

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Sendoxan 50 mg húðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur cýklófosfamíðeinhýdrat sem jafngildir 50 mg af cýklófosfamíði.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver tafla inniheldur 24,6 mg af laktósaeinhýdrati.

Hver tafla inniheldur 51,1 mg af súkrósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Húðuð tafla.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Non-Hodgins eitlaæxli. Hodgins sjúkdómur. Langvinnt eitilfrumuhvítblæði, brátt hvítblæði.

Mýelómátosis (mergæxli), makróglóbúlínaemia (risaglóbulíndreyri).

Krabbamein í eggjastokkum, krabbamein í brjóstum, smáfrumu lungnakrabbamein, nevróblastóm (taugakímfrumuæxli), semínóm (sæðiskrabbamein).

Sem ónæmisbælandi meðferð við Wegeners-granúlómátósu, Goodpastures heilkenni og segavarnarefni í blóði (faktorVIII mótefni). Í sjaldgæfum tilfellum 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

Cýklófosfamíð ætti aðeins að nota af læknum með mikla reynslu af notkun lyfsins. Í upphafi er cýklófosfamíð yfirleitt gefið í bláæð. Sendoxan töflur má nota sem viðhaldsmeðferð.

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 blóðgildi).

Dagleg meðferð með lágum skömmtum: 2-6 mg/kg líkamspýngdar samsvarandi 120-240 mg/m² daglega. Halda verður meðferð áfram þar til að tilætluðum árangri er náð eða þar til að fjöldi hvíttra blóðkorna er kominn undir $2 \times 10^9/l$, þá er gert hlé í 3-5 daga. Um leið og fjöldi hvíttra blóðkorna fjölgar í $3-4 \times 10^9/l$ skal hefja meðferð aftur.

Viðhaldsmeðferð: 1-2 (-4) töflur daglega. Helst á að nota eins stóran skammt af lyfinu og sjúklingur þolir og hann ákvarðast af fjölda hvíttra blóðkorna, sem ekki má fara undir $3,5-4,5 \times 10^9/l$.

Börn: Ráðlagður skammtur í mg/kg gildir einnig fyrir börn t.d. í lágskammtameðferð.

Ónæmisbælandi meðferð:

Fullorðnir: Venjulega eru notaðir skammtar 100-200 mg/dag.

Börn: U.þ.b. 3 mg/kg líkamsþunga.

Meðferðareftirlit: Eftirfarandi atriðum skal fylgjast með reglulega:

Hvít blóðkorn. Í byrjun meðferðar rannsókuð 3.-7. hvern dag, við langtímameðhöndlun og stöðuga blóðmynd e.t.v. aðra hverja viku.

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. Mikilvægt er að tryggja að sjúklingar tæmi blöðruna reglulega. Koma má í veg fyrir blöðrubólgu með því að gefa mesna samtímis (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

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

Hægt er að fjarlægja cyklófosfamíð 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 cyklófosfamíði, eða einhverju hjálparefnanna.
- 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 cyklófosfamíði 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 (kynningafæð, mergæxli).

Varnaðarorð

Mergbæling, ónæmisbæling, sýkingar

- Ónæmisbælandi áhrif cyklófosfamíðs geta dregið út áhrifum bólusetningar. Notkun lifandi bóluefna getur valdið sýkingu af völdum bóluefnisins.
- Ekki ætti að gefa sjúklingum cyklófosfamíð sem eru með hvítfrumna fjöldi undir $2 \times 10^9/l$ og/eða blóðflagnafjöldi undir $50 \times 10^9/l$.

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 líkamnum, 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 útfleißi í gollurshús og hjartaprengingu, 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 lungnabláæðateppusjúkdóm og önnur eituráhrif á lungu.

Afleidd æxli

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

Lifrabláæðateppusjúkdómur

- Tilkynt hefur verið um lifrabláæðateppusjúkdóm 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 lifrabláæðateppusjúkdóms (sjá kafla 4.5). Klínísk einkenni koma yfirleitt fram 1 til 2 vikum eftir ígræðslu. Einnig hefur verið tilkynnt um að lifrabláæðateppusjúkdómur komi smám saman fram hjá sjúklingum sem fá langtíma og lágskammta meðferð með cýklófosfamíði til ónæmisbælingar. Tilkynt hefur verið um dauðsföll af völdum lifrabláæðateppusjúkdóms sem tengist meðferð með cýklófosfamíði.
- Meðal áhættuþátta sem auka líkur á lifrabláæðateppusjúkdómi 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

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

Röskun á græðingu sára

- Cýklófosfamíð getur haft áhrif á eðlilega græðingu sára.

Lyfið inniheldur laktósa

Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur súkrósa

Sjúklingar með frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþurrð, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Varúðarreglur

Áfengisneysla

Neysla alkóhóls getur aukið ógleði og uppköst af völdum cýklófosfamíðs.

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, búprópíón, búsulfan, cíprófloxacín, flúkónazól, ítrakónazól, ketókónazól, klaritrómýcín, posakónazól, prasugrel, súlfónamíð, telitrómýcín, tiotepa, vorikónazól.

Þéttni frumudrepani 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, fenóbarbítal, 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 frumudrepani umbrotsefna, hugsanlega með því að hemja umbrot eða draga úr útskilnaði um nýru: Allópúrinól, cimetidín, hýdroklórtíazíð.

HIV-Próteasahemlar: Samtímis notkun próteasahemla getur aukið þéttni frumudrepani umbrotsefna. Sýnt hefur verið að tíðni sýkinga og dauftyfningafæðar hjá sjúklingum sem fengu cýklófosfamíð, doxórúbísín 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 -acetyldígoxín: 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 brjóstgjöf

Frjósemi

Cýklófosfamíð hefur áhrif á myndun eggfrumna og sæðisfrumna og getur valdið ófrjósemi hjá báðum kynjum, sem getur verið óafturkræft 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 þunguðar 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, fósturdaða eða vansköpun. Á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi meðgöngu, skal eingöngu gefa frumueyðandi lyf eftir ábendingum og veða síðan þörf móðurinnar á móti áhættunni fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf:

Cýklófosfamíð berst yfir í brjóstamjólk í það miklu magni að hætta er á verkun á fóstrið jafnvel í venjulegum skömmtum. Hætta skal brjóstgjöf 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 tilfalli fyrir sig hvort rétt sé að sinna akstri eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Upptalning aukaverkana af völdum cýklófosfamíðs 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: hvítfrumnafeð, hárlós, ógleði, uppköst og niðurgangur.

Tíðni aukaverkana er skilgreind sem hér segir: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla út frá fyrirbyggjandi 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
Blóð og eitlar	Mergbæling (staðfest sem beinmergsbrestur) Hvítfrumnafeð (sem getur leitt til afleiddrar sýkingar og hita) Blóðflagnafæð***** Blóðleysi Daufkyrningafæð Kyrningahrap Blóðfrumnafeð Eitilfrumnafeð	Tíðni ekki þekkt Algengar Algengar Algengar Algengar Mjög sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt

Aukaverkanir		
Flokkun eftir líffærum	Skilgreiningar skv. MedDRA	Tíðni
	Blóðstorkusótt (DIC) Blóðlýsuþvageitrunarheilkenni (með blóðsega í smáæðum)	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, Fjöлтаugakvilli Taugaverkir Tilfinningartruflun, minnkað snertiskyn, náladofi Skjálfti Bragðtruflun, vanbragð Lyktarglöp	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 Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt
Augu	Tárubólga Þokusjón Sjóntruflanir Aukin taramyndun	Algengar Mjög sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt
Eyru og völundarhús	Heyrnarleysi Skert heyrn Suð fyrir eyrum	Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt
Hjarta	Eituráhrif á hjarta Hjartastopp Hjartalost Hjartsláttartruflanir Sleglasláttarglöp Sleglatif Sleglahraðsláttur Ofanslegla hjartsláttarglöp Gáttatif Hraðsláttur Hægsláttur Útflæði í gollurshúsi (að meðtalinni hjartateppu) Blæðing frá hjartavöðva Hjartadrep	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 Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt

Aukaverkanir		
Flokkun eftir líffærum	Skilgreiningar skv. MedDRA	Tíðni
	Hjartabilun* Vinstrislegilsbilun Minnkað útfallsbrot Hjartavöðvakvilli Hjartavöðvabólga Gollurshúsbólga Lengt QT á hjartalínuriti Hjartsláttarónot	Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt
Æðar	Lungnasegarek Segamyndun í bláæðum Æðabólga Útlæg blóðþurrð Háþrýstingur Lágþrýstingur Andlitsroði	Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Langvinn bandvefsaukning í lungum Nefslímubólga Lungnabláæðateppusjúkdómur Brátt andnauðarheilkenni Lungnabrestur* Djúpkvefsstífla Lungnabólga Ofnæmislungnabólga Trefjavefslungnabólga Lungnaháþrýstingur Fleiðruútferð Lungnabjúgur Berkjukrampi Lítill súrefnismettun í blóði Mæði Hósti Nefstífla Óþægindi í nefi Nefrennsli Hnerri Verkur í munnkoki	Mjög sjaldgæfar 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 Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Ógleði Uppköst Niðurgangur Hægðatregða Kviðverkir Blæðandi ristilbólga Slímbólga Bráð brisbólga Sár á munnslímhúð Blæðing frá meltingarvegi Ristilbólga Garnabólga Botnlangabólga Vangakirtilsbólga Óþægindi í kvið	Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt
Lifur og gall	Óeðlileg lifrarstarfsemi Lifrabláæðateppusjúkdómur Lifrabólga Gallteppulifrabólga	Algengar Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt

Aukaverkanir		
Flokkun eftir líffærum	Skilgreiningar skv. MedDRA	Tíðni
	Frumueyðandi lifrabólga Gallteppa Lifrareitrun með lifrabilun Lifrarheilakvilli Skinuholsvökvi Lifrarstækkun Gula Hækkaður gallrauði í blóði Hækkun á lifrarensímum (aspartat amínótransferasi, alanín amínótransferasi, alkalískur fosfatasi gamma-glútamýltransferasi)	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
Húð og undirhúð	Hárlos Útbrot Ofsakláði Breytingar á húð og nöglum (mislitun lófa, nagla og ilja) Eitrunardreplos í húðþekju Stevens-Johnson heilkenni Regnbogaróðasótt Handa-fótaheilkenni Roði á geisluðu svæði („Radiation recall“ húðbólga) Húðbólga Kláði (þ.m.t. bólgukláði) Hörundsroði Blöðrur á húð Þroti í andliti Ofsvitnun	Algengar Algengar Algengar Mjög sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir Koma örsjaldan fyrir Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur	Rákvöðvalýsa Herslishúð Krampi Vöðvaverkir Liðverkir	Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvagfæri	Blæðandi blöðrubólga án sýkingar sést hjá um 10% sjúklinga sem fá háskammta eða langtímameðhöndlun Drep í nýrnarpíplum Blæðandi þvagleiðarabólga Herslismyndun í þvagblöðru Óeðlilegar þekjufrumur í þvagblöðru Sár í nýrum Nýrnabilun/skert nýrnastarfsemi Truflun í nýrnarpíplum Nýrnaeitrunarkvilli Nýrnaskjóðubólga Drep í þvagblöðru Sárablöðrubólga Herpingur í þvagblöðru Blóðmiga Flóðmiga Hækkað kreatínín í blóði Hækkað þvagefnisnitur í blóði	Algengar Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar 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
Meðganga, sængurlega og burðarmál	Ótímabær léttasótt	Tíðni ekki þekkt
Æxlunarfæri og brjóst	Tíðateppa*****	Mjög sjaldgæfar

Aukaverkanir		
Flokkun eftir líffærum	Skilgreiningar skv. MedDRA	Tíðni
	Geldsæði/engar sáðfrumur***** Fátíðir (oligomenorrhea) ***** Ófrjósemi Eggjastokkabilun Röskun á egglosi Eistavisnun Fækkun sáðfrumna***** Lækkað estrógen í blóði Hækkað gónadótrópín í blóði	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
Meðfætt og fjölskyldubundið/arfgengt ástand	Fósturdaði í legi Vansköpun fósturs Hömlun fósturvaxtar Eituráhrif á fóstur (að meðtalinni mergbælingu og ristil- og þarmabólgu)	Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti Höfuðverkur Viðbrögð á stungu/innrennslisstað Bólga Segamyndun Vefjadrep Bláæðabólga Fjöllíffærabilun Almennur lasleiki Inflúensulík einkenni Bjúgur Brjóstverkur Þróttleysi Verkir Kuldahrollur Preyta Lasleiki	Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar 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 Tíðni ekki þekkt 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. veirulifrabólga, berklar, JC veira með ágengri, fjölhreiddra 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 ofskömmunar 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 ofskömmun eða eitrun af ásetningi eða slysi.

Ef ofskömmun 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 ofskömmunar cýklófosfamíðs.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Cýklófosfamíð er frumhemjandi lyf, sem tilheyrir oxafosfórínhópnum og er efnafræðilega skylt sinnepsgasi. Lyfið er óvirkt forlyf sem fyrir tilstilli cytókrom P450 (CYP) virkjar frumdrepanði eiginleika sína í líkamanum. Aðal niðurbrotsefnið, 4-hydroxycýklófosfamíð myndast að mestu í lifur og er í jafnvægi með aldofosfamíð með opna hringbyggingu. Þetta milliefni brotnar stöðugt niður í akrolein og fosfóramíðsinnepsgas. Það síðarnefnda er talið bindast DNA. Þessi alkýlering veldur brotum og samtengingum í DNA þráðum og í DNA-prótein þvertengslum. Í frumuhringnum verður seinkun í G2 fasa. Frumdrepanði 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 alkýlerandi 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

Líffræðilegt aðgengi er u.þ.b. 75%. Hámarksþéttni í sermi næst eftir 1-3 klukkustundir. Óbreytt cýklófosfamíð binst próteini aðeins að litlu leyti.

Cýklófosfamíð er forlyf sem virkjast *in vivo* af cytókróm P450 enzýmum. Meðal helmingunartími cýklófosfamíðs í blóðvökva eru 7 klukkustundir hjá fullorðnum og 4 klukkustundir hjá börnum.

Cýklófosfamíð og niðurbrotsefni 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

Súkrósi, maíssterkja, laktósaeinhýdrat, talkúm, kalsíumhýdrógenfosfötvíhýdrat, títantvíoxíð (E 171), kalsíum karbónat, makrógól 35 000, kísiltvíoxíðkvoða, magnesíum stearat, gelatín, povidon, natríum karmellósi, glýseról 85%, pólysorbat 20, montanglýkólvas.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Pynnupakkning, 100 töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki á að brjóta töflurnar eða skipta þeim.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Baxter Medical AB
Box 63
164 94 Kista
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

MTnr. 860028 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. apríl 1971.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. nóvember 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

10. ágúst 2016.