

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Cyclophosphamide Vivanta 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Cyclophosphamide Vivanta 1000 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller cyklofosfamidmonohydrat motsvarande 500 mg cyklofosfamid.

En injektionsflaska innehåller cyklofosfamidmonohydrat motsvarande 1 000 mg cyklofosfamid.

Styrka efter beredning: 20 mg cyklofosfamid (vattenfri)/ml lösning (för beredningsvolymer, se avsnitt 6.6).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vit till benvit frystorkad kaka eller pulver.

Den beredda lösningens pH är mellan 3,0 och 6,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cyklofosfamid kan användas ensamt eller i kombination med andra cytostatika beroende på indikation. Cyclophosphamide Vivanta är avsett för behandling av:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Cyclophosphamide Vivanta ska endast administreras av läkare med erfarenhet av användning av cytostatika vid cancer. Cyclophosphamide Vivanta ska endast administreras där det finns möjlighet för regelbunden övervakning av kliniska, biokemiska och hematologiska parametrar före, under och

efter administrering och under överinseende av en onkolog.

Dosering

Dosering måste individanpassas. Doser och behandlingstid och/eller behandlingsintervall beror på den terapeutiska indikationen, schemat för en kombinationsbehandling, patientens allmäntillstånd och organfunktion samt resultat från laboratorieprover (särskilt blodvärden).

I kombination med cytostatika med liknande toxicitet kan en dosminskning eller förlängning av behandlingsfria intervall vara nödvändig.

Användning av hematopoesstimulerande medel (kolonistimulerande faktorer och erytropoesstimulerande medel) kan övervägas för att minska risken för myelosuppressiva komplikationer och/eller hjälpa till att underlätta tillförseln av den avsedda dosen.

Tillräckliga mängder vätska ska intas oralt eller genom infusion för att framkalla diures före, under och omedelbart efter administrering för att minska risken för toxicitet i urinvägarna. Därför ska cyklofosfamid administreras på morgonen. Se avsnitt 4.4.

Det är läkarens ansvar att besluta om användningen av cyklofosfamid i enlighet med gällande behandlingsriktlinjer.

Nedanstående doser kan betraktas som allmänna riktlinjer:

Hematologiska och solida tumörer

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

Som förberedelse för en benmärgstransplantation

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

Om en behandlingsregim med busulfan-cyklofosfamid (Bu/Cy) används måste den första dosen av cyklofosfamid administreras minst 24 timmar efter den sista dosen av busulfan (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Autoimmuna sjukdomar

Per månad 500-1 000 mg/m² kroppsyta.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Svårt nedsatt leverfunktion kan förknippas med en minskad aktivering av cyklofosfamid. Det kan ändra effekten av behandlingen med cyklofosfamid och ska beaktas vid val av dos och tolkning av svaret på den dos som valts (se avsnitt 4.4).

Dosen måste minskas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. En dosminskning på 25 % rekommenderas hos 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, särskilt patienter med svårt nedsatt njurfunktion, kan minskad njurutsöndring resultera i ökade plasmanivåer av cyklofosfamid och dess metaboliter. Det kan resultera i ökad toxicitet och ska beaktas vid beslut om dosering till sådana patienter. (Se avsnitt 4.4.) En dosminskning på 50 % för en glomerulär filtrationshastighet under 10 ml/minut rekommenderas.

Cyklofosfamid och dess metaboliter är dialyserbara, även om det kan finnas skillnader i clearance beroende på vilket dialysystem som används. Hos patienter som kräver dialys ska användning av ett konsekvent intervall mellan administrering av cyklofosfamid och dialys övervägas. Se avsnitt 4.4.

Äldre patienter

Hos äldre patienter ska övervakning av toxiciteter och behovet av dosjustering återspegla den högre frekvensen av minskad lever-, njur- eller hjärtfunktion eller annan minskad organfunktion och samtidiga sjukdomar eller annan läkemedelsbehandling i denna population.

Pediatrik population

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

Dosmodifiering på grund av myelosuppression

En räkning av leukocyt- och trombocytantal ska regelbundet utföras under behandling med cyklofosfamid. Det rekommenderas att justera dosen vid behov om tecken på myelosuppression blir tydliga.

Se nedanstående tabell. Urinsediment ska också kontrolleras regelbundet för förekomst av erytrocyter.

Leukocytantal/mikroliter	Trombocytantal/mikroliter	Dosering
fler än 4 000	fler än 100 000	100 % av planerad dos
2 500–4 000	50 000–100 000	50 % av planerad dos
färre än 2 500	färre än 50 000	Avbryt tills värden normaliseras eller besluta individuellt

Vid kombinationsbehandling kan ytterligare dosminskningar behöva övervägas.

Administreringssätt

Cyklofosfamid är inert tills det aktiveras av leverenzymmer. Precis som med all cytostatika rekommenderas dock att beredning utförs av utbildad personal i ett därför avsett område.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

De som hanterar beredningen ska använda skyddshandskar. Försiktighet ska iakttas för att undvika stänk av material i ögonen. Materialet ska inte hanteras av kvinnor som är gravida eller ammar.

Intravenös användning

Valet av lösningsmedel för beredning av Cyclophosphamide Vivanta beror på vilket administreringsväg som ska användas.

Infusion:

Intravenös administrering ska helst utföras som en infusion.

Om lösningen ska användas för intravenös infusion bereds Cyclophosphamide Vivanta genom att tillsätta sterilt vatten för injektionsvätskor eller 9 mg/ml (0,9 %) steril natriumkloridlösning.

Berett Cyclophosphamide Vivanta ska vidare spädas i 50 mg/ml (5 %) glukos eller 50 mg/ml (5 %) glukosoch 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning före infusion.

Direkt injektion:

Om lösningen ska användas för direkt injektion bereds Cyclophosphamide Vivanta genom att tillsätta 9 mg/ml (0,9 %) steril natriumkloridlösning.

Observera att endast Cyclophosphamide Vivanta berett i 9 mg/ml (0,9 %) steril natriumkloridlösning är lämpligt för bolusinjektion.

Cyclophosphamide Vivanta som beretts i vatten är hypotont och ska inte injiceras direkt.

Anvisningar om beredning finns i avsnitt 6.6.

För att minska risken för biverkningar som verkar vara beroende av administreringshastighet (t.ex. svullnad i ansiktet, huvudvärk, nästäppa eller brännande känsla i hårbotten) ska cyklofosfamid injiceras eller infunderas mycket långsamt. Infusionstiden (från 30 minuter till 2 timmar) ska vara lämplig för volymen och typen av bärarvätska som ska infunderas.

Substansen måste vara helt löst före intravenös användning.

Läkemedel för intravenös användning måste inspekteras visuellt avseende tecken på partiklar och missfärgning före administrering närhelst lösning och behållare tillåter detta.

4.3 Kontraindikationer

Cyclophosphamide Vivanta är kontraindicerat för patienter med:

- 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 i urinvägarna
- amning (se avsnitt 4.6).

Cyklofosfamid ska inte användas vid behandling av icke-malign sjukdom, förutom för immunsuppression vid livshotande situationer.

4.4 Varningar och försiktighet

VARNINGAR

Anafylaktiska reaktioner, korskänslighet med andra alkylerande medel

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

Myelosuppression, immunsuppression, infektioner

Behandling med cyklofosfamid kan orsaka myelosuppression (anemi, leukopeni, neutropeni och trombocytopeni) och betydande suppression av immunsvaret vilket kan resultera i svåra, ibland dödliga, infektioner, sepsis och septisk chock. Infektioner rapporterade vid användning av cyklofosfamid omfattar pneumonier samt olika infektioner från bakterier, svampar, virus, protozoer och parasiter.

Latenta infektioner kan återaktiveras. Återaktivering har rapporterats för olika infektioner från bakterier, svampar, virus, protozoer och parasiter.

Infektioner som inträffar under behandling med cyklofosfamid, inklusive neutropen feber, måste behandlas på lämpligt sätt. Antimikrobiell profylax kan vara indicerad i vissa fall av neutropeni (efter beslut av behandlande läkare). Antibiotika och/eller antimykotika måste ges vid neutropen feber. Cyklofosfamid måste administreras med nödvändig försiktighet (eller inte alls) hos patienter med svårt nedsatt funktion av benmärg och patienter med svår immunsuppression.

Noga hematologisk övervakning krävs för alla patienter under behandling. Hematologiska parametrar måste kontrolleras före varje administrering och regelbundet under behandling. Mer frekvent övervakning kan krävas om leukocytantalet faller under 3 000 celler/mikroliter

(celler/mm³). Dosjustering på grund av myelosuppression rekommenderas (se avsnitt 4.2).

Om det inte är 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).

I princip kan minskningen av antalet perifera blodkroppar och trombocytantal och tiden det tar för återhämtning öka med ökande doser av cyklofosfamid.

Den lägsta minskningsnivån av leukocyt- och trombocytantal nås vanligtvis under första och andra behandlingsveckan. Benmärgen återhämtar sig relativt snabbt och nivåerna av perifera blodkroppar normaliseras som regel efter cirka 20 dagar.

För patienter som har utvecklat eller utvecklar en allvarlig infektion är behandling med cyklofosfamid kanske inte indicerad eller ska avbrytas eller dosen minskas.

Svår myelosuppression måste förväntas, särskilt hos patienter som har förbehandlats med och/eller får samtidig kemoterapi och/eller strålbehandling.

Urinvägar och njurtoxicitet

Hemorragisk cystit, pyelit, uretrit och hematuri har rapporterats med behandling med cyklofosfamid. Sårbildning/nekros i blåsan, fibros/kontraktur och sekundär cancer kan utvecklas. Urotoxicitet kan kräva utsättande av behandling. Fall av urotoxicitet med dödlig utgång har rapporterats.

Urotoxicitet kan inträffa efter korttids- eller långtidsbehandling med cyklofosfamid. Hemorragisk cystit efter engångsdoser av cyklofosfamid har rapporterats. Cystektomi kan bli nödvändig på grund av fibros, blödning eller sekundär malignitet. Tidigare eller samtidig strålbehandling eller behandling med busulfan kan öka risken för cyklofosfamid-inducerad hemorragisk cystit. Cystit är i allmänhet abakteriell i början. Sekundär bakteriekolonisering kan följa.

Det är nödvändigt att utesluta eller korrigera obstruktioner i urinvägarna före start av behandling. Se avsnitt 4.3. Urinsediment ska kontrolleras regelbundet för förekomst av erytrocyter och andra tecken på uro-/nefrotoxicitet. Adekvat behandling med mesna och/eller riklig vätsketillförsel för att framkalla diures kan markant minska frekvensen och svårighetsgraden av blåstoxicitet. Det är viktigt att försäkra sig om att patienter tömmer blåsan regelbundet. Hematuri går vanligtvis över några dagar efter att behandlingen med cyklofosfamid har avbrutits, men kan kvarstå. Svår hemorragisk cystit kräver vanligtvis utsättande av behandling med cyklofosfamid.

Cyklofosfamid har även förknippats med nefrotoxicitet, inklusive renal tubulär nekros.

Hyponatremi, förknippat med ökad total vätskevolym i kroppen, akut vattenförgiftning och ett syndrom som liknar SIADH (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone [syndrom med abnorm sekretion av antidiuretiskt hormon]) har rapporterats i samband med administrering av cyklofosfamid. Dödlig utgång har rapporterats.

Kardiotoxicitet, användning hos patienter med hjärtsjukdom

Myokardit och myoperikardit, som kan följas av signifikant perikardiell effusion och hjärttamponad, har rapporterats vid behandling med cyklofosfamid och har resulterat i svår, ibland dödlig, kongestiv hjärtsvikt. Histopatologisk undersökning har primärt uppvisat hemorragisk myokardit. Hemoperikardium har rapporterats sekundärt till hemorragisk myokardit och myokardnekros. Akut hjärttoxicitet har rapporterats med engångsdoser så låga som 20 mg/kg cyklofosfamid.

Efter behandling med regimer innehållande cyklofosfamid har supraventrikulära arytmier (inklusive förmaksflimmer och -fladder) och kammararytmier (inklusive svår QT-förlängning förknippad med kammartakyarytmi) rapporterats hos patienter med och utan andra tecken på kardiotoxicitet.

Risken för kardiotoxicitet på grund av cyklofosfamid kan öka efter höga doser av cyklofosfamid hos

äldre patienter eller hos patienter som tidigare exponerats för strålbehandling i hjärtrakten och/eller tidigare eller samtidig behandling med andra kardiotoxiska medel. Se avsnitt 4.5.

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

Lungtoxicitet

Pneumonit och lungfibros har rapporterats under och efter behandling med cyklofosfamid. Venös ocklusiv lungsjukdom och andra former av lungtoxicitet har också rapporterats. Lungtoxicitet som leder till andningssvikt har rapporterats. Prognosen för drabbade patienter är dålig, även om incidensen av lungtoxicitet i samband med cyklofosfamid är relativt låg. Sen debut av pneumonit (mer än 6 månader efter start av administrering av cyklofosfamid) verkar vara förknippad med en särskilt hög mortalitet. Pneumonit kan till och med utvecklas flera år efter behandling med cyklofosfamid. Akut lungtoxicitet har rapporterats efter en engångsdos av cyklofosfamid.

Sekundära maligniteter

Precis som med all cytotoxisk behandling innebär behandling med cyklofosfamid risk för sekundära tumörer och deras prekursorer som följd tillstånd.

Risken för urinvägscancer samt risken för myelodysplastiska förändringar, som delvis progredierar till akuta leukemier, ökar. Andra maligniteter som har rapporterats efter användning av cyklofosfamid eller regimer som inbegriper cyklofosfamid omfattar lymfom, sköldkörtelcancer och sarkom.

I vissa fall utvecklades sekundära maligniteter flera år efter att behandling med cyklofosfamid sattes ut. Maligniteter har också rapporterats efter exponering in utero. Risken för blåscancer kan signifikant minskas genom att förebygga hemorragisk cystit.

Venös ocklusiv leversjukdom (VOD)

Venös ocklusiv leversjukdom har rapporterats hos patienter som fått cyklofosfamid. De viktigaste faktorerna för venös ocklusiv leversjukdom verkar vara cytostatikabehandling som används vid förberedelse av benmärgstransplantation och som omfattar kombinationen av cyklofosfamid och helkroppsstrålning, busulfan eller andra medel (se avsnitt 4.5). Efter cytostatikabehandling utvecklas det kliniska syndromet vanligtvis 1-2 veckor efter transplantation och karakteriseras av plötslig viktökning, smärtsam hepatomegali, ascites och hyperbilirubinemi/gulsot. Emellertid har VOD även rapporterats utvecklas gradvis hos patienter som får långvarig immunsuppressiv lågdosbehandling med cyklofosfamid.

Hepatorenalt syndrom och multiorgansvikt kan utvecklas som en komplikation av VOD. Fall av cyklofosfamidassocierad VOD med dödlig utgång har rapporterats. Riskfaktorer för utveckling av VOD hos en patient omfattar befintliga störningar av leverfunktionen, tidigare strålbehandling av buken och låg prestationspoäng på en skattningskala.

Incidensen av VOD har rapporterats minska om ett tidsintervall på minst 24 timmar beaktas 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 manliga och kvinnliga könsceller. Därför ska kvinnor inte bli gravida och män ska inte skaffa barn under behandling med cyklofosfamid.

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

Män ska inte skaffa barn under behandlingen och under en period på 6 månader efter avslutad behandling.

Djurstudier visar att exponering av oocyter under follikelutveckling kan resultera i en minskad frekvens av implantationer och förändra livskraftiga graviditeter, samt ökad risk för missbildningar. Denna effekt ska beaktas vid avsedd fertilisering eller graviditet efter avslutad behandling med cyklofosfamid. Varaktigheten av follikelutveckling hos människor är okänd men kan vara längre än 12 månader. Sexuellt aktiva kvinnor och män ska använda effektiva preventivmedel under dessa

tidsperioder (se avsnitt 4.6).

Fertilitet

Cyklofosfamid stör oogenes och spermatogenes. Det kan orsaka sterilitet hos båda könen. Patienter som behandlas med cyklofosfamid ska informeras om konservering av spermier och ägg före behandling (se avsnitt 4.6).

Försämrad sårläkning

Cyklofosfamid kan störa normal sårläkning.

FÖRSIKTIGHET

Alopeci

Alopeci har rapporterats och incidensen ökar med ökade doser. Alopeci kan progrediera till skallighet. Håret förväntas växa tillbaka efter behandling eller till och med under fortsatt läkemedelsbehandling, även om det kan vara annorlunda i textur eller färg.

Illamående och kräkningar

Administrering av cyklofosfamid kan orsaka illamående och kräkningar. Aktuella riktlinjer om användning av antiemetika för förebyggande och lindring av illamående och kräkningar ska beaktas. Alkoholkonsumtion kan öka förekomsten av cyklofosfamidinducerat illamående och kräkningar.

Stomatit

Administrering av cyklofosfamid kan orsaka stomatit (oral mukosit). Aktuella riktlinjer om åtgärder för förebyggande och lindring av stomatit ska beaktas.

Extravasal administrering

Den cytostatiska effekten av cyklofosfamid inträffar efter aktivering som huvudsakligen äger rum i levern. Därför är risken liten för vävnadsskada efter oavsiktlig extravasal administrering. Vid oavsiktlig extravasal administrering av cyklofosfamid ska infusionen stoppas omedelbart, extravaskulär cyklofosfamidlösning aspireras med kanylen och andra lämpliga åtgärder vidtagas. Området ska sedan sköljas med fysiologisk koksaltlösning och armen eller benet ska vila.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion, särskilt patienter med svårt nedsatt njurfunktion, kan minskad njurutsöndring resultera i ökade plasmanivåer av cyklofosfamid och dess metaboliter. Det kan resultera i ökad toxicitet och ska beaktas när dosen bestäms till sådana patienter. Se avsnitt 4.2.

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion

Svårt nedsatt leverfunktion kan förknippas med en minskad effekt av cyklofosfamid. Det kan ändra effekten av behandlingen med cyklofosfamid negativt och ska beaktas vid val av dos och tolkning av svaret på den dos som valts. Se avsnitt 4.2. Patienter med akut porfyri ska behandlas med försiktighet på grund av den porfyrogena effekten av cyklofosfamid.

Användning hos patienter med borttagna binjurar

Patienter med binjuresvikt kan kräva en ökad kortikoidsubstitutionsdos vid toxicitet på grund av behandling med cytostatika, inklusive cyklofosfamid.

Användning hos patienter med diabetes mellitus

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

Användning hos patienter som nyligen har genomgått kirurgi

Cytostatika (bland annat cyklofosfamid) ska i allmänhet inte administreras till patienter som har genomgått kirurgi för mindre än 10 dagar sedan.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Patienter som får sådana kombinationer måste övervakas noga för att tillåta tidiga åtgärder om symtom på toxicitet uppstår. Patienter som behandlas med cyklofosfamid och medel som minskar dess aktivering ska övervakas för en möjlig minskning av terapeutisk effekt och vid behov ska dosen justeras.

Interaktioner som negativt påverkar farmakokinetiken för cyklofosfamid och dess metaboliter

- Minskad aktivering av cyklofosfamid kan påverka effekten av behandlingen med cyklofosfamid. Exempel på substanser som minskar aktiveringen av cyklofosfamid omfattar:
 - Aprepitant
 - Bupropion
 - Busulfan: minskad eliminering av cyklofosfamid och förlängd elimineringshalveringstid har rapporterats hos patienter som fick cyklofosfamid i hög dos mindre än 24 timmar efter busulfan i hög dos. Ökad incidens av venös ocklusiv leversjukdom och mukosit har rapporterats med samtidig administrering (se avsnitt 4.2 och 4.4).
 - Ciprofloxacin: vid administrering före behandling med cyklofosfamid (används för förberedelse före benmärgrtransplantation) har ciprofloxacin rapporterats orsaka recidiv av den underliggande sjukdomen.
 - Kloramfenikol
 - Azolantimykotika (flukonazol, itraconazol): Azolantimykotika är kända för att hämma cytokrom-P450-enzym. Ökade mängder av giftiga 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 cyklofosfamids bioaktivering vid kemoterapi, inklusive tiotepa i hög dos, när tiotepa administreras en timme före cyklofosfamid.
 - Ondansetron: det har rapporterats om en farmakokinetisk interaktion mellan ondansetron och cyklofosfamid i hög dos som resulterar i 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 inträffa med:
 - Allopurinol: en ökning av benmärgssuppression rapporterades.
 - Azatioprin: ökad risk för levertoxicitet (levernekros).
 - Kloralhydrat
 - Cimetidin
 - Disulfiram
 - Glycerinaldehyd
 - Inducerare av humana hepatiska och extrahepatiska mikrosomala enzymer (t.ex. cytokrom-P450-enzym): risken för möjlig ökad aktivitet måste beaktas i fall av tidigare eller planerad samtidig behandling med läkemedel som är kända för att inducera en aktivitet av hepatiska och 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 proteashämmarbaserade behandlingsregimer har

förknippats med en högre incidens av infektioner och neutropeni hos patienter som får cyklofosfamid, doxorubicin och etoposid (CDE) än vid användning av en NNRTI-baserad behandlingsregim. Ökad incidens av mukosit rapporteras vid kombinerad behandling av cyklofosfamid (CDE) och sakvinavir.

- Dabrafenib

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

Kombinerad användning eller användning i följd av cyklofosfamid och andra läkemedel med liknande toxiciteter kan orsaka kombinerade (ökade) toxiska effekter.

- Ökad hematotoxicitet och/eller immunsuppression kan resultera från en kombinerad effekt av cyklofosfamid och till exempel
 - ACE-hämmare: ACE-hämmare kan orsaka leukopeni.
 - Natalizumab
 - Paklitaxel: ökad hematotoxicitet har rapporterats när cyklofosfamid administrerades efter paklitaxelinfusion.
 - Tiaziddiuretika (t.ex. hydroklortiazid): en ökning av benmargssuppression rapporterades.
 - Zidovudin
 - Klozapin
- Ökad hjärttoxicitet kan resultera från en kombinerad effekt av cyklofosfamid och till exempel
 - Antracykliner
 - Mitomycin
 - Cytarabin
 - Pentostatin
 - Strålbehandling av hjärtregionen eller en helkroppsstrålning i kombination med höga doser av cyklofosfamid.
 - Trastuzumab
- Ökad lungtoxicitet kan bero på en kombinerad effekt av cyklofosfamid och till exempel
 - Amiodaron
 - G-CSF, GM-CSF (granulocytkolonistimulerande faktor, granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor): rapporter antyder en ökad risk för lungtoxicitet hos patienter behandlade med cytotoxiska läkemedel, inklusive cyklofosfamid och G-CSF eller GM-CSF.
- Ökad nefrotoxicitet kan resultera från en kombinerad effekt av cyklofosfamid och till exempel
 - Amfotericin B
 - Indometacin: akut vattenförgiftning har rapporterats vid samtidig användning av indometacin.

Övriga interaktioner

- Alkohol
En minskad antitumöraktivitet observerades hos djur med tumörer vid konsumtion av etanol (alkohol) och samtidig oral administrering av cyklofosfamid i låg dos. Hos vissa patienter kan alkohol öka förekomsten av cyklofosfamidinducerat illamående och kräkningar.
- Etanercept
Hos patienter med granulomatös polyangit förknippades tillägg av etanercept till standardbehandling, inklusive cyklofosfamid, med en högre incidens av icke-kutana solida maligniteter.
- Metronidazol
Akut encefalopati har rapporterats hos en patient som fick cyklofosfamid och metronidazol. Orsakssambandet är oklart.

I djurstudier förknippades kombinationen av cyklofosfamid och metronidazol med ökad toxicitet av cyklofosfamid.

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

Interaktioner som påverkar farmakokinetiken och/eller verkningsmekanismen för andra läkemedel

- Bupropion
Cyklofosfamidmetabolism av CYP2B6 kan hämma bupropionmetabolism.
- Koumariner
Både ökad och minskad effekt av warfarin har rapporterats hos patienter som får cyklofosfamid och warfarin.
- Ciklosporin
Lägre serumkoncentrationer av ciklosporin har observerats hos patienter som får en kombination av cyklofosfamid och ciklosporin jämfört med de som enbart får ciklosporin. Denna interaktion kan leda till en ökad incidens av transplanterat-mot-värd-sjukdom (GVHD).
- Depolariserande muskelrelaxantia
Behandling med cyklofosfamid orsakar en markant och ihållande hämning av kolinesterasaktivitet. Förlängd apné kan inträffa vid samtidig användning av depolariserande muskelrelaxantia (t.ex. succinylkolin, suxameton) som ett resultat av en minskad pseudokolinesterasnivå. Narkosläkare ska informeras om en patient har behandlats med cyklofosfamid inom 10 dagar före allmän anestesi.
- Digoxin, beta-acetyldigoxin
Försämrad absorption av digoxin och beta-acetyldigoxintabletter har rapporterats under en samtidig cytotoxisk behandling.
- Vacciner
Minskat svar på vacciner kan förväntas eftersom cyklofosfamid har en immunsupprimerande aktivitet. Vaccininducerad infektion är möjlig när levande virusvacciner administreras.
- Verapamil
Det har förekommit rapporter om att cytotoxisk behandling försämrar intestinal absorption av oralt administrerat verapamil.
- Sulfonylureaderivat
Blodsockernivåer kan sjunka om cyklofosfamid och sulfonylureaderivat används samtidigt.

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 menstruation.

Flickor som behandlats med cyklofosfamid i prepuberteten har därefter blivit gravida.

Flickor som behandlats med cyklofosfamid och som har kvar äggstocksfunktionen efter slutförd behandling löper ökad risk för att utveckla prematur menopaus (upphörande av menstruationer innan 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 skaffa barn under behandlingen och under en period på 6 månader efter avslutad behandling.

Sexuellt aktiva kvinnor och män ska använda effektiva preventivmedel under dessa tidsperioder.

Graviditet

Det finns mycket begränsad mängd data från användningen av cyklofosfamid hos gravida kvinnor.

Det finns rapporter om allvarliga multipla medfödda missbildningar efter användning under den första trimestern.

Data från djurstudier har visat på teratogena och andra reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Cyklofosfamid rekommenderas inte under graviditet, särskilt inte under den första trimestern, på grund av data från fallrapporter för människa, djurstudier och cyklofosfamids verkningsmekanism.

I varje enskilt fall ska den möjliga fördelen med behandling vägas mot den möjliga risken för fostret.

Amning

Cyklofosfamid utsöndras i bröstmjölken. Neutropeni, trombocytopeni, låg nivå av hemoglobin och diarré har observerats hos barn vars mödrar behandlades med cyklofosfamid under fortsatt amning. Amning är inte tillåten under behandling med cyklofosfamid (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Cyklofosfamid stör oogenes och spermatogenes. Det kan orsaka sterilitet hos båda könen. Hos kvinnor kan cyklofosfamid orsaka övergående eller permanent amenorré och hos pojkar behandlade med cyklofosfamid under prepuberteten kan oligospermi eller azospermi inträffa. Män behandlade med cyklofosfamid kan utveckla oligospermi eller azospermi. Före behandling med cyklofosfamid ska patienter informeras om möjligheten att samla in och förvara livskraftiga spermier och ägg före behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som genomgår behandling med cyklofosfamid kan uppleva biverkningar (t.ex. illamående, kräkningar, yrsel, dimsyn eller nedsatt syn) som kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Beslutet att framföra fordon eller använda maskiner ska tas individuellt.

4.8 Biverkningar

Frekvensen av rapporterade biverkningar i nedanstående tabell är tagen från kliniska prövningar och från erfarenhet efter godkännande för försäljning.

Frekvensen av biverkningar definieras 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 ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens.

Infektioner och infestationer

Vanliga: Infektioner¹

Mindre vanliga: Pneumoni², sepsis¹

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

Sällsynta: Akut leukemi³, myelodysplastiskt syndrom, sekundära maligniteter, blåscancer, uretercancer

Mycket sällsynta: Tumörlyssyndrom

Ingen känd frekvens: Non-Hodgkins lymfom, sarkom, njurcellskarcinom, njurbäckencancer, sköldkörtelcancer

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 nivå av hemoglobin

Immunsystemet

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

Endokrina systemet

Sällsynta:	SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)
------------	--

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga:	Anorexi
Sällsynta:	Uttorkning
Mycket sällsynta:	Hyponatremi
Ingen känd frekvens:	Ökad nivå av blodsocker, minskad nivå av blodsocker

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 posterior leukoencefalopatisyndrom ⁶ , encefalopati

Ögon

Sällsynta:	Dimsyn, synnedsättning
Mycket sällsynta:	Konjunktivit, ögonödem ⁷
Ingen känd frekvens:	Ökad tårbildning

Öron och balansorgan

Mindre vanliga:	Dövhet
Ingen känd frekvens:	Tinnitus

Hjärtat

Mindre vanliga:	Hjärtsvikt ⁸ , kardiomyopati, myokardit, takykardi
Sällsynta:	Kammararytmi, supraventrikulär arytm
Mycket sällsynta:	Kammarflimmer, angina, myokardinfarkt, perikardit, förmaksflimmer
Ingen känd frekvens:	Kammartakykardi, kardiogen chock, perikardiell effusion, palpitationer, bradykardi, förlängt QT-intervall i elektrokardiogram

Blodkärl

Mindre vanliga:	Värmevallning
Sällsynta:	Blödningar
Mycket sällsynta:	Tromboemboli, hypertoni, hypotoni
Ingen känd frekvens:	Lungemboli, ventrombos, vaskulit, perifer ischemi

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum^{8,9}

Mycket sällsynta:	Akut andnödssyndrom (ARDS), kronisk interstitiell lungfibros, lungödem, bronkospasm, dyspné, hypoxi, hosta
Ingen känd frekvens:	Venös ocklusiv lungsjukdom, allergisk alveolit, pneumonit, nästäppa, orofaryngeal smärta, rinorré, nysning, obliterativ bronkiolit, pleuraeffusion

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 öronspottkörtlar

Lever och gallvägar

Vanliga: Onormal leverfunktion
Sällsynta: Hepatit
Mycket sällsynta: Venös ocklusiv leversjukdom, hepatomegali, gulsot
Ingen känd frekvens: Kolestatisk hepatit, levertoxicitet¹⁰

Hud och subkutan vävnad

Mycket vanliga: Alopeci¹¹
Sällsynta: Utslag, dermatit, nagelmissfärgning, hudmissfärgning¹²
Mycket sällsynta: Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, strålningserytem, pruritus (inklusive inflammatorisk klåda)
Ingen känd frekvens: *Erythema multiforme*, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (hand-fot-syndrom), urtikaria, erytem, ansiktssvullnad, hyperhidros

Muskuloskeletala systemet och bindväv

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

Njurar och urinvägar

Mycket vanliga: Cystit, mikrohematuri
Vanliga: Hemorragisk cystit, makrohematuri
Mycket sällsynta: Suburetral blödning, blåsväggsödem, blåsfibros och -skleros, nedsatt njurfunktion, ökad nivå av kreatinin i blodet, njurtubulinekros
Ingen känd frekvens: Njurtubulirubbingar, toxisk nefropati, hemorragisk uretrit, blåskontraktur, nefrogen diabetes insipidus, atypiska epitelceller i urinblåsa, ökad nivå av ureakväve i blodet

Graviditet, puerperium och perinatalperiod

Ingen känd frekvens: För tidig födsel

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga: Nedsatt spermatogenes
Mindre vanliga: Ovulationsrubbing (sällsynt irreversibel)
Sällsynta: Amenorré¹³, azospermi/aspermi¹³, oligospermi¹³
Ingen känd frekvens: Infertilitet, ovariesvikt, oligomenorré, testikulär atrofi

Medfödda och/eller genetiska störningar

Ingen känd frekvens: Intrauterin död, fostermissbildning, hämning av fostertillväxt, fosterskada, karcinogen effekt på avkomma

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mycket vanliga: Feber
Vanliga: Frossbrytningar, asteni, sjukdomskänsla
Sällsynta: Bröstsmärta
Mycket sällsynta: Huvudvärk, smärta, multiorgansvikt, reaktioner vid injektions-/infusionsstället (trombos, nekros, flebit, inflammation, smärta, svullnad, erytem)

Undersökningar och provtagningar

Mindre vanliga: Ökad nivå av laktatdehydrogenas i blodet, ökad nivå av C-reaktivt protein, EKG-förändringar,

minskad ejektionsfraktion för vänster kammare (LVEF), lägre nivåer av kvinnliga könshormoner
Mycket sällsynta: Viktökning
Ingen känd frekvens: Minskad nivå av östrogen i blodet, ökad nivå av gonadotropin i blodet

¹En ökad risk för och svårighetsgrad av pneumonier (inklusive dödlig utgång), andra infektioner från bakterier, svampar, virus, protozoa och parasiter, återaktivering av latenta infektioner, inklusive virushepatit, tuberkulos, JC-virus med progressiv multifokal leukoencefalopati (inklusive dödlig utgång), pneumocystis jiroveci, herpes zoster, strongyloides, sepsis och septisk chock (inklusive dödlig utgång).

²inklusive dödlig utgång

³inklusive akut myeloid leukemi, akut promyelocytisk leukemi

⁴manifesteras som benmargssvikt, pancytopeni, neutropeni, agranulocytos, granulocytopeni, trombocytopeni (komplicerat av blödning), leukopeni, anemi

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

⁶manifesteras som huvudvärk, förändrad mental funktion, krampanfall och onormal syn från dimsyn till synförlust

⁷Observeras i samband med en allergisk reaktion.

⁸inklusive dödlig utgång

⁹Prognosen för drabbade patienter är dålig, även om incidensen av lungtoxicitet i samband med cyklofosamid är låg.

¹⁰Leversvikt, leverencefalopati, ascites, hepatomegali, gulsot, ökad nivå av bilirubin i blodet, ökade nivåer av leverenzym (ASAT, ALAT, ALP, gamma-GT)

¹¹Kan progrediera till skallighet

¹²I handflator och på hälar

¹³Hållande

Anmärkning:

Vissa komplikationer såsom tromboemboli, disseminerad intravaskulär koagulation och hemolytiskt uremiskt syndrom kan inträffa som ett resultat av underliggande sjukdomar men frekvensen av dessa komplikationer kan öka på grund av kemoterapi med Cyclophosphamide Vivanta.

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 omfattar manifestationer av dosberoende toxiciteter såsom myelosuppression, urotoxicitet, kardiotoxicitet (inklusive hjärtsvikt), venös ocklusiv leversjukdom och stomatit. Se avsnitt 4.4.
- I händelse av en överdos ska patienter övervakas noggrant för utveckling av toxiciteter och särskilt hematotoxicitet.
- Det finns ingen känd antidot för överdosering av cyklofosamid.
- Cyklofosamid och dess metaboliter är dialyserbara. Snabb hemodialys är därför indicerad vid behandling av avsiktlig eller oavsiktlig överdosering eller förgiftning.
- En överdosering ska hanteras med stödjande behandling, inklusive lämplig standardbehandling för eventuell samtidig infektion, myelosuppression eller annan toxicitet om tillämpligt.
- Profylaktisk behandling med mesna mot cystit kan hjälpa för att förhindra eller begränsa

urotoxiska effekter av överdosering av cyklofosamid.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska och immunmodulerande medel. Antineoplastiska medel. Alkylerande medel Kvävesenapsgasanaloger
ATC-kod: L01AA01.

Cyklofosamid har uppvisat en cytostatisk effekt för många tumörtyper.

Cyklofosamid engageras troligen i cellcykelns S- eller G2-fas.

Det är inte helt känt om den cytostatiska effekten är helt beroende av alkyleringen av DNA eller om andra mekanismer såsom hämning av kromatinomvandlingsprocesser eller hämning av DNA-polymeraser spelar en roll. Metaboliten akrolein har ingen antineoplastisk aktivitet men är ansvarigt för den negativa urotoxiska effekten.

Den immunsuppressiva effekten av cyklofosamid baseras på faktumet att cyklofosamid har en hämmande effekt på B-celler, CD4 + T-celler och i mindre grad CD8 +-T-celler. Dessutom antas det att cyklofosamid har en hämmande effekt på suppressorn som reglerar antikroppar av IgG2-klass. Korsresistens, speciellt med strukturlika cytostatika, t.ex. ifosamid, och andra alkylerande medel kan inte uteslutas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Cyklofosamid administreras som en inaktiv prodrug som aktiveras i levern.

Absorption

Cyklofosamid absorberas snabbt och nästan helt från parenterala ställen.

Distribution

Mindre än 20 % av cyklofosamid är bundet till plasmaproteiner. Proteinbindningen av cyklofosamids metaboliter är högre men mindre än 70 %. Det är okänt i vilken grad som de aktiva metaboliterna är proteinbundna.

Cyklofosamid finns i cerebrospinalvätska och bröstmjolk. Cyklofosamid och metaboliterna kan passera genom placenta.

Metabolism

Cyklofosamid aktiveras i levern till de aktiva metaboliterna 4-hydroxicyklofosamid och aldofosamid (tautomerisk form av 4-hydroxicyklofosamid) genom fas I-metabolism av cytokrom-P450 (CYP)-enzymer. Olika CYP-isozymer bidrar till bioaktiveringen av cyklofosamid, inklusive CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 och 3A4, och med 2B6 uppvisas den högsta 4-hydroxylasaktiviteten. Avgiftning utförs huvudsakligen genom glutation-S-transferaser (GSTA1, GSTP1) och alkoholdehydrogenas (ALDH1, ALDH3). Två till fyra timmar efter administrering av cyklofosamid är plasmakoncentrationerna av de aktiva metaboliterna högst och därefter minskar plasmakoncentrationerna snabbt.

Eliminering

Cyklofosamids halveringstid i plasma är cirka 4 till 8 timmar hos vuxna och barn. De aktiva metaboliternas halveringstider i plasma är okända.

Plasmakoncentrationen av rent cyklofosamid följer linjär första ordningens kinetik efter intravenös

administrering i hög dos i samband med allogen benmärgstransplantation. Jämfört med konventionell behandling med cyklofosfamid förekommer det en ökning av inaktiva metaboliter, vilket anger en mättnad av aktiverande enzymsystem men inte av de stadier av metabolism som leder till inaktiva metaboliter. Vid behandling med cyklofosfamid i hög dos under flera dagar sker en minskning i områdena under plasmakoncentration-tidskurvan för den överordnade föreningen, troligen på grund av autoinduktion av mikrosomal metabolismaktivitet.

Cyklofosfamid och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen via njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Cyklofosfamids akuta toxicitet är relativt låg. Det påvisades i studier på möss, marsvin, kaniner och hundar.

Kronisk toxicitet

Kronisk administrering av giftiga doser ledde till leverlesioner manifesterade som fettdegeneration följt av nekros. Tarmslemhinnan påverkades inte. Tröskelvärdet för levertoxiska effekter var 100 mg/kg för kanin och 10 mg/kg för hund.

Mutagenicitet och karcinogenicitet

Cyklofosfamids mutagena effekter har påvisats i flera olika tester *in vitro* och *in vivo*. Kromosomavvikelser efter administrering av cyklofosfamid har också observerats hos människa. Cyklofosfamids karcinogena effekter har påvisats i djurstudier på råttor och möss.

Teratogenicitet

Cyklofosfamids *teratogena effekter* har påvisats hos flera olika djur (möss, råttor, kaniner, rhesusapor och hundar). Cyklofosfamid kan orsaka missbildningar i skelett och vävnader samt andra missbildningar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet av färdigberedd lösning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) (koncentration 20 mg/ml) har påvisats i 2 dagar vid 2 °C-8 °C.

Kemisk och fysikalisk hållbarhet av färdigberedd lösning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller vatten för injektionsvätskor och vidare spädd med 50 mg/ml (5 %) glukos eller 50 mg/ml (5 %) glukos och 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid (koncentration 2 mg/ml) har påvisats i 24 timmar vid 2 °C-8 °C.

Ur en mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart efter beredningen. Om läkemedlet inte används omedelbart är det användarens ansvar att förvaringstider och -förhållanden uppfylls och de ska vanligtvis inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C-8 °C, såvida inte beredning/spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Kompatibilitetsstudier av spädningsvätska utfördes genom omedelbar spädning av den färdigberedda lösningen. Därför är informationen om hållbarhet tillämplig för förvaring av den färdigberedda lösningen eller förvaring av den spädda lösningen (men inte båda).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Cyclophosphamide Vivanta 500 mg

Cyclophosphamide Vivanta är fyllt i en 50 ml injektionsflaska av gjutet genomskinligt glas med propp av bromobutylgummi och ett snäpplock av aluminium.

Cyclophosphamide Vivanta 1 000 mg

Cyclophosphamide Vivanta är fyllt i en 50 ml injektionsflaska av gjutet genomskinligt glas med propp av bromobutylgummi och ett snäpplock av aluminium.

Förpackningar med 1, 5 eller 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna försiktighetsåtgärder

Den aktiva substansen cyklofosfamid kan smälta om injektionsflaskor förvaras över den rekommenderade temperaturen. Injektionsflaskor som innehåller smält cyklofosfamid kan kännas igen visuellt. Cyklofosfamid är ett vitt pulver. Smält cyklofosfamid är en genomskinlig eller gulaktig viskös vätska (visas vanligtvis som droppar i de berörda injektionsflaskorna). Injektionsflaskor med smält innehåll ska inte användas.

Cyklofosfamid är ett cytotoxiskt medel. Därför ska beredning och hantering av Cyclophosphamide Vivanta alltid ske enligt säkerhetsföreskrifterna för hantering av cytotoxiska medel.

Läkemedlet ska inte hanteras av kvinnor som är gravida eller ammar.

Beredning måste i största möjliga mån utföras i ett dragskåp med laminärt luftflöde. Personen som hanterar läkemedlet måste använda munskydd och skyddshandskar. I händelse av spill måste området noga sköljas med vatten.

Under injektionen av lösningsmedlet i injektionsflaskan skapas ett onormalt högt tryck som utjämnas när en andra steril nål förs in genom injektionsflaskans gummipropp. Pulvret löses lätt upp när injektionsflaskan skakas ordentligt så att en genomskinlig lösning bildas. Om pulvret inte löses upp omedelbart rekommenderas det att låta lösningen stå i några minuter.

Lösningen administreras så snart som möjligt efter beredning.

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

För varje 100 mg cyklofosfamid måste 5 ml lösningsmedel tillsättas för beredning.

För direkt intravenös injektion

Bered cyklofosfamid endast med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektionsvätska med användning av de volymer som anges i tabell 1 nedan. Virvla försiktigt runt läkemedlet i injektionsflaskan tills det är helt upplöst. Använd inte sterilt vatten för injektionsvätska eftersom det kan resultera i en hypoton lösning som inte ska injiceras direkt.

Tabell 1: Beredning för direkt intravenös injektion		
Styrka	Volym av 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid	Koncentration av cyklofosfamid
500 mg	25 ml	20 mg/ml
1 000 mg	50 ml	

För intravenös infusion

Bered cyklofosfamid med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning för injektionsvätska eller sterilt vatten för injektionsvätska med volymen av lösningsmedel som anges i tabell 2 nedan. Tillsätt lösningsmedlet i injektionsflaskan och virvla försiktigt runt för att helt lösa upp läkemedlet.

Tabell 2: Beredning för intravenös injektion		
Styrka	Volym av lösningsmedel	Koncentration av cyklofosfamid
500 mg	25 ml	20 mg/ml
1 000 mg	50 ml	

Spädning av färdigberedd cyklofosfamid

Späd den färdigberedda cyklofosfamidlösningen vidare till en lägsta koncentration på 2 mg per ml med något av följande lösningsmedel:

- 50 mg/ml (5 %) glukos för injektionsvätska, lösning
- 50 mg/ml (5 %) glukos och 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid för injektionsvätska, lösning.

Tomma injektionsflaskor eller material (t.ex. sprutor och nålar) som har använts för beredning och administrering ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vivanta Generics s.r.o
Trtinova 260/1, Cakovice,
19600, Prague 9
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 62511
1000 mg: 62512

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-09-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-25