

10. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cyclophosphamide "Vivanta", pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

32653

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cyclophosphamide "Vivanta"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et hætteglas indeholder cyclophosphamidmonohydrat svarende 500 mg cyclophosphamid.

Et hætteglas indeholder cyclophosphamidmonohydrat svarende 1000 mg cyclophosphamid.

Styrke efter rekonstitution: 20 mg cyclophosphamid (vandfri)/ml opløsning (for rekonstitutionsvolumener, se pkt. 6.6.)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvid til off-white, frysetørret kage eller pulver.

Den rekonstituerede opløsnings pH-værdi er på mellem 3,0 og 6,0.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Cyclophosphamid kan anvendes som monoterapi eller i kombination med andre cytostatika afhængigt af indikationen. Cyclophosphamide "Vivanta" er indiceret til behandling af:

* + - Kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)
    - Akut lymfatisk leukæmi (ALL)
    - Som forberedelse til knoglemarvstransplantation i forbindelse med behandling af akut lymfoblastær leukæmi, kronisk myeloid leukæmi og akut myeloid leukæmi i kombination med helkropsbestråling eller busulfan.
    - Hodgkins lymfom, non-Hodgkins lymfom og myelomatose.
    - Metastatisk ovarie- og brystkarcinom
    - Adjuverende behandling af brystkarcinom
    - Ewings sarkom
    - Småcellet lungekræft
    - Fremskredent eller metastatisk neuroblastom
    - Livstruende autoimmunsygdomme: svære progressive former af lupusnefritis og Wegeners granulomatose.

**4.2 Dosering og administration**

Cyclophosphamide "Vivanta" må kun anvendes af læger med erfaring i brugen af kemoterapi mod cancer. Cyclophosphamide "Vivanta" må kun administreres på behandlingssteder, der har faciliteter til regelmæssig monitorering af kliniske, biokemiske og hæmatologiske parametre før, under og efter administration og under supervision af onkologiske specialister.

**Dosering**

Doseringen er individuel. Doser og behandlingsvarighed og/eller behandlingsintervaller afhænger af den terapeutiske indikation, planen for en kombinationsbehandling, patientens almene helbredstilstand og organfunktion samt resultaterne af laboratoriemæssig monitorering (især monitorering af blodceller).

Ved kombinationsbehandling med andre cytostatika med tilsvarende toksicitet kan det være nødvendigt at nedsætte dosis eller forlænge intervallet mellem behandlingerne.

Brug af hæmopoiesestimulerende stoffer (kolonistimulerende faktorer og erytropoiesestimulerende stoffer) kan overvejes for at nedsætte risikoen for myelosuppressive komplikationer og/eller for at fremme indgift af den tilsigtede dosis.

Før, under og umiddelbart efter administration skal en tilstrækkelig mængde væske indtages eller infunderes for at forøge diuresen og dermed nedsætte risikoen for urinvejstoksicitet. Cyclophosphamid bør derfor administreres om morgenen. Se afsnit 4.4.

**Det er lægens ansvar at beslutte, om der skal anvendes cyclophosphamid, i henhold til gældende retningslinjer for behandlingen.**

Nedenstående doser kan betragtes som generelle retningslinjer:

Hæmatologiske og solide tumorer

1. Til daglig behandling:

3–6 mg/kg kropsvægt (= 120–240 mg/m2 kropsoverfladeareal), med intravenøs injektion

1. Til intermitterende behandling:

10–15 mg/kg kropsvægt (= 400–600 mg/m2 kropsoverfladeareal), med intravenøs injektion, med et interval på 2 til 5 dage mellem behandlingerne.

1. Til intermitterende højdosisbehandling:

20–40 mg/kg kropsvægt (= 800–1600 mg/m2 kropsoverfladeareal), med intravenøs injektion, med et interval på 21 til 28 dage mellem behandlingerne.

Som forberedelse til en knoglemarvstransplantation

2 dage med 60 mg/kg eller 4 dage med 50 mg/kg kropsvægt, med intravenøs injektion.

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

Autoimmunsygdomme

500–1000 mg/m2 kropsoverfladeareal pr. måned.

Patienter med nedsat leverfunktion

Svært nedsat leverfunktion kan være forbundet med nedsat aktivering af cyclophosphamid. Dette kan ændre virkningen af cyclophosphamidbehandlingen og skal tages i betragtning ved valg af dosis og tolkning af responset på den valgte dosis (se pkt. 4.4).

Dosis skal reduceres 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. Dette kan resultere i øget toksicitet og bør tages i betragtning ved valg af dosis til disse patienter. (Se pkt. 4.4). En dosisreduktion på 50 % anbefales ved en glomerulær filtrationshastighed på under 10 ml/minut.

Cyclophosphamid og dets metabolitter kan dialyseres, selvom der kan være forskellig clearance, afhængigt af den dialysemetode der anvendes. Hos dialysekrævende patienter bør der vælges et ensartet interval mellem administration af cyclophosphamid og dialysen. Se pkt. 4.4.

Ældre patienter

Hos ældre patienter skal overvågningen for toksicitet og behovet for dosisjustering afspejle den øgede hyppighed af nedsat lever-, nyre-, hjerte- eller anden organfunktion og 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 ses hos voksne.

Dosisændring på grund af myelosuppression

Der bør jævnligt udføres en leukocyt- og trombocyttælling under behandling med cyclophosphamid. Det anbefales at justere dosis, hvis det er nødvendigt, hvis der er tegn på myelosuppression.

Se nedenstående tabel. Urinsediment bør også jævnligt kontrolleres for tilstedeværelse af erytrocytter.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Leukocyttal/μl** | **Trombocyttal/μl** | **Dosis** |
| over 4.000 | over 100.000 | 100 % af den planlagte dosis |
| 2.500–4.000 | 50.000–100.000 | 50 % af den planlagte dosis |
| under 2.500 | under 50.000 | Undlad, indtil værdierne er normaliseret, eller beslut individuelt |

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

**Administration**

Cyclophosphamid er inaktivt indtil enzymatisk aktivering i leveren. Som med alle cytostatika anbefales det dog, at rekonstitution foretages af trænet personale og i et dertil indrettet område.

Sikkerhedsforanstaltninger før håndtering eller administration af lægemidlet

Personale, der forbereder behandlingen, skal anvende handsker*.* Der skal udvises forsigtighed for at undgå stænk af produktet i øjnene. Lægemidlet må ikke håndteres af kvinder, der er gravide eller ammer.

*Intravenøs anvendelse*

Valget af solvens til rekonstitution af Cyclophosphamide "Vivanta" afhænger af den administrationsvej, der skal anvendes.

*Infusion*

Intravenøs administration bør fortrinsvis udføres som infusion.

Hvis opløsningen skal anvendes til intravenøs infusion, rekonstitueres Cyclophosphamide "Vivanta" ved at tilsætte vand til injektionsvæsker eller 0,9 % steril natriumchloridopløsning.

Rekonstitueret Cyclophosphamide "Vivanta" bør fortyndes yderligere med 5 % dextrose eller 5 % dextrose og 0,9 % natriumchloridopløsning før infusion.

*Direkte injektion*

Hvis opløsningen skal anvendes til direkte injektion, rekonstitueres Cyclophosphamide "Vivanta" ved at tilsætte 0,9 % steril natriumchloridopløsning.

Bemærk, at kun Cyclophosphamide "Vivanta" rekonstitueret i 0,9 % steril natriumchloridopløsning er egnet til bolusinjektion.

**Cyclophosphamide "Vivanta" rekonstitueret i vand er hypotonisk og bør ikke injiceres direkte.**

For detaljerede instruktioner om rekonstitution, se pkt. 6.6.

For at reducere sandsynligheden for de bivirkninger, der ser ud til at være afhængige af administrationshastigheden (f.eks. ansigtsødem, hovedpine, næseforstoppelse, brændende fornemmelse i hovedbunden), skal cyclophosphamid injiceres eller infunderes meget langsomt. Varigheden af infusionen (fra 30 minutter til 2 timer) skal også tilpasses volumen samt opblandingsvæsken.

Stoffet skal være fuldstændig opløst før intravenøs anvendelse.

Lægemiddelprodukter til intravenøs brug skal kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning før administration, når opløsningen og beholderen tillader det.

**4.3 Kontraindikationer**

Cyclophosphamide "Vivanta" er kontraindiceret hos patienter med:

* + - overfølsomhed over for cyclophosphamid, dets metabolitter eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
    - akutte infektioner
    - knoglemarvsaplasi eller knoglemarvsdepression før behandling
    - urinvejsinfektion
    - akut uretelial toksicitet efter cytotoksisk kemoterapi eller stråleterapi
    - obstruktion af urinvejene
    - amning (se pkt. 4.6)

Cyclophosphamid bør ikke anvendes til behandling af ikke-malign sygdom, med undtagelse af immunsuppression i livstruende situationer.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**ADVARSLER**

Anafylaktiske reaktioner, krydssensitivitet med andre alkylerende stoffer

Der er rapporter om anafylaktiske reaktioner, herunder reaktioner med fatal udgang, i forbindelse med cyclophosphamid. Der er rapporteret om mulig krydssensitivitet med andre alkylerende stoffer.

Myelosuppression, immunsuppression, infektioner

Behandling med cyclophosphamid kan forårsage myelosuppression (anæmi, leukopeni, neutropeni og trombocytopeni) og signifikant suppression af immunrespons, hvilket kan medføre alvorlige, og af og til dødelige, infektioner, sepsis og septisk shock. Infektioner, som er rapporteret med cyclophosphamid, inkluderer pneumoni såvel som andre bakterie-, svampe-, virus-, protozo- og parasitære infektioner.

Latente infektioner kan blive reaktiveret. Der har været rapporteret om reaktivering af forskellige bakterie-, svampe-, virus-, protozo- og parasitære infektioner.

Infektioner, der opstår under behandling med cyclophosphamid, inklusive neutropen feber, skal behandles på passende vis. I nogle tilfælde af neutropeni kan antimikrobiel profylakse være indiceret (dette skal vurderes af den behandlende læge). I tilfælde af neutropen feber skal der behandles med antibiotika og/eller antimykotika. Hos patienter med svært nedsat knoglemarvsfunktion og svær immunsuppression skal cyclophosphamid anvendes med forsigtighed (hvis overhovedet).

Tæt hæmatologisk monitorering er nødvendig for alle patienter under behandlingen. Hæmatologiske parametre skal kontrolleres før hver administration og jævnligt under behandlingen. Hyppigere monitorering kan være nødvendig, hvis leukocyttallet falder til under 3000 celler/mikroliter (celler/mm³). Dosisjustering anbefales ved myelosuppression (se pkt. 4.2).

Medmindre det er absolut nødvendigt, må cyclophosphamid ikke administreres til patienter med et leukocyttal på under 2500 celler/mikroliter (celler/mm3 og/eller et trombocyttal på under 50.000 celler/mikroliter (celler/mm3).

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

Det tidspunkt, hvor der findes det laveste antal leukocytter og trombocytter, er sædvanligvis i uge 1 og 2 af behandlingen. Knoglemarven gendannes relativt hurtigt, og antallet af perifere blodceller normaliseres sædvanligvis efter ca. 20 dage.

Hos patienter, der har eller udvikler en alvorlig infektion kan behandling med cyclophosphamid være kontraindiceret, behandlingen skal muligvis afbrydes, eller dosis skal reduceres.

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

Nyre- og urinvejstoksicitet

Hæmoragisk cystitis, pyelitis, ureteritis 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 om tilfælde af urotoksicitet med fatal udgang.

Urotoksicitet kan forekomme både ved kort- og langtidsbehandling med cyclophosphamid. Der er rapporteret om hæmoragisk cystitis efter enkelte doser af cyclophosphamid. Cystektomi kan være nødvendig pga. fibrose, blødning eller sekundær malignitet. Tidligere eller samtidig strålebehandling eller behandling med busulfan kan øge risikoen for cyclophosphamid-induceret hæmoragisk cystitis. Indledningsvist er cystitis generelt bakteriefri. Sekundært kan bakteriekolonier forekomme.

Før behandlingsstart er det nødvendigt at udelukke eller afhjælpe enhver obstruktion i urinvejene. Se pkt. 4.3. Urinsediment skal undersøges regelmæssigt for tilstedeværelse af erytrocytter og andre tegn på uro-/nyretoksicitet. 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 patienterne tømmer blæren regelmæssigt. Sædvanligvis ophører hæmaturi få dage efter afsluttet behandling med cyclophosphamid, men det kan være vedvarende. I tilfælde af alvorlig hæmoragisk cystitis er det normalt nødvendigt at afbryde behandlingen med cyclophosphamid.

Cyclophosphamid er også blevet forbundet med nefrotoksicitet, inklusive nekrose i nyretubuli.

Hyponatriæmi forbundet med øget totalt væskevolumen, akut vandforgiftning og et syndrom, der ligner SIADH (syndrome of inappropiate secretion of antidiuretic hormone), er rapporteret i forbindelse med administration af cyclophosphamid. Der er rapporteret om fatal udgang.

Kardiotoksicitet, anvendelse hos patienter med kardiologiske sygdomme

Myokarditis og myoperikarditis som kan være ledsaget af signifikant perikardieeffusion og hjertetamponade er rapporteret ved behandling med cyclophosphamid. Dette kan medføre svær og til tider fatal kongestiv hjerteinsufficiens. Histopatologiske undersøgelser har først og fremmest vist hæmoragisk myokarditis. Hæmoperikardium er forekommet sekundært til hæmoragisk myokarditis og myokardienekrose. Der er rapporteret om akut kardiel toksicitet ved en enkelt dosis på helt ned til 20 mg/kg cyclophosphamid.

Hos patienter med eller uden tegn på kardiotoksicitet, som har været eksponeret for behandlingsregimer med cyclophosphamid, er der rapporteret om supraventrikulære arytmier (inklusive atrieflimmer og -flagren) samt ventrikulære arytmier (inklusive svær QT-forlængelse forbundet med ventrikulær takyarytmi).

Risikoen for kardiotoksicitet i forbindelse med cyclophosphamid kan være forøget efter høje doser af cyclophosphamid hos patienter, der har en fremskreden alder, eller hos patienter, som tidligere har fået strålebehandling i hjerteregionen, og/eller som tidligere har været behandlet eller samtidig behandles med andre kardiotoksiske lægemidler. Se pkt. 4.5.

Der tilrådes særlig forsigtighed hos patienter, der har risikofaktorer for kardiotoksicitet, og hos patienter med allerede eksisterende hjertesygdom.

Lungetoksicitet

Pneumonitis og pulmonal fibrose er rapporteret under og efter behandling med cyclophosphamid. Veno-okklusiv lungesygdom og andre former for lungetoksicitet er også rapporteret. Lungetoksicitet førende til respirationssvigt er rapporteret. Skønt incidensen af cyclophosphamid-associeret lungetoksicitet er relativt lav, er prognosen for berørte patienter dårlig. Sen forekomst af pneumonitis (mere end 6 måneder efter behandlingsstart med cyclophosphamid) ser ud til at være forbundet med særligt høj mortalitet. Pneumonitis kan forekomme flere år efter behandling med cyclophosphamid. Akut lungetoksicitet er rapporteret efter en enkelt dosis cyclophosphamid.

Sekundære maligniteter

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

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

I visse tilfælde har sekundær malignitet udviklet sig flere år efter afsluttet behandling med cyclophosphamid. Malignitet er også rapporteret efter eksponering i livmoderen. Risikoen for blærecancer kan være markant reduceret ved profylaktiske foranstaltninger mod hæmoragisk cystitis.

Veno-okklusiv leversygdom (VOLD)

Veno-okklusiv leversygdom er rapporteret hos patienter i behandling med cyclophosphamid. Cytoreduktiv behandling, som forberedelse til knoglemarvstransplantation, indeholdende cyclophosphamid kombineret med strålebehandling af hele kroppen, busulfan eller andre stoffer, er blevet identificeret som den vigtigste risikofaktor for udvikling af veno-okklusiv sygdom (se pkt. 4.5). Efter cytoreduktiv behandling udvikler det kliniske syndrom sig typisk 1 til 2 uger efter transplantation og er karakteriseret ved pludselig vægtøgning, smertefuld hepatomegali, ascites og hyperbilirubinæmi/icterus. Der er imidlertid også rapporteret om gradvis udvikling af VOLD hos patienter, som får langvarig, immunsuppressiv behandling med lave doser af cyclophosphamid.

Hepatorenalt syndrom og multiorgansvigt kan udvikles som en komplikation til VOLD. Der er rapporteret om fatal udgang af cyclophosphamid-associeret VOLD. Prædisponerende risikofaktorer for udvikling af VOLD hos patienter, som er i cytoreduktiv højdosisbehandling, er allerede eksisterende forstyrrelser i leverfunktionen, tidligere strålebehandling af abdomen og lav performancestatus.

Der har været rapporter om, at incidensen af VOLD falder, hvis der er et interval på mindst 24 timer mellem den sidste administration af busulfan og den første administration af cyclophosphamid (se pkt. 4.2 og 4.5).

Gentoksicitet

Cyclophosphamid er genotoksisk og mutagent, både i somatiske og i mandlige og kvindelige kønsceller. Derfor må kvinder ikke blive gravide, og mænd må ikke gøre en kvinde gravid under behandling med cyclophosphamid.

Kvinder må ikke blive gravide under behandlingen og i 12 måneder efter afslutning af behandlingen.

Mænd må ikke gøre en kvinde gravid under behandlingen og i 6 måneder efter afslutning af behandlingen.

Dyreforsøg har vist, at eksponering af oocytter under den follikulære udvikling kan medføre nedsat implantationsrate og ændringer af levedygtige drægtigheder samt en øget risiko for misdannelser. Denne effekt skal vurderes i tilfælde af tilsigtet befrugtning eller graviditet efter afsluttet behandling med cyclophosphamid. Den præcise varighed af follikulær udvikling hos mennesker er ukendt, men kan være længere end 12 måneder. Seksuelt aktive kvinder og mænd skal anvende effektive svangerskabsforebyggende metoder i disse perioder (se pkt. 4.6.).

Fertilitet

Cyclophosphamid interfererer med oogenesen og spermatogenesen. Det kan forårsage sterilitet hos begge køn. Patienter, som er i behandling med cyclophosphamid, bør informeres om opbevaring af æg og sædceller før behandling (se pkt. 4.6).

Påvirkning af sårheling

Cyclophosphamid kan påvirke normal sårheling.

**ADVARSLER**

Alopeci

Alopeci er rapporteret og forekommer oftere ved højere 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 og struktur.

Kvalme og opkastning

Administration af cyclophosphamid kan give kvalme og opkastning. Gældende retningslinjer for brug af antiemetika til forebyggelse og lindring af kvalme og opkastning skal følges.

Indtagelse af alkohol kan øge cyclophosphamid-induceret kvalme og opkastning.

Stomatitis

Administration af cyclophosphamid kan forårsage stomatitis (oral mucositis). Gældende retningslinjer for forebyggelse og lindring af stomatitis skal følges.

Paravenøs administration

Den cytostatiske virkning af cyclophosphamid indtræder efter, at det er aktiveret, hvilket overvejende sker i leveren. Risikoen for beskadigelse af vævet som følge af utilsigtet paravenøs administration er derfor lav.

I tilfælde af utilsigtet paravenøs administration af cyclophosphamid skal infusionen straks stoppes, hvorefter paravasatet suges op med den isatte kanyle, og andre foranstaltninger iværksættes efter behov. Området skylles efterfølgende med fysiologisk saltvand, og armen eller benet immobiliseres.

Anvendelse 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 resultere i øget toksicitet og bør tages i betragtning ved valg af dosis til disse patienter. Se pkt. 4.2.

Anvendelse til patienter med nedsat leverfunktion

Svært nedsat leverfunktion kan være forbundet med nedsat effekt af cyclophosphamid. Dette kan ændre virkningen af cyclophosphamidbehandlingen negativt og skal tages i betragtning ved valg af dosis og tolkning af respons på den valgte dosis. Se pkt. 4.2. På grund af cyclophosphamids porfyrogene virkning skal patienter med akut porfyri behandles med forsigtighed.

Anvendelse til adrenalektomerede patienter

Patienter med nedsat binyrefunktion kan have behov for øget dosis af kortikoidsubstitution, når de udsættes for toksisk stress på grund af cytostatika, inklusive cyclophosphamid.

Anvendelse til patienter med diabetes mellitus

Der tilrådes også forsigtighed hos patienter med diabetes mellitus, da cyclophosphamid kan interagere med insulin og andre hypoglykæmiske midler (se også pkt. 4.5).

Anvendelse hos patienter, som for nylig har gennemgået kirurgi

Generelt bør der ikke gives cytostatika (heriblandt cyclophosphamid) til patienter, som har gennemgået et kirurgisk indgreb for mindre end 10 dage siden.

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

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

Omhyggelig individuel opfølgning af forventet fordel og risiko er nødvendig ved planlagt samtidig administration eller sekventiel administration af andre stoffer eller behandlinger i forbindelse med cyclophosphamid, som kan øge sandsynligheden for eller sværhedsgraden af den toksiske virkning (i form af farmakodynamisk eller farmakokinetisk interaktion).

Patienter, der får sådanne kombinationer, skal følges tæt for tegn på toksicitet for dermed at muliggøre intervention i tide. 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 og dets metabolitters farmakokinetik negativt

* Nedsat aktivering af cyclophosphamid kan ændre virkningen af cyclophosphamid­behandlingen. Stoffer, der reducerer aktiveringen af cyclophosphamid, er:
  + Aprepitant
  + Bupropion
  + Busulfan: Der har været rapporteret om nedsat elimination af cyclophosphamid og forlænget halveringstid hos patienter, som fik højdosisbehandling med cyclophosphamid mindre end 24 timer efter højdosisbehandling med busulfan. Der har været rapporteret om øget incidens af veno-okklusiv leversygdom og mucositis ved samtidig administration (se pkt. 4.2 og 4.4).
  + Ciprofloxacin: Der har været rapporter om, at administration af ciprofloxacin før behandling med cyclophosphamid (til forbehandling før knoglemarvstransplantation), kan resultere i tilbagefald af den underliggende sygdom.
  + Chloramphenicol
  + Azol-antimykotika (fluconazol, itraconazol): Det er kendt, at azol-antimykotika hæmmer cytochrom P450-enzymer. Der har været rapporter om øgede mængder af toksiske nedbrydningsprodukter fra cyclophosphamid anvendt i kombination med itraconazol.
  + CYP2B6- og CYP3A4-hæmmere (nevirapin, ritonavir): Samtidig administration kan reducere virkningen af cyclophosphamid
  + Prasugrel
  + Sulfonamider, f.eks. sulfadiazin, sulfamethoxazoel og sulfapyridin
  + Thiotepa: Der har været rapporteret om en stærk hæmning af cyclophosphamidbioaktivering ved kemoterapibehandlinger med thiotepa i høje doser, når thiotepa blev administreret en time før cyclophosphamid.
  + Ondansetron: Der er rapporteret om farmakokinetisk interaktion mellem ondansetron og højdosiscyclophosphamid, som medførte nedsat AUC af cyclophosphamid.
  + Grapefrugt (frugt eller juice), rifampicin, perikon: Samtidig administration med CYP3A4-hæmmere eller -inducere kan reducere virkningen eller øge toksiciteten af cyclophosphamid.
* En øgning i koncentrationen af cytotoksiske metabolitter kan forekomme med:
  + Allopurinol: Der er rapporteret om en øgning af knoglemarvssuppressionen.
  + Azathioprin: øget risiko for hepatotoksicitet (levernekrose)
  + Chloralhydrat
  + Cimetidin
  + Disulfiram
  + Glyceraldehyd
  + Inducere af humane hepatiske og ekstrahepatiske mikrosomale enzymer (f.eks. cytochrom P450-enzymer): Potentialet for mulig øget aktivitet skal tages i betragtning ved tidligere eller planlagt samtidig behandling med lægemidler, som er kendt for at inducere aktivitet af hepatiske og ekstrahepatiske mikrosomale enzymer, f.eks. rifampicin, phenobarbital, carbamazepin, phenytoin, perikon, benzodiazepiner og kortikosteroider.
  + Proteasehæmmere: Samtidig brug af proteasehæmmere kan øge koncentrationen af cytotoksiske metabolitter. Anvendelse af proteasehæmmende behandlingsregimer er blevet forbundet med en højere incidens af infektioner og neutropeni hos patienter, der får cyclophosphamid, doxorubicin og etoposid (CDE), end ved brug af et NNRTI-baseret behandlingsregime. Der er rapporteret om øget incidens af mucositis ved kombination af cyclophosphamid (CDE) og saquinavir
  + Dabrafenib

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

Kombineret eller sekventiel behandling med cyclophosphamid og andre stoffer med tilsvarende toksicitet kan forårsage kombineret (øget) toksisk virkning.

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

Andre interaktioner

* Alkohol

Der er observeret nedsat antitumoraktivitet hos dyr med tumorer ved indtagelse af ethanol (alkohol) og samtidig medicinering med lave orale doser cyclophosphamid. Hos nogle patienter kan alkohol øge cyclophosphamid-induceret opkastning og kvalme.

* Etanercept

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

* Metronidazol

Akut encefalopati er rapporteret hos patienter, der får cyclophosphamid og metronidazol. Årsagssammenhængen er ukendt.

I dyreforsøg var kombinationen 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 via CYP2B6 og kan hæmme bupropionmetabolismen.

* Coumariner

Der er rapporteret om både øget og reduceret virkning af warfarin hos patienter, som får 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 resultere i en øget forekomst af graft-versus-host sygdom (GVHD).

* Depolariserende muskelrelaksantia

Cyclophosphamidbehandling forårsager en markant og vedvarende hæmning af cholinesteraseaktiviteten. Der kan forekomme længerevarende apnø med samtidige depolariserende muskelrelaksantia (f.eks. succinylcholin, suxamethon) som følge af nedsat pseudocholinesteraseniveau. Anæstesiologen skal informeres, hvis en patient har fået behandling med cyclophosphamid inden for 10 dage før generel anæstesi.

* Digoxin, β-acetyldigoxin

Der er rapporteret om hæmmet absorption af digoxin- og β-acetyldigoxin-tabletter under samtidig cytotoksisk behandling.

* Vacciner

På grund af cyclophosphamids immunsuppressive virkning kan der forventes nedsat respons over for vacciner. Administration af levende vacciner kan medføre vaccinefremkaldt infektion.

* Verapamil

Det er rapporteret, at cytotoksiske behandlinger hæmmer den intestinale absorption af oralt administreret verapamil.

* Sulfonylurinstofderivater

Blodsukkeret kan falde, hvis cyclophosphamid og sulfonylurinstofderivater anvendes samtidig.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Piger, der behandles med cyclophosphamid under præpuberteten, udvikler generelt de sekundære kønstræk normalt og har regelmæssige menstruationer.

Piger, der er blevet behandlet med cyclophosphamid under præpuberteten, er efterfølgende blevet gravide.

Piger, der er blevet behandlet med cyclophosphamid, og som har bevaret ovariefunktionen efter afslutning af behandlingen, har øget risiko for at udvikle præmatur menopause (ophør af menstruation før 40-årsalderen).

Antikonception hos mænd og kvinder

Kvinder må ikke blive gravide under behandlingen og i 12 måneder efter afslutning af behandlingen.

Mænd må ikke gøre en kvinde gravid under behandlingen og i 6 måneder efter afslutning af behandlingen.

Seksuelt aktive kvinder og mænd skal anvende effektiv antikonception i disse perioder.

Graviditet

Der foreligger meget begrænsede data fra anvendelse af cyclophosphamid til gravide kvinder. Der er rapporter om alvorlig multiple medfødte misdannelser efter brug i første trimester.

Dyreforsøg har påvist teratogenicitet og anden reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). I betragtning af dataene fra rapporter vedrørende mennesker, dyreforsøg og cyclophosphamids virkningsmekanisme, frarådes anvendelse i første trimester.

Den potentielle gavnlige effekt af behandlingen skal i hvert enkelt tilfælde afvejes mod den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Cyclophosphamid udskilles i modermælken. Der er observeret neutropeni, trombocytopeni, lavt hæmoglobin og diarré hos børn, hvis mødre blev behandlet med cyclophosphamid og fortsatte amningen. Amning er ikke tilladt under behandlingsforløb med cyclophosphamid (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Cyclophosphamid interfererer med oogenesen og spermatogenesen. Det kan forårsage sterilitet hos begge køn. Hos kvinder kan cyclophosphamid forårsage forbigående eller permanent amenoré, og hos drenge i præpuberteten, der behandles med cyclophosphamid, kan det forårsage oligospermi eller azoospermi. Mænd, der behandles med cyclophosphamid, kan udvikle oligospermi eller azoospermi. Før behandling med cyclophosphamid skal patienterne informeres om muligheden for opbevaring af æg eller sæd, som indsamles før behandling.

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

Ikke mærkning.

Patienter, som er i behandling med cyclophosphamid, kan opleve bivirkninger (herunder kvalme, opkastning, svimmelhed, sløret syn, nedsat syn), som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Beslutningen om at føre motorkøretøj eller betjene maskiner skal tages individuelt.

**4.8 Bivirkninger**

Hyppigheden af de bivirkninger, som er rapporteret i nedenstående tabel, er baseret på kliniske forsøg og indberetninger efter markedsføring.

Hyppigheden af bivirkningerne er defineret med 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, urinrørscancer

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 shock

*Det endokrine system*

Sjælden: SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)

*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: Kramper, svimmelhed

Meget sjælden: Dysgeusi, hypogeusi, paræstesi

Ikke kendt: Neurotoksicitet5, reversibelt posterior leukoencefalopatisk syndrom6, encefalopati

*Øjne*

Sjælden: Sløret syn, nedsat syn

Meget sjælden: Konjunktivitis, øjenødem7

Ikke kendt: Øget tåreflåd

*Øre og labyrint*

Ikke almindelig: Døvhed

Ikke kendt: Tinnitus

*Hjerte*

Ikke almindelig: Hjerteinsufficiens8, kardiomyopati, myokarditis, takykardi

Sjælden: Ventrikulær arytmi, supraventrikulær arytmi

Meget sjælden: Ventrikelflimren, angina pectoris, myokardieinfarkt, perikarditis, atrieflimren

Ikke kendt: Ventrikulær takykardi, kardiogent shock, perikardieeffusion, palpitationer, bradykardi, QT-forlængelse på EKG.

*Vaskulære sygdomme*

Ikke almindelig: Rødme

Sjælden: Blødning

Meget sjælden: Tromboemboli, hypertension, hypotension

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

*Luftveje, thorax og mediastium8, 9*

Meget sjælden: Akut respiratorisk distress-syndrom (ARDS), kronisk interstitiel pulmonal fibrose, pulmonalt ødem, bronkospasme, dyspnø, hypoksi, hoste.

Ikke kendt: Pulmonal veno-okklusiv sygdom, alveolær allergi, pneumonitis, næseforstoppelse, orofaryngeale smerter, rhinoré, nysen, bronchiolitis obliterans, pleuraeffusion

*Mave-tarm-kanalen*

Almindelig: Inflammation af slimhinderne

Meget sjælden: Hæmoragisk enterokolitis, akut pancreatitis, ascites, stomatitis, diarré, opkastning, obstipation, kvalme

Ikke kendt: Gastrointestinal blødning, cecitis, kolitis, enteritis, abdominalsmerter, inflammation i parotidkirtlerne

*Lever og galdeveje*

Almindelig: Leverfunktionsforstyrrelser

Sjælden: Hepatitis

Meget sjælden: Veno-okklusiv leversygdom, hepatomegali, icterus

Ikke kendt: Kolestatisk hepatitis, hepatotoksicitet10

*Hud og subkutane væv*

Meget almindelig: Alopeci11

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

Meget sjælden: Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, strålingserytem, pruritus (inkl. inflammatorisk kløe)

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

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Meget sjælden: Rabdomyolyse, kramper

Ikke kendt: Skleroderma, muskelspasmer, myalgi, artralgi

*Nyrer og urinveje*

Meget almindelig: Cystitis, mikrohæmaturi

Almindelig: Hæmoragisk cystitis, makrohæmaturi

Meget sjælden: Suburetral blødning, ødem på blærevæggen, fibrose og sklerose i blæren, nedsat nyrefunktion, øget kreatinin i blodet, nekrose i nyretubuli.

Ikke kendt: Tubulære forstyrrelser, toksisk nefropati, hæmoragisk uretritis, blærekontraktioner, nefrogen diabetes insipidus, atypiske epitelceller i urinblæren, øget urea i blodet

*Graviditet, puerperium og den perinatale periode*

Ikke kendt: Præmature veer

*Det reproduktive system og mammae*

Almindelig: Nedsat spermatogenese

Ikke almindelig: Ovulationsforstyrrelser (irreversible i sjældne tilfælde)

Sjælden: Amenoré13, azoospermi/aspermi13, oligospermi13

Ikke kendt: Infertilitet, ovariesvigt, oligomenoré, testikelatrofi

*Medfødte, familiære og genetiske sygdomme*

Ikke kendt: Intrauterin død, føtale misdannelser, forsinket fosterudvikling, fosterskader, 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, flebitis, inflammation, smerter, hævelse, erytem)

*Undersøgelser*

Ikke almindelig: Laktatdehydrogenase i blodet forhøjet, C-reaktivt protein forhøjet, EKG-ændringer, nedsat venstre ventrikel-uddrivningsfraktion (LVEF), lavere niveauer af kvindelige kønshormoner

Meget sjælden: Vægtøgning

Ikke kendt: Nedsat niveau af østrogen i blodet, forhøjet niveau af gonadotropin i blodet

1 En øget risiko for og sværhedsgrad af pneumonier (inklusive fatale tilfælde), andre bakterie-, svampe‑, virus-, protozo- og parasitære infektioner; reaktivering af latente infektioner, inkl. viral hepatitis, tuberkulose, JC-virus med progressiv multifokal leukoencefalopati (inkl. fatale tilfælde), pneumocystis jiroveci, herpes zoster, strongyloider, sepsis og septisk shock (inkl. fatale tilfælde).

2 Inkl. fatale tilfælde.

3 Inkl. akut myeloid leukæmi, akut promyelocytisk leukæmi.

4 Manifesterer sig som knoglemarvssvigt, pancytopeni, neutropeni, agranulocytose, granulocytopeni, trombocytopeni (kompliceret af blødning), leukopeni, anæmi

5 Manifesterer sig som myolopati, perifer neuropati, polyneuropati, neuralgi, dysæstesi, hypæstesi, paræstesi, tremor, dysgeusi, hypogeusi, parosmi

6 Manifesterer sig som hovedpine, ændret mental funktionsevne, krampeanfald og unormalt syn fra sløret syn til synstab

7 Observeret i forbindelse med en allergisk reaktion

8 Inkl. fatale tilfælde

9 Incidensen af cyclophosphamid-associeret pulmonal toksicitet er lav, men prognosen for berørte patienter er dårlig

10 Leversvigt, hepatisk encefalopati, ascites, hepatomegali, icterus, forhøjet bilirubin i blodet, forhøjede leverenzymer (ASAT, ALAT, ALP, gamma-GT)

11 Kan udvikle sig til skaldethed

12 På håndflader og hæle

13 Vedvarende.

Bemærk

Visse komplikationer som tromboembolisme, dissemineret intravaskulær koagulation og hæmolytisk uræmisk syndrom kan forekomme som følge af underliggende sygdomme, men hyppigheden af disse komplikationer kan stige som følge af kemoterapi med Cyclophosphamide "Vivanta".

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

**4.9 Overdosering**

* Alvorlige konsekvenser af overdosering inkluderer reaktioner som myelosuppression, urotoksicitet, kardiotoksicitet (inklusive hjertesvigt), veno-okklusiv leversygdom og stomatitis. Se pkt. 4.4.
* I tilfælde af overdosering skal patienterne overvåges tæt for udvikling af toksiciteter og især hæmatotoksicitet.
* Der er ingen specifik antidot mod overdosering af cyclophosphamid.
* Cyclophosphamid og dets metabolitter kan dialyseres. Hurtig hæmodialyse er derfor indiceret ved behandling af en eventuel suicidal eller utilsigtet overdosering eller forgiftning.
* Overdosering behandles med understøttende foranstaltninger, herunder passende nyeste behandling for eventuel samtidig infektion, myelosuppression eller anden toksicitet.
* Cystitisprofylakse med mesna kan være med til at forhindre eller begrænse urotoksiske virkninger i tilfælde af overdosering af cyclophosphamid.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske og immunmodulerende midler, antineoplastiske stoffer, Alkyleringsmidler, Kvælstofsennepsgas-analoger,

ATC-kode: L01AA01.

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

Cyclophosphamid knytter sig sandsynligvis til S- eller G2-fasen af cellecyklussen.

Det er endnu ikke påvist, om den cytostatiske virkning fuldtud afhænger af alkyleringen af DNA, eller om andre mekanismer som hæmning af chromatintransformationsprocesserne eller hæmning af DNA-polymeraser spiller en rolle. Metabolitten acrolein har ingen antineoplastisk aktivitet, men er ansvarlig for den negative urotoksiske effekt.

Cyclophosphamids immunsuppresive virkning er baseret på, at cyclophosphamid har en hæmmende virkning på B-celler, CD4 + T-celler og i mindre grad på CD8 +-T-celler. Det formodes desuden, at cyclophosphamid har en hæmmende virkning på den suppressor, som regulerer IgG2-antistofferne.

Krydsresistens, især med strukturelt beslægtede cytotoksiske midler, f.eks. ifosfamid, samt andre alkylerende midler, 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 sites.

Fordeling

Mindre end 20 % af cyclophosphamid bindes til plasmaproteiner. Cyclophosphamids metabolitter har en højere proteinbinding, men den er under 70 %. Det vides ikke, i hvilket omfang de aktive metabolitter er proteinbundne.

Cyclophosphamid findes i cerebrospinalvæsken og i modermælken. Cyclophosphamid og dets metabolitter kan passere placentabarrieren.

Biotransformation

Cyclophosphamid aktiveres i leveren til de aktive metabolitter 4-hydroxy-cyclophosphamid og aldofosfamid (tautomer form af 4-hydroxy-cyclophosphamid) via fase I-metabolisme af cytochrom P450 (CYP) enzymer. Forskellige CYP-isozymer bidrager til bioaktiveringen af cyclophosphamid, inkl. CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 og 3A4, 2B6, hvor der udvises den højeste 4-hydroxylase-aktivitet. Detoksifikation sker hovedsageligt via glutathion-S-transferaser (GSTA1, GSTP1) og alkoholdehydrogenase (ALDH1, ALDH3). To til fire timer efter administration af cyclophosphamid er plasmakoncentrationerne af de aktive metabolitter maksimal, hvorefter der sker et hurtigt fald i plasmakoncentrationerne.

Elimination

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

Efter intravenøs højdosisadministration inden for rammerne af allogen knoglemarvstransplantation følger plasmakoncentrationen af rent cyclophosphamid lineær førsteordenskinetik. I forhold til konventionel cyclophosphamidbehandling er der en øgning af inaktive metabolitter, hvilket tyder på en mætning af aktiverende enzymsystemer, men ikke af de stadier i metabolismen, som fører til inaktive metabolitter. Under behandling med højdosiscyclophosphamid over flere dage er der en stigning i arealerne under plasmakoncentration-tid-kurven for moderstoffet, sandsynligvis på grund af autoinduktion af mikrosomal metabolismeaktivitet.

Cyclophosphamid og dets metabolitter udskilles primært af nyrerne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Akut toksicitet

Cyclophosphamids akutte toksicitet er relativt lav. Dette blev påvist i studier med mus, marsvin, kaniner og hunde.

Kronisk toksicitet

Kronisk administration af toksiske doser førte til leverlæsioner, der manifesterede sig som fedtdegeneration efterfulgt af nekrose. Den intestinale mucosa var ikke berørt. Tærsklen for hepatotoksiske 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 kromosomafvigelser hos mennesker efter administration af cyclophosphamid. Cyclophosphamids karcinogene virkninger er påvist i dyreforsøg med rotter og mus.

Teratogenicitet

Cyclophosphamids *teratogene virkninger* er påvist i forskellige dyr (mus, rotter, kaniner, rhesus-aber og hunde). Cyclophosphamid kan forårsage knogle-, vævs- og andre misdannelser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol

**6.2 Uforligeligheder**

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

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Kemisk og fysisk brugsstabilitet af opløsningen rekonstitueret med natriumchlorid 0,9 % (koncentration 20 mg/ml) er dokumenteret i 2 dage ved 2 °C-8 °C.

Kemisk og fysisk brugsstabilitet af opløsningen rekonstitueret med natriumchlorid 0,9 % eller vand til injektionsvæsker og yderligere fortyndet med 5 % dextrose eller 5 % dextrose og 0,9 % natriumchlorid (koncentration 2 mg/ml) er dokumenteret i 24 timer ved

2 °C-8 °C.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet anvendes med det samme. Hvis det ikke anvendes med det samme, er brugsopbevaringstiden og -betingelserne før anvendelsen brugerens ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C-8 °C, medmindre rekonstitution/fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

De sammenlignende undersøgelser af diluenter blev udført ved umiddelbar fortynding af den rekonstituerede opløsning. Derfor gælder stabilitetsoplysningerne for opbevaring af rekonstitueret opløsning eller opbevaring af fortyndet opløsning (men ikke begge).

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Et 50 ml klart, formstøbt hætteglas af glas med brombutylgummiprop og en flip-off-forsegling i aluminium

Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Generelle forholdsregler

Hvis hætteglassene opbevares ved temperaturer over de anbefalede, kan det aktive stof cyclophosphamid smelte. Hætteglas med smeltet cyclophosphamid kan genkendes ved visuel kontrol. Cyclophosphamid er et hvidt pulver. Smeltet cyclophosphamid er en klar eller gullig viskøs væske (normalt i form af dråber i de berørte hætteglas). Hætteglas med smeltet indhold må ikke anvendes.

Cyclophosphamid er et cytostatikum. Derfor skal klargøring og håndtering af Cyclophosphamide "Vivanta" altid ske i overensstemmelse med sikkerhedsreglerne for håndtering af cytostatika.

Lægemidlet må ikke håndteres af kvinder, som er gravide eller ammer.

Rekonstitution skal så vidt muligt udføres i et laminar flow-kabinet. Den person, der håndterer produktet, skal benytte ansigtsmaske og handsker. Ved spild skal området skylles grundigt med vand.

Under injektion af solvens i hætteglasset skabes der et unormalt højt tryk, som forsvinder, når endnu en steril kanyle indføres i hætteglasset gennem gummiproppen. Pulveret opløses nemt, når hætteglasset rystes godt, og resulterer i en klar opløsning. Hvis pulveret ikke opløses med det samme, anbefales det at lade opløsningen stå i nogle få minutter.

Opløsningen administreres så hurtigt som muligt efter klargøringen.

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

For hver 100 mg cyclophosphamid skal der tilsættes 5 ml solvens til rekonstitution.

*Til direkte intravenøs injektion*

Cyclophosphamid må kun rekonstitueres med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning med de volumener, som er anført i tabel 1 nedenfor. Hvirvl forsigtigt hætteglasset rundt, så lægemidlet opløses helt. Brug ikke sterilt vand til injektionsvæsker, da det vil resultere i en hypotonisk opløsning, som ikke må injiceres direkte.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tabel 1: Rekonstitution til direkte intravenøs injektion | | |
| Styrke | Volumen på  9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid | Cyclophosphamidkoncentration |
| 500 mg | 25 ml | 20 mg/ml |
| 1000 mg | 50 ml |

*Til intravenøs infusion*

Rekonstituer cyclophosphamid med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid til injektionsvæsker eller sterilt vand til injektionsvæsker med den mængde solvens, der er anført nedenfor i tabel 2. Tilsæt solvenset til hætteglasset, og hvirvl forsigtigt for at opløse lægemidlet helt.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tabel 2: Rekonstitution til forberedelse af intravenøs injektion | | |
| Styrke | Solvensvolumen | Cyclophosphamidkoncentration |
| 500 mg | 25 ml | 20 mg/ml |
| 1000 mg | 50 ml |

Fortynding af rekonstitueret cyclophosphamid

Den rekonstituerede cyclophosphamidopløsning fortyndes yderligere til en koncentration på mindst 2 mg pr. ml med et af følgende solvenser:

* 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektionsvæske, opløsning
* 50 mg/ml (5 %) dextrose og 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid til injektionsvæsker

Tomme hætteglas eller materialer (sprøjter, kanyler osv.), som har været anvendt til rekonstitution og administration, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Vivanta Generics s.r.o.

Třtinová 260/1, Čakovice

196 00 Prag 9

Tjekkiet

**Repræsentant**

Bluefish Pharmaceuticals AB

Gävlegatan 22

113 30 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg: 66697

1000 mg: 66698

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

10. juli 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-