

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cyclophosphamide Accord 200 mg/ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat innehåller cyklofosfamidmonohydrat motsvarande 200 mg cyklofosfamid.

En injektionsflaska med 1 ml koncentrat innehåller cyklofosfamidmonohydrat motsvarande 200 mg cyklofosfamid.

En injektionsflaska med 2,5 ml koncentrat innehåller cyklofosfamidmonohydrat motsvarande 500 mg cyklofosfamid.

En injektionsflaska med 5 ml koncentrat innehåller cyklofosfamidmonohydrat motsvarande 1 000 mg cyklofosfamid.

En injektionsflaska med 10 ml koncentrat innehåller cyklofosfamidmonohydrat motsvarande 2 000 mg cyklofosfamid.

Hjälpämnen med känd effekt

1 ml koncentrat innehåller 34 mg propylenglykol (E 1520) och 620 mg etanol (alkohol).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning (sterilt koncentrat)

Klar, färglös lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cyklofosfamid används i kombination med kemoterapiregimer eller ensamt, beroende på indikation.

Cyclophosphamide Accord är avsett för behandling av:

- Kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
- Akut lymfatisk leukemi (ALL)
- Som konditionering inför benmärgstransplantation, vid behandling av akut lymfatisk leukemi, kronisk myeloisk leukemi och akut myeloisk leukemi i kombination med helkroppsstrålning eller busulfan
- Hodgkins lymfom, non-Hodgkin-lymfom och multipelt myelom
- Metastaserad ovarialcancer och bröstcancer
- Adjuvant behandling av bröstcancer
- Ewings sarkom
- Småcellig lungcancer
- Avancerat eller metastaserat neuroblastom
- Livshotande autoimmuna sjukdomar: svåra progressiva former av lupusnephrit och Wegeners granulomatos.

4.2 Dosering och administreringssätt

Cyclophosphamide Accord ska bara administreras av läkare med erfarenhet av användning av kemoterapi vid cancer.

Cyclophosphamide Accord ska endast administreras där det finns utrustning för regelbunden övervakning av kliniska, biokemiska och hematologiska parametrar före, under och efter administrering och under övervakning av en onkolog.

Dosering

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

I kombination med andra cytostatika med liknande toxicitet kan det vara nödvändigt att sänka dosen eller förlänga det behandlingsfria intervallet.

Hematopoesstimulerande medel (kolonistimulerande faktorer och erytropoesstimulerande läkemedel) kan övervägas för att minska risken för myelosuppressiva komplikationer och/eller för att underlätta administrering av den avsedda dosen.

Före, under eller omedelbart efter administrering ska adekvata vätskemängder intas eller infunderas för att framkalla diures och därmed minska risken för urinvägstoxicitet. Cyclophosphamide Accord bör således administreras på morgonen. Se avsnitt 4.4.

Det är läkarens ansvar att besluta om användningen av cyklofosamid enligt de gällande behandlingsriktlinjerna.

Doserna nedan ska betraktas som allmänna riktlinjer:

Hematologiska och solida tumörer

- För daglig behandling:
3–6 mg/kg kroppsvikt (= 120–240 mg/m² kroppsytta), injicerat intravenöst
- För intermittent behandling:
10–15 mg/kg kroppsvikt (= 400–600 mg/m² kroppsytta), injicerat intravenöst, med behandlingsfria intervall på 2 till 5 dagar
- Vid intermittent högdosbehandling:
20–40 mg/kg kroppsvikt (= 800–1 600 mg/m² kroppsytta), injicerat intravenöst, med behandlingsfria intervall på 21 till 28 dagar.

Som förberedelse inför en benmärgstransplantation

2 dagar med 60 mg/kg eller 4 dagar med 50 mg/kg kroppsvikt, injicerat intravenöst.

Vid användning av en regim med busulfan och cyklofosamid (Bu/Cy) måste den första dosen av cyklofosamid administreras minst 24 timmar efter den sista dosen av busulfan (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Autoimmuna sjukdomar

500–1000 mg/m² kroppsytta per månad.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Gravt nedsatt leverfunktion kan vara associerad med nedsatt aktivering av cyklofosamid. Detta kan förändra effekten av behandling med Cyclophosphamide Accord och bör beaktas vid val av dos och bedömning av behandlingssvar på läkemedlet. (Se avsnitt 4.4.)

Dosen måste reduceras hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion. En dosreduktion på 25 % rekommenderas till patienter med bilirubinkoncentrationer i serum på 3,1–5 mg/100 ml (= 0,053–0,086 mmol/l).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion, framför allt hos patienter med grav nedsättning, kan minskad utsöndring via njurarna leda till ökade plasmanivåer av cyklofosamid och dess metaboliter. Detta kan leda till ökad toxicitet och ska beaktas när dosen bestäms för dessa patienter. (Se avsnitt 4.4.) En dosreduktion på 50 % rekommenderas vid en glomerulär filtrationshastighet under 10 ml/minut.

Cyklofosfamid och dessa metaboliter är dialyserbara, även om det kan finnas skillnader i clearance beroende på vilket dialysssystem som används. Hos patienter som behöver dialys ska ett fast intervall mellan dialyscykler och administrering av Cyclophosphamide Accord övervägas. Se avsnitt 4.4.

Dosmodifiering på grund av myelosuppression

Antalet leukocyter och trombocyter ska kontrolleras regelbundet under behandling med cyklofosfamid. Om patienten visar tydliga tecken på myelosuppression bör dosen justeras vid behov.

Se tabellen nedan. Urinsediment ska också kontrolleras regelbundet för förekomst av erythrocyter.

Leukocytantal [mikroliter]	Trombocytantal [mikroliter]	Dosering
mer än 4 000	mer än 100 000	100 % av den planerade dosen
2 500–4 000	50 000–100 000	50 % av den planerade dosen
mindre än 2 500	mindre än 50 000	Sätt ut tills värdena har normaliserats eller bestäm individuellt

Vid kombinationsbehandling kan ytterligare dosreduktioner behöva övervägas.

Äldre

Hos äldre patienter ska övervakning av toxiciteter och behovet av dosjustering spegla den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion, eller annan organfunktion och samtidiga sjukdomar eller andra läkemedelsbehandlingar hos den här populationen.

Pediatrisk population

Cyklofosfamid har administrerats till barn. Säkerhetsprofilen för cyklofosfamid till pediatrika patienter liknar den hos den vuxna populationen.

Administreringssätt

Cyklofosfamid är inert tills det aktiveras av enzymer i levern. I likhet med alla andra cytotoxiska medel rekommenderas det dock att spädningen utförs av utbildad personal i ett särskilt utrymme.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Alla som hanterar beredningen ska använda skyddshandskar. Försiktighet ska iakttas för att förhindra materialstänk i ögonen. Materialet ska inte hanteras av gravida eller ammande kvinnor.

Intravenös användning

Läkemedel för intravenös användning måste inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering om lösningen och behållaren medger detta.

Infusion:

Intravenös administrering ska helst utföras som en infusion.

Om lösningen ska användas för i.v infusion ska Cyclophosphamide Accord spädas till en minimikoncentration på 2 mg per ml genom att använda någon av följande spädningsvätskor:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid för injektion
- 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumklorid för injektion
- 50 mg/ml (5 %) glukos för injektion
- 50 mg/ml (5 %) glukos och 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid för injektion

Direkt injektion:

Om lösningen ska användas för direkt injektion ska Cyclophosphamide Accord spädas till en minimikoncentration på 20 mg per ml genom att använda någon av följande spädningsvätskor:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid för injektion

- 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumklorid för injektion
- 50 mg/ml (5 %) glukos för injektion
- 50 mg/ml (5 %) glukos och 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid för injektion

Använd inte sterilt vatten för injektionsvätskor eftersom detta ger en hypoton lösning som inte ska injiceras direkt.

För att minska sannolikheten för biverkningar som beror på infusionshastigheten (t.ex. ansiktssvullnad, huvudvärk, nästäppa, brännande känsla i hårbotten) ska cyklofosfamid injiceras eller infunderas mycket långsamt. Infusionsdurationen ska passa den volym och typ av bärarvätska som ska infunderas.

För anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Cyclophosphamide Accord ska inte förskrivas till patienter i följande fall:

- överkänslighet mot cyklofosfamid, dess metaboliter eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- akuta infektioner
- benmärgsaplasi eller benmärgsdepression före behandling
- urinvägsinfektion
- akut urotelial toxicitet efter cytotoxisk kemoterapi eller strålbehandling
- obstruktion av urinflödet amning (se avsnitt 4.6)

Cyclophosphamide Accord ska inte användas vid behandling av icke-maligna sjukdomar, med undantag för immunsuppression vid livshotande situationer.

4.4 Varningar och försiktighet

VARNINGAR

Anafylaktiska reaktioner, interaktion med andra alkylerande medel Anafylaktiska reaktioner, även med dödlig utgång, har rapporterats i samband med cyklofosfamid. Möjlig interaktion med andra alkylerande medel har rapporterats.

Myelosuppression, immunsuppression, infektioner

Behandling med cyklofosfamid kan leda till myelosuppression (anemi, leukopeni, neutropeni och trombocytopeni) och signifikant hämning av immunsvaret. Detta kan leda till svåra, ibland dödliga, infektioner, sepsis och septisk chock. Infektioner rapporterade vid användning av cyklofosfamid inkluderar lunginflammation samt olika bakterie-, svamp-, virus-, protozo- och parasitinfektioner.

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

Infektioner som uppkommer under behandling med cyklofosfamid, inklusive neutropen feber, måste behandlas på lämpligt sätt. Antimikrobiell profylax kan vara indicerad i vissa fall av neutropeni, vilket beslutas av behandlande läkare. Vid neutropen feber måste antibiotika och/eller antimykotika förskrivas. Försiktighet ska iaktas vid övervägande om samtidig användning av cyklofosfamid hos patienter med svår funktionell nedsättning av benmärgen och hos patienter med svår immunsuppression.

Noggrann hematologisk övervakning krävs för alla patienter under behandling. Hematologiska parametrar måste kontrolleras före varje administrering och regelbundet under behandling. Tätare övervakning kan krävas om leukocytantalet sjunker under 3 000 celler/mikroliter (celler/mm³). Dosjustering på grund av myelosuppression rekommenderas (se avsnitt 4.2).

Om det inte är helt nödvändigt ska cyklofosfamid inte administreras till patienter med ett leukocytantal under 2 500 celler/mikroliter (celler/mm³) och/eller ett trombocytantal under 50 000 celler/mikroliter (celler/mm³).

Intensiteten i minskningen av perifera blodkroppar och trombocytantal och tiden det tar till återhämtning kan öka med ökade doser av cyklofosfamid.

Nadir för minskning av leukocytantal och trombocytantal uppnås efter 1 till 2 veckors behandling. Benmärgen återhämtar sig relativt snabbt och antalet perifera blodkroppar normaliseras i regel efter cirka 20 dagar.

Hos patienter som utvecklar en allvarlig infektion rekommenderas eventuellt ej behandling med cyklofosfamid. Alternativt bör behandlingen avbrytas eller dosreduceras.

Svår myelosuppression är att förvänta, särskilt hos patienter som förbehandlats med och/eller samtidigt får kemoterapi och/eller strålbehandling.

Urinvägar och njurtoxicitet

Hemorragisk cystit, pyelit, uretrit och hematuri har rapporterats vid cyklofosfamidbehandling. Sårbildning/nekros i blåsan, fibros/kontraktur och sekundär cancer kan utvecklas. Urotoxicitet kan kräva att behandlingen avbryts. Fall av urotoxicitet med dödsfall har rapporterats. Urotoxicitet kan uppträda efter korttids- eller långtidsbehandling med cyklofosfamid. Även efter engångsdoser av cyklofosfamid har hemorragisk cystit rapporterats. Cystektomi kan bli nödvändig på grund av fibros, blödning eller sekundär malignitet. Tidigare eller samtidig strålbehandling eller busulfanbehandling kan öka risken för utveckling av cyklofosfamidinducerad hemorragisk cystit. I allmänhet är cystit initialt bakteriell. Sekundär bakteriell kolonisation kan uppkomma.

Innan behandling påbörjas är det nödvändigt att utesluta eller korrigera eventuella hinder i urinvägarna. Se avsnitt 4.3. Urinsediment ska kontrolleras regelbundet med avseende på förekomst av erythrocyter och andra tecken på urotoxicitet/nefrotoxicitet. Lämplig behandling med mesna och/eller kraftig hydrering med forcerad diures kan markant minska frekvensen och svårighetsgraden för blåstoxicitet. Det är viktigt att säkerställa att patienten tömmer blåsan regelbundet. Hematuri försvinner vanligtvis några dagar efter avslutad cyklofosfamidbehandling, men kan kvarstå. Svår hemorragisk cystit kräver vanligtvis att cyklofosfamidbehandlingen sätts ut.

Cyklofosfamidbehandling har också associerats med nefrotoxicitet, inklusive renal tubulär nekros.

Hyponatremi associerad med en ökning av totalt kroppsvatten, akut vattenförgiftning och syndrom med abnorm sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH) har rapporterats i samband med cyklofosfamidadministrering. Dödsfall har rapporterats.

Kardiotoxicitet, användning hos patienter med hjärtsjukdomar

Myokardit och myoperikardit som åtföljs av perikardiell effusion och hjärttamponad har rapporterats vid cyklofosfamidbehandling och har resulterat i svår, ibland dödlig kongestiv hjärtsvikt. Histopatologisk undersökning har primärt visat hemorragisk myokardit. Hemoperikardium har utvecklats sekundärt som en följd av hemorragisk myokardit och myokardiell nekros. Akut hjärttoxicitet har rapporterats med engångsdoser som var så låga som 20 mg/kg cyklofosfamid.

Efter exponering för behandlingsregimer med olika läkemedel som inkluderat cyklofosfamid, har supraventrikulära arytmier (inklusive förmaksflimmer och förmaksfladder) och ventrikulära arytmier (inklusive svår QT-förlängning associerad med ventrikulär takyarytmi) rapporterats hos patienter med och utan andra tecken på kardiotoxicitet.

Risken för kardiotoxicitet av cyklofosfamid kan vara förhöjd efter höga doser av cyklofosfamid hos patienter med hög ålder eller hos patienter som tidigare exponerats för strålbehandling i hjärtområdet eller samtidig behandling med andra kardiotoxiska medel. Se avsnitt 4.5.

Särskild försiktighet krävs hos patienter med riskfaktorer för kardiotoxicitet och hos patienter med en befintlig hjärtsjukdom.

Lungtoxicitet

Pneumonit och lungfibros har rapporterats under och efter behandling med cyklofosfamid. Pulmonell venös ocklusiv sjukdom och andra typer av lungtoxicitet har också rapporterats. Lungtoxicitet som lett till andningssvikt har rapporterats. Även om incidensen av cyklofosfamidinducerad lungtoxicitet är relativt liten, är prognosen för drabbade patienter dålig. Sen debut av pneumonit (mer än 6 månader efter påbörjad cyklofosfamidadministrering) tycks vara associerad med en särskilt hög mortalitet. Pneumonit kan även utvecklas flera år efter behandling med cyklofosfamid. Akut lungtoxicitet har rapporterats efter en engångsdos av cyklofosfamid.

Sekundära maligniteter

I likhet med alla andra cytotoxiska medel är behandling med cyklofosfamid förenad med risk för sekundära tumörer och deras förstadier som följsjukdomar.

Det finns en ökad risk för cancer i urinvägarna samt risk för akut leukemi till följd av myelodysplastiska förändringar. Andra maligniteter som rapporterats efter användning av cyklofosfamid eller regimer som omfattar cyklofosfamid inkluderar lymfom, tyroideacancer och sarkom.

I vissa fall utvecklades sekundär malignitet fler år efter avslutad cyklofosfamidbehandling. Malignitet har också rapporterats efter exponering in utero. Risken för blåscancer kan minska betydligt med profylaktisk behandling mot hemorragisk cystit.

Venös ocklusiv leversjukdom (VOD)

Venös ocklusiv leversjukdom har rapporterats hos patienter som fått cyklofosfamid.

Den viktigaste faktorn vid venös ocklusiv leversjukdom tycks vara cytoreduktiv behandling, som används som förberedelse inför benmärgstransplantation och inkluderar en kombination av cyklofosfamid och helkroppsstrålning, busulfan, eller andra preparat (se avsnitt 4.5). Efter cytoreduktiv behandling utvecklas det kliniska syndromet 1 till 2 veckor efter transplantation och kännetecknas av plötslig viktökning, smärtsam hepatomegali, ascites och hyperbilirubinemi/gulsot. Successiv utveckling av VOD har dock även rapporterats hos patienter som får långvarig behandling med låga immunsuppressiva doser av cyklofosfamid.

Som en komplikation till VOD kan hepatorenalt syndrom eller multiorgansvikt uppkomma. Fall av cyklofosfamidinducerad VOD med dödlig utgång har rapporterats. Riskfaktorer som predisponerar för utveckling av VOD inkluderar befintliga leverfunktionsstörningar, tidigare strålbehandling i buken och ett lågt värde på skattningsskala. Incidensen för VOD har rapporterats minska om ett intervall på minst 24 timmar observeras mellan den senaste administreringen av busulfan och den första administreringen av cyklofosfamid (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Genotoxicitet

Cyklofosfamid är genotoxiskt och mutagent, både i somatiska celler och i kvinnliga och manliga könsceller. Därför ska kvinnor inte bli gravida och män inte göra en kvinna gravid under behandling med cyklofosfamid.

Kvinnor ska inte bli gravida under behandlingen och under en period på 12 månader efter avslutad behandling.

Män ska inte göra en kvinna gravid under en period på 6 månader efter avslutad behandling.

Djurstudier har visat att exponering av oocyter under den follikulära utvecklingsfasen kan leda till minskad frekvens av implantationer, förändra livsdugliga dräktigheter och öka risken för missbildningar. Denna effekt ska beaktas vid övervägande om befruktning eller graviditet efter avslutad cyklofosfamidbehandling. Den follikulära utvecklingens varaktighet hos människor är inte känd, men den kan vara längre än 12 månader. Sexuellt aktiva kvinnor och män ska använda effektiva preventivmedel under dessa perioder (se avsnitt 4.6).

Fertilitet

Cyklofosfamid påverkar oogenesen och spermatogenesen. Detta kan leda till sterilitet hos båda könen. Män som behandlas med cyklofosfamid ska informeras om spermaförvaring före behandling (se avsnitt 4.6).

Försämrad sårhäkning

Cyklofosfamid kan påverka normal sårhäkning.

FÖRSIKTIGHET

Alopeci

Alopeci har rapporterats och förekomsten ökar med stigande doser. Alopeci kan utvecklas till flitskallighet. Håret förväntas växa tillbaka efter behandlingen och till och med under fortsatt läkemedelsbehandling, men det kan ha en annan struktur eller färg.

Illamående och kräkningar

Administrering av cyklofosfamid kan orsaka illamående och kräkningar. Aktuella riktlinjer om användning av antiemetika för att förebygga och lindra illamående och kräkningar ska definitivt beaktas. Alkoholkonsumtion kan öka illamående och kräkningar som orsakas av cyklofosfamid.

Stomatit

Administrering av cyklofosfamid kan orsaka stomatit (oral mukositis). Aktuella riktlinjer om åtgärder för att förebygga och lindra stomatit ska definitivt beaktas.

Paravenös administrering

Den cytostatiska effekten av cyklofosfamid uppkommer först efter att det aktiverats, vilket i huvudsak sker i levern. Således är risken för vävnadsskada från oavsiktlig paravenös administrering låg.

Vid oavsiktlig paravenös administrering av cyklofosfamid ska infusionen omedelbart avbrytas, den extravaskulära cyklofosfamidlösningen aspireras lokalt med kanylen och andra lämpliga åtgärder sätts in. Området ska därefter spolas med fysiologisk koksaltlösning och armen eller benet få vila.

Användning till patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion, särskilt hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, kan minskad njursekretion leda till ökade plasmanivåer av cyklofosfamid och dess metaboliter. Detta kan leda till ökad toxicitet och bör beaktas när dosen bestäms för sådana patienter. Se avsnitt 4.2.

Användning till patienter med nedsatt leverfunktion

Gravt nedsatt leverfunktion kan hämma aktiveringen av cyklofosfamid. Detta kan förändra effekten av behandling med Cyclophosphamide Accord och ska beaktas vid val av dos och bedömning av behandlingssvar på läkemedlet. Se avsnitt 4.2. På grund av cyklofosfamids porfyrogena effekt ska patienter med akut porfyri behandlas med försiktighet.

Användning till patienter med borttagna binjurar

Patienter med binjureinsufficiens kan kräva ytterligare kortikoiddos vid exponering för stress på grund av toxicitet till följd av cytostatikabehandling, inklusive cyklofosfamid.

Användning till patienter med diabetes mellitus

Försiktighet rekommenderas också till patienter med diabetes mellitus eftersom cyklofosfamid kan interagera med insulin och andra hypoglykemiska medel (se även avsnitt 4.5).

Användning till patienter som nyligen genomgått operation

I allmänhet ska cytostatika (cyklofosfamid är en av dem) inte administreras till patienter som har opererats för mindre än 10 dagar sedan.

En dos på 60 mg/kg av detta läkemedel som administreras till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering på 186 mg/kg etanol, vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet (BAC) motsvarande cirka 31 mg/100 ml.

Jämförelsevis är BAC cirka 50 mg/100 ml för en vuxen som dricker ett glas vin eller 500 ml öl.

Samtidig administrering med läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol kan leda till ackumulering av etanol och orsaka biverkningar, särskilt hos små barn med låg eller omogen metabolisk kapacitet.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Cyklofosfamid är inaktivt men metaboliseras i levern, i huvudsak av CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 och 3A4, till två aktiva metaboliter.

Planerad samtidig administrering eller efterföljande administrering av andra läkemedel eller behandlingar med cyklofosfamid som kan öka sannolikheten för eller svårighetsgraden av toxiska effekter (med farmakodynamiska eller farmakokinetiska interaktioner) kräver noggrann individuell bedömning av förväntade risker och nytta.

Patienter som får sådana kombinationer måste övervakas noggrant för att de ska kunna få behandling i tid om symtom på toxicitet uppkommer. Patienter som behandlas med cyklofosfamid och medel som minskar dess aktivitet ska övervakas med avseende på en potentiell minskning av terapeutisk effekt. Vid behov ska dosen justeras.

Interaktioner som påverkar farmakokinetiken för cyklofosfamid och dess metaboliter

- Minskad aktivering av cyklofosfamid kan ändra effekten av cyklofosfamidbehandling. Substanser som fördröjer aktivering av cyklofosfamid inkluderar:
 - Aprepitant
 - Bupropion
 - Busulfan: minskad clearance av cyklofosfamid och förlängd halveringstid för eliminering har rapporterats hos patienter som fått högdos-cyklofosfamid mindre än 24 timmar efter administrering av högdos-busulfan. Ökad incidens av venös ocklusiv sjukdom och mukosit har rapporterats vid samtidig administrering (se avsnitt 4.2 och 4.4).
 - Ciprofloxacin: regression av den underliggande sjukdomen har rapporterats efter administrering av ciprofloxacin när detta läkemedel har använts före administrering av cyklofosfamid (för korrigering av tillståndet inför benmärgstransplantation).
 - Kloramfenikol
 - Azolantikmykotika (flukonazol, itraconazol): Azolantimykotika är kända för att hämma cytokrom P450-enzymerna. Ökade mängder av toxiska nedbrytningsprodukter av cyklofosfamid har rapporterats i kombination med itraconazol
 - CYP2B6- och CYP3A4-hämmare (nevirapin, ritonavir): samtidig administrering kan minska effekten av cyklofosfamid
 - Prasugrel
 - Sulfonamider, t.ex. sulfadiazin, sulfametoxazol och sulfapyridin
 - Tiotepa: en stark hämmare av cyklofosfamidens bioaktivering vid kemoterapi inkluderande högdos-tiotepa, när tiotepa administrerades 1 timme före cyklofosfamid;
 - Ondansetron: det finns rapporter om farmakokinetisk interaktion mellan ondansetron och högdos-cyklofosfamid som leder till minskad AUC för cyklofosfamid.
 - Grapefrukt (frukt eller juice), rifampicin, johannesört: samtidig administrering med CYP3A4-hämmare eller -inducerare kan minska effekten eller öka toxiciteten av cyklofosfamid.
- En ökning av koncentrationen av cytotoxiska metaboliter kan uppkomma med:
 - Allopurinol: en ökning av benmärgssuppression har rapporterats
 - Azatioprin: ökad risk för hepatotoxicitet (levernekros)
 - Kloralhydrat
 - Cimetidin
 - Disulfiram
 - Glycerinaldehyd
 - Inducerare av humana hepatiska och extrahepatiska mikrosomala enzymer (t.ex. cytokrom P450-enzymerna): risken för en eventuellt ökad aktivitet måste beaktas vid tidigare eller planerad samtidig behandling med läkemedel som är kända för att inducera aktivitet av hepatiska eller extrahepatiska mikrosomala enzymer såsom rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, johannesört, bensodiazepiner och kortikosteroider
 - Proteashämmare: samtidig användning av proteashämmare kan öka koncentrationen av cytotoxiska metaboliter. Användning av behandlingsregimer som involverar proteashämmare kunde associeras med en högre incidens av infektioner och neutropeni hos patienter som får cyklofosfamid, doxorubicin och etoposid (CDE) än vid användning av en behandlingsregim som involverar NRRTI. Ökad incidens av mukosit har rapporterats vid behandling med en kombination av cyklofosfamid (CDE) och sakvinavir.

- Dabrafenib

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

Samtidig eller efterföljande användning av cyklofosfamid och andra medel med liknande toxicitet kan orsaka kombinerade (ökade) toxiska effekter.

- Ökad hematotoxicitet och/eller immunsuppression kan bli resultatet av en kombinerad effekt av cyklofosfamid och exempelvis
 - ACE-hämmare: ACE-hämmare kan orsaka leukopeni
 - Natalizumab
 - Paklitaxel: ökad hemotoxicitet har rapporterats när cyklofosfamid administrerats efter paklitaxelinfusion
 - Tiaziddiuretika (t.ex. hydroklortiazid): en ökning av benmargssuppression har rapporterats
 - Zidovudin
 - Klozapin
- Ökad kardiotoxicitet kan bli resultatet av en kombinerad effekt av cyklofosfamid och exempelvis:
 - Antracykliner
 - Mitomycin
 - Cytarabin
 - Pentostatin
 - Strålbehandling av hjärtområdet eller helkroppsstrålning i kombination med höga doser av cyklofosfamid
 - Trastuzumab
- Ökad pulmonell toxicitet kan bli resultatet av en kombinerad effekt av cyklofosfamid och exempelvis
 - Amiodaron
 - G-CSF, GM-CSF (granulocytkolonistimulerande faktor, granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor): rapporter tyder på en ökad risk för lungtoxicitet hos patienter som behandlas med kemoterapi med cytotoxiska medel, inklusive cyklofosfamid och G-CSF eller GM-CSF.
- Ökad nefrotoxicitet kan bli resultatet av en kombinerad effekt av cyklofosfamid och exempelvis:
 - Amfotericin B
 - Indometacin: akut vattenförgiftning har rapporterats efter samtidig användning av indometacin.

Andra interaktioner

- Alkohol
En nedsatt aktivitet mot tumörer har observerats hos tumörbärande djur vid konsumtion av etanol (alkohol) och samtidig lågdos-cyklofosfamid.
Hos vissa patienter kan alkohol öka kräkning och illamående som orsakas av cyklofosfamid.
- Etanercept
Hos patienter med Wegeners granulomatos förknippas tillägg av etanercept till standardbehandling, inklusive cyklofosfamid, med en högre incidens av icke-kutana solida maligniteter.
- Metronidazol
Akut encefalopati har rapporterats hos patienter som får cyklofosfamid och metronidazol samtidigt. Orsakssambandet är oklart.
I djurstudier har kombinationen cyklofosfamid och metronidazol associerats med ökad cyklofosfamidtoxicitet.
- Tamoxifen
Samtidig användning av kemoterapi och tamoxifen kan öka risken för tromboemboliska komplikationer.

Interaktioner som påverkar farmakokinetiken och/eller verkningsmekanismen hos andra läkemedel

- Bupropion
Cyklofosfamidmetabolism via CYP2B6 kan hämma bupropionmetabolism.

- **Kumarin**
Både ökade och minskade warfarineffekter har rapporterats hos patienter som får cyklofosfamid och warfarin.
- **Ciklosporin**
Låga serumkoncentrationer av ciklosporin har observerats hos patienter som får en kombination av cyklofosfamid och ciklosporin jämfört med patienter som bara får ciklosporin. Denna interaktion kan stimulera utvecklingen av graft-versus-host-sjukdom (GVHD).
- **Depolariserande muskelavslappnande medel**
Cyklofosfamidbehandling orsakar en tydlig och ihållande hämning av kolinesterasaktivitet. Långvarig apné kan uppkomma med samtidiga depolariserande muskelavslappnande medel (t.ex. succinylkolin, suxametonium) som en följd av en minskad halt pseudokolinesteras. Om en patient har behandlats med cyklofosfamid inom 10 dagar före narkos ska narkosläkaren informeras.
- **Digoxin, β -acetyldigoxin**
Cytotoxisk behandling har rapporterats påverka absorptionen av digoxin- och β -acetyldigoxintabletter.
- **Vacciner**
Eftersom cyklofosfamid har en immunsuppressiv aktivitet kan nedsatt vaccinsvar förväntas. Vaccininducerad infektion kan uppkomma när levande virusvaccin administreras.
- **Verapamil**
Cytotoxisk behandling har rapporterats påverka tarmabsorption av oralt administrerat verapamil.
- **Sulfonureider**
Blodsockernivåerna kan sjunka vid samtidig användning av cyklofosfamid och sulfonureider.

Hjälpämnen:

Samtidig administrering med något substrat för alkoholdehydrogenas, såsom etanol, kan ge allvarliga biverkningar hos nyfödda.

Samtidig administrering med läkemedel som innehåller t.ex. propylenglykol eller etanol kan leda till ackumulering av etanol och orsaka biverkningar, särskilt hos små barn med låg eller omogen metabolisk kapacitet.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Flickor som behandlats med cyklofosfamid i prepuberteten utvecklar i allmänhet sekundära sexuella egenskaper på normalt sätt och har regelbunden mens.

Flickor som behandlats med cyklofosfamid i prepuberteten har senare kunnat bli gravida.

Flickor som behandlats med cyklofosfamid och som har kvar äggstocksfunktionen efter avslutad behandling löper ökad risk att utveckla prematur menopaus (mensen upphör före 40 års ålder).

Preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor ska inte bli gravida under behandlingen och under en period på 12 månader efter avslutad behandling.

Män ska inte göra en kvinna gravid under behandlingen och under en period på 6 månader efter avslutad behandling.

Sexuellt aktiva kvinnor och män ska använda effektiva preventivmedel under denna tid.

Graviditet

Det finns en mycket begränsad mängd data från användningen av cyklofosamid hos gravida kvinnor. Det finns rapporter om multipla grava medfödda avvikelser efter användning under den första trimestern. Data från djurstudier har visat teratogenicitet och andra reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Med tanke på data från humana fallrapporter, djurstudier och cyklofosamids verkningsmekanism rekommenderas inte användning under graviditet, framför allt inte under den första trimestern. I varje enskilt fall ska den eventuella fördelen med behandlingen vägas mot den eventuella risken för fostret.

Amning

Cyklofosamid utsöndras i bröstmjolk. Neutropeni, trombocytopeni, låg hemoglobinhalt och diarré har observerats hos barn vars mödrar fått behandling med cyklofosamid och som har fortsatt att amma. Amning är inte tillåten under behandling med cyklofosamid (se 4.3).

Fertilitet

Cyklofosamid påverkar oogenesen och spermatogenesen. Detta kan leda till sterilitet hos båda könen. Hos kvinnor kan cyklofosamid orsaka övergående eller bestående amenorré och hos pojkar som behandlats med cyklofosamid under prepuberteten, oligospermi eller azospermi. Män som behandlats med cyklofosamid kan utveckla oligospermi eller azospermi. Innan män behandlas med cyklofosamid ska de informeras om möjligheten att samla in och förvara livsdugliga spermier.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter kan uppleva biverkningar under behandling med cyklofosamid (inklusive illamående, kräkningar, yrsel, dimsyn, synnedsättning) som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Beslutet om patienten ska få framföra fordon eller använda maskiner ska tas av läkaren på individuell basis.

4.8. Biverkningar

Frekvensen av de biverkningar som rapporterats nedan kommer från kliniska studier och erfarenhet efter godkännande för försäljning.

Biverkningsfrekvensen anges enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer

Vanliga:	Infektioner ¹
Mindre vanliga:	Pneumoni ² , sepsis ¹

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade tumörer (inkl. cystor och polyper)

Sällsynta:	Akut leukemi ³ , myelodysplastiskt syndrom, sekundära maligniteter, urinblåsecancer, uretracancer,
------------	---

Mycket sällsynta:	Tumörlyssyndrom
Ingen känd frekvens:	Non-Hodgkin-lymfom, sarkom, njurcellskarcinom, njurbäckencancer, thyreoideacancer

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga:	Myelosuppression ⁴ , leukopeni, neutropeni
Vanliga:	Febril neutropeni
Mindre vanliga:	Trombocytopeni, anemi
Mycket sällsynta:	Disseminerad intravaskulär koagulation, hemolytiskt uremiskt syndrom
Ingen känd frekvens:	Agranulocytos, lymfopeni, minskad hemoglobinhalt

Immunsystemet

Mycket vanliga:	Immunsuppression
Mindre vanliga:	Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, överkänslighetsreaktion
Mycket sällsynta:	Anafylaktisk chock

Endokrina systemet

Sällsynta:	SIADH (syndrom med abnorm sekretion av antidiuretiskt hormon)
Ingen känd frekvens:	Akut vattenförgiftning

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga:	Anorexi
Sällsynta:	Dehydrering
Mycket sällsynta:	Hyponatremi
Ingen känd frekvens:	Ökning av blodglukos, minskning av blodglukos

Psykiatriska tillstånd

Mycket sällsynta:	Förvirringstillstånd
-------------------	----------------------

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga:	Perifer neuropati, polyneuropati, neuralgi
Sällsynta:	Kramper, yrsel
Mycket sällsynta:	Dysgeusi, hypogeusi, parestesi
Ingen känd frekvens:	Neurotoxicitet ⁵ , reversibelt posterioort leukoencefalopatisyndrom ⁶ , encefalopati

Ögon

Sällsynta:	Dimsyn
Mycket sällsynta:	Synnedläggning, konjunktivit, ögonödem ⁷
Ingen känd frekvens:	Ökat tårflöde

Öron och balansorgan

Mindre vanliga:	Dövhet
Ingen känd frekvens:	Tinnitus

Hjärtat

Mindre vanliga:	Hjärtsvikt ⁸ , kardiomyopati, myokardit, takykardi
Sällsynta:	Ventrikulär arytm, supraventrikulär arytm
Mycket sällsynta:	Ventrikulärt flimmer, angina, myokardinfarkt, perikardit, förmaksflimmer hjärtstillestånd
Ingen känd frekvens:	Ventrikulär takykardi, kardiogen chock, perikardiell utgjutning, vänsterhjärtsvikt, diffus intramyokardiell blödning, hjärklappning, bradykardi, QT-förlängning på elektrokardiogram

Blodkärl

Mindre vanliga:	Hudrodnad
Sällsynta:	Blödning
Mycket sällsynta:	Tromboemboli, hypertoni, hypotoni
Ingen känd frekvens:	Lungemboli, venös trombos, vaskulit, perifer ischemi

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum^{8,9}

Mycket sällsynta:	Akut andnödssyndrom (ARDS), kronisk pulmonell interstitiell fibros, lungödem, bronkospasm, dyspné, hypoxi, hosta
Ingen känd frekvens:	Pulmonell venös ocklusiv sjukdom, allergisk alveolit, pneumonit, nästäppa, orofaryngeal smärta, rinorré, nysning, oblitterativ bronkiolit, pleural effusion

Magtarmkanalen

Vanliga:	Slemhinneinflammation
Mycket sällsynta:	Hemorragisk enterokolit, akut pankreatit, ascites, stomatit, diarré, kräkningar, förstoppning, illamående
Ingen känd frekvens:	Gastrointestinal blödning, tyflit, kolit, enterit, buksmärta, inflammation i öronspottkörtlarna

Lever och gallvägar

Vanliga:	Avvikande leverfunktion
Sällsynta:	Hepatit
Mycket sällsynta:	Venös ocklusiv leversjukdom, hepatomegali, gulsot, aktivering av virushepatit
Ingen känd frekvens:	Kolestatisk hepatit, hepatotoxicitet ¹⁰ , cytolytisk hepatit

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga:	Alopeci ¹¹
Sällsynta:	Hudutslag, dermatit, nagelmissfärgning, hudmissfärgning ¹²
Mycket sällsynta:	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, stråldermatit, klåda (inklusive inflammatorisk klåda), toxisk dermatit
Ingen känd frekvens:	<i>Erythema multiforme</i> , hand-fotsyndrom, urtikaria, erytem, ansiktssvullnad, hyperhidros

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mycket sällsynta:	Rabdomyolys, kramper
Ingen känd frekvens:	Sklerodermi, muskelpasmer, myalgi, artralgi

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga:	Cystit, mikrohematuri
Vanliga:	Hemorragisk cystit, makrohematuri
Mycket sällsynta:	Suburetral blödning, blåsväggsödem, blåsfibros och -skleros, nedsatt njurfunktion, ökning av blodkreatinin, renal tubulär nekros, ulcerativ cystit
Ingen känd frekvens:	Renal tubulär sjukdom, toxisk nefropati, hemorragisk uretrit, blåskontraktur, nefrogen diabetes insipidus, atypiska epitelceller i urinblåsan, ökning av ureakväve i blodet

Graviditet, puerperium och perinatalperiod

Ingen känd frekvens:	Prematur förlossning
----------------------	----------------------

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga:	Nedsatt spermatogenes
Mindre vanliga:	Ovulationsrubbing (sällan irreversibel)
Sällsynta:	Amenorré ¹³ , azoospermi/aspermi ¹³ , oligospermi ¹³
Ingen känd frekvens:	Infertilitet, ovariesvikt, oligomenorré, testikelatrofi

Medfödda och/eller genetiska störningar

Ingen känd frekvens:	Intrauterin död, missbildning av foster, tillväxthämning av foster, fostertoxicitet, karcinogen effekt hos barnet
----------------------	---

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga:	Feber
Vanliga:	Frossa, asteni, sjukdomskänsla
Sällsynta:	Bröstsmärta
Mycket sällsynta:	Huvudvärk, smärta, multiorgansvikt, reaktioner vid injektions-/infusionsstället (trombos, nekros, flebit, inflammation, smärta, svullnad, erytem)
Ingen känd frekvens:	Ödem, influensaliknande sjukdom

Undersökningar och provtagningar

Mindre vanliga:	Ökning av laktatdehydrogenas i blod, ökning av C-reaktivt protein, EKG-förändringar, nedsatt ejektionsfraktion för vänster kammare (LVEF), låga nivåer av kvinnliga könshormoner
Mycket sällsynta:	Viktökning
Ingen känd frekvens:	Minskning av östrogen i blod, ökning av gonadotropin i blod

¹ En ökad risk för och svårighetsgrad av pneumoni (inklusive dödsfall), andra bakterie-, svamp-, virus-, protozo och parasitinfektioner, reaktivering av latent infektioner, inklusive virushepatit, tuberkulos, JC-

virus med progressiv multifokal leukoencefalopati (inklusive dödsfall), pneumocystis jiroveci, herpes zoster, strongyloides, sepsis och septisk chock (inklusive dödsfall).

² inklusive dödsfall

³ inklusive akut myeloid leukemi, akut promyelocytisk leukemi

⁴ manifesterad som benmärgssvikt, pancytopeni, neutropeni, agranulocytos, granulocytopeni, trombocytopeni (komplicerad av blödning), leukopeni, anemi

⁵ manifesterad som myelopati, perifer neuropati, polyneuropati, neuralgi, dysestesi, hypoestesi, parestesi, tremor, dysgeusi, hypogeusi, parosmi

⁶ manifesterad som huvudvärk, förändrad mental funktion, kramper och synproblem, från dimsyn till synförlust

⁷ Observerad i samband med en allergisk reaktion

⁸ Inklusive dödsfall

⁹ Även om incidensen av cyklofosamidassocierad lungtoxicitet är låg är prognosen för drabbade patienter dålig

¹⁰ Leversvikt, leverencefalopati, ascites, hepatomegali, gulsot, ökning av bilirubin i blod, ökning av leverenzymerna (ASAT, ALAT, ALP, glutamyltransferas)

¹¹ Kan utvecklas till skallighet

¹² På handflator och hälar

¹³ Ihållande

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för cyklofosamid till pediatrika patienter liknar den hos den vuxna populationen.

Obs:

Vissa komplikationer som tromboemboli, disseminerade intravaskulär koagulering och hemolytiskt uremiskt syndrom kan uppkomma som en följd av den underliggande sjukdomen, men frekvensen av dessa komplikationer kan öka på grund av kemoterapi med Cyclophosphamide Accord.

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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

- Allvarliga konsekvenser av överdosering kan inkludera manifestationer av dosberoende toxiciteter, såsom myelosuppression, urotoxicitet, kardiotoxicitet (inklusive hjärtsvikt), venös ocklusiv leversjukdom och stomatit. Se avsnitt 4.4.
- Patienter som får en överdos ska övervakas noggrant avseende utveckling av toxiciteter, särskilt hematotoxicitet.
- Det finns ingen känd antidot för cyklofosamid.
- Cyklofosamid och dess metaboliter är dialyserbara. Snabb hemodialys är därför indicerad vid behandling av avsiktlig eller oavsiktlig överdos eller intoxication.
- En överdosering ska hanteras med stödjande behandling, såsom lämplig aktuell behandling för samtidig infektion, myelosuppression eller annan toxicitet om tillämpligt.
- Profylaktisk behandling med mesna mot cystit kan hjälpa till att förebygga eller begränsa urotoxiska effekter av överdosering av cyklofosamid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Tumörer och rubbningar i immunsystemet, antineoplastiska medel, alkylerande medel, kvävesenapsgasanaloger

ATC-kod: L01AA01

Cyklofosfamid har visat sig ha en cytostatisk effekt på många tumörtyper. Cyklofosfamid binder sannolikt till S- eller G2-fasen i cellcykeln.

Det är fortfarande okänt huruvida den cytostatiska effekten är helt beroende av alkyleringen av DNA eller om andra mekanismer såsom hämning av transformeringsprocessen för kromatin eller hämning av DNA-polymeras har betydelse. Metaboliten akrolein har ingen antineoplastisk effekt men är ansvarig för den negativa urotoxiska effekten.

Den immunsuppressiva effekten av cyklofosfamid bygger på att cyklofosfamid har en hämmande effekt på B-celler, CD4 + T-celler och i mindre omfattning CD8 +T-celler. Dessutom antas det att cyklofosfamid har en hämmande effekt på suppressorn som reglerar antikroppsklassen IgG2. Korsresistens, särskilt med strukturellt besläktade cytotoxiska medel, t.ex. ifosfamid samt andra alkylerande medel, kan inte uteslutas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Cyklofosfamid administreras som en inaktiv prodrug som aktiveras i levern.

Absorption

Cyklofosfamid administreras snabbt och nästan helt från parenterala ställen.

Distribution

Mindre än 20 % av cyklofosfamid är bundet till plasmaproteiner. Proteinbindningen av cyklofosfamids metaboliter är högre, men mindre än 70 %. Det är okänt i vilken omfattning de aktiva metaboliterna är bundna till protein.

Cyklofosfamid passerar över till cerebrospinalvätska och bröstmjölk. Cyklofosfamid och dess metaboliter kan passera placentan.

Metabolism

Cyklofosfamid aktiveras i levern till de aktiva metaboliterna 4-hydroxicyklofosfamid och aldofosfamid (tautomerisk form av 4-hydroxicyklofosfamid) genom fas I-metabolism via cytokrom P450 (CYP)-enzymer. Olika CYP-isoenzymer bidrar till bioaktiveringen av cyklofosfamid, inklusive CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 och 3A4, 2B6 i vilka de visar högst 4-hydroxylasaktivitet. Avgiftning sker i huvudsak genom glutation-S-transferaser.

(GSTA1, GSTP1) och alkoholdehydrogenas (ALDH1, ALDH3). Två till fyra timmar efter administrering av cyklofosfamid är plasmakoncentrationerna av de aktiva metaboliterna maximala och därefter minskar plasmakoncentrationerna snabbt.

Eliminering

Halveringstiden i plasma för cyklofosfamid är cirka 4 till 8 timmar hos vuxna och barn. Halveringstiderna i plasma för de aktiva metaboliterna är okända.

Efter en intravenös administrering av högdos inom ramen för allogen benmärgstransplantation följer plasmakoncentrationen av ren cyklofosfamid linjärt första ordningens kinetik. Jämfört med konventionell cyklofosfamidbehandling sker en ökning av inaktiva metaboliter, vilket indikerar mättnad av aktiverande enzymsystem, men inte av de stadier av metabolism som leder till inaktiva metaboliter. Under behandlingskuren med högdos-cyklofosfamid under flera dagar sker en minskning i arean under plasmakoncentration-tidskurvan för modersubstansen, sannolikt till följd av autoinduktion av mikrosomal metabolism.

Cyklofosfamid och dess metaboliter utsöndras i huvudsak via njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Den akuta toxiciteten av cyklofosfamid är relativt låg. Detta har påvisats i studier på mus, marsvin, kanin och hund.

Kronisk toxicitet

Kronisk administrering av toxiska doser leder till leverlesioner som manifesteras genom fettdegeneration följt av nekros. Tarmens slemhinna påverkades inte. Tröskelvärdet för hepatotoxiska effekter var 100 mg/kg hos kanin och 10 mg/kg hos hund.

Mutagenicitet och karcinogenicitet

De mutagena effekterna av cyklofosfamid har påvisats i olika in vitro- och in vivo-tester. Kromosomavvikelser efter administrering av cyklofosfamid har också observerats hos människa. De karcinogena effekterna av cyklofosfamid har påvisats i djurstudier på råtta och mus.

Teratogenicitet

De teratogena effekterna av cyklofosfamid har påvisats hos olika djur (mus, råtta, kanin, rhesusapa och hund). Cyklofosfamid kan orsaka skelett- och vävnadsmissbildningar samt andra missbildningar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol (E1520)
Makrogol
Monothioglycerol
Etanol, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska:

18 månader

Efter öppnande:

Efter första användning ska delvis använda flerdosflaskor förvaras i originalförpackningen vid 2 °C–8 °C i upp till 28 dagar. Kassera den oanvända delen efter 28 dagar.

Efter spädning:

Kemisk och fysisk stabilitet för spädd lösning har påvisats i 7 dagar vid 2 °C–8 °C (skyddat mot ljus) och 24 timmar vid 20 °C–25 °C (normal rumsbelysning) genom att använda spädningsvätskor som nämns i avsnitt 4.2.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv bör det spädda läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 2 °C–8 °C, såvida spädningen inte har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter första öppnande eller spädning finns i avsnitt 6.3).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml klar, rörformad, färglös injektionsflaska av typ I-glas med klorbutylgummipropp och en slät blå "flip-off"-försegling innehållande 1 ml koncentrat.

5 ml klar, rörformad, färglös injektionsflaska av typ I-glas med klorbutylgummipropp och en slät, gul "flip-off"-försegling innehållande 2,5 ml koncentrat.

5 ml klar, rörformad, färglös injektionsflaska av typ I-glas med klorbutylgummipropp och en slät blå "flip-off"-försegling innehållande 5 ml koncentrat.

10 ml klar, rörformad, färglös injektionsflaska av typ I-glas med klorbutylgummipropp och en slät blå "flip-off"-försegling innehållande 10 ml koncentrat.

Förpackning med 1 injektionsflaska

Förpackning med 5 injektionsflaskor

Förpackning med 6 injektionsflaskor

Förpackning med 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering

Cyklofosfamid är ett cytostatikum. Beredning och hantering av Cyclophosphamide Accord ska därför alltid ske i enlighet med säkerhetsföreskrifterna för hantering av cytotoxiska medel. Läkemedlet ska inte hanteras av gravida eller ammande kvinnor.

Cyclophosphamide Accord är en steril, klar, färglös, spädningsfärdig lösning med en koncentration på 200 mg/ml cyklofosfamid.

Cyklofosfamidinjektion

Styrka	Injektionsflaskor
200 mg/1 ml	2 ml injektionsflaska
500 mg/2,5 ml	5 ml injektionsflaska
1 000 mg/5 ml	5 ml injektionsflaska
2 000 mg/10 ml	10 ml injektionsflaska

Anvisningar för spädning

1. Använd aseptisk teknik under spädningen av Cyclophosphamide Accord för intravenös administrering.
2. Lämplig volym av Cyclophosphamide Accord lösning måste spädas till en lägsta koncentration på 2 mg per ml (för intravenös infusion) eller 20 mg per ml (för direkt intravenös injektion) med spädningsvätskor som anges i avsnitt 4.2.
3. Parenterala läkemedel måste inspekteras visuellt med avseende på förekomst av partiklar och missfärgning. Om partiklar observeras ska läkemedlet inte administreras.
4. Tomma injektionsflaskor eller material (sprutor, nålar osv.) som har använts för spädning och administrering ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64398

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2024-05-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-06-04