

 2. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cyclophosphamide "Accord", koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33346

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cyclophosphamide "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml koncentrat indeholder cyclophosphamidmonohydrat svarende til 200 mg cyclophosphamid.

Et hætteglas med 1 ml koncentrat indeholder cyclophosphamidmonohydrat svarende til 200 mg cyclophosphamid.

Et hætteglas med 2,5 ml koncentrat indeholder cyclophosphamidmonohydrat svarende til 500 mg cyclophosphamid.

Et hætteglas med 5 ml koncentrat indeholder cyclophosphamidmonohydrat svarende til 1000 mg cyclophosphamid.

Et hætteglas med 10 ml koncentrat indeholder cyclophosphamidmonohydrat svarende til 2000 mg cyclophosphamid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

1 ml koncentrat indeholder 34 mg propylenglycol (E1520) og 620 mg ethanol (alkohol).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning (sterilt koncentrat)

Klar, farveløs væske.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Cyclophosphamid anvendes i kombination med kemoterapiregimer eller alene, afhængigt af indikationen. Cyclophosphamide "Accord" er indiceret til behandling af:

* Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)
* Akut lymfatisk leukæmi (ALL)
* Som forbehandling til en knoglemarvstransplantation, til behandling af akut lymfatisk leukæmi, kronisk myeloid leukæmi og akut myeloid leukæmi i kombination med helkropsbestråling eller busulfan
* Hodgkins lymfom, non-Hodgkins lymfom og myelomatose
* Metastaserende ovarie- og mammakarcinom
* Adjuverende behandling af mammakarcinom
* Ewings sarkom
* Småcellet lungecancer
* Fremskredent eller metastaserende neuroblastom
* Livstruende autoimmunsygdomme: svære progredierende former for lupusnefrit og granulomatose med polyangiit (Wegener)

**4.2 Dosering og administration**

Cyclophosphamide "Accord"må kun anvendes af læger med erfaring i brug af cancerkemoterapi.

Cyclophosphamide "Accord"må kun administreres, hvor der er faciliteter til regelmæssig monitorering af kliniske, biokemiske og hæmatologiske parametre før, under og efter administration, samt under supervision af en onkolog.

**Dosering**

Doseringen skal være individualiseret. Dosis og behandlingsvarighed og/eller behandlingsintervaller afhænger af den terapeutiske indikation, plan for kombinationsbehandling, patientens almene sundhedstilstand samt organfunktion og resultater fra laboratoriemonitorering (især blodlegemer).

Ved kombinationsbehandling med andre cytostatika med samme toksicitet kan det være nødvendigt at reducere dosis eller forlænge de behandlingsfrie intervaller.

Brug af hæmatopoiese-stimulerende stoffer (kolonistimulerende faktorer og erytropoiesestimulerende stoffer) kan overvejes for at reducere risikoen for myelosuppressive komplikationer og/eller for at fremme indgivelse af den tiltænkte dosis.

Før, under eller umiddelbart efter administration skal der indtages eller infunderes en tilstrækkelig mængde væske for at forøge diuresen og dermed reducere risikoen for urinvejstoksicitet. Cyclophosphamide "Accord" bør derfor administreres om morgenen. Se pkt. 4.4.

**Det er den behandlende læges ansvar at beslutte, om der skal anvendes cyclophosphamid i henhold til gældende behandlingsvejledninger.**

Nedenstående doser kan betragtes som generelle retningslinjer:

*Hæmatologiske og solide tumorer*

* Til daglig behandling:
* 3-6 mg/kg legemsvægt (= 120-240 mg/m2 legemsareal), injiceret intravenøst
* Til den intermitterende behandling:
* 10-15 mg/kg legemsvægt (= 400-600 mg/m2 legemsareal), injiceret intravenøst, med 2 til 5 dages interval mellem behandlingerne
* Til intermitterende behandling med høj dosis:
* 20-40 mg/kg legemsvægt (= 800-1600 mg/m2 legemsareal), injiceret intravenøst, med 21 til 28 dages interval mellem behandlingerne

*Som forberedelse til en knoglemarvstransplantation*

2 dage med 60 mg/kg eller 4 dage med 50 mg/kg legemsvægt injiceret intravenøst.

Hvis der anvendes et busulfan-cyclophosphamid-regime (Bu/Cy), skal den første dosis cyclophosphamid administreres mindst 24 timer efter den sidste dosis busulfan (se pkt. 4.4 og 4.5).

*Autoimmunsygdomme*

Pr. måned 500-1.000 mg/m2 legemsareal.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Svært nedsat leverfunktion kan være forbundet med nedsat aktivering af cyclophosphamid. Dette kan ændre virkningen af behandlingen med Cyclophosphamide "Accord", og dette skal tages i betragtning ved valg af dosis og estimering af respons på lægemidlet. (Se pkt. 4.4).

Dosis skal nedsættes hos patienter med svært nedsat leverfunktion. En dosisreduktion på 25 % anbefales hos patienter med serumbilirubinkoncentrationer på 3,1-5 mg/100 ml (=0,053-0,086 mmol/l).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med nedsat nyrefunktion, især patienter med svært nedsat nyrefunktion, kan nedsat udskillelse i nyrerne resultere i højere plasmaniveauer af cyclophosphamid og dets metabolitter. Det kan medføre øget toksicitet og bør tages i betragtning ved fastsættelse af dosis til disse patienter. (Se pkt. 4.4). Ved en glomerulær filtrationshastighed på under 10 ml/minut anbefales en dosisreduktion på 50 %.

Cyclophosphamid og dets metabolitter kan dialyseres, selvom der kan være forskellig clearance afhængigt af den valgte dialysemetode. For patienter i dialyse bør der vælges et ensartet interval mellem administration af Cyclophosphamide "Accord" og dialysen. Se pkt. 4.4.

*Dosisændring som følge af myelosuppression*

Leukocyt- og trombocyttallet skal kontrolleres jævnligt under behandling med cyclophosphamid. Det anbefales at justere dosis ved behov, såfremt der er tegn på myelosuppression.

Se nedenstående tabel. Urinsediment skal også undersøges regelmæssigt for indhold af erytrocytter.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Leukocyttal [mikroliter]** | **Trombocyttal [mikroliter]** | **Dosis** |
| mere end 4.000 | mere end 100.000 | 100 % af den planlagte dosis |
| 2.500-4.000 | 50.000-100.000 | 50 % af den planlagte dosis |
| mindre end 2.500 | mindre end 50.000 | Udelad, indtil værdierne normaliseres, eller beslut på individuel basis |

I forbindelse med kombinationsbehandling kan det være nødvendigt at overveje yderligere dosisreduktioner.

*Ældre*

Monitorering af toksiciteter og behovet for dosisjustering skal reflektere den øgede hyppighed af nedsat lever-, nyre- og hjertefunktion eller anden organfunktion samt ledsagende sygdomme eller brug af andre lægemidler i denne population.

**Pædiatrisk population**

Cyclophosphamid er blevet administreret til børn. Cyclophosphamids sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter svarer til den, der gælder for den voksne population.

**Administration**

Cyclophosphamid er inaktivt, indtil det aktiveres af enzymer i leveren. Som med alle cytostatika anbefales det alligevel, at fortynding foretages af oplært personale i et dertil indrettet lokale.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

Personale, der håndterer præparatet, skal bære handsker. Undgå stænk i øjnene. Kvinder, der er gravide eller ammer, må ikke håndtere præparatet.

Intravenøs brug

Lægemidler til intravenøs brug skal før administration efterses for partikler og misfarvning, når opløsning og beholder tillader det.

*Infusion:*

Intravenøs administration skal fortrinsvis ske som en infusion.

Hvis opløsningen anvendes til i.v.-infusion, fortyndes Cyclophosphamide "Accord" til minimum en koncentration på 2 mg pr. ml med en af følgende diluenter:

* 0,9 % fysiologisk saltvand til injektionsvæske
* 0,45 % fysiologisk saltvand til injektionsvæske
* 5 % glucoseinjektionsvæske
* 5 % glucose og 0,9 % fysiologisk saltvand til injektionsvæske

*Direkte injektion:*

Hvis opløsningen anvendes til direkte injektion, fortyndes Cyclophosphamide "Accord" til minimum en koncentration på 20 mg pr. ml med en af følgende diluenter:

* 0,9 % fysiologisk saltvand til injektionsvæske
* 0,45 % fysiologisk saltvand til injektionsvæske
* 5 % glucoseinjektionsvæske
* 5 % glucose og 0,9 % fysiologisk saltvand til injektionsvæske

**Der må ikke anvendes sterilt vand til injektionsvæsker til fortynding, da dette vil resultere i en hypotonisk opløsning, som ikke kan injiceres direkte.**

For at reducere sandsynligheden for bivirkninger, der ser ud til at være afhængige af administrationshastigheden (fx ansigtsødem, hovedpine, tilstopning af næsen, brænden i hovedbunden), skal cyclophosphamid injiceres eller infunderes meget langsomt. Længden af infusionen skal tilpasses volumen samt opblandingsvæsken.

For vejledning om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Cyclophosphamid må ikke ordineres til patienter i følgende tilfælde:

* Overfølsomhed over for cyclophosphamid, dets metabolitter eller over for et eller flere af hjælpestofferne, som er anført i pkt. 6.1.
* Akutte infektioner.
* Knoglemarvsaplasi eller knoglemarvsdepression før behandling.
* Urinvejsinfektion.
* Akut uroteltoksicitet efter kemoterapi med cytostatika eller strålebehandling.
* Obstruktion af urinvejene.
* Amning (se pkt. 4.6).

Cyclophosphamide "Accord"bør ikke anvendes til behandling af non-malign sygdom, undtagen til immunsuppression i livstruende situationer.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**ADVARSLER**

Anafylaktiske reaktioner, interaktion med andre alkylerende stoffer

Der er rapporteret om anafylaktiske reaktioner, inklusive reaktioner med dødelig udgang, i forbindelse med cyclophosphamid. Der er rapporteret om mulig interaktion med andre alkyleringsmidler.

Myelosuppression, immunsuppression og infektioner

Behandling med cyclophosphamid kan forårsage myelosuppression (anæmi, leukopeni, neutropeni og trombocytopeni) og signifikant suppression af immunrespons, som kan resultere i svære infektioner, af og til med dødelig udgang, sepsis og septisk chok. Infektioner, som er rapporteret med cyclophosphamid, inkluderer pneumoni såvel som andre bakterielle, fungale, virale, protozoale og parasitære infektioner.

Latente infektioner kan blive reaktiveret. Der har været rapporteret om reaktivering af forskellige bakterielle, fungale, virale, protozoale og parasitære infektioner.

Infektioner, der opstår under behandling med cyclophosphamid, inklusive neutropenisk feber, skal have egnet behandling. I nogle tilfælde af neutropeni kan antimikrobisk profylakse være indiceret. Dette skal vurderes af den behandlende læge. I tilfælde af neutropenisk feber skal der behandles med antibiotika og/eller antimykotika. Hos patienter med svært *nedsat knoglemarvsfunktion* og patienter med svær immunsuppression skal cyclophosphamid bruges med forsigtighed hvis overhovedet.

Det er nødvendigt med en tæt hæmatologisk opfølgning af alle patienter under behandling. Hæmatologiske parametre skal kontrolleres før hver behandling og regelmæssigt under behandlingen. Hyppigere monitorering kan være nødvendigt, hvis antallet af leukocytter falder under 3.000 celler/mikroliter (celler/mm³). Dosisjustering anbefales ved myelosuppression (se pkt. 4.2).

Cyclophosphamid bør ikke gives til patienter med et leukocyttal under 2.500 celler/mikroliter (celler/mm3) og/eller et trombocyttal under 50.000 celler/mikroliter (celler/mm3) medmindre det er absolut nødvendigt.

Intensiteten i reduktionen i antallet af perifere blodceller og trombocytter samt den tid, det tager før bedring, kan øges ved højere doser cyclophosphamid.

Nadir for reduktionen i leukocyttal og trombocyttal nås i uge 1 og 2 af behandlingen. Knoglemarven gendannes relativt hurtigt, og niveauet i antallet af perifere blodceller normaliseres sædvanligvis efter cirka 20 dage.

Hos patienter, der udvikler en svær infektion, frarådes cyclophosphamidbehandling, eller behandlingen skal afbrydes eller dosis reduceres.

Der må forventes svær myelosuppression, særligt hos patienter, som er forbehandlet med og/eller er i samtidig behandling med kemoterapi og/eller strålebehandling.

Urinvejs- og nyretoksicitet

Hæmoragisk cystit, pyelit, uretrit og hæmaturi er rapporteret ved behandling med cyclophosphamid. Sårdannelse/nekrose, fibrose/kontraktur og sekundær cancer i blæren kan forekomme. Det kan være nødvendigt at afbryde behandlingen pga. urotoksicitet. Der er rapporteret tilfælde af urotoksicitet med dødelig udgang. Urotoksicitet kan forekomme både ved kort- og langtidsbehandling med cyclophosphamid. Der er rapporteret om hæmoragisk cystit efter enkeltdoser af cyclophosphamid. Cystektomi kan være nødvendig pga. fibroser, blødninger eller sekundære maligniteter. Tidligere eller samtidig strålebehandling eller behandling med busulfan kan øge risikoen for cyclophosphamidinduceret hæmoragisk cystit. Initialt er cystit generelt bakteriel. Sekundær bakteriel kolonisering kan forekomme efterfølgende.

Før behandlingsstart er det nødvendigt at udelukke eller afhjælpe enhver obstruktion i urinvejene. Se pkt. 4.3. Urinsediment skal undersøges regelmæssigt for indhold af erytrocytter og andre tegn på uro-/nefrotoksicitet. Passende behandling med mesna og/eller rigelig væsketilførsel for at øge diuresen kan nedsætte hyppigheden og sværhedsgraden af blæretoksiciteten markant. Det er vigtigt at sikre, at patienten tømmer blæren regelmæssigt. Sædvanligvis ophører hæmaturi få dage efter afsluttet behandling med cyclophosphamid, men det kan være vedvarende. I tilfælde af svær hæmoragisk cystit er det normalt nødvendigt at seponere behandlingen med cyclophosphamid.

Behandling med cyclophosphamid er også blevet forbundet med nefrotoksicitet, inklusive tubulointerstitiel nefropati.

Hyponatriæmi forbundet med øget total vandfase (TBW), akut vandforgiftning og et syndrom, der ligner vasopressinhypersekretion (SIADH), er rapporteret i forbindelse med administration af cyclophosphamid. Der er rapporteret om dødelig udgang.

Kardiotoksicitet, brug hos patienter med kardiologiske sygdomme

Myokardit og myoperikardit med efterfølgende perikardieansamling og hjertetamponade er rapporteret ved behandling med cyclophosphamid. Dette kan medføre svær og til tider dødelig kongestiv hjerteinsufficiens. Histopatologiske undersøgelser har primært vist hæmoragisk myokardit. Hæmoperikardit er forekommet sekundært til hæmoragisk myokardit og myokardienekrose. Der er rapporteret om akut hjertetoksicitet ved en enkelt dosis på helt ned til 20 mg/kg cyclophosphamid.

Hos patienter med eller uden tegn på kardiotoksicitet og eksponeret for behandlingsregimer med forskellige lægemidler, inklusive cyclophosphamid, er der rapporteret om supraventrikulære arytmier (inklusive atrieflimmer og -flagren) samt ventrikelarytmier (inklusive svær QT-forlængelse forbundet med ventrikeltakyarytmi).

Risikoen for hjertetoksicitet som følge af cyclophosphamid kan være forhøjet efter høje doser cyclophosphamid hos patienter med fremskreden alder eller hos patienter, som tidligere har fået strålebehandling i hjerteregionen eller samtidig behandling med andre kardiotoksiske lægemidler. Se pkt. 4.5.

Der tilrådes særlig forsigtighed hos patienter, der har øget risiko for kardiotoksicitet, og hos patienter med underliggende hjertelidelser.

Lungetoksicitet

Pneumonit og lungefibrose er rapporteret under og efter behandling med cyclophosphamid. Veneokklusiv lungesygdom og andre former for lungetoksicitet er også rapporteret. Lungetoksicitet førende til respirationssvigt er rapporteret. Skønt forekomsten af cyclophosphamidinduceret lungetoksicitet er relativt lav, er prognosen for berørte patienter dårlig. Sen forekomst af pneumonit (mere end 6 måneder efter behandlingsstart med cyclophosphamid) ser ud til at være forbundet med særligt høj mortalitet. Pneumonit kan forekomme flere år efter behandling med cyclophosphamid. Akut lungetoksicitet er rapporteret efter en enkelt dosis cyclophosphamid.

Sekundære maligniteter

Som generelt med cytotoksiske midler medfører behandling med cyclophosphamid en risiko for sekundære tumorer og deres forstadier som sequelae.

Der er en øget risiko for urinvejscancer samt risiko for, at myelodysplastiske forandringer kan udvikle sig til akut leukæmi. Andre maligniteter er rapporteret efter brug af cyclophosphamid eller behandlingsregimer med cyclophosphamid, inklusive lymfom, thyroideacancer og sarkomer.

I nogle tilfælde er sekundær malignitet udviklet flere år efter seponering af cyclophosphamid-behandling. Malignitet er også rapporteret efter eksponering i *in utero*. Risikoen for blærecancer kan reduceres markant ved profylakse af hæmoragisk cystitis.

Veneokklusiv leversygdom (VOLD)

Veneopkklusiv leversygdom (Veno-Occlusive Liver Disease, VOLD) er rapporteret hos patienter i behandling med cyclophosphamid.

Den vigtigste faktor i forhold til veneokklusiv sygdom synes at være cytoreduktiv behandling, der anvendes som forberedelse til knoglemarvstransplantation, indeholdende cyclophosphamid kombineret med helkropsbestråling, busulfan eller andre stoffer (se pkt. 4.5). Efter cytoreduktiv behandling udvikles det kliniske syndrom 1 til 2 uger efter transplantation og er karakteriseret ved pludselig vægtøgning, smertefuld hepatomegali, ascites og hyperbilirubinæmi/ikterus. Der er dog også rapporteret om gradvis udvikling af VOLD hos patienter, som fik langvarig, lavdosis, immunsuppressiv behandling med cyclophosphamid.

Hepatorenalt syndrom eller multiorgansvigt kan udvikles som en komplikation til VOLD. Der er rapporter om dødelig udgang af cyclophosphamidinduceret VOLD. Prædisponerende risikofaktorer for udvikling af VOLD inkluderer underliggende forstyrrelser i leverfunktionen, tidligere strålebehandling af abdomen og lav performancestatus. Der er rapporter om, at forekomsten af VOLD reduceres, hvis der går mindst 24 timer mellem den sidste administration af busulfan og den første administration af cyclophosphamid (se pkt. 4.2 og 4.5).

Genotoksicitet

Cyclophosphamid er genotoksisk og mutagent, både somatisk samt i mandlige og kvindelige kønsceller. Derfor må kvinder ikke blive gravide, og mænd må ikke blive far til børn under behandling med cyclophosphamid.

Kvinder må ikke blive gravide under behandlingen og i op til 12 måneder efter seponering af behandlingen.

Mænd må ikke blive far til børn i 6 måneder efter seponering af behandlingen.

Dyreforsøg viser, at eksponering af oocytter under den follikulære udvikling kan medføre nedsat hyppighed af implantation, ændre levedygtige svangerskaber og øge risikoen for misdannelser. Denne virkning skal tages i betragtning ved overvejelse af befrugtning eller graviditet efter behandlingsseponering af cyclophosphamid. Den præcise varighed på follikulær udvikling hos mennesker er ukendt, men kan være længere end 12 måneder. Seksuelt aktive mænd og kvinder skal anvende sikker kontraception i ovenstående tidsrum (se pkt. 4.6).

Fertilitet

Cyclophosphamid påvirker oogenesen og spermatogenesen. Det kan forårsage sterilitet hos begge køn. Mænd, som er i behandling med cyclophosphamid, skal informeres om muligheden for nedfrysning af sæd inden behandlingsstart (se pkt. 4.6).

Påvirkning af sårheling

Cyclophosphamid kan påvirke normal sårheling.

**FORSIGTIGHEDSREGLER**

Alopeci

Alopeci er rapporteret og forekommer oftere ved tiltagende doser. Alopeci kan udvikle sig til skaldethed. Det kan forventes, at håret vokser ud efter endt behandling eller under behandlingen, skønt det kan have ændret farve eller struktur.

Kvalme og opkastning

Administration af cyclophosphamid kan medføre kvalme og opkastning. Gældende retningslinjer for brug af antiemetika til forebyggelse og bedring af kvalme og opkastning skal afgjort overvejes. Indtagelse af alkohol kan øge risikoen for cyclophosphamidinduceret kvalme og opkastning.

Stomatit

Administration af cyclophosphamid kan forårsage stomatit. Gældende retningslinjer for brug af antiemetika til forebyggelse og bedring af stomatit skal afgjort overvejes.

Paravenøs administration

Cyclophosphamids cytostatiske virkning indtræder først efter dets aktivering, hvilket overvejende sker i leveren. Der er derfor beskeden risiko for beskadigelse af vævet ved utilsigtet paravenøs administration.

Ved utilsigtet paravenøs administration af cyclophosphamid skal infusionen stoppes omgående, den ekstravaskulære cyclophosphamidopløsning aspireres lokalt med kanylen, og andre foranstaltninger iværksættes efter behov. Området skylles efterfølgende med fysiologisk saltvand, og armen eller benet immobileres.

Brug til patienter med nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion, især patienter med svært nedsat nyrefunktion, kan nedsat udskillelse i nyrerne resultere i højere plasmaniveauer af cyclophosphamid og dets metabolitter. Dette kan medføre øget toksicitet og bør tages i betragtning ved fastsættelse af dosis til disse patienter. Se pkt. 4.2.

Brug til patienter med nedsat leverfunktion

Svært nedsat leverfunktion kan hæmme aktiveringen af cyclophosphamid. Dette kan ændre virkningen af behandlingen med Cyclophosphamide "Accord" og skal tages i betragtning ved valg af dosis og estimering af responset på lægemidlet. Se pkt. 4.2. På grund af cyclophosphamids porfyrigene virkning bør patienter med akut porfyri behandles med forsigtighed.

Brug ved adrenalektomerede patienter

Patienter med binyreinsufficiens kan have behov for øget kortikoiddosis, når de udsættes for toksisk stress på grund af cytostatikabehandling, inklusive cyclophosphamid.

Brug til patienter med diabetes mellitus

Det anbefales også at udvise forsigtighed hos patienter med diabetes mellitus, da cyclophosphamid kan interagere med insulin og andre hypoglykæmiske stoffer (se også pkt. 4.5).

Brug til nyopererede patienter

Generelt bør cytostatika (heriblandt cyclophosphamid) ikke gives til patienter, som er blevet opereret for mindre end 10 dage siden.

En maksimal dosis på 60 mg/mg2 af dette lægemiddel administreret til en voksen, der vejer 70 kg, vil medføre en eksponering på 186 mg/kg ethanol, hvilket kan forårsage en stigning i blodalkoholkoncentration (BAC) på ca. 31 mg/100 ml.

Til sammenligning er BAC for en voksen, der drikker et glas vin eller 500 ml øl, sandsynligvis ca. 50 mg/100 ml.

Samtidig administration med lægemidler, der indeholder fx propylenglykol eller ethanol, kan føre til ophobning af ethanol og fremkalde bivirkninger, især hos små børn med lav eller umoden metabolisk kapacitet.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Cyclophosphamid er inaktivt, men metaboliseres i leveren, hovedsageligt af CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 og 3A4, til to aktive metabolitter.

Omhyggelig individuel opfølgning af forventet fordel og risiko er nødvendig ved planlagt samtidig eller sekventiel administration af andre lægemidler eller behandlinger med cyclophosphamid, der kan øge sandsynligheden for eller graden af toksiske virkninger (gennem farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaktioner).

Patienter, der modtager denne type kombination, skal følges for symptomer på toksicitet, for dermed at muliggøre rettidig intervention. Patienter, der behandles med cyclophosphamid og stoffer, som reducerer aktiveringen af cyclophosphamid, skal følges for potentielt nedsat terapeutisk virkning og behov for dosisjustering.

Interaktioner, som påvirker cyclophosphamids farmakokinetik og dets metabolitter

* Reduceret aktivering af cyclophosphamid kan ændre virkningen af cyclophosphamidbehandlingen. Stoffer, der forsinker aktiveringen af cyclophosphamid, omfatter:
* Aprepitant.
* Bupropion.
* Busulfan: Der er rapporteret om nedsat clearance af cyclophosphamid og forlænget halveringstid hos patienter, som får højdosisbehandling med cyclophosphamid mindre end 24 timer efter højdosisbehandling med busulfan. Der er rapporteret om forhøjet incidens af hepatisk veneokklusiv sygdom og mukosit ved samtidig administration (se pkt. 4.2 og 4.4).
* Ciprofloxacin: Der er rapporteret om regression af den underliggende sygdom efter administration af cyclophosphamid, når dette lægemiddel har været anvendt før administration af cyclophosphamid (til behandling af tilstanden før knoglemarvstransplantation).
* Chloramphenicol.
* Azolholdige antimykotika (fluconazol, itraconazol): Azolholdige antimykotika er kendt for at hæmme cytochrom P450-enzymer. Der har været rapporteret om forhøjede mængder af nedbrydningsprodukter af cyclophosphamid i kombination med itraconazol.
* CYP2B6- og CYP3A4-hæmmere (nevirapin, ritonavir): Samtidig administration kan nedsætte cyclophosphamids virkning.
* Prasugrel.
* Sulfonamider, fx sulfadiazin, sulfamethoxazoel og sulfapyridin.
* Thiotepa: stærk hæmning af cyclophosphamids bioaktivering ved kemoterapi med thiotepa i høj dosis, når thiotepa blev administreret 1 time før cyclophosphamid.
* Ondansetron: Der har været rapporter om farmakokinetisk interaktion mellem ondansetron og cyclophosphamid i høj dosis, som resulterede i nedsat cyclophosphamid-AUC.
* Grapefrugt (frugt eller juice), rifampicin, perikon: Samtidig administration med CYP3A4-hæmmere eller -inducere kan nedsætte virkningen og øge toksiciteten af cyclophosphamid.
* En øgning i koncentrationen af cytotoksiske metabolitter kan forekomme med:
* Allopurinol: Der blev rapporteret om en øgning i knoglemarvssuppression.
* Azathioprin: øget risiko for levertoksicitet (levernekrose).
* Chloralhydrat.
* Cimetidin.
* Disulfiram.
* Glyceraldehyd.
* Inducere af humane hepatiske og ekstrahepatiske mikrosomale enzymer (fx cytochrom P450-enzymer): Potentialet for mulig øget aktivitet skal tages i betragtning i tilfælde af tidligere eller planlagt samtidig behandling med lægemidler, som er kendt for at inducere aktivitet af hepatiske og ekstrahepatiske mikrosomale enzymer, som rifampicin, phenobarbital, carbamazepin, phenytoin, perikon, benzodiazepiner og kortikosteroider.
* Proteasehæmmere: Samtidig brug af proteasehæmmere kan øge koncentrationen af cytotoksiske metabolitter. Brug af proteasehæmmende behandlingsregimer er blevet forbundet med højere forekomst af infektioner og neutropeni hos patienter, der fik cyclophosphamid, doxorubicin og etoposid (CDE), end ved brug af NNRTI-baseret behandlingsregime. Der er rapporteret om øget forekomst af mukosit i kombinationsbehandling med cyclophosphamid (CDE) og saquinavir.
* Dabrafenib.

Farmakodynamiske interaktioner og interaktioner, som skyldes ukendte mekanismer der har indflydelse på anvendelsen af cyclophosphamid

Samtidig eller sekventiel brug af cyclophosphamidog andre stoffer med tilsvarende toksicitet kan forårsage kombineret (øget) toksisk virkning.

* Øget hæmatotoksicitet og/eller immunsuppression kan skyldes kombineret virkning af cyclophosphamid og fx
* ACE-hæmmere: ACE-hæmmere kan forårsage leukopeni.
* Natalizumab.
* Paclitaxel: Der er rapporteret om øget hæmatotoksicitet, når cyclophosphamid blev administreret efter infusion med paclitaxel.
* Thiaziddiuretika (fx hydrochlorthiazid): Der blev rapporteret om en øgning i knoglemarvssuppression.
* Zidovudin.
* Clozapin.
* Øget kardiotoksicitet kan skyldes kombineret virkning af cyclophosphamid og fx
* Anthracykliner.
* Mitomycin.
* Cytarabin.
* Pentostatin.
* Strålebehandling af hjerteregionen eller bestråling af hele kroppen i kombination med høje doser cyclophosphamid.
* Trastuzumab.
* Øget lungetoksicitet kan skyldes kombineret virkning af cyclophosphamid og fx
* Amiodaron.
* G-CSF, GM-CSF (granulocyt kolonistimulerende faktor, granulocyt makrofag kolonistimulerende faktor): Rapporter antyder en øget risiko for lungetoksicitet hos patienter, som behandles med kemoterapi, der inkluderer cyclophosphamid, og G-CSF eller GM-CSF.
* Øget nefrotoksicitet kan skyldes kombineret virkning af cyclophosphamid og fx
* Amphotericin B.
* Indomethacin: Akut vandforgiftning er rapporteret ved samtidig anvendelse af indomethacin.

Andre interaktioner

* Alkohol

En reduceret antitumoraktivitet er observeret hos dyr med tumorer ved indtagelse af ethanol (alkohol) og samtidig medicinering med lave doser cyclophosphamid.

Hos nogle patienter kan alkohol øge cyclophosphamidinduceret opkastning og kvalme.

* Etanercept

Hos patienter med Wegeners granulomatose kan etanercept i tillæg til standardbehandling, herunder cyclophosphamid, være forbundet med en højere forekomst af ikke-kutane solide maligniteter.

* Metronidazol

Akut encefalopati er rapporteret hos patienter, der fik samtidig behandling med cyclophosphamid og metronidazol. Årsagssammenhængen er ukendt.

I dyreforsøg var kombination af cyclophosphamid og metronidazol forbundet med øget cyclophosphamidtoksicitet.

* Tamoxifen

Samtidig brug af kemoterapi og tamoxifen kan øge risikoen for tromboemboliske komplikationer.

Interaktioner, som påvirker farmakokinetikken og/eller virkningen af andre lægemidler

* Bupropion

Cyclophosphamid metaboliseres af CYP2B6 og kan hæmme bupropionmetabolismen.

* Coumarin

Der er rapporteret om både øget og reduceret virkning af warfarin hos patienter, som fik cyclophosphamid og warfarin.

* Ciclosporin

Der er fundet lavere serumkoncentrationer af ciclosporin hos patienter, som fik en kombination af cyclophosphamid og ciclosporin, end hos de patienter, som kun fik ciclosporin. Denne interaktion kan stimulere udvikling af graft-versus-host sygdom (GVHD).

* Depolariserende muskelrelaksantia

Cyclophosphamidbehandling forårsager en markant og persisterende hæmning af kolinesteraseaktivitet. Der kan forekomme længerevarende apnø med samtidige depolariserende muskelrelaksantia (fx succinylcholin, suxamethon) som følge af nedsat niveau af pseudokolinesterase. Anæstesiologen skal adviseres, hvis en patient har fået behandling med cyclophosphamid inden for 10 dage før helbedøvelse.

* Digoxin, β-acetyldigoxin

Det er rapporteret, at cytotoksisk behandling svækker absorptionen af tabletter med digoxin- og β-acetyldigoxin.

* Vacciner

På grund af cyclophosphamids immunsupprimerende virkning kan patienten forventes at udvise et reduceret respons over for vacciner. Injektion med levende vacciner kan medføre vaccineinduceret infektion.

* Verapamil

Det er rapporteret, at cytostatika svækker den intestinale absorption af oralt administreret verapamil.

* Sulfonylurinstofderivater

Blodsukkeret kan falde, hvis cyclophosphamid og sulfonylurinstofderivater bruges samtidig.

Hjælpestoffer:

Samtidig administration med et substrat for alkoholdehydrogenase som fx ethanol kan fremkalde svære bivirkninger hos nyfødte.

Samtidig administration med lægemidler, der indeholder fx propylenglykol eller ethanol, kan føre til ophobning af ethanol og fremkalde bivirkninger, især hos små børn med lav eller umoden metabolisk kapacitet.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Piger, der behandles med cyclophosphamid i præpuberteten, udvikler generelt sekundære kønstræk normalt og har regelmæssig menstruation.

Piger, der behandles med cyclophosphamid i præpuberteten, har efterfølgende gennemført graviditet.

Piger, der behandles med cyclophosphamid og har bevaret ovariefunktionen efter afsluttet behandling, har forhøjet risiko for at udvikle præmatur menopause (ophør af menstruation før 40-årsalderen).

Kontraception til mænd og kvinder

Kvinder må ikke blive gravide under behandlingen og i op til 12 måneder efter seponering af behandlingen.

Mænd må ikke blive far til børn under behandlingen og i op til 6 måneder efter seponering af behandlingen.

Seksuelt aktive mænd og kvinder skal anvende sikker kontraception i disse tidsrum.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af cyclophosphamid til gravide kvinder. Der er rapporteret om flere svære medfødte misdannelser efter brug i det første trimester.

Dyreforsøg har påvist teratogenicitet og anden reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Baseret på humane data, dyreforsøg og cyclophosphamids virkningsmekanisme frarådes brug under graviditet, og især i det første trimester.

Den potentielle gavnlige virkning af behandlingen skal i hvert enkelt tilfælde afvejes i forhold til den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Cyclophosphamid udskilles i human mælk. Neutropeni, trombocytopeni, lavt hæmoglobin og diarré er observeret hos børn, hvis mødre blev behandlet med cyclophosphamid og fortsatte med at amme. Amning skal ophøre under behandling med cyclophosphamid (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Cyclophosphamid påvirker oogenesen og spermatogenesen. Det kan forårsage sterilitet hos begge køn. Hos kvinder kan cyclophosphamid forårsage forbigående eller permanent amenoré, og hos drenge, der blev behandlet med cyclophosphamid under præpuberteten, kan det forårsage oligospermi eller azoospermi. Mænd, der behandles med cyclophosphamid, kan udvikle oligospermi eller azoospermi. Mænd skal inden behandling med cyclophosphamid oplyses om muligheden for nedfrysning og opbevaring af levedygtig sæd, som indsamles før behandling.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Patienterne kan opleve bivirkninger under behandlingen med cyclophosphamid (inklusive kvalme, opkastning, svimmelhed, sløret syn, synsnedsættelse), som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Lægen bør tage stilling til, om patienten må føre motorkøretøj eller betjene maskiner på individuel basis.

**4.8 Bivirkninger**

Hyppigheden af de bivirkninger, som er anført nedenfor, er fremkommet ved kliniske forsøg og efter markedsføring.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret ved følgende konvention: Meget almindelig (>1/10), almindelig (>1/100 til <1/10), ikke almindelig (>1/1.000 til <1/100), sjælden (>1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt.

*Infektioner og parasitære sygdomme*

Almindelig: Infektioner1

Ikke almindelig: Pneumoni2, sepsis1

*Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)*

Sjælden: Akut leukæmi3, myelodysplastisk syndrom, sekundære maligniteter, blærecancer, urinledercancer

Meget sjælden: Tumorlysesyndrom

Ikke kendt: Non-Hodgkins lymfom, sarkom, renalcellekarcinom, nyrebækkencancer, thyroideacancer

*Blod og lymfesystem*

Meget almindelig: Myelosuppression4, leukopeni, neutropeni

Almindelig: Febril neutropeni

Ikke almindelig: Trombocytopeni, anæmi

Meget sjælden: Dissemineret intravaskulær koagulation, hæmolytisk uræmisk syndrom

Ikke kendt: Agranulocytose, lymfopeni, nedsat hæmoglobin

*Immunsystemet*

Meget almindelig: Immunsuppression

Ikke almindelig: Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion, overfølsomhedsreaktion

Meget sjælden: Anafylaktisk chok

*Det endokrine system*

Sjælden: Vasopressinhypersekretion (SIADH)

Ikke kendt: Akut vandforgiftning

*Metabolisme og ernæring*

Ikke almindelig: Anoreksi

Sjælden: Dehydrering

Meget sjælden: Hyponatriæmi

Ikke kendt: Øget blodglucose, nedsat blodglucose

*Psykiske forstyrrelser*

Meget sjælden: Konfusion

*Nervesystemet*

Ikke almindelig: Perifer neuropati, polyneuropati, neuralgi

Sjælden: Krampeanfald, svimmelhed

Meget sjælden: Dysgeusi, hypogeusi, paræstesi

Ikke kendt: Neurotoksicitet5, posteriort reversibelt leukoencefalopatisk syndrom6, encefalopati

*Øjne*

Sjælden: Sløret syn

Meget sjælden: Synsnedsættelse, konjunktivit, øjenødem7

Ikke kendt: Øget tåreflåd

*Øre og labyrint*

Ikke almindelig: Døvhed

Ikke kendt: Tinnitus

*Hjerte*

Ikke almindelig: Hjerteinsufficiens8, kardiomyopati, myokardit, takykardi

Sjælden: Ventrikulær arytmi, supraventrikulær arytmi

Meget sjælden: Ventrikelflimren, angina pectoris, myokardieinfarkt, perikardit, atrieflimren, hjertestop

Ikke kendt: Ventrikulær takykardi, kardiogent chok, perikardiel effusion, venstresidigt ventrikelsvigt, diffust hæmorargisk myokardium, palpitationer, bradykardi, forlænget QT-interval på EKG

*Vaskulære sygdomme*

Ikke almindelig: Rødmen

Sjælden: Blødning

Meget sjælden: Tromboemboli, hypertension, hypotension

Ikke kendt: Lungeemboli, venøs trombose, vasculitis, perifer iskæmi

*Luftveje, thorax og mediastinum8, 9*

Meget sjælden: Choklunge (ARDS), kronisk pulmonal interstitiel fibrose, pulmonalt ødem, bronkospasme, dyspnø, hypoksi, hoste

Ikke kendt: Veneokklusiv lungesygdom, alveolær allergi, pneumonit, tilstoppet næse, smerte i svælget, rhinit, nysen, bronchiolitis obliterans, pleuraleffusion

*Mave-tarm-kanalen*

Almindelig: Mukosal inflammation

Meget sjælden: Hæmoragisk enterokolit, akut pankreatit, ascites, stomatit, diarré, opkastning, forstoppelse, kvalme

Ikke kendt: Mave-tarm-blødning, cecit, kolit, enterit, abdominalsmerte, inflammation i parotiskirtler

*Lever og galdeveje*

Almindelig: Leverfunktionsforstyrrelser

Sjælden: Hepatit

Meget sjælden: Veneokklusiv leversygdom, hepatomegali, ikterus, aktivering af viral hepatitis

Ikke kendt: Kolestatisk hepatitis, levertoksicitet10, cytolytisk hepatitis

*Hud og subkutane væv*

Meget almindelig: Alopeci11

Sjælden: Udslæt, dermatit, misfarvning af negle, misfarvning af hud12

Meget sjælden: Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, radiation recall-dermatitis, pruritus (inkl. Inflammatorisk kløe), toksisk dermatitis

Ikke kendt: *Erythema multiforme,* palmo-plantar erytrodysæstesisyndrom (hånd- og fodsyndrom), urticaria, erythem, ansigtshævelse, hyperhidrose

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Meget sjælden: Rabdomyolyse, kramper

Ikke kendt: Skleroderma, muskelspasmer, myalgi, artralgi

*Nyrer og urinveje*

Meget almindelig: Cystit, mikrohæmaturi

Almindelig: Hæmoragisk cystit, makrohæmaturi

Meget sjælden: Suburetral blødning, ødem på blærevæggen, blærefibrose med sklerose, nyresvigt, øget kreatinin i blodet, tubulointerstitiel nefropati, ulcerøs cystitis

Ikke kendt: Forstyrrelser i nyretubuli, toksisk nefropati, hæmoragisk uretrit, blærekontraktioner, nefrogen diabetes insipidus, atypiske epitelceller i blæren, øget urea i blodet

*Graviditet, puerperium og den perinatale periode*

Ikke kendt: Præmatur fødsel

*Det reproduktive system og mammae*

Almindelig: Nedsat spermatogenese

Ikke almindelig: Ovulationsforstyrrelser (sjældent irreversible)

Sjælden: Amenoré13, azoospermi/aspermi13, oligospermi13

Ikke kendt: Infertilitet, ovariesvigt, oligomenoré, testikelatrofi

*Medfødte, familiære og genetiske sygdomme*

Ikke kendt: Fosterdød, fosterskade, forsinket fosterudvikling, fostertoksicitet, karcinogen virkning på afkom

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Meget almindelig: Feber

Almindelig: Kuldegysninger, asteni, utilpashed

Sjælden: Brystsmerter

Meget sjælden: Hovedpine, smerter, multiorgansvigt, reaktioner på injektions-/infusionsstedet (trombose, nekrose, flebit, inflammation, smerter, hævelse, erytem)

Ikke kendt: Ødem, influenzalignende sygdom

*Undersøgelser*

Ikke almindelig: Øget LD, øget C-reaktivt protein, EKG-ændringer, nedsat uddrivningsfraktion af venstre ventrikel (LVEF), lavere niveauer af kvindelige kønshormoner

Meget sjælden: Vægtforøgelse

Ikke kendt: Lavere niveauer af østrogen i blodet, forhøjet niveau af gonadotropin i blodet

1 Øget risiko for og sværhedsgrad af pneumonier (inkl. dødelige udfald), andre bakterielle, fungale, virale, protozoale og parasitære infektioner; reaktivering af latente infektioner, inkl. viral hepatitis, tuberkulose, J-virus med progredierende multifokal leukoencefalopati (inkl. dødelige udfald), pneumocystis jiroveci, herpes zoster, strongyloides stercoralis, sepsis og septisk chok (inkl. dødelige udfald)

2 inkl. dødelige udfald.

3 inkl. akut myeloid leukæmi, akut promyelocytleukæmi.

4 manifesteret som knoglemarvssvigt, pancytopeni, neutropeni, agranulocytose, granulocytopeni, trombocytopeni (kompliceret ved blødning), leukopeni, anæmi.

5 manifesteret som myelopati, perifer neuropati, polyneuropati, neuralgi, dysæstesi, hypoæstesi, paræstesi, tremor, dysgeusi, hypogeusi, parosmi

6 manifesteret som hovedpine, ændret mentalfunktion, krampeanfald og unormalt syn fra sløret syn til synstab.

7 observeret i forbindelse med en allergisk reaktion.

8 inkl. dødelige udfald.

9 skønt forekomsten af cyclophosphamidassocieret lungetoksicitet er lav, er prognosen for berørte patienter dårlig.

10 leversvigt, leverencefalopati, ascites, hepatomegali, ikterus, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjede leverenzymer (ASAT, ALAT, ALP, gamma-GT).

11 kan medføre alopecia.

12 på håndflader og hæle.

13 persistrerende

*Pædiatrisk population*

Cyclophosphamids sikkerhedsprofil hos pædiatriske patienter svarer til den, der gælder for den voksne population.

Bemærkning:

Visse komplikationer som tromboemboli, dissemineret intravaskulær koagulation og hæmolytisk uræmisk syndrom kan forekomme som følge af underliggende lidelser, men hyppigheden af disse komplikationer kan stige på grund af kemoterapi med Cyclophosphamide "Accord".

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

* Alvorlige konsekvenser af overdosering inkluderer manifestationer af dosisafhængige toksiciteter som myelosuppression, urotoksicitet, kardiotoksicitet (inklusive hjertesvigt), veneokklusiv leversygdom og stomatit. Se pkt. 4.4.
* Patienter, der har fået en overdosis, skal følges nøje for udvikling af toksiciteter, særligt hæmatotoksicitet.
* Der er ingen specifik antidot mod en overdosering med cyclophosphamid.
* Cyclophosphamid og dets metabolitter kan dialyseres. Hurtig hæmodialyse er derfor indiceret, når enhver suicidal eller utilsigtet overdosering eller forgiftning behandles.
* Overdosering bør behandles med understøttende foranstaltninger, inklusive passende avanceret behandling for enhver samtidig infektion, myelosuppression eller anden toksicitet, såfremt de forekommer.
* Cystitprofylakse med mesna kan bidrage til at forebygge eller begrænse urotoksiske virkninger i tilfælde af overdosering med cyclophosphamid.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, antineoplastiske midler, alkyleringsmidler, kvælstofsennepsgas-analoger, ATC-kode: L01AA01.

Det er påvist, at cyclophosphamid har en cytostatisk virkning på mange tumortyper.

Cyclophosphamid engagerer sig sandsynligvis til S- eller G2-fasen i cellecyklussen.

Det er endnu ikke påvist, om den cytostatiske virkning er helt afhængig af alkyleringen af DNA, eller om andre mekanismer, fx hæmning af chromatintransformationsprocesser eller hæmning af DNA-polymeraser spiller en rolle. Metabolitten akrolein har ingen antineoplastisk aktivitet, men er ansvarlig for den urotoksiske bivirkning.

Cyclophosphamids immunsupprimerende virkning er baseret på, at cyclophosphamid har en hæmmende virkning på B-celler, CD4 + T-celler og i mindre omfang på CD8 +T-celler. Desuden antages det, at cyclophosphamid har en hæmmende virkning på den suppressor, som regulerer IgG2-klassen af antistoffer. Krydsresistens, især med strukturelt relaterede cytotoksiske stoffer, fx ifosfamid, samt andre alkylerende stoffer, kan ikke udelukkes.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Cyclophosphamid administreres som et inaktivt prodrug, der aktiveres i leveren

Absorption

Cyclophosphamid absorberes hurtigt og næsten fuldstændigt fra parenterale steder.

Fordeling

Mindre end 20 % cyclophosphamid bindes til plasmaproteiner. Cyclophosphamidmetabolitternes proteinbinding er højere, men under 70 %. Det vides ikke, i hvilket omfang de aktive metabolitter er proteinbundet.

Cyclophosphamid udskilles i cerebrospinalvæske og brystmælk. Cyclophosphamid og metabolitter kan passere placentabarrieren.

Biotransformation

Cyclophosphamid aktiveres i leveren til de aktive metabolitter 4-hydroxy-cyclophosphamid og aldophosphamid (tautomer form af 4-hydroxy-cyclophosphamid) via cyclophosphamids fase I-biotransformation P450 (CYP)-enzymer. Forskellige CYP-isozymer bidrager til cyclophosphamids bioaktivering, inklusive CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 og 3A4, hvor 2B6 udviser den største 4-hydroxylase-aktivitet. Detoksificering sker hovedsageligt gennem glutathion-S-transferaser (GSTA1, GSTP1) og alkoholdehydrogenase (ALDH1, ALDH3). To til fire timer efter administration af cyclophosphamid er plasmakoncentrationen af de aktive metabolitter maksimal, hvorefter der sker et hurtigt fald i plasmakoncentrationen.

Elimination

Cyclophosphamids plasmahalveringstid er ca. 4 til 8 timer hos voksne og børn. De aktive metabolitters plasmahalveringstid er ikke kendt.

Efter i.v.-administration af højdosis i forbindelse med allogen knoglemarvstransplantation følger plasmakoncentrationen af ren cyclophosphamid en lineær kinetisk førsteordens­proces. I forhold til traditionel cyclophosphamidbehandling er der en stigning i inaktive metabolitter, hvilket indikerer mætning af aktiverende enzymsystemer, men ikke de biotransformationsstadier, som fører til inaktive metabolitter. Under behandling med cyclophosphamid i høj dosis over flere dage er der et fald i AUC for modersubstansen, sandsynligvis på grund af autoinduktion af mikrosomal biotransformationsaktivitet.

Cyclophosphamid og dets metabolitter udskilles primært af nyrerne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet

Cyclophosphamids akutte toksicitet er relativt lav. Dette er dokumenteret i forsøg med mus, marsvin, kaniner og hunde.

Kronisk toksicitet

Kronisk administration af toksiske doser førte til leverlæsioner manifesteret som fedtdegeneration efterfulgt af nekrose. Tarmslimhinden var ikke berørt. Tærsklen for levertoksiske virkninger var 100 mg/kg hos kaniner og 10 mg/kg hos hunde.

Mutagenicitet og karcinogenicitet

Cyclophosphamids mutagene virkninger er påvist i forskellige *in vitro*- og *in vivo*-undersøgelser. Der er også observeret kromosomændringer hos mennesker efter administration af cyclophosphamid. Cyclophosphamids karcinogene virkninger er dokumenteret i dyreforsøg med rotter og mus.

Teratogenicitet

Cyclophosphamids teratogene virkninger er dokumenteret hos forskellige dyr (mus, rotter, kaniner, rhesusaber og hunde). Cyclophosphamid kan forårsage misdannelser i knogle, væv samt andre misdannelser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Propylenglycol (E1520)

Macrogol

Monothioglycerol

Ethanol, vandfri

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas:

18 måneder

Efter åbning:

Efter anbrud opbevares delvist anvendt hætteglas til flergangsbrug i den originale pakning ved 2-8 °C i op til 28 dage. Ikke anvendt lægemiddel kasseres efter 28 dage.

Efter fortynding:

Kemisk og fysisk stabilitet af fortyndet opløsning er dokumenteret i 7 dage ved 2-8 °C (beskyttet mod lys) og 24 timer ved 20-25 °C (normal rumbelysning) med de diluenter, som er nævnt i pkt. 4.2.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal det fortyndede lægemiddel bruges med det samme. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar og må ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, medmindre fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2-8 ºC).

For opbevaringsforhold for lægemidlet efter anbrud eller fortynding, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

2 ml klart, rørformet, farveløst type 1 hætteglas (glas) med klorbutylgummiprop og almindelig blå flip off-forsegling. Indeholder 1 ml koncentrat.

5 ml klart, rørformet, farveløst type 1 hætteglas (glas) med klorbutylgummiprop og almindelig gul flip off-forsegling. Indeholder 2,5 ml koncentrat.

5 ml klart, rørformet, farveløst type 1 hætteglas (glas) med klorbutylgummiprop og almindelig blå flip off-forsegling. Indeholder 5 ml koncentrat.

10 ml klart, rørformet, farveløst type 1 hætteglas (glas) med klorbutylgummiprop og almindelig blå flip off-forsegling. Indeholder 10 ml koncentrat.

Pakning med 1 hætteglas

Pakning med 5 hætteglas

Pakning med 6 hætteglas

Pakning med 10 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

*Håndtering*

Cyclophosphamid er et cytostatikum. Derfor skal klargøring og håndtering af Cyclophosphamide "Accord" altid ske i overensstemmelse med sikkerhedsreglerne for håndtering af cytostatika. Kvinder, der er gravide eller ammer, må ikke håndtere lægemidlet.

Cyclophosphamide "Accord" er en steril, klar, farveløs, fortyndingsklar opløsning med en koncentration af 200 mg/ml cyclophosphamid.

Cyclophosphamidinjektion

|  |  |
| --- | --- |
| **Styrke** | **Hætteglas** |
| 200 mg/1 ml | 2 ml hætteglas |
| 500 mg/2,5 ml | 5 ml hætteglas |
| 1.000 mg/5 ml | 5 ml hætteglas |
| 2.000 mg/10 ml | 10 ml hætteglas |

*Fortyndingsanvisninger*

1. Brug aseptisk teknik under fortynding af Cyclophosphamide "Accord" til intravenøs administration.
2. Den relevante mængde Cyclophosphamide "Accord"-opløsning skal fortyndes til en minimumskoncentration på 2 mg pr. ml (til intravenøs infusion) eller 20 mg pr. ml (til direkte intravenøs injektion) med de diluenter, som er anført i pkt. 4.2.
3. Parenterale lægemidler skal efterses visuelt for partikler og misfarvning før administration. Lægemidlet må ikke administreres, hvis der observeres partikler.
4. Tomme hætteglas eller materialer (sprøjter, kanyler osv.), der har været anvendt til fortynding og administration, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69146

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. maj 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-