN 100H. Injektiopullon tulppa on harmaata bromobutylikumia, ja korkin suojana on sinisestä alumiinista tehty flip off -kapseli.

Injektiopulloissa voi olla suojaava muovinen päällyspakkaus. Suojaava päällyspakkaus on kaksiosainen. Alaosa on kirkas sylinterimäinen polypropyleenipakkaus ja yläosa on sininen polyetylenistä tehty kierrekorkki. Suojaava muovinen päällyspakkaus ei ole kosketuksissa lääkevalmisteen kanssa. Se suojaa injektiopulloa kuljetuksen aikana, mikä parantaa hoitohenkilökunnan ja farmaseuttisen henkilökunnan turvallisuutta lääkevalmistetta käsiteltäessä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

Valmistetta käsittelevien tulee käyttää suojahanskoja. Huolellisuutta on noudatettava, jotta valmistetta ei pääse roiskumaan silmiin. Raskaana olevien tai imettävien naisten ei tule käsitellä valmistetta.

Valmistus- ja liuotusohjeet

Mikäli syklofosfamidi annetaan injektiona, injektiokuiva-aine tulisi liuottaa fysiologiseen natriumkloridiliuokseen (0,9 w/v % natriumkloridiliuos). Veteen liuotettu syklofosfamidi on hypotonista eikä sitä saa antaa injektiona.

Infuusiota varten syklofosfamidi saatetaan käyttökuuntoon lisäämällä steriiliä vettä. Steriiliin veteen liuotettu injektiokuiva-aine pitää aina laimentaa edelleen suositeltuun infuusionesteeseen. Valmis liuos voidaan sekoittaa infuusiota varten natriumkloridiliuokseen 9 mg/ml, glukoosi- tai fruktoosiliuokseen.

Käyttökuuntoon saattamiseksi, injektiokuiva-aine liuotetaan 4–5 ml injektioneustettä per 100 mg syklofosfamidia, jolloin saadaan liuos, joka sisältää 20–25 mg syklofosfamidia per millilitra. Ruiskutettaessa nestettä pulloon syntyy ylipainetta, mikä poistetaan steriilin ilmastusneulan avulla. Koko injektioneustemäärä lisätään yhdellä kertaa. Ravistetaan voimakkaasti ja keskeytyksettä, kunnes kuiva-aine on liennut, mikä kestää muutamasta minuutista noin 15 minuuttiin.

Käyttämätön liuos on hävitettävä paikallisten sytostaatteja koskevien vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
PL 119
FI-00181 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

9276

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.6.1986
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.06.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sendoxan 200 mg pulver till injektionsvätska, lösning
Sendoxan 500 mg pulver till injektionsvätska, lösning
Sendoxan 1 000 mg pulver till injektionsvätska, lösning
Sendoxan 2 000 mg pulver till injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller cyklofosfamidmonohydrat motsvarande 200 mg, 500 mg, 1 000 mg eller 2 000 mg cyklofosfamid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektionsvätska, lösning.

Ett vitt pulver och efter beredning en klar lösning.

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

Sendoxan är avsett för intravenös administrering efter beredning.

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 erythropoesstimulerande 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.

Nedan följer en guide till doseringsregimer för de flesta indikationerna.

Behandlingen ska fortsätta till en tydlig remission eller förbättring ses eller avbrytas när leukopenin blir oacceptabel.

Konventionell behandling:	80–300 mg/m ² dagligen som singeldos intravenöst
	300–600 mg/m ² som singeldos intravenöst en gång i veckan
Hög dos:	600–1500 mg/m ² som singeldos intravenöst eller som en kort infusion som ges med 10–20 dagars intervall

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.

Administreringsätt

Cyklofosfamid är inert tills det aktiveras av enzym i levern. Som med alla cytotoxiska medel rekommenderas att produkten bereds av utbildad personal på en bestämd plats.

Parenteral användning

Produkten ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan administrering, då lösning och behållare tillåter det.

Intravenös administrering ges företrädesvis som infusion.

För att reducera sannolikheten för biverkningar som beror på infusionshastigheten (t.ex. ansiktssvullnad, huvudvärk, nästäppa, brännande känsla i hårbotten) ska cyklofosfamid infunderas mycket långsamt.

Infusionstiden bör också anpassas efter typ av vald bärarvätska och dess volym.

För direkt injicering av cyklofosfamid för parenteral administrering, bör produkten beredas med fysiologisk saltlösning (0,9 % natriumklorid). Cyklofosfamid som bereds i vatten är hypotont och ska inte injiceras direkt.

För infusion av cyklofosfamid bör produkten beredas genom tillsats av sterilt vatten och infunderad i rekommenderad intravenös lösning.

Efter beredning fås en klar lösning med pH mellan 4 och 6.

Före parenteral administrering måste substansen lösas upp helt.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

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.
- 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 cyklofosfamid, se avsnitt 4.6.
- Graviditet, se avsnitt 4.6.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Riskfaktorer för cyklofosfamid-toxicitet och dess följder som beskrivs i detta, samt andra, avsnitt kan utgöra kontraindikationer om cyklofosfamid 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, myelofthis).

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

Varningar

Myelosuppression, immunsuppression, infektioner

Cyklofosfamidbehandling kan orsaka myelosuppression och betydande suppression av immunsvär.

Cyklofosfamidinducerad 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 cyklofosfamidbehandling.

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.

Cyklofosfamid 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 (cells/mm^3) och/eller trombocytantal under 50 000 celler/mikroliter (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.

- Leukocytnivåer måste kontrolleras före varje administrering 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 (celler/mm³)).
- 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 väsketillförsel 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.

Riskfaktorer för cyklofosfamid-hjärttoxicitet, är exempelvis höga doser av cyklofosfamid, hög ålder hos patienten, tidigare strålbehandling av hjärtrakten 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-okklusiv 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 karaktäriseras 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.

Paravenös administrering

Den cytostatiska effekten av cyklofosfamid uppträder efter dess aktivering, som huvudsakligen sker i levern. Därför är risken för vävnadsskada från oavsiktlig paravenös administrering låg.

Vid oavsiktlig paravenös administrering av cyklofosfamid bör infusionen avbrytas omedelbart, den extravaskulära cyklofosfamidlösningen bör sugas upp med kanylen på plats och andra åtgärder bör vidtas vid behov.

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 adenektomiserade 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, itakonazol, 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 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, granulocytmakro fagkolonistimulerande 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 mukositis har rapporterats.

Proteashämmare

Ökad förekomst av mukositis.

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 muskelavslappnande medel

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

Digoxin, β -acetyldigoxin

Cytotoxisk behandling har rapporterats försämra intestinal absorption av digoxin och β -acetyldigoxintabletter.

Vacciner

De immunsuppressiva effekterna av cyklofosfamid kan förväntas minska svaret på vaccination. Användning av levande vacciner kan leda till vaccinerad 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.

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 cyklofosfamidbehandling 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 placentabariären.

- 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)

Organklass	MedDRA-term	Frekvens
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	Sällsynta
	Myelodysplastiskt syndrom	Sällsynta
	Sekundära tumörer	Sällsynta
	Blåscancer	Sällsynta
	Urinvägscancer	Sällsynta
	Tumörlyssyndrom	Mycket sällsynta
	Progression av okända maligniteter	Ingen känd frekvens
	Lymfom	Ingen känd frekvens
	Sarkom	Ingen känd frekvens
	Njurcellscarcinom	Ingen känd frekvens
	Njurbäckencancer	Ingen känd frekvens
	Thyroideacancer	Ingen känd frekvens
	Carcinogen effekt hos avkomma	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet	Myelosuppression	Mycket vanliga
	Leukopeni	Mycket vanliga
	Neutropeni	Mycket vanliga
	Neutropen feber	Vanliga
	Trombocytopeni	Mindre vanliga
	Anemi	Mindre vanliga
	Disseminerad intravaskulär koagulation (DIC)	Mycket sällsynta
	Hemolytisk uremiskt syndrom	Mycket sällsynta
	Lymfopeni	Ingen känd frekvens
	Pancytopeni	Ingen känd frekvens
	Agranulocytos	Ingen känd frekvens
	Minskat hemoglobin	Ingen känd frekvens
	Immunsystemet	Immunsuppression
Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion		Mindre vanliga

	Överkänslighetsreaktion Anafylaktisk chock	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 Smakrubbingar Encefalopati Reversibelt posterioert leukoencefalopati-syndrom Myelopati Tremor Parosmi Onormal känsel	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 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	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

	<p>QT-förlängning på EKG</p> <p>Vänsterkammarsvikt</p> <p>Myokardiell diffus blödning</p>	<p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p>
Blodkärl	<p>Blödning</p> <p>Hypertension</p> <p>Hypotension</p> <p>Pulmonell emboli</p> <p>Venös trombos</p> <p>Vaskulit</p> <p>Perifer ischemi</p> <p>Blodvallningar</p>	<p>Sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p>
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	<p>Akut andnödssyndrom (ARDS)</p> <p>Kronisk interstitiell pulmonell fibros</p> <p>Toxiskt pulmonärt ödem</p> <p>Pleural effusion</p> <p>Bronkospasm</p> <p>Dyspné</p> <p>Hypoxi</p> <p>Hosta</p> <p>Icke-specifik lungdysfunktion</p> <p>Pulmonell hypertension</p> <p>Nästäppa</p> <p>Nysning</p> <p>Lunginflammation</p> <p>Orofaryngeal smärta</p> <p>Rinorré</p> <p>Pulmonell veno-ocklusiv sjukdom</p> <p>Obliterativ bronkiolit</p> <p>Organiserad pneumoni</p> <p>Allergisk alveolit</p>	<p>Mycket sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p>
Magtarmkanalen	<p>Illamående</p> <p>Kräkning</p> <p>Diarré</p> <p>Stomatit</p> <p>Förstoppning</p> <p>Buksmärta</p> <p>Hemorragisk enterokolit</p> <p>Akut pankreatit</p> <p>Sår i munslemhinna</p> <p>Gastrointestinal blödning</p> <p>Inflammation i öronspottkörteln</p> <p>Kolit</p> <p>Enterit</p> <p>Inflammation i blindtarmen</p>	<p>Mycket vanliga</p> <p>Mycket vanliga</p> <p>Mindre vanliga</p> <p>Mindre vanliga</p> <p>Mindre vanliga</p> <p>Mindre vanliga</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p> <p>Ingen känd frekvens</p>
Lever och gallvägar	<p>Onormal leverfunktion</p> <p>Hepatit</p> <p>Veno-ocklusiv sjukdom</p> <p>Aktivering av virushepatit</p> <p>Förstorad lever</p> <p>Gulsot</p> <p>Ascites</p> <p>Hepatisk encefalopati</p> <p>Kolestatisk hepatit</p>	<p>Sällsynta</p> <p>Sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Mycket sällsynta</p> <p>Ingen känd frekvens</p>

	<p>Cytolytisk hepatit Kolestas Hepatotoxicitet med leversvikt Ökat bilirubin i blod Ökning av leverenzzymer¹</p>	<p>Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens</p>
<p>Hud och subkutan vävnad</p>	<p>Alopeci Utslag Dermatit Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys Missfärgning av handflator, naglar, fotsulor Erytem på områden som strålats Pruritus (inklusive inflammatorisk klåda) Toxiska hudutslag "Radiation recall"-dermatit Erythema multiforme Palmar-plantar erytrodysestes Urtikaria Blåsor Erytem Ansiktssvullnad Hyperhidros</p>	<p>Mycket 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</p>
<p>Muskuloskeletala systemet och bindväv</p>	<p>Rabdomyolys Muskelspasmer Sklerodermi Myalgi Artralgi</p>	<p>Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens</p>
<p>Njurar och urinvägar</p>	<p>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</p>	<p>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</p>
<p>Graviditet, puerperium och perinatalperiod</p>	<p>För tidig födsel</p>	<p>Ingen känd frekvens</p>
<p>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</p>	<p>Nedsatt spermatogenes Ovulationsstörning Amenorré</p>	<p>Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga</p>

	Permanent amenorré Permanent azospermi Permanent oligospermi Infertilitet Ovariesvikt Oligomenorré Testikulär atrofi Minskad östrogenhalt i blod Ökad gonadotropinhalt i blod	Sällsynta Sällsynta Sällsynta 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 Multiorgansvikt Lokala reaktioner vid injektions-/infusionsstället ² Ödem Influensaliknande symtom	Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta 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

¹Ökning av leverenzym (ökat ASAT, ALAT, ALP, gamma-GT)

²Lokala reaktioner vid injektions-/infusions-stället (trombos, nekros, flebit, inflammation, smärta, svullnad, erytem)

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

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.

- Cyklofosfamid och dess metaboliter är dialyserbara. Snabb hemodialys är därför indicerad vid behandling av avsiktlig eller oavsiktlig överdos eller intoxication.
- En överdosering ska hanteras med stödjande behandling, såsom lämplig standardbehandling för samtidig infektion, myelosuppression eller annan toxicitet, efter behov.
- Profylaktisk behandling med mesna mot cystit kan hjälpa för att förebygga eller begränsa urotoxiska effekter av cyklofosfamidöverdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Cyklofosfamid är ett alkylterande medel som tillhör oxazafosforgruppen. Det är inaktivt *in vitro* men metaboliseras i levern. De mest effektiva metaboliterna är 4-hydroxicyklofosfamid och aldofosfamid. Den exakta verkningsmekanismen är inte känd, men troligen påverkar läkemedlet G2- och S-fasen av celcykeln. Liksom andra alkylterande medel påverkar cyklofosfamid DNA genom tvärbinding. Cyklofosfamid hämmar humoral- och cellförmedlad immunitet och används av denna anledning för att hindra avstötning vid organtransplantationer.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Lösningar innehållande bensylalkohol kan minska stabiliteten för cyklofosfamid.

Stabiliteten i lösningar med aminosyra är okänd.

6.3 Hållbarhet

3 år

Färdigberedd lösning är hållbar i 12 timmar vid förvaring i rumstemperatur (15–25 °C) eller 24 timmar i kylskåp (2–8 °C), men bör av mikrobiologiska skäl användas omedelbart efter färdigställandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

Om Sendoxan pulver för injektionsvätska utsätts för temperaturer över 25 °C under transport eller lagring kan det aktiva ämnet cyklofosfamid smälta. Injektionsflaskor med smält innehåll kan lätt särskiljas visuellt från de med ett intakt innehåll. Injektionsflaskor med smält cyklofosfamid innehåller även en klar eller guldfärgad trögflytande lösning (ses vanligtvis i pulvret eller som små droppar på injektionsflaskans insida). Injektionsflaskor som innehåller smält substans ska inte användas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av färglöst typ I-glas (DIN 50H) innehållande 200 mg, 500 mg respektive 1 000 mg cyklofosfamid samt injektionsflaska av färglöst typ III-glas (DIN 100H) innehållande 2 000 mg cyklofosfamid. Flaskorna är förslutna med bromobutylgummipropp och försedda med en flip-off-försegling med en blå aluminiumknapp.

Flaskorna är förpackade med eller utan skyddande plastöverdrag. Den skyddande sekundära förpackningen består av två delar: nedre delen är en genomskinlig cylindrisk polypropylen-behållare och den övre delen är en blåfärgad skruvkork gjord av polyetylen. Det skyddande plastöverdraget kommer inte i kontakt med läkemedlet och ger extra transportskydd, vilket ökar säkerheten för medicinsk och farmaceutisk personal vid hantering av produkten.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

De som hanterar preparatet bör använda skyddshandskar. Försiktighet ska iakttas för att undvika stänk i ögonen. Preparatet ska inte hanteras av kvinnor som är gravida eller ammande.

Instruktioner för beredning och spädning

Vid direkt injektion bör cyklofosfamid för parenteral administrering beredas i fysiologiskt saltvatten (0,9 % natriumklorid). Cyklofosfamid, löst i vatten, är hypotont och ska inte injiceras direkt.

Vid infusion bör cyklofosfamid beredas genom tillsats av sterilt vatten. Pulver som löses i sterilt vatten måste sedan bli ytterligare utspätt i en kompatibel infusionslösning. Den beredda lösningen kan, inför infusion, blandas med natriumkloridlösning 9 mg/ml, glukoslösning eller fruktoslösning.

Pulvret upplöses i 4-5 ml utspädningsmedel per 100 mg cyklofosfamid, vilket ger en lösning med 20-25 mg cyklofosfamid per ml. Då vätskan sprutas in i injektionsflaskan uppkommer övertryck, vilket utjämnas med hjälp av en steril luftningskanyl. Tillsätt hela mängden natriumkloridlösning samtidigt. Skaka sedan kraftigt och kontinuerligt tills allt pulver är upplöst, vilket brukar ta från några minuter upp till cirka 15 minuter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för cytostatika.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Oy
PL 119
FI-00181 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9276

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4.6.1986
Datum för den senaste förnyelsen: 7.1.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.06.2021