SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Sendoxan 200 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
Sendoxan 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
Sendoxan 1 g (1.000 mg) stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
Sendoxan 2 g (2.000 mg) stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Sendoxan 200 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
Hvert hettuglas inniheldur: cýklófosfamíðeinhýdrat sem jafngildir 200 mg af cýklófosfamíði.

Sendoxan 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
Hvert hettuglas inniheldur: cýklófosfamíðeinhýdrat sem jafngildir 500 mg af cýklófosfamíði.

Sendoxan 1 g (1.000 mg) stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
Hvert hettuglas inniheldur: cýklófosfamíðeinhýdrat sem jafngildir 1.000 mg af cýklófosfamíði.

Sendoxan 2 g (2.000 mg) stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
Hvert hettuglas inniheldur: cýklófosfamíðeinhýdrat sem jafngildir 2.000 mg af cýklófosfamíði.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn.

Hvítt duft.
Eftir blöndun: tær lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Non-Hodgkins eitlaæxli. Hodgkins sjúkdómur. Langvinnt eitilfrumuhvítblæði, brátt hvítblæði.
Mýelómatosis (mergæxli), makróglóbúlínaemia (risaglóbúlíndreyri).
Krabbamein í eggjastokkum, krabbamein í brjóstum, smáfrumu lungnakrabbamein, nevróblastóm (taugakímfrumuæxli), seminóm (sæðiskrabbamein).
Sem ónæmisbælandi meðferð við Wegeners-granúlómatósu, Goodpastures heilkenni og segavarnarefni í blóði (faktorVIII mótefni). Í sjaldgæfum tilvikum við m.a. iktsýki, nýrunga heilkenni, rauðum úlfum, ónæmistengdu blóðlýsublóðleysi (hemolytic anemia autoimmune) og ofnæmistengdri blóðflagnafæð (trombocytopenic purpura) af óþekktri orsök.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðhöndlun með Sendoxan verður að vera undir stjórn læknis með reynslu af notkun lyfsins.
Í upphafi er cýklófosfamíð yfirleitt gefið í bláæð.

Skammtar
Skömmtun þarf að ákveða með tilliti til þarfa hvers sjúklings.

Skammtastærð, meðferðarlengd og/eða meðferðarlotur ráðast af ábendingum, skammtaáætlun í samsettri meðferð, almennu heilsufari og líkamsstarfsemi sjúklings og rannsóknaniðurstöðum (einkum varðandi blóðfrumur).

Meðferð má aðgreina í mismunandi tegundir:

1) Dagleg meðferð með lágum skömmtum: 2-6 mg/kg líkamsþyngdar í bláæð daglega, samsvarandi 120-240 mg/m^2. Meðferðin heldur áfram þar til að tilætluðum árangri er náð, eða þar til fjöldi hvítra blóðkorna er kominn undir 2x10^9/l , þá er gert hlé í 3-5 daga. Þegar hvít blóðkorn hafa náð 3-4x10^9/l skal hefja meðferð aftur.

2) Viðhaldsmeðferð með meðalháum skömmtum: 10-15 mg/kg samsvarandi 400-600 mg/m^2, í bláæð vikulega. Þegar fjöldi hvítra blóðkorna er kominn undir 2x10^9/l skal lengja tímann á milli gjafa þar til hann hefur náð 3-4 x10^9/l.

3) Viðhaldsmeðferð með háum skömmtum: 20-40 mg/kg samsvarandi 800-1.600 mg/m^2 gefið í bláæð á 10-20 daga fresti. Tímalengd milli meðferða ræðst af fjölda hvítra blóðkorna. Þegar fjöldinn er kominn í 3-4x10^9/l, skal hefja næstu meðferð.

4) Viðhaldsmeðferð með mjög háum skömmtum: 60-80 mg/kg samsvarandi 2.400-3.200 mg/m^2 í bláæð á 3-4 vikna fresti. Þessi skömmtun lyfsins er einkum notuð við líffæraæxlum (solid æxlum). Ríkuleg vökvagjöf jafnvel í æð, til að minnka hættu á blæðandi blöðrubólgu er ráðlögð (sjá 4.8 Aukaverkanir).

Börn: Þeir skammtar sem mælt er með í mg/kg líkamsþyngdar gilda líka fyrir börn t.d. eins og í 1) hér að ofan.

Ónæmisbælandi meðferð:
Fullorðnir: Venjulega eru notaðir skammtar 100-200 mg/dag.
Börn: U.þ.b. 3 mg/kg líkamsþyngdar.

Meðferðareftirlit:
Eftirfarandi atriðum skal fylgjast með reglulega:
Hvít blóðkorn. Í byrjun meðferðar rannsökuð 3.-7. hvern dag, við langtímameðhöndlun og stöðuga blóðmynd e.t.v. aðra hverja viku. Ávallt verður að kanna blóðhag fyrir hverja viðhaldsmeðferð.
Þvagefni.
Sykurbúskap hjá sykursjúkum.
Skert nýrna- og lifrarstarfsemi fyrir meðhöndlun þarfnast einnig reglulegs eftirlits.
Ef blóð sést í þvagi verður að hætta meðferð. Meðan á lyfjagjöf stendur eða strax á eftir, skal draga úr hættu á blöðrubólgu og eituráhrifum á þvagrás með því að gefa nægilegan vökva með inntöku eða innrennsli, jafnvel með þvagræsilyfjum, til að örva þvagmyndun. Koma má í veg fyrir blöðrubólgu með því að gefa mesna samtímis (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf í æð
Æskilegast er að gefa lyfið sem innrennsli í bláæð.
Til að draga úr líkum á aukaverkunum sem virðast tengjast hraða lyfjagjafar (t.d. þrota í andliti, höfuðverk, nefstíflu, sviða í hársverði) ætti að gefa cýklófosfamíð með mjög hægri inndælingu eða innrennsli.

Skert nýrnastarfsemi
Þörf getur verið á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4)
Hægt er að fjarlægja cýklófosfamíð og umbrotsefni þess með skilun, þó úthreinsun geti verið mismunandi eftir því hvaða skilunaraðferð er notuð.

Skert lifrarstarfsemi
Þörf getur verið á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

4.3 Frábendingar

- Þekkt ofnæmi fyrir cýklófosfamíð.
- Mjög skert beinmergsstarfsemi (einkum hjá þeim sjúklingum sem áður hafa verið í krabbameinslyfjameðferð og/eða geislameðferð).
- Blöðrubólga.
- Virkar sýkingar.
- Teppa í neðri hluta þvagfæra.
- Stöðva skal brjóstagjöf meðan á meðferð með cýklófosfamíði stendur.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Bæði karlar og konur verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 6-12 mánuði eftir að henni lýkur.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem hafa gulu eða útbreidd meinvörp í beinum, fá samtímis geislameðferð, hafa verulega skerta nýrnastarfsemi eða lifrarstarfsemi, sögu um hjartasjúkdóm , beinkröm eða beinmergsmein (kyrningafæð, mergæxli).

Varnaðarorð

Mergbæling, ónæmisbæling, sýkingar

- Ónæmisbælandi áhrif cýklófosfamíðs geta dregið út áhrifum bólusetningar. Notkun lifandi bóluefna getur valdið sýkingu af völdum bóluefnisins.
- Ekki ætti að gefa sjúklingum cýklófosfamíð sem eru með hvítfrumnafjölda undir 2x 10^9/l og/eða blóðflagnafjölda undir 50x10^9/l.

Eituráhrif á þvagrás og nýru

- Áður en meðferð er hafin þarf að útiloka eða lagfæra hugsanlega þrengingu í þvagleiðurum. Sjá kafla 4.3
- Viðeigandi meðferð með mesna og/eða mikil vökvagjöf til að örva þvagmyndun getur dregið verulega úr eituráhrifum á þvagblöðru. Mikilvægt er að tryggja að sjúklingar tæmi blöðruna reglulega.
- Fyrri eða samtímis geislun eða meðferð með búsúlfani getur aukið hættu á blæðandi blöðrubólgu af völdum cýklófosfamíðs.
- Eituráhrif á þvagfæri geta komið fram eftir skammtíma eða langtíma notkun cýklófosfamíðs. Tilkynnt hefur verið um blæðandi blöðrubólgu eftir staka skammta af cýklófosfamíði.
- Tilkynnt hefur verið um blæðandi blöðrubólgu, nýrnaskjóðubólgu, þvagleiðarabólgu og blóðmigu í tengslum við meðferð með cýklófosfamíði. Sár, drep, bandvefsmyndun, herpingur og afleidd æxli geta komið fram í þvagblöðru.
- Tilkynnt hefur verið um lækkaðan styrk natríums í blóði vegna aukins vatnsmagns í líkamanum, bráða vatnseitrun og einkenni sem líkjast heilkenni ónógrar ADH-seytingar (SIADH; syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone) í tengslum við meðferð með cýklófosfamíði. Tilkynnt hefur verið um dauðsföll af þessum ástæðum. Ráðlagt er að viðhafa mikla varúð við samtímis meðferð með indómetasíni því eitt tilfelli af alvarlegri bráðri vatnseitrun hefur verið tilkynnt.

Eituráhrif á hjarta, notkun hjá hjartasjúklingum

- Hætta á eituráhrifum á hjarta getur verið aukin t.d. eftir stóra skammta af cýklófosfamíði, hjá öldruðum sjúklingum og hjá sjúklingum sem áður hafa fengið geislameðferð á hjartasvæði og/eða hafa áður fengið eða fá samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem hafa eituráhrif á hjarta.
- Tilkynnt hefur verið um bráð eituráhrif á hjarta við stakan skammt af undir 20 mg/kg af cýklófosfamíði.
- Tilkynnt hefur verið um hjartavöðvabólgu og gollurshúsbólgu, sem geta tengst verulegu útflæði í gollurshús og hjartaþrengingu, í tengslum við meðferð með cýklófosfamíði og hefur þetta leitt til alvarlegrar hjartabilunar, stundum banvænnar.
- Tilkynnt hefur verið um ofanslegilssláttarglöp (supraventricular arrhythmias) og sleglasláttarglöp (ventricular arrhythmias) eftir meðferð sem innihélt cýklófosfamíð hjá sjúklingum með og án annarra einkenna eituráhrifa á hjarta.

Eituráhrif á lungu
Tilkynnt hefur verið um lungnabólgu og bandvefsmyndun í lungum meðan á meðferð með cýklófosfamíði stendur og eftir meðferð. Lungnabólga getur komið fram jafnvel einhverjum árum eftir meðferð með cýklófosfamíði. Tilkynnt hefur verið um bráð eituráhrif á lungu eftir stakan skammt af cýklófosfamíði. Einnig hefur verið tilkynnt um lungnablaæðateppusjúkdóm og önnur eituráhrif á lungu.

Afleidd æxli
- Aukin hætta er á krabbameini í þvagleiðurum, eitilfrumukrabbameini, skjaldkirtilskrabbameini, sarkmeini og öðrum æxlum. Einnig er aukin hætta á mergmisþroskun, sem getur þróast yfir í bráðahvítblæði.
- Draga má verulega úr hættu á krabbameini í þvagblöðru með því að fyrirbyggja blæðandi blöðrubólgu.

Lifrarblaæðateppusjúkdómur
- Tilkynnt hefur verið um lifrarblaæðateppusjúkdóm hjá sjúklingum sem fá cýklófosfamíð. Frumueyðandi meðferð til undirbúnings beinmergsígræðslu, sem samanstendur af cýklófosfamíði ásamt geislun á allan líkamann, búsúlfani eða öðrum lyfjum, hefur reynst vera megináhættuþáttur fyrir myndun lifrarblaæðateppusjúkdóms (sjá kafla 4.5). Klínísk einkenni koma yfirleitt fram 1 til 2 vikum eftir ígræðslu. Einnig hefur verið tilkynnt um að lifrarblaæðateppusjúkdómur komi smám saman fram hjá sjúklingum sem fá langtíma og lágskammta meðferð með cýklófosfamíði til ónæmisbælingar. Tilkynnt hefur verið um dauðsföll af völdum lifrarblaæðateppusjúkdóms sem tengist meðferð með cýklófosfamíði.
- Meðal áhættuþátta sem auka líkur á lifrarblaæðateppusjúkdómi hjá sjúklingum sem fá háskammta frumueyðandi meðferð eru
  - truflanir á lifrarstarfsemi sem voru fyrir
  - fyrri geislameðferð á kviðarholi
  - lágt færnistig á Karnofsky kvarða.

Bráðaofnæmisviðbrögð, krossverkun við önnur alkýlerandi efni
- Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð, sem m.a. hafa leitt til dauðsfalla, í tengslum við notkun cýklófosfamíðs.
- Hugsanleg krossverkun við önnur alkýlerandi efni hefur verið tilkynnt.

Röskun á græðingu sára
- Cýklófosfamíð getur haft áhrif á eðlilega græðingu sára.

Varúðarreglur

Áfengisneysla
Neysla alkóhóls getur aukið ógleði og uppköst af völdum cýklófosfamíðs.

Gjöf utan æðar
Frumuhemjandi verkun cýklófosfamíðs kemur fram eftir virkjun þess, sem verður einkum í lifur. Því er hætta á vefjaskemmdum vegna gjafar lyfsins utan æðar fyrir slysni lítil.
Sé lyfið gefið utan æðar fyrir slysni ber að stöðva innrennsli tafarlaust, draga cýklófosfamíðlausnina sem lenti utan æðar upp á ný án þess að hreyfa nálina og grípa til annarra ráðstafana sem kunna að vera viðeigandi.

Skert nýrnastarfsemi
Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, einkum alvarlega skerta nýrnastarfsemi, getur minnkaður útskilnaður í nýrum leitt til aukinnar plasmaþéttni cýklófosfamíðs og umbrotsefna þess. Þetta getur leitt til aukinna eituráhrifa og ber að hafa í huga við ákvörðun skammtastærðar.

Skert lifrarstarfsemi

Alvarleg skerðing á lifrarstarfsemi getur tengst minnkaðri virkjun cýklófosfamíðs. Þetta getur breytt virkni cýklófosfamíð meðferðarinnar og ber að hafa í huga við ákvörðun skammtastærðar og túlkun viðbragða við völdum skammti.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir sem hafa áhrif á lyfjahvörf cýklófosfamíðs og umbrotsefna þess
Cýklófosfamíð er virkjað og umbrotið af CYP450. Samtímis meðhöndlun annarra efna sem auka eða hemja CYP450 geta einnig leitt til milliverkana.

Minnkuð virkjun cýklófosfamíðs getur breytt virkni meðferðar með cýklófosfamíði. Meðal efna sem seinka virkjun cýklófosfamíðs eru: Amiodarón, aprepitant, búprópíon, búsúlfan, cíprófloxacín, flúkónazól, ítrakónazól, ketókónazól, klaritrómycín, posakónazól, prasugrel, súlfónamíð, telitrómycín, tiotepa, vorikónazól.

Þéttni frumudrepandi umbrotsefna getur aukist með efnum sem virkja frymisagnaensím (microsomal enzymes) í lifur eða öðrum vefjum (t.d. CYP450). Dæmi um slík virkjandi efni eru rífampicín, fenóbarbital, karbamazepín, fenýtóín, Jóhannesarrunni og barksterar. Íhuga þarf hugsanlega virkjun CYP 450 ef efni sem vitað er að örva virkni slíkra ensíma eru notuð samtímis eða strax á undan cýklófosfamíði.

Eftirtalin efni geta einnig aukið þéttni frumudrepandi umbrotsefna, hugsanlega með því að hemja umbrot eða draga úr útskilnaði um nýru: Allópúrinól, cimetidín, hýdroklórtíazíð.

HIV-Próteasahemlar: Samtímis notkun próteasahemla getur aukið þéttni frumudrepandi umbrotsefna. Sýnt hefur verið að tíðni sýkinga og daufkyrningafæðar hjá sjúklingum sem fengu cýklofosfamíð, doxórúbisín og etopósíð (CDE) var hærri ef þeir fengu að auki lyfjameðferð sem byggist á próteasahemlum en ef þeir fengu meðferð sem byggist á bakritahemlum, sem ekki eru núkleósíð (NNRTI).

Milliverkanir sem hafa áhrif á lyfjahvörf annarra lyfja
Cyclosporín: Lægri sermisþéttni cyclosporíns hefur sést hjá sjúklingum sem fá cýklófosfamíð ásamt cyclosporíni en sjúklingum sem fá aðeins cyclosporín. Þessi milliverkun getur valdið aukinni tíðni hýsilhöfnunar.

Dígoxín, β-acetyldígoxin: Tilkynnt hefur verið að meðferð með frumudrepandi efnum, að meðtöldu cýklófosfamíði, skerði frásog dígoxín og β-dígoxín taflna í þörmum.

Verapamíl: Tilkynnt hefur verið að meðferð með frumudrepandi efnum, að meðtöldu cýklófosfamíði, skerði frásog verapamíls í þörmum.

Milliverkanir á lyfhrif (sjá ennfremur kafla 4.8)

Tilkynnt hefur verið um bæði aukningu og minnkun áhrifa warfaríns hjá sjúklingum sem fá warfarín ásamt cýklófosfamíði.

Tilkynnt hefur verið um lengda hindrun taugaboða til vöðva hjá sjúklingum við samtímis notkun afskautandi vöðvaslakandi efna (t.d. suxameton). Forðast skal að nota þessi lyf samtímis cýklófosfamíði.

- Forðast skal notkun lifandi bóluefna hjá ónæmisbældum einstaklingum, þar sem slíkt getur valdið sýkingu af völdum þeirra.

Eftirfarandi lyf geta aukið eituráhrif cýklófosfamíðs: Antracyklín, cytarabín, trastuzumab (eituráhrif á hjarta), ACE-hemlar, natalizumab, paklitaxel, zidovudín (eituráhrif á blóðmynd), azatioprín (eituráhrif á lifur), amfotericin B (eituráhrif á nýru), amiodarón, G-CSF, GM-CSF (eituráhrif á lungu), tamoxifen (áhrif á segarek).

Geislun á svæðið umhverfis hjartað getur aukið hættuna á eituráhrifum cýklófosfamíðs á hjarta.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Frjósemi
Cýklófosfamíð hefur áhrif á myndun eggfrumna og sæðisfrumna og getur valdið ófrjósemi hjá báðum kynjum, sem getur verið óafturkræf hjá sumum sjúklingum.
Cýklófosfamíð hefur eituráhrif á erfðaefni og er krabbameinsvaldandi, bæði í líkamsfrumum og kynfrumum karla og kvenna. Konur ættu því ekki að verða þungaðar eða karlar að geta börn meðan á meðferð með cýklófosfamíði stendur.
Konur og karlar á frjósemisaldri skulu nota virka getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og að lágmarki 6-12 mánuðum eftir lok meðferðar.

Kvenkyns sjúklingar:
- Tíðateppa
- Fátíðir (oligomenorrhea)
- Stúlkur sem fá cýklófosfamíð og hafa óskerta virkni eggjastokka eftir að meðferð lýkur eru í aukinni hættu á ótímabærum tíðahvörfum.

Karlkyns sjúklingar:
- Fækkun sáðfrumna
- Geldsæði (afturkræft hjá sumum sjúklingum, þó það gerist stundum ekki fyrr en nokkrum árum eftir lok meðferðar).
- Vart getur orðið við nokkra visnun á eistum.
- Drengir sem fá cýklófosfamíð fyrir kynþroskaaldur geta þroskað kyneinkenni á eðlilegan hátt en þó getur komið fram hjá þeim fækkun sáðfrumna eða geldsæði.

Meðganga
Ef cýklófosfamíð er gefið á meðgöngu getur það valdið fósturláti, eituráhrifum á fóstur, fósturdauða eða vansköpun. Á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu, skal eingöngu gefa frumueyðandi lyf eftir ábendingum og vega síðan þörf móðurinnar á móti áhættunni fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf:
Cýklófosfamíð berst yfir í brjóstamjólk í það miklu magni að hætta er á verkun á fóstrið jafnvel í venjulegum skömmtum. Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð með Sendoxan stendur (sjá kafla 4.3 Frábendingar).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sjúklingar sem fá meðferð með cýklófosfamíði geta fundið fyrir aukaverkunum (t.d. svima, þokusjón og sjóntruflunum) sem geta haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Meta þarf í hverju tilfelli fyrir sig hvort rétt sé að sinna akstri eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Upptalning aukaverkana af völdum cýklofosfamíðs í þessu skjali er byggð á reynslu eftir markaðssetningu lyfsins (sjá hér að neðan).

Þær aukaverkanir sem oftast hafa verið tilkynntar eftir markaðssetningu lyfsins eru: hvítfrumnafæð, hárlos, ógleði, uppköst og niðurgangur.

Tíðni aukaverkana er skilgreind sem hér segir: Mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10); sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000); koma örsjaldan fyrir (<1/10.000) , tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla út frá fyrirliggjandi gögnum).

Aukaverkanir		
Flokkun eftir líffærum	**Skilgreiningar skv. MedDRA**	**Tíðni**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Blóðsýking* þ.m.t. blóðsýkingarlost* Lungnabólga* Sýkingar**	Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Afleidd æxli (secondary tumors) **** Mergmisþroskun Hvítblæði Krabbamein í þvagblöðru Krabbamein í skjaldkirtli Sarkmein Eitilfrumukrabbamein sem er ekki af Hodgkins-gerð Krabbamein í þvagleiðara Nýrnafrumukrabbamein Nýrnaskjóðuæxli Krabbameinsvaldandi áhrif á afkvæmi Æxlislýsuheilkenni	Mjög sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Mergbæling (staðfest sem beinmergsbrestur) Hvítfrumnafæð (sem getur leitt til afleiddrar sýkingar og hita) Blóðflagnafæð***** Blóðleysi Daufkyrningafæð Kyrningahrap Blóðfrumnafæð Eitilfrumnafæð Blóðstorkusótt (DIC) Blóðlýsuþvageitrunarheilkenni (með blóðsega í smáæðum)	Tíðni ekki þekkt Algengar Algengar Algengar Algengar Mjög sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Bráðaofnæmislost Bráðaofnæmisviðbrögð Ónæmisbæling Ofnæmisviðbrögð	Koma örsjaldan fyrir Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt
Innkirtlar	Heilkenni ónógrar ADH-seytingar (SIADH) Vatnseitrun	Mjög sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring	Lækkað natríum í blóði Vökvasöfnun Lystarleysi Breytingar á glúkósa í blóði (hækkun, lækkun)	Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál	Rugl	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	Svimi Heilakvilli Krampi Eituráhrif á taugar Afturkræfur aftari hvítuheilakvilli Mænukvilli Úttaugakvilli, Fjöltaugakvilli Taugaverkir Tilfinningartruflun, minnkað snertiskyn, náladofi Skjálfti Bragðtruflun, vanbragð	Mjög sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt

Aukaverkanir		
Flokkun eftir líffærum	**Skilgreiningar skv. MedDRA**	**Tíðni**
	Lyktarglöp	Tíðni ekki þekkt
Augu	Tárubólga	Algengar
	Þokusjón	Mjög sjaldgæfar
	Sjóntruflanir	Tíðni ekki þekkt
	Aukin táramyndun	Tíðni ekki þekkt
Eyru og völundarhús	Heyrnarleysi	Tíðni ekki þekkt
	Skert heyrn	Tíðni ekki þekkt
	Suð fyrir eyrum	Tíðni ekki þekkt
Hjarta	Eituráhrif á hjarta	Mjög sjaldgæfar
	Hjartastopp	Tíðni ekki þekkt
	Hjartalost	Tíðni ekki þekkt
	Hjartsláttartruflanir	Tíðni ekki þekkt
	Sleglasláttarglöp	Tíðni ekki þekkt
	Sleglatif	Tíðni ekki þekkt
	Sleglahraðsláttur	Tíðni ekki þekkt
	Ofanslegla hjartsláttarglöp	Tíðni ekki þekkt
	Gáttatif	Tíðni ekki þekkt
	Hraðsláttur	Tíðni ekki þekkt
	Hægsláttur	Tíðni ekki þekkt
	Útflæði í gollurshúsi (að meðtalinni hjartateppu)	Tíðni ekki þekkt
	Blæðing frá hjartavöðva	Tíðni ekki þekkt
	Hjartadrep	Tíðni ekki þekkt
	Hjartabilun*	Tíðni ekki þekkt
	Vinstrislegilsbilun	Tíðni ekki þekkt
	Minnkað útfallsbrot	Tíðni ekki þekkt
	Hjartavöðvakvilli	Tíðni ekki þekkt
	Hjartavöðvabólga	Tíðni ekki þekkt
	Gollurshúsbólga	Tíðni ekki þekkt
	Lengt QT á hjartalínuriti	Tíðni ekki þekkt
	Hjartsláttarónot	Tíðni ekki þekkt
Æðar	Lungnasegarek	Tíðni ekki þekkt
	Segamyndun í bláæðum	Tíðni ekki þekkt
	Æðabólga	Tíðni ekki þekkt
	Útlæg blóðþurrð	Tíðni ekki þekkt
	Háþrýstingur	Tíðni ekki þekkt
	Lágþrýstingur	Tíðni ekki þekkt
	Andlitsroði	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Langvinn bandvefsaukning í lungum	Mjög sjaldgæfar
	Nefslímubólga	Mjög sjaldgæfar
	Lungnabláæðateppusjúkdómur	Tíðni ekki þekkt
	Brátt andnauðarheilkenni	Tíðni ekki þekkt
	Lungnabrestur*	Tíðni ekki þekkt
	Djúpkvefsstífla	Tíðni ekki þekkt
	Lungnabólga	Tíðni ekki þekkt
	Ofnæmislungnabólga	Tíðni ekki þekkt
	Trefjavefslungnabólga	Tíðni ekki þekkt
	Lungnaháþrýstingur	Tíðni ekki þekkt
	Fleiðruútferð	Tíðni ekki þekkt
	Lungnabjúgur	Tíðni ekki þekkt
	Berkjukrampi	Tíðni ekki þekkt
	Lítil súrefnismettun í blóði	Tíðni ekki þekkt
	Mæði	Tíðni ekki þekkt
	Hósti	Tíðni ekki þekkt
	Nefstífla	Tíðni ekki þekkt

Aukaverkanir		
Flokkun eftir líffærum	**Skilgreiningar skv. MedDRA**	**Tíðni**
	Óþægindi í nefi	Tíðni ekki þekkt
	Nefrennsli	Tíðni ekki þekkt
	Hnerri	Tíðni ekki þekkt
	Verkur í munnkoki	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Ógleði	Algengar
	Uppköst	Algengar
	Niðurgangur	Algengar
	Hægðatregða	Algengar
	Kviðverkir	Algengar
	Blæðandi ristilbólga	Mjög sjaldgæfar
	Slímbólga	Mjög sjaldgæfar
	Bráð brisbólga	Mjög sjaldgæfar
	Sár á munnslímhúð	Mjög sjaldgæfar
	Blæðing frá meltingarvegi	Tíðni ekki þekkt
	Ristilbólga	Tíðni ekki þekkt
	Garnabólga	Tíðni ekki þekkt
	Botnlangabólga	Tíðni ekki þekkt
	Vangakirtilsbólga	Tíðni ekki þekkt
	Óþægindi í kvið	Tíðni ekki þekkt
Lifur og gall	Óeðlileg lifrarstarfsemi	Algengar
	Lifrarbláæðateppusjúkdómur	Tíðni ekki þekkt
	Lifrarbólga	Tíðni ekki þekkt
	Gallteppulifrarbólga	Tíðni ekki þekkt
	Frumueyðandi lifrarbólga	Tíðni ekki þekkt
	Gallteppa	Tíðni ekki þekkt
	Lifrareitrun með lifrarbilun	Tíðni ekki þekkt
	Lifrarheilakvilli	Tíðni ekki þekkt
	Skinuholsvökvi	Tíðni ekki þekkt
	Lifrarstækkun	Tíðni ekki þekkt
	Gula	Tíðni ekki þekkt
	Hækkaður gallrauði í blóði	Tíðni ekki þekkt
	Hækkun á lifrarensímum (aspartat amínótransferasi, alanín amínótransferasi, alkalískur fosfatasi gamma-glútamýltransferasi)	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	Hárlos	Algengar
	Útbrot	Algengar
	Ofsakláði	Algengar
	Breytingar á húð og nöglum (mislitun lófa, nagla og ilja)	Mjög sjaldgæfar
	Eitrunardreplos í húðþekju	Koma örsjaldan fyrir
	Stevens-Johnson heilkenni	Koma örsjaldan fyrir
	Regnbogaroðasótt	Tíðni ekki þekkt
	Handa-fótaheilkenni	Tíðni ekki þekkt
	Roði á geisluðu svæði („Radiation recall“ húðbólga)	Tíðni ekki þekkt
	Húðbólga	Tíðni ekki þekkt
	Kláði (þ.m.t. bólgukláði)	Tíðni ekki þekkt
	Hörundsroði	Tíðni ekki þekkt
	Blöðrur á húð	Tíðni ekki þekkt
	Þroti í andliti	Tíðni ekki þekkt
	Ofsvitnun	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur	Rákvöðvalýsa	Tíðni ekki þekkt
	Herslishúð	Tíðni ekki þekkt
	Krampi	Tíðni ekki þekkt

Aukaverkanir		
Flokkun eftir líffærum	**Skilgreiningar skv. MedDRA**	**Tíðni**
	Vöðvaverkir	Tíðni ekki þekkt
	Liðverkir	Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvagfæri	Blæðandi blöðrubólga án sýkingar sést hjá um 10% sjúklinga sem fá háskammta eða langtímameðhöndlun	Algengar
	Drep í nýrnapíplum	Mjög sjaldgæfar
	Blæðandi þvagleiðarabólga	Mjög sjaldgæfar
	Herslismyndun í þvagblöðru	Mjög sjaldgæfar
	Óeðlilegar þekjufrumur í þvagblöðru	Mjög sjaldgæfar
	Sár í nýrum	Mjög sjaldgæfar
	Nýrnabilun/skert nýrnastarfsemi	Tíðni ekki þekkt
	Truflun í nýrnapíplum	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnaeitrunarkvilli	Tíðni ekki þekkt
	Nýrnaskjóðubólga	Tíðni ekki þekkt
	Drep í þvagblöðru	Tíðni ekki þekkt
	Sárablöðrubólga	Tíðni ekki þekkt
	Herpingur í þvagblöðru	Tíðni ekki þekkt
	Blóðmiga	Tíðni ekki þekkt
	Flóðmiga	Tíðni ekki þekkt
	Hækkað kreatínín í blóði	Tíðni ekki þekkt
	Hækkað þvagefnisnitur í blóði	Tíðni ekki þekkt
Meðganga, sængurlega og burðarmál	Ótímabær léttasótt	Tíðni ekki þekkt
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðateppa*****	Mjög sjaldgæfar
	Geldsæði/engar sáðfrumur*****	Mjög sjaldgæfar
	Fátíðir (oligomenorrhea) *****	Tíðni ekki þekkt
	Ófrjósemi	Tíðni ekki þekkt
	Eggjastokkabilun	Tíðni ekki þekkt
	Röskun á egglosi	Tíðni ekki þekkt
	Eistavisnun	Tíðni ekki þekkt
	Fækkun sáðfrumna*****	Tíðni ekki þekkt
	Lækkað estrógen í blóði	Tíðni ekki þekkt
	Hækkað gónadótrópín í blóði	Tíðni ekki þekkt
Meðfætt og fjölskyldubundið/arfgengt ástand	Fósturdauði í legi	Tíðni ekki þekkt
	Vansköpun fósturs	Tíðni ekki þekkt
	Hömlun fósturvaxtar	Tíðni ekki þekkt
	Eituráhrif á fóstur (að meðtalinni mergbælingu og ristil- og þarmabólgu)	Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti	Mjög sjaldgæfar
	Höfuðverkur	Mjög sjaldgæfar
	Viðbrögð á stungu/innrennslisstað	Mjög sjaldgæfar
	Bólga	Mjög sjaldgæfar
	Segamyndun	Tíðni ekki þekkt
	Vefjadrep	Tíðni ekki þekkt
	Bláæðabólga	Tíðni ekki þekkt
	Fjöllíffærabilun	Tíðni ekki þekkt
	Almennur lasleiki	Tíðni ekki þekkt
	Inflúensulík einkenni	Tíðni ekki þekkt
	Bjúgur	Tíðni ekki þekkt
	Brjóstverkur	Tíðni ekki þekkt
	Þróttleysi	Tíðni ekki þekkt
	Verkir	Tíðni ekki þekkt
	Kuldahrollur	Tíðni ekki þekkt
	Þreyta	Tíðni ekki þekkt

Aukaverkanir		
Flokkun eftir líffærum	**Skilgreiningar skv. MedDRA**	**Tíðni**
	Lasleiki	Tíðni ekki þekkt
Rannsóknaniðurstöður	Hækkaður laktat dehydrógenasi í blóði Hækkað C-virkt prótein	Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt

* að meðtöldum dauðsföllum
** að meðtöldum öðrum sýkingum af völdum baktería, sveppa, veira, frumdýra og sníkjudýra; endurvirkjun óvirkra sýkinga, þ.m.t. veirulifrarbólga, berklar, JC veira með ágengri, fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (þ.m.t. banvæn tilfelli), *Pneumocystis jiroveci,* herpes zoster, *Strongyloides*.
*** að meðtöldu bráðahvítblæði í mergfrumum, bráðu formerglingahvítblæði
**** að meðtalinni versnun undirliggjandi illkynja sjúkdóms (þ.m.t. dauðsföll)
***** viðvarandi

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Einkenni
Meðal alvarlegra afleiðinga ofskömmtunar eru mergbæling, þvageitrun, eituráhrif á hjarta (þ.m.t. hjartabilun), bláæðastíflur í lifur (veno-occlusive hepatic disease) og munnbólga.

Meðferð
Fylgjast þarf vel með sjúklingum sem fá of stóran skammt með tilliti til eituráhrifa, einkum eituráhrifa á blóð.

Mótefni gegn cýklófosfamíði er ekki þekkt.

Cýklófosfamíð og umbrotsefni þess má fjarlægja með skilun. Beita skal blóðskilun eins fljótt og unnt er ef bregðast þarf við ofskömmtun eða eitrun af ásetningi eða slysni.

Ef ofskömmtun verður skal beita stuðningsmeðferð, þ.m.t. bestu fáanlegu viðeigandi meðferð við sýkingum, mergbælingu eða öðrum eituráhrifum, komi þau fram.

Gagnlegt getur verið að beita fyrirbyggjandi meðferð við blöðrubólgu með mesna til að koma í veg fyrir eða takmarka þvageitrun af völdum ofskömmtunar cýklófosfamíðs.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf, ATC flokkur: L01AA01.

Cýklófosfamíð er frumuhemjandi lyf, sem tilheyrir oxafosfórínhópnum og er efnafræðilega skylt köfnunarefnissinnepsgasi. Lyfið er óvirkt forlyf sem fyrir tilstilli cytokrom P450 (CYP) virkjar frumudrepandi eiginleika sína í líkamanum. Aðal umbrotsefnið, 4-hydroxycýklófosfamíð myndast að mestu í lifur og er í jafnvægi með aldofosfamíð með opna hringbyggingu. Þetta milliefni brotnar stöðugt niður í akrolein og fosfóramíðköfnunarefnissinnepsgas. Það síðarnefnda er talið bindast DNA. Þessi alkýlering veldur brotum og samtengingum DNA þráða og í DNA-prótein þvertengingum. Í frumuhringnum verður seinkun í G2 fasa. Frumudrepandi áhrifin eru ekki sértæk fyrir frumuhringfasann, en eru sértæk fyrir frumuhringinn.
Ekki er hægt að útiloka krossónæmi, sérstaklega fyrir frumuhemjandi lyfjum með svipaða byggingu, eins og ifosfamíði og öðrum alkylerandi efnum.

Sendoxan hindrar bæði vessa- og frumubundið ónæmi og er því notað til að hindra höfnun við líffæraflutninga. Cýklófosfamíð virkjast með efnahvörfum lifrar og því skal gefa það til inntöku eða með innrennsli í bláæð.

5.2 Lyfjahvörf

Cýklófosfamíð er forlyf sem verður virkt *in vivo* fyrir tilstilli ensímsins cytokróm P450. Meðal-helmingunartími í plasma er 7 klukkustundir hjá fullorðnum og 4 klukkustundir hjá börnum. Cýklófosfamíð og umbrotsefni þess útskiljast aðallega út um nýrun. Allt að 20% af skammtinum útskilst óbreyttur út með þvagi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráð eituráhrif eru lítil, borið saman við önnur krabbameinslyf. Við langvarandi gjöf koma fram lifrarskemmdir hjá tilraunadýrum. Cýklófosfamíð tilheyrir flokki alkýlerandi efna, sem þekkt eru fyrir að valda stökkbreytingum, vansköpun og krabbameini.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sendoxan inniheldur engin hjálparefni.

6.2 Ósamrýmanleiki

Enginn þekktur ósamrýmanleiki.

6.3 Geymsluþol

3 ár.
Tilbúin lausn geymist í 12 klukkustundir við stofuhita (15 °C-25 °C) eða 24 klukkustundir í kæli (2 °C-8 °C), en vegna hættu á örverumengun ætti að nota það strax eftir að það er tilbúið.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Ef Sendoxan stungulyfs-/innrennslisstofn lendir í hita hærri en 25 °C við flutning eða geymslu, getur virka efnið cýklófosfamíð bráðnað. Hettuglös þar sem innihaldið hefur bráðnað er auðvelt að aðgreina frá öðrum. Hettuglös með bráðnuðu cýklófosfamíði hafa glæran eða gullitaðan seigfljótandi vökva (sést venjulega í duftinu eða sem smá dropar innan á hliðum hettuglassins). Hettuglös sem innihalda bráðnað efni á ekki að nota.

6.5 Gerð íláts og innihald

Sendoxan 200 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
Eitt hettuglas úr glæru gleri pakkað án plastfilmu inniheldur 200 mg af cýklófosfamíði.
Eitt hettuglas úr glæru gleri pakkað með plastfilmu inniheldur 200 mg af cýklófosfamíði.
Pakkning með 1 hettuglasi.

Sendoxan 500 mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
Eitt hettuglas úr glæru gleri pakkað án plastfilmu inniheldur 500 mg af cýklófosfamíði.
Eitt hettuglas úr glæru gleri pakkað með plastfilmu inniheldur 500 mg af cýklófosfamíði.
Pakkning með 1 hettuglasi.

Sendoxan 1 g (1.000 mg) stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
Eitt hettuglas úr glæru gleri pakkað án plastfilmu inniheldur 1.000 mg af cýklófosfamíði.

Eitt hettuglas úr glæru gleri pakkað með plastfilmu inniheldur 1.000 mg af cýklófosfamíði.
Pakkning með 1 hettuglasi.

Sendoxan 2 g (2.000 mg) stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn
Eitt hettuglas úr glæru gleri pakkað án plastfilmu inniheldur 2.000 mg af cýklófosfamíði.
Eitt hettuglas úr glæru gleri pakkað með plastfilmu inniheldur 2.000 mg af cýklófosfamíði.
Pakkning með 1 hettuglasi.

Fyrir hettuglas sem eru pakkað með plastfilmu: Ytri hlífðarumbúðir eru í tveimur hlutum: neðri hlutinn er gegnsætt, sívalt hylki úr pólýprópýleni og efri hlutinn er blátt skrúflok úr pólýetýleni. Plastfilman er ekki í snertingu við lyfið, en veitir viðbótarvernd í flutningi, sem eykur öryggi heilbrigðisstarfsfólks og annarra sem meðhöndla lyfið.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Meðhöndlun cýklófosfamíðs á alltaf að vera samkvæmt gildandi reglum um meðhöndlun frumudrepandi efna.

Meðhöndlun og blöndun:
Duftið er leyst upp í jafnþrýstinni natríumklóríðlausn (4-5 ml af lausn fyrir hver 100 mg af efninu, sem gefur lausn með 20 – 25 mg cýklófosfamíð/ml). Þegar vökvanum er sprautað í hettuglasið myndast yfirþrýstingur, sem hægt er að laga með hjálp sæfðrar nálar. Sprautið allri natríumklóríðlausninni í einu í glasið og hristið kröftuglega án hléa þar til allt þurrefnið er uppleyst. Það getur tekið frá nokkrum mínútum til allt að 15 mínútum.

Uppleyst duftið má blanda við natríumklóríðlausn 9 mg/ml, glúkósa- eða frúktósalausnir og Ringer lausn.

Hvernig á að gefa lyfið:
Stungulyfið á að gefa hratt: 20 ml lausn (400-500 mg) í bláæð innan 3-5 mínútna. Stærri skammta má gefa sem stutt innrennsli í um 15-30 mínútur eða að öðrum kosti sem innrennsli í 2-3 klukkustundir.

Þar sem cýklófosfamíð er óvirkt áður en það fer í gegnum lifur, er venjulega engin hætta á vefjaskemmdum lendi stungulyfið utan æðar. Þó er nauðsynlegt komi það fyrir, að stöðva innrennslið, soga upp með innrennslisnálinni, skola svæðið með natríumklóríð lausn og halda útlimnum kyrrum.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Baxter Medical AB
Box 3090
103 61 Stockholm
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Sendoxan 200 mg/hgl: MTnr. 650708 (IS)
Sendoxan 500 mg/hgl: MTnr. 711396 (IS)
Sendoxan 1 g/hgl: MTnr. 920275 (IS)
Sendoxan 2 g/hgl: IS/1/04/157/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:
Sendoxan 200 mg/hgl: 15. apríl 1971.
Sendoxan 500 mg/hgl: 15. apríl 1971.
Sendoxan 1 g/hgl: 1. júlí 1994.
Sendoxan 2 g/hgl: 18. ágúst 2004.

Nýjasti dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. nóvember 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. maí 2026.