

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cyclophosphamide Accord 200 mg/ml injektio-/infuusio-konsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää syklofosfamidimonohydraattia määrän, joka vastaa 200 mg:aa syklofosfamidia.

Yksi yhden ml:n injektio-pullo konsentraattia sisältää syklofosfamidimonohydraattia määrän, joka vastaa 200 mg:aa syklofosfamidia.

Yksi 2,5 ml:n injektio-pullo konsentraattia sisältää syklofosfamidimonohydraattia määrän, joka vastaa 500 mg:aa syklofosfamidia.

Yksi 5 ml:n injektio-pullo konsentraattia sisältää syklofosfamidimonohydraattia määrän, joka vastaa 1 000 mg:aa syklofosfamidia.

Yksi 10 ml:n injektio-pullo konsentraattia sisältää syklofosfamidimonohydraattia määrän, joka vastaa 2 000 mg:aa syklofosfamidia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

1 ml konsentraattia sisältää 34 mg propyleeniglykolia (E1520) ja 620 mg etanolia (alkoholia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusio-konsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)

Kirkas, väritön liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Syklofosfamidia käytetään yhdessä solunsalpaajahoidojen kanssa tai yksin käyttöaiheesta riippuen.

Cyclophosphamide Accord on tarkoitettu seuraavien sairauksien hoitoon:

- krooninen lymfaattinen leukemia (KLL)
- akuutti lymfaattinen leukemia (ALL)
- luuydinsiirron valmistelu, akuutin lymfaattisen leukemian hoito, kroonisen myelooiden leukemian ja akuutin myelooiden leukemian hoito yhdessä koko kehon sädetyksen tai busulfaanin kanssa
- Hodgkinin lymfooma, non-Hodgkin-lymfooma ja multippeli myelooma
- metastaatinen munasarja- ja rintasyöpä
- rintasyövän adjuvanttihoito
- Ewingin sarkooma
- pienisolainen keuhkasyöpä
- pitkälle edennyt tai metastaatinen neuroblastooma
- hengenvaaralliset autoimmuunisairaudet: lupusnefriitin vaikea-asteiset, etenevät muodot ja Wegenerin granulomatoosi

4.2 Annostus ja antotapa

Cyclophosphamide Accordia saa antaa vain sellainen lääkäri, jolla on kokemusta kemoterapian käytöstä syövän hoidossa.

Cyclophosphamide Accordia saa antaa vain syöpätautien erikoislääkärin valvonnassa sellaisessa paikassa, missä on käytettävissä laitteisto kliinisten, biokemiallisten ja hematologisten parametrien tarkkailuun ennen lääkkeen antoa, sen aikana ja sen jälkeen.

Annostus

Annostus on yksilöllinen. Annokset ja hoidon kesto ja/tai hoitovälit riippuvat käyttöaiheesta, yhdistelmähoitosuunnitelmasta, potilaan yleisestä terveydentilasta ja elinten toiminnasta sekä laboratoriotuloksista (erityisesti verisolutuloksista).

Annosteltaessa yhdessä vastaavan toksisuuden omaavien sytotoksisten lääkkeiden kanssa annoksen pienentäminen tai hoitotaukojen pidentäminen voi olla tarpeen.

Verenmuodostusta lisäävien lääkeaineiden käyttöä (kantasoluryhmiä stimuloivat kasvutekijät ja erytropoiesia stimuloivat tekijät) voidaan harkita myelosuppressiivisten komplikaatioiden riskin vähentämiseksi ja/tai jotta aiottu annos voidaan antaa.

Ennen antoa, annon aikana tai välittömästi sen jälkeen tulee nauttia tai antaa laskimoon riittävä määrä nesteitä diureesin aikaansaamiseksi virtsateihin kohdistuvan toksisuuden riskin vähentämiseksi. Siksi Cyclophosphamide Accord tulisi antaa aamulla. Ks. kohta 4.4.

Lääkärin vastuulla on päättää syklofosfamidin käytöstä operatiivisen hoito-ohjeistuksen mukaisesti.

Seuraavia annoksia voidaan pitää ohjeellisina:

Hematologiset ja kiinteät kasvaimet

- Päivittäinen hoito:
3–6 mg painokiloa kohden (= 120–240 mg/m² kehon pinta-alan mukaan), laskimoon injisoituna.
- Jaksoittainen hoito:
10–15 mg painokiloa kohden (= 400–600 mg/m² kehon pinta-alan mukaan), laskimoon injisoituna ja 2–5 vuorokautta kestävät hoitotaumat.
- Suuriannoksinen jaksoittainen hoito:
20–40 mg painokiloa kohden (= 800–1 600 mg/m² kehon pinta-alan mukaan), laskimoon injisoituna ja 21–28 vuorokautta kestävät hoitotaumat.

Esivalmistelu ennen luuytimen siirtoa

Kaksi vuorokautta 60 mg painokiloa kohden tai neljä vuorokautta 50 mg painokiloa kohden laskimoon injisoituna.

Jos busulfaani-syklofosfamidihoitoa (Bu/Cy) käytetään, ensimmäinen syklofosfamidiannos täytyy antaa sen jälkeen kun viimeisestä busulfaaniannoksesta on kulunut vähintään 24 tuntia (ks. kohta 4.4 ja 4.5).

Autoimmuunisairaudet

Kuukaudessa 500–1 000 mg/m² kehon pinta-alan mukaan.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vaikea maksan vajaatoiminta voi vähentää syklofosfamidin aktivoitumista. Tämä voi muuttaa Cyclophosphamide Accordin tehoa, mikä tulee ottaa huomioon annosta valittaessa ja lääkevalmisteesta saatua vastetta arvioitaessa (ks. kohta 4.4).

Annosta täytyy pienentää vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla. Annoksen pienentäminen 25 prosentilla on suositeltavaa niiden potilaiden kohdalla, joiden seerumin bilirubiinipitoisuudet ovat 3,1–5 mg/100 ml (=0,053–0,086 mmol/l).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Potilailla, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa, ja erityisesti vaikeaa vajaatoimintaa, vähentynyt erittyminen munuaisten kautta voi johtaa syklofosfamidin ja sen metaboliittien pitoisuuden suurenemiseen plasmassa. Tämä voi johtaa lisääntyneeseen toksisuuden riskiin, mikä tulee ottaa huomioon annosta

määritettäessä kyseisille potilaille (ks. kohta 4.4). Annoksen pienentäminen 50 prosentilla on suositeltavaa silloin, kun glomerulussuodosnopeus on alle 10 ml/minuutissa.

Syklofosfamidi ja sen metaboliitit ovat dialysoitavissa, vaikka puhdistumassa voi olla eroja käytetystä dialyysihoidosta riippuen. Dialyysia tarvitsevien potilaiden kohdalla tasaisen aikavälin käyttöä dialyysin ja Cyclophosphamide Accordin annostelun välillä tulee harkita (ks. kohta 4.4).

Annoksen sovittaminen myelosuppression takia

Leukosyyttien ja trombosyyttien määrät tulee tarkistaa säännöllisesti syklofosfamidihoidon aikana. On suositeltavaa muuttaa annosta tarvittaessa, jos myelosuppression merkkejä havaitaan.

Katso alla olevaa taulukkoa. Virtsan sedimentistä on myös tarkistettava säännöllisesti siinä mahdollisesti esiintyvät erytrosyytit.

Leukosyyttien määrä [mikrolitraa]	Trombosyyttien määrä [mikrolitraa]	Annostus
yli 4 000	yli 100 000	100 % suunnitellusta annoksesta
2 500–4 000	50 000–100 000	50 % suunnitellusta annoksesta
alle 2 500	alle 50 000	Jätä pois, kunnes arvot normalisoituvat, tai päättää yksilökohtaisesti

Yhdistelmähoidossa voi olla tarpeen harkita annoksen pienentämistä vielä lisää.

Läkkäät potilaat

Läkkäillä potilailla toksisuuksien seurannassa ja annoksen muutostarpeessa on otettava huomioon maksan, munuaisten tai sydämen toiminnan tai muiden elinten toiminnan heikkenemisen ja samanaikaisten sairauksien tai muiden lääkehoitojen suurempi esiintymistiheys tässä potilasryhmässä.

Pediatriset potilaat

Syklofosfamidia on annettu lapsille. Syklofosfamidin turvallisuusprofiili pediatrisilla potilailla on samankaltainen kuin aikuispopulaatiossa.

Antotapa

Syklofosfamidi on inertti, kunnes se aktivoituu maksassa olevilla entsyymeillä. Kuten muidenkin sytotoksisten aineiden kohdalla, on suositeltavaa, että koulutettu henkilökunta laimentaa valmisteen tähän tarkoitettuun alueella.

Ennen valmisteen käsittelyä tai antoa huomioon otettavat varotoimet

Valmistetta käsittelevien henkilöiden on käytettävä suojakäsineitä. Varovaisuutta on noudatettava, ettei ainetta pääse roiskumaan silmiin. Raskaana olevien tai imettävien naisten ei pidä käsitellä valmistetta.

Laskimoon

Laskimoon annettavat lääkkeet on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa, silloin kun neste ja pakkaus ovat sellaisia, että se on mahdollista.

Infuusio:

Anto laskimoon on suositeltavaa tehdä infuusiona.

Jos liuosta käytetään laskimoinfuusiona, Cyclophosphamide Accord laimennetaan niin, että sen pitoisuus on vähintään 2 mg/ml käyttäen jotakin seuraavista laimennusaineista:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusioneste
- 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infusioneste
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioneste
- 50 mg/ml (5 %) ja 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusioneste

Suora injektio:

Jos liuosta käytetään suoraan injisoimalla, Cyclophosphamide Accord laimennetaan niin, että sen pitoisuus on vähintään 20 mg/ml käyttäen jotakin seuraavista laimennusaineista:

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioneste
- 4,5 mg/ml (0,45 %) natriumkloridi-infuusioneste
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioneste
- 50 mg/ml (5 %) ja 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusioneste

Steriiliä vettä ei saa käyttää injektion laimentamiseen, koska se saa aikaan hypotonisen liuoksen, jota ei pidä antaa injektiona.

Jotta voitaisiin pienentää sellaisten haittavaikutusten (esim. kasvojen turvotus, päänsärky, nenän tukkoisuus, päänahan polttelu) todennäköisyyttä, jotka vaikuttavat olevan riippuvaisia antonopeudesta, syklofosfamidi on injisoitava tai infusoitava erittäin hitaasti. Infuusion keston on oltava sopiva infusoitavan kantajanesteen määrään ja tyyppiin nähden.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Cyclophosphamide Accordia ei saa määrätä potilaalle seuraavissa tapauksissa:

- yliherkkyys syklofosfamidille, sen metaboliiteille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- akuutti infektio
- luuytimen aplasia tai heikentynyt toiminta ennen hoitoa
- virtsatieinfektio
- akuutti uroteliaalinen toksisuus, joka on seurausta sytotoksisesta solunsalpaajahoidosta tai sädehoidosta
- virtsan virtauseste
- imetys (ks. kohta 4.6).

Cyclophosphamide Accordia ei pidä käyttää hyvänlaatuisten sairauksien hoitoon, paitsi immunosuppressioon hengenvaarallisissa tilanteissa.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

VAROITUKSET

Anafylaktiset reaktiot, yhteisvaikutukset muiden alkyloivien aineiden kanssa. Anafylaktisia reaktioita, myös kuolemaan johtaneita, on raportoitu liittyneen syklofosfamidihoitoon. Mahdollisia yhteisvaikutuksia muiden alkyloivien aineiden kanssa on raportoitu.

Myelosuppressio, immunosuppressio, infektiot

Syklofosfamidihoito saattaa aiheuttaa myelosuppressiota (anemiaa, leukopeniaa, neutropeniaa ja trombosytopeniaa) ja immuunivasteen merkittävää heikentymistä, mikä voi johtaa vakaviin, joskus hengenvaarallisiin, infektioihin, verenmyrkytykseen ja septiseen sokkiin. Syklofosfamidihoiton yhteydessä raportoituja infektiota ovat keuhkokuume sekä muut bakteeri-, sieni-, virus-, alkueläin- ja loisperäiset infektiot.

Latentit infektiot voivat aktivoitua uudelleen. Useiden bakteeri-, sieni-, virus-, alkueläin- ja loisinfektioiden on raportoitu aktivoituneen uudelleen.

Syklofosfamidihoiton aikana esiintyvät infektiot, mukaan lukien neutropeeninen kuume, on hoidettava asianmukaisesti. Mikrobilääkeprofylaksia voi olla tarpeen tietyissä neutropeniatapauksissa hoitavan lääkärin harkinnan mukaan. Neutropeenisen kuumeen esiintyessä on annettava antibiootteja ja/tai antimykootteja.

Varovaisuutta on noudatettava, jos syklofosfamidin samanaikaista käyttöä harkitaan potilaille, joilla on vaikea *luuytimen vajaatoiminta*, ja potilailla, joilla on vaikea immunosuppressio.

Veriarvoja on seurattava tarkasti hoidon aikana kaikkien potilaiden kohdalla. Hematologiset parametrit on tarkastettava ennen jokaista antoa ja säännöllisesti hoidon aikana. Seuranta voi joutua tekemään useammin, jos leukosyyttien määrä on alle 3 000 solua/mikrolitra (solua/mm³). Annoksen muuttaminen myelosuppression takia on suositeltavaa (ks. kohta 4.2).

Syklofosfamidia ei pidä antaa potilaille, joiden leukosyyttien määrä on alle 2 500 solua/mikrolitra (solua/mm³) ja/tai trombosyyttien määrä on alle 50 000 solua/mikrolitra (solua/mm³), ellei se ole välttämätöntä.

Perifeerisen veren verisolujen ja trombosyyttien määrän laskun voimakkuus sekä palautumiseen kuluva aika saattavat lisääntyä syklofosfamidiannosten suurentamisen myötä.

Leukosyyttien ja trombosyyttien määrän vähenemisen huippu saavutetaan hoitoviikoilla 1 ja 2. Luuytimen toiminta elpyy suhteellisen nopeasti, ja perifeerisen veren verisolujen määrä normalisoituu pääsääntöisesti noin 20 vuorokauden jälkeen.

Syklofosfamidihoito voi olla vasta-aiheinen tai se on keskeytettävä tai annosta on pienennettävä, jos potilaalle kehittyy vaikea infektio.

Vaikeaa myelosuppressiota on odotettavissa erityisesti potilailla, jotka ovat saaneet ja/tai saavat samanaikaisesti solunsalpaaja- ja/tai sädehoitoa.

Virtsateihin ja munuaisiin kohdistuva toksisuus

Hemorragista kystiittiä, pyeliittiä, virtsaputkitulehdusta ja hematuriaa on raportoitu syklofosfamidihoiton yhteydessä. Myös virtsarakon haavaumia/nekroosia, fibroosia/kontraktuuraa ja sekundaarista syöpää voi esiintyä.

Hoito voidaan joutua keskeyttämään, jos urotoksisuutta esiintyy. Urotoksisuuteen liittyvistä kuolemaan johtavista tapauksista on raportoitu. Urotoksisuutta voi esiintyä syklofosfamidin lyhyt- tai pitkäaikaisen käytön yhteydessä. Hemorragista kystiittiä syklofosfamidin kerta-annoksen jälkeen on raportoitu. Kysektomia voi olla välttämätön fibroosin, verenvuodon tai sekundaarisen syövän takia. Aikaisempi tai samanaikainen säde- tai busulfaanihoito voi lisätä syklofosfamidin aiheuttaman hemorragisen kystiitin riskiä. Kystiitti on yleensä alun perin bakteerisyntyinen. Sekundaarista bakteerikasvua voi ilmetä.

Ennen hoidon aloittamista on välttämätöntä sulkea pois tai hoitaa kaikki virtsatietukokset (ks. kohta 4.3). Virtsan sedimentistä on tarkistettava säännöllisesti siinä mahdollisesti esiintyvät erytrosyytit ja muut uro-/munuaistoksisuuteen viittaavat merkit. Asianmukainen mesnaohito ja/tai voimakas nesteytys diureesin aikaansaamiseksi voivat merkittävästi vähentää virtsarakkotoksisuuden esiintymistä ja vaikeutta. On tärkeää varmistaa, että potilas tyhjentää rakkonsa säännöllisesti. Hematuria häviää yleensä muutaman päivän kuluttua syklofosfamidihoiton lopettamisesta, mutta se voi myös jatkua. Vaikea hemorraginen kystiitti edellyttää yleensä syklofosfamidihoiton keskeyttämistä.

Syklofosfamidihoito on yhdistetty myös munuaistoksisuuteen, myös munuaisten tubulaariseen nekroosiin.

Hyponatremiaa, joka liittyy elimistön lisääntyneeseen vesimäärään, akuuttia vesimyrkytystä ja SIADH-oireyhtymää (antidiureettisen hormonin virheellisen erittymisen oireyhtymä) on raportoitu liittyvän syklofosfamidin antoon. Kuolemaan johtaneista tapauksista on raportoitu.

Kardiotoksisuus, käyttö potilailla, joilla on sydänsairaus

Myokardiittia ja myoperikardiittia, joihin liittyy perikardiaalinen effuusio ja sydäntamponaatio, on raportoitu syklofosfamidihoiton yhteydessä, ja ne ovat johtaneet vaikeaan, joskus kuolemaan johtavaan kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaan. Histopatologinen tarkastelu on pääasiassa osoittanut hemorragista myokardiittia. Hemoperikardium on kehittynyt sekundaarisesti hemorragisen myokardiitin ja myokardiaalisen nekroosin seurauksena. Akuuttia kardiotoksisuutta on raportoitu jopa yksittäisen alle 20 mg/kg syklofosfamidiannoksen jälkeen.

Potilailla on raportoitu eri lääkehoitojen, mukaan lukien syklofosfamidi, yhteydessä supraventrikulaarista arytmiä (kuten eteisvärinä ja lepatus) sekä ventrikulaarista arytmiä (kuten merkittävä QT-ajan pidentyminen ja siihen liittyvä ventrikulaarinen takyarytmia). Näitä on esiintynyt yhdessä muiden kardiotoksisten oireiden kanssa ja ilman niitä.

Syklofosfamidin kardiotoksisuusriski voi lisääntyä annettaessa suuria syklofosfamidiannoksia ikääntyneille potilaille tai potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet sydämen alueelle kohdistuvaa sädehoitoa, tai potilaille, jotka saavat samanaikaisesti muita kardiotoksisia lääkkeitä (ks. kohta 4.5).

Erityistä varovaisuutta on noudatettava niiden potilaiden kohdalla, joilla on kardiotoksisuuden riskitekijöitä, ja niiden, joilla on olemassa oleva sydänsairaus.

Keuhkotoksisuus

Keuhkotulehdusta ja keuhkofibroosia on raportoitu syklofosfamidihoiton aikana ja sen jälkeen. Keuhkojen veno-okklusiivista sairautta ja muita keuhkotoksisuuden muotoja on myös raportoitu. Hengityksen vajaatoimintaan johtavaa keuhkotoksisuutta on raportoitu. Vaikka syklofosfamidin aiheuttamaa keuhkotoksisuutta esiintyy suhteellisen vähän, sairastuneiden potilaiden prognoosi on heikko. Keuhkotulehduksen myöhäinen puhkeaminen (yli kuusi kuukautta syklofosfamidihoiton aloittamisen jälkeen) vaikuttaa liittyvän erityisen korkeaan kuolleisuuteen. Keuhkotulehdus voi kehittyä jopa vuosia syklofosfamidihoiton lopettamisen jälkeen. Akuuttia keuhkotoksisuutta on raportoitu yksittäisen syklofosfamidiannoksen jälkeen.

Sekundaariset syövät

Kuten kaikkien sytotoksisten aineiden kohdalla, myös syklofosfamidihoitoon liittyy sekundaaristen kasvainten ja niiden esiasteiden esiintymisen riski.

Virtsateiden syövän riski kasvaa, ja myös myelodysplastisten muutosten aiheuttaman akuutin leukemian riski on olemassa. Muita syklofosfamidihoiton tai syklofosfamidia sisältävien hoitojen jälkeen raportoituja syöpiä ovat lymfoomat, kilpirauhassyöpä ja sarkoomat.

Joissakin tapauksissa sekundaarinen syöpä on kehittynyt useita vuosia syklofosfamidihoiton lopettamisen jälkeen. Syöpää on raportoitu myös kohdussa tapahtuneen altistumisen jälkeen. Virtsarakon syövän riskiä voidaan vähentää merkittävästi ennaltaehkäisemällä hemorragista kystiittiä.

Veno-okklusiivinen maksasairaus

Veno-okklusiivista maksasairautta on raportoitu syklofosfamidia saaneilla potilailla.

Merkittävin tekijä veno-okklusiivisen sairauden kohdalla vaikuttaa olevan sytoreduktiivinen hoito, jota käytetään luuytimensiirron valmistelun yhteydessä ja joka käsittää syklofosfamidin ja koko kehon sädehoidon, busulfaanin tai muun aineen yhdistelmän (ks. kohta 4.5). Sytoreduktiivisen hoidon jälkeen kliininen syndrooma kehittyy 1–2 viikkoa luuytimensiirron jälkeen. Syndroomalle on ominaista äkillinen painon nousu, kivulias maksan suureneminen, askites ja hyperbilirubinemia/keltatauti. Veno-okklusiivisen maksasairauden asteittaista kehittymistä on kuitenkin raportoitu myös potilailla, jotka ovat saaneet pitkäaikaisia ja matala-annoksisia immunosuppressiivisiä annoksia syklofosfamidia.

Veno-okklusiivisen maksasairauden komplikaationa voi kehittyä hepatorenaalinen syndrooma ja monielinhäiriö. Syklofosfamidihoitoon liittyvän veno-okklusiivisen maksasairauden on raportoitu johtaneen kuolemaan. Riskitekijöitä, jotka altistavat potilaan veno-okklusiivisen maksasairauden kehittymiselle, ovat mm. olemassa olevat maksan toimintahäiriöt, aikaisemmin vatsan alueelle annettu sädehoito ja alentunut toimintakyky. Veno-okklusiivisen maksasairauden ilmaantuvuuden on raportoitu vähenevän, jos viimeisen busulfaaniannoksen ja ensimmäisen syklofosfamidiannoksen välillä pidetään vähintään 24 tunnin tauko (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Genotoksisuus

Syklofosfamidi on genotoksinen ja mutageeninen somaattisille soluille sekä miesten että naisten itusoluille. Tämän vuoksi naisten ei pidä tulla raskaaksi eikä miesten siittää lasta syklofosfamidihoiton aikana.

Naisten ei pidä tulla raskaaksi hoidon aikana eikä 12 kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen.

Miesten ei pidä siittää lasta kuuteen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen.

Eläinkokeet ovat osoittaneet, että oosyyttien altistuminen follikkelien kehitysvaiheen aikana saattaa hidastaa kiinnittymistä ja vaikuttaa sikiön elinkelpoisuuteen sekä lisätä epämuodostumien riskiä. Tämä vaikutus on huomioitava harkittaessa hedelmöitystä tai raskautta syklofosfamidihoidon lopettamisen jälkeen. Follikkelien kehittymisen kesto ihmisillä ei ole tiedossa, mutta se saattaa olla yli 12 kuukautta. Seksuaalisesti aktiivisten naisten ja miesten tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää näinä ajanjaksoina (ks. kohta 4.6).

Hedelmällisyys

Syklofosfamidi vaikuttaa munasolujen ja siittiöiden muodostumiseen. Se voi aiheuttaa hedelmättömyyttä kummassakin sukupuolessa. Syklofosfamidilla hoidetuille miehille on kerrottava sperman talteenotosta ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.6).

Häiriöt haavojen parantumisessa

Syklofosfamidi voi häiritä normaalia haavan parantumista.

VAROTOIMET

Alopesia

Alopesiaa on raportoitu, ja sen esiintyvyys lisääntyy annostuksen suurentamisen myötä. Alopesia saattaa johtaa kaljuuteen. Hiusten voidaan odottaa kasvavan takaisin hoidon jälkeen tai jopa jatkuvan lääkehoidon aikana. Hiusten laatu ja väri saattavat kuitenkin muuttua.

Pahoinvointi ja oksentelu

Syklofosfamidi voi aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua. Nykyisiä ohjeita pahoinvointilääkkeiden käytöstä pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja lieventämiseen on ehdottomasti harkittava. Alkoholin käyttö voi lisätä syklofosfamidista johtuvaa pahoinvointia ja oksentelua.

Stomatiitti

Syklofosfamidi voi aiheuttaa stomatiittia (suun limakalvon tulehdus). Nykyisiä ohjeita keinoista ehkäistä ja lieventää stomatiittia on ehdottomasti harkittava.

Paravenoosinen anto

Syklofosfamidin sytostaattinen vaikutus ilmenee vasta aktivoitumisen jälkeen, mikä tapahtuu pääosin maksassa. Tästä syystä vahingossa tapahtuneesta paravenoosisesta annosta johtuva kudosaaurion riski on pieni.

Jos syklofosfamidia infusoidaan vahingossa laskimon viereen, infuusio on keskeytettävä välittömästi ja ekstravaskulaarinen syklofosfamidiliuos on aspiroitava paikallisesti kanyylillä. Myös muita soveltuvia menetelmiä on käytettävä tarpeen mukaisesti. Aalue on huuhdeltava tämän jälkeen fysiologisella keittosuolaliuoksella ja käsivarren tai jalan on annettava levätä.

Käyttö munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Potilailla, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa, ja erityisesti vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, vähentynyt erittyminen munuaisten kautta voi johtaa syklofosfamidin ja sen metaboliittien pitoisuuden suurenemiseen plasmassa. Tämä voi johtaa lisääntyneeseen toksisuuden riskiin, mikä on otettava huomioon annosta määritettäessä kyseisille potilaille (ks. kohta 4.2).

Käyttö maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

Vaikea maksan vajaatoiminta voi estää syklofosfamidin aktivoitumisen. Tämä voi muuttaa Cyclophosphamide Accordin tehoa, mikä on otettava huomioon annosta valittaessa ja lääkevalmisteesta saatua vastetta arvioitaessa (ks. kohta 4.2). Syklofosfamidin porfyrogeenisen vaikutuksen takia akuuttia porfyriaa sairastavia potilaita on hoidettava varoen.

Käyttö potilailla, joilta on poistettu lisämunuainen

Potilaat, joilla on lisämunuaisen vajaatoiminta, voivat tarvita ylimääräisen kortikoidiannoksen altistuessaan sytostaattien, myös syklofosfamidin, käytöstä johtuvan toksisuuden aiheuttamalle rasitukselle.

Käyttö diabetesta sairastavilla potilailla

Varovaisuutta on noudatettava myös diabetesta sairastavien potilaiden kohdalla, sillä syklofosfamidi saattaa vaikuttaa insuliiniin ja muihin verensokeria alentaviin lääkeaineisiin (ks. myös kohta 4.5).

Käyttö potilailla, joille on hiljattain tehty leikkaus

Sytostaatteja (joihin syklofosfamidi kuuluu) ei yleisesti ottaen pidä antaa potilaille, joille on tehty leikkaus alle 10 päivää aikaisemmin.

Jos tätä lääkettä annetaan enimmäisannos (60 mg/kg) 70 kg painavalle aikuiselle, se johtaisi 186 mg/kg etanoli-altistukseen, mikä voi kohottaa veren alkoholipitoisuutta noin 31 mg/100 ml.

Vertauksen vuoksi, jos aikuinen juo lasillisen viiniä tai 500 ml olutta, veren alkoholipitoisuus on todennäköisesti noin 50 mg/100 ml.

Esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkkeiden samanaikainen käyttö voi johtaa etanolin kerääntymiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia, etenkin pikkulapsilla, joiden metaboliakyky on heikko tai kehittymätön.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Syklofosfamidi on inaktiivinen, mutta se metaboloituu maksassa pääasiassa CYP2A6-, 2B6-, 2C9-, 2C19- ja 3A4-entsyymien välityksellä kahdeksi aktiiviseksi metaboliitiksi.

Muiden lääkevalmisteiden tai hoitojen suunniteltu samanaikainen tai peräkkäinen anto syklofosfamidin kanssa, mikä saattaisi lisätä toksisten vaikutusten todennäköisyyttä tai vaikeutta (farmakodynaamiset tai farmakokineettiset yhteisvaikutukset), edellyttää yksilöllistä hyötyjen ja haittojen arviointia.

Tällaisia yhdistelmiä saavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti toksisuuden merkkien esiintymisen varalta, jotta tilanteeseen voidaan reagoida ajoissa. Potilaita, jotka saavat syklofosfamidia ja sen toimintaa heikentäviä aineita, on tarkkailtava mahdollisen terapeuttisen vasteen heikentymisen varalta ja annosta on tarvittaessa muutettava.

Syklofosfamidin ja sen metaboliittien farmakokinetiikkaan vaikuttavat yhteisvaikutukset

- Syklofosfamidin heikentynyt aktivoituminen saattaa muuttaa syklofosfamidihoiton tehoa. Lääkeaineita, jotka viivästävät syklofosfamidin aktivoitumista, ovat mm. seuraavat:
 - Aprepitantti.
 - Bupropioni.
 - Busulfaani: Syklofosfamidin puhdistuman alentumista ja eliminaation puoliintumisaajan pidentymistä on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet suuren annoksen syklofosfamidia alle 24 tunnin sisällä suuren busulfaaniannoksen annosta. Maksan veno-okklusiivisen sairauden ja mukosiitin esiintyvyyden lisääntymistä on raportoitu samanaikaisen annon yhteydessä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).
 - Siprofloksasiini: piilevän taudin palautumista on raportoitu syklofosfamidin annon jälkeen, kun siprofloksasiinia on käytetty ennen syklofosfamidin antoa (tilan parantamiseksi ennen luuytimensiirtoa).
 - Kloramfenikoli.
 - Atsoli-sienilääkkeet (flukonatsoli, itraonatsoli): Atsoli-sienilääkkeiden tiedetään estävän sytokromi P450-entsyymejä. Syklofosfamidin toksisten hajoamistuotteiden määrän lisääntymistä on raportoitu itrakonatsolin samanaikaisen käytön yhteydessä.
 - CYP2B6:n ja CYP3A4:n estäjät (nevirapiini, ritonaviiri): samanaikainen käyttö voi heikentää syklofosfamidin tehoa.
 - Prasugreeli.
 - Sulfonamidit, esim. sulfadiatsiini, sulfametoksatsoli ja sulfapyridiini.
 - Tiotepa: syklofosfamidin bioaktivaation voimakas estäjä korkea-annoksisen solunsalpaajahoidon yhteydessä, kun tiotepaa on annettu yksi tunti ennen syklofosfamidia.
 - Ondansetroni: on raportoitu ondansetronin ja suuriannoksisen syklofosfamidihoiton välisestä farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta, joka on johtanut syklofosfamidin AUC-arvon laskuun.
 - Greippi (hedelmä tai mehu), rifampisiini, mäkikuisma: samanaikainen käyttö CYP3A4:n estäjien tai indusojien kanssa voi heikentää tehoa tai lisätä syklofosfamidin toksisuutta.
- Sytotoksisten metaboliittien pitoisuuden suurentumista voi tapahtua seuraavien kanssa:

- Allopurinoli: luuydinlaman lisääntymistä on raportoitu.
- Atsatiopriini: lisääntynyt maksatoksisuuden riski (maksakuolio).
- Kloraalihydraatti.
- Simetidiini.
- Disulfiraami.
- Glyseraldehydi.
- Ihmisen maksaentsyymien ja ekstrahepaattisten mikrosomaalisten entsyymien (esim. sytokromi P450:n entsyymit) indusoijat: Mahdollinen lisääntynyt aktiivisuus täytyy huomioida annosteltaessa aiemmin tai samanaikaisesti lääkkeitä, joiden tiedetään indusoivan hepaattisten ja ekstrahepaattisten mikrosomaalisten entsyymien aktiivisuutta. Tällaisia aineita ovat mm. rifampisiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini, fenytoiini, mäkikuisma, bentsodiatsepiinit ja kortikosteroidit.
- Proteaasin estäjät: Proteaasin estäjien samanaikainen käyttö voi lisätä sytotoksisten metaboliittien pitoisuutta. Proteaasin estäjäpohjaisten hoito-ohjelmien on huomattu liittyneen infektioiden ja neutropenian esiintymisen lisääntymiseen potilailla, jotka saavat syklofosfamidia, doksorubisiinia ja etoposidia (CDE), verrattuna potilaisiin, jotka saivat NNRTI-lääkkeisiin pohjautuvaan hoitoa. Lisääntynyttä mukosiitin esiintymistä on raportoitu käytettäessä yhdistelmähoitona syklofosfamidia (CDE) ja sakinaviiria.
- Dabrafenibi.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset ja tuntemattoman mekanismin aiheuttamat yhteisvaikutukset, jotka vaikuttavat syklofosfamidin käyttöön

Syklofosfamidin ja muiden vastaavan toksisuuden omaavien aineiden yhtäaikaisten tai peräkkäin käyttö voi aiheuttaa toksisia yhteisvaikutuksia (lisääntyneitä).

- Lisääntynyt hematotoksisuus ja/tai immunosuppressio voi johtua yhteisvaikutuksista syklofosfamidin ja esimerkiksi seuraavien kanssa:
 - ACE:n estäjät: ACE:n estäjät voivat aiheuttaa leukopeniaa
 - natalisumabi
 - paklitakseli: lisääntynyttä hematotoksisuutta on raportoitu, kun syklofosfamidia annettiin paklitakseli-infusion jälkeen
 - tiatsididiureetit (hydroklooritiatsidi): luuydinlaman lisääntymistä on raportoitu
 - tsidovudiini
 - klotsapiini.
- Lisääntynyt kardiotoksisuus voi johtua yhteisvaikutuksista syklofosfamidin ja esimerkiksi seuraavien kanssa:
 - antrasykliinit
 - mitomysiini
 - sytarabiini
 - pentostatiini
 - sydämen alueelle kohdistuva sädehoito tai koko kehon sädehoito yhdessä suurten syklofosfamidiannosten kanssa
 - trastutsumabi.
- Lisääntynyt keuhkotoksisuus voi johtua yhteisvaikutuksista syklofosfamidin ja esimerkiksi seuraavien kanssa:
 - amiodaroni
 - G-CSF, GM-CSF (granulosyyttiryhmiä stimuloiva kasvutekijä, granulosyytti-makrofagipesäkkeitä stimuloiva kasvutekijä): raportit viittaavat lisääntyneeseen keuhkotoksisuuden riskiin potilailla, jotka saavat sytotoksisia aineita sisältävää solunsalpaajahoitoa, mukaan lukien syklofosfamidi ja G-CSF- tai GM-CSF-kasvutekijät.
- Lisääntynyt munuaistoksisuus voi johtua yhteisvaikutuksista syklofosfamidin ja esimerkiksi seuraavien kanssa:
 - amfoterisiini B
 - indometasiini: akuuttia vesimyrkytystä on raportoitu indometasiinin samanaikaisen käytön yhteydessä.

Muut yhteisvaikutukset

- **Alkoholi**
Kasvaimen kasvua ehkäisevän vaikutuksen havaittiin heikentyneen eläimillä, joilla oli kasvaimia, kun niille annettiin yhtä aikaa etanolia (alkoholia) ja pieniannoksista syklofosfamidihoitoa. Alkoholi voi joidenkin potilaiden kohdalla lisätä syklofosfamidista johtuvaa oksentelua ja pahoinvointia.
- **Etanersepti**
Wegenerin granulomatoosia sairastavilla potilailla etanerseptin lisääminen standardihoitoon, mukaan lukien syklofosfamidin, liittyi ihoon liittyvät kiinteiden syöpäkasvainten suurempaan esiintyvyyteen.
- **Metronidatsoli**
Akuuttia enkefalopatiaa on raportoitu potilaalla, joka on saanut samanaikaisesti syklofosfamidia ja metronidatsolia. Syy-yhteys on epäselvä. Eläinkokeissa syklofosfamidin ja metronidatsolin yhdistelmä liitettiin lisääntyneeseen syklofosfamidin toksisuuteen.
- **Tamoksifeeni**
Solunsalpaajahoidon ja tamoksifeenin samanaikainen käyttö voi lisätä tromboembolisten komplikaatioiden riskiä.

Muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan ja/tai toimintaan vaikuttavat yhteisvaikutukset

- **Bupropioni**
Syklofosfamidin metabolia CYP2B6-entsyymien kautta voi estää bupropionin metaboliaa.
- **Kumariini**
Sekä lisääntynyttä että heikentyneitä varfariinin tehoa on raportoitu potilailla, jotka saavat syklofosfamidia ja varfariinia.
- **Siklosporiini**
Matalampia seerumin siklosporiinipitoisuuksia on havaittu potilailla, jotka saavat sekä siklosporiinia että syklofosfamidia, kuin potilailla, jotka saavat vain siklosporiinia. Tämä yhteisvaikutus voi stimuloida käännteishyljintäsairauden (GVHD) kehittymistä.
- **Depolarisoivat lihasrelaksantit**
Syklofosfamidihoito aiheuttaa huomattavan ja jatkuvan koliiniesteraasin aktiivisuuden eston. Pidentynyttä apneaa voi esiintyä samaan aikaan käytettävien depolarisoivien lihasrelaksanttien (esim. suksinyylioliini ts. suksametoni) yhteydessä. Tämä johtuu pseudokoliiniesteraasitason kohoamisesta. Jos potilas on saanut syklofosfamidia 10 päivää ennen yleisanestesiaa, anestesiologille on ilmoitettava asiasta.
- **Digoksiini, β-asetyylidigoksiini**
Sytotoksisen hoidon on raportoitu heikentävän digoksiini- ja β-asetyylidigoksiinitablettien imeytymistä.
- **Rokotteet**
Koska syklofosfamidilla on immunosuppressiivisia vaikutuksia, sen voidaan odottaa heikentävän rokotteiden vaikutusta. Rokotteesta johtuva infektoriski on mahdollinen annettaessa eläviä rokotteita.
- **Verapamiili**
Sytotoksisen hoidon on raportoitu heikentävän oraalisesti annostellun verapamiilin imeytymistä suolistosta.
- **Sulfonyyliurean johdannaiset**
Verensokeriataso saattaa laskea, jos syklofosfamidia ja sulfonyyliurean johdannaisia käytetään samanaikaisesti.

Apuaineet

Samanaikainen käyttö minkä tahansa alkoholidehydrogenaasin substraatin, kuten etanolin, kanssa voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia vastasyntyneille.

Esimerkiksi propyleeniglykolia tai etanolia sisältävien lääkkeiden samanaikainen käyttö voi johtaa etanolin kerääntymiseen ja aiheuttaa haittavaikutuksia, etenkin pikkulapsilla, joiden metaboliakyky on heikko tai kehittymätön.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Tytöille, jotka saavat syklofosfamidihoitoa esipuberteetti-ikässä, sekundaariset sukupuolitunnusmerkit kehittyvät yleensä normaalisti ja heillä on säännölliset kuukautiset.

Tytöt, jotka saavat syklofosfamidihoitoa esipuberteetti-ikässä, ovat sittemmin tulleet raskaaksi.

Tytöillä, joiden munasarjojen toiminta on säilynyt syklofosfamidihoidon lopettamisen jälkeen, on suurempi riski menopaussin alkamiseen varhaisemmin (kuukautisten lakkaaminen ennen 40 ikävuotta).

Raskaudenehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten ei pidä tulla raskaaksi hoidon aikana eikä 12 kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen.

Miesten ei pidä siittää lasta hoidon aikana eikä kuuteen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen.

Seksuaalisesti aktiivisten naisten ja miesten on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää näinä ajanjaksoina.

Raskaus

Tietoa syklofosfamidin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän. Useita vakavia synnynnäisiä poikkeavuuksia on raportoitu, kun syklofosfamidia on käytetty ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Eläinkokeissa on havaittu teratogeenisuutta ja muuta lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Ottaen huomioon tiedot tapaustutkimuksista ihmisillä, eläintutkimukset ja syklofosfamidin vaikutusmekanismi, syklofosfamidin käyttö raskauden aikana ja etenkin ensimmäisen kolmanneksen aikana ei ole suositeltavaa.

Jokaisessa tapauksessa on punnittava yksilöllisesti hoidon mahdollinen hyöty ja sikiölle mahdollisesti koituva riski.

Imetys

Syklofosfamidi erittyy rintamaitoon. Lapsilla, joiden äidit ovat saaneet syklofosfamidia ja jatkaneet imettämistä, on havaittu neutropeniaa, trombosytopeniaa, alhaisia hemoglobiiniarvoja ja ripulia. Syklofosfamidihoitoon aikana ei saa imettää (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Syklofosfamidi vaikuttaa munasolujen ja siittiöiden muodostumiseen. Se voi aiheuttaa hedelmättömyyttä kummassakin sukupuolella. Naisilla syklofosfamidi voi aiheuttaa ohimenevää tai pysyvää kuukautisten puuttumista, ja esipuberteetti-ikässä olevilla pojilla se voi aiheuttaa oligospermiaa tai atsoospermiaa. Syklofosfamidia saaville miehille voi kehittyä oligospermia tai atsoospermia. Miehiä, joita hoidetaan syklofosfamidilla, on informoitava sperman tallentamisen mahdollisuudesta ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaat saattavat kokea syklofosfamidihoidon aikana haittavaikutuksia (kuten pahoinvointia, oksentelua, huimausta, näön hämärtymistä tai näön heikentymistä), jotka voivat vaikuttaa heidän kykyynsä ajaa tai käyttää koneita. Lääkäri tekee yksilökohtaisesti päätöksen siitä, saako potilas ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Alla mainittujen haittavaikutusten esiintymistiheys perustuu kliinisiin tutkimuksiin ja myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen kokemukseen.

Haittavaikutusten esiintymistiheys määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Infektiot

Yleinen : infektiot¹
Melko harvinainen : keuhkokuume², sepsis¹

Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä määrittämättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Harvinainen : akuutti leukemia³, myelodysplastinen oireyhtymä, sekundaariset syövät, virtsarakkosyöpä, virtsanjohtimen syöpä
Hyvin harvinainen : tuumorilyysioireyhtymä
Tuntematon : non-Hodgkin-lymfooma, sarkooma, munuaissolukarsinoma, munuaisaltaan syöpä, kilpirauhassyöpä

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen : myelosuppressio⁴, leukopenia, neutropenia
Yleinen : kuumeinen neutropenia
Melko harvinainen : trombosytopenia, anemia
Hyvin harvinainen : disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä
Tuntematon : agranulosytoosi, lymfopenia, alentunut hemoglobiiniarvo

Immuunijärjestelmä

Hyvin yleinen : immunosuppressio
Melko harvinainen : anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio, yliherkkyysoireyhtymä
Hyvin harvinainen : anafylaktinen sokki

Umpieritys

Harvinainen : antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH)
Tuntematon : akuutti vesimyrkytys

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinainen : anoreksia
Harvinainen : elimistön kuivuminen
Hyvin harvinainen : hyponatremia
Tuntematon : kohonnut/alentunut verenglukoositaso

Psyykkiset häiriöt

Hyvin harvinainen : sekavuustila

Hermosto

Melko harvinainen : perifeerinen neuropatia, polyneuropatia, neuralgia
Harvinainen : kouristukset, huimaus
Hyvin harvinainen : makuhäiriö, makuaistin vajavuus, parestesia
Tuntematon : neurotoksisuus⁵, posteriorinen reversiibeli leukoencefalopatiaoireyhtymä⁶, enkefalopatia

Silmät

Harvinainen : näön hämärtyminen
Hyvin harvinainen : näön heikentyminen, konjunktiviitti, silmäturvotus⁷
Tuntematon : lisääntynyt kyyneleritys

Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinainen : kuurous
Tuntematon : tinnitus

Sydän

Melko harvinainen	: sydämen vajaatoiminta ⁸ , kardiomyopatia, myokardiitti, takykardia
Harvinainen	: kammioarytmia, supraventrikulaarinen rytmihäiriö
Hyvin harvinainen	: kammiovärinä, angina pectoris, sydäninfarkti, sydänpussitulehdus, eteisvärinä, sydämenpysähdys
Tuntematon	: kammiotakykardia, kardiogeeninen sokki, sydänpussin nestekertymä, vasemman kammion vajaatoiminta, epätarkka sydämensisäinen verenvuoto, palpitaatiot, bradykardia, QT-ajan piteneminen EKG:ssä

Verisuonisto

Melko harvinainen	: punastuminen
Harvinainen	: verenvuoto
Hyvin harvinainen	: tromboembolia, hypertensio, hypotensio
Tuntematon	: keuhkoembolia, laskimotromboosi, vaskuliitti, perifeerinen iskemia

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina^{8,9}

Hyvin harvinainen	: akuutti hengitysvajausoireyhtymä, krooninen interstitiaalinen keuhkofibroosi, keuhkoedeema, bronkospasmi, hengenahdistus, hypoksia, yskä
Tuntematon	: keuhkojen veno-okklusiivinen sairaus, allerginen alveoliitti, keuhkotulehdus, nenän tukkoisuus, suunielun kipu, nuha, aivastelu, ahtauttava bronkioliitti, pleuraeffuusio

Ruoansulatuselimistö

Yleinen	: limakalvotulehdus
Hyvin harvinainen	: hemorraginen enterokoliitti, akuutti haimatulehdus, vesivatsa, stomatiitti, ripuli, oksentelu, ummetus, pahoinvointi
Tuntematon	: maha-suolikanavan verenvuoto, umpisuolitulehdus, koliitti, suolitulehdus, vatsakipu, korvasylkirauhasten tulehdus

Maksa ja sappi

Yleinen	: maksan toimintahäiriö
Harvinainen	: maksatulehdus
Hyvin harvinainen	: veno-okklusiivinen maksasairaus, maksan suureneminen, keltaisuus, virushepatiitin aktivoituminen
Tuntematon	: kolestaattinen hepatiitti, maksatoksisuus ¹⁰ , sytolyttinen hepatiitti

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleinen	: alopesia ¹¹
Harvinainen	: ihottuma, dermatiitti, kynsien värimuutokset, ihon värimuutokset ¹²
Hyvin harvinainen	: Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, sädehoidolle altistuneen ihon yliherkkyysoireyhtymä (recall-ilmiö), kutina (myös tulehduskutina), toksinen dermatiitti
Tuntematon	: <i>monimuotoinen punavihoittuma</i> , palmoplantaarisen erytrodysestesian oireyhtymä (käsi-jalkaoireyhtymä), nokkosihottuma, eryteema, kasvojen turvotus, liikkahikoilu

Luusto, lihakset ja sidekudos

Hyvin harvinainen	: rabdomyolyysi, lihaskouristus
Tuntematon	: skleroderma, lihasspasmit, lihaskipu, nivelkipu

Munuaiset ja virtsatiet

Hyvin yleinen	: kystiitti, mikrohematuria
Yleinen	: hemorraginen kystiitti, makrohematuria
Hyvin harvinainen	: virtsaputken verenvuoto, virtsarakon seinämän turvotus, virtsarakon fibroosi ja skleroosi, munuaisten toiminnan heikkeneminen, kohonnut veren kreatiinipitoisuus, munuaisten tubulusnekroosi, haavainen kystiitti
Tuntematon	: munuaisten tubulushäiriö, toksinen nefropatia, hemorraginen virtsaputkitulehdus, virtsarakon kutistuma, munuaisperäinen diabetes insipidus, epätyypillisiä virtsarakon epiteelisoluja, kohonnut veren ureatyppi

Raskauteen, lapsivuodeaikaan ja perinataaliaikaan liittyvät haitat

Tuntematon : ennenaikainen synnytys

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen : spermatogeneesin heikkeneminen
Melko harvinainen : ovulaatiohäiriöt (harvoin palautumattomat)
Harvinainen : amenorrea¹³, atsoospermia/aspermia¹³, oligospermia¹³
Tuntematon : hedelmättömyys, munasarjojen vajaatoiminta, oligomenorrea, kivesten surkastuminen

Synnyttämiset, perinnölliset ja geneettiset häiriöt

Tuntematon : kohtukuolema, sikiön epämuodostuma, sikiön kasvun hidastuminen, sikiötoksisuus, karsinogeeniset vaikutukset jälkeläiseen

Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen : kuume
Yleinen : vilunväristykset, voimattomuus, huonovointisuus
Harvinainen : rintakipu
Hyvin harvinainen : päänsärky, kipu, monielin häiriö, injektio-/infuusio kohdan reaktiot (tromboosi, nekroosi, flebiitti, tulehdus, kipu, turvotus, punoitus)
Tuntematon : edeema, flunssan kaltainen sairaus

Tutkimukset

Melko harvinainen : kohonnut veren laktaattidehydrogenaasiarvo, kohonnut C-reaktiivisen proteiinin pitoisuus, muutokset EKG:ssä, pienentynyt vasemman kammion ejektiofraktio, laskenut naishormonin taso
Hyvin harvinainen : painon nousu
Tuntematon : laskenut veren estrogeenitaso, kohonnut veren gonadotropiinitaso

¹Keuhkokuumeen ja vaikean keuhkokuumeen (myös kuolemaan johtavan) suurentunut riski, muut bakteeri-, sieni-, virus-, alkueläin- ja loisinfektio; latenttien infektioiden uudelleen aktivoituminen, mukaan lukien virushepatiitti, tuberkuloosi, JC-virus, johon liittyy etenevä multifokaalinen leukoencefalopatia (myös kuolemaan johtava), Pneumocystis jiroveci -keuhkokuume, herpes zoster, strongyloidiaasi, sepsis ja septinen sokki (myös kuolemaan johtava).

²Myös kuolemaan johtavat.

³Myös akuutti myeloinen leukemia, akuutti promyelosyyttileukemia.

⁴Ilmenee luuydinlamana, pansytopeniana, neutropeniana, agranulosytoosina, granulositytopeniana, trombosytopeniana (jota verenvuoto komplisoi), leukopeniana, anemiana.

⁵Ilmenee myelopatiana, perifeerisenä neuropatiana, polyneuropatiana, neuralgiana, tuntohäiriönä, hypoestesiana, parestesiana, tärinä, makuhäiriönä, makuaistin vajaavuutena, hajuharhana.

⁶Ilmenee päänsärkynä, muutoksina henkisessä toimintakyvyssä, kouristuksina ja näköhäiriönä näön hämärtymisestä näön menetykseen.

⁷Havaittu allergisen reaktion yhteydessä.

⁸Myös kuolemaan johtavat.

⁹Vaikka syklofosfamidiin liittyvää keuhkotoksisuutta esiintyy vähän, sairastuneiden potilaiden prognoosi on heikko.

¹⁰Maksan vajaatoiminta, maksaenkefalopatia, vesivatsa, maksan suureneminen, keltaisuus, kohonnut veren bilirubiinitaso, kohonneet maksaentsyymit (ASAT, ALAT, AFOS, glutamyyli transferaasi).

¹¹Saattaa johtaa kaljuuteen.

¹²Kämmentissä ja kantapäissä.

¹³Jatkuvaa.

Pediatriset potilaat

Syklofosfamidin turvallisuusprofiili pediatrisilla potilailla on samankaltainen kuin aikuispopulaatiossa.

Huomautuksia

Tiettyjä komplikaatioita, kuten tromboemboliaa, disseminoitunutta intravaskulaarista koagulaatiota ja hemolyyttis-ureemista oireyhtymää, saattaa esiintyä taustalla olevien sairauksien seurauksena. Näiden komplikaatioiden esiintymistiheys voi kuitenkin lisääntyä Cyclophosphamide Accordia sisältävän solunsalpaajahoidon takia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

- Vakavia yliannostuksen seurauksia ovat annoksesta riippuvat toksisuudet, kuten myelosuppressio, urotoksisuus, kardiotoxisuus (myös sydämen vajaatoiminta), veno-okklusiivinen maksasairaus ja stomatiitti (ks. kohta 4.4).
- Potilaita, jotka ovat saaneet yliannostuksen, on tarkkailtava huolellisesti toksisuuksien, erityisesti hematotoksisuuden, ilmenemisen varalta.
- Syklofosfamidin yliannostukselle ei ole olemassa erityistä vastalääkettä.
- Syklofosfamidi ja sen metaboliitit ovat dialysoitavissa. Siksi nopea hemodialyysi on indisoitu itsemurhayritysten tai tarkoituksettomien yliannostus- tai myrkytystilanteiden hoidossa.
- Yliannostusta ja siitä mahdollisesti johtuvia infektioita, myelosuppressiota tai muita toksisuuksia on hoidettava sopivin tukkeinoin, mukaan lukien soveltuvat uusimmat hoidot.
- Syklofosfamidiyliannostuksen urotoksisia vaikutuksia, kuten kystiittiä, voidaan yrittää estää tai rajoittaa mesna-profylaksilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntaajat, antineoplastiset lääkkeaineet, alkyloivat lääkkeaineet, typpisinappikaasujohdokset

ATC-koodi: L01AA01

Syklofosfamidilla on osoitettu olevan sytostaattista vaikutusta monentyypisiin kasvaimiin. Syklofosfamidi kiinnittyy luultavasti solusykliin S- tai G2-vaiheeseen.

Vielä ei tiedetä, riippuuko sytostaattinen vaikutus täysin DNA:n alkyloinnista tai muista mekanismeista, kuten kromatiinin transformaatioprosessien estosta, vai onko DNA-polymeraasien estolla osuutta siihen. Metaboliitti akroleiinilla ei ole antineoplastista aktiivisuutta, mutta sillä on urotoksisia haittavaikutuksia.

Syklofosfamidin immuunivastetta heikentävä vaikutus perustuu siihen, että syklofosfamidilla on ehkäisevä vaikutus B-soluihin, CD4-positiivisiin T-soluihin ja vähäisempi vaikutus CD8-positiivisiin T-soluihin. Lisäksi oletetaan, että syklofosfamidilla on ehkäisevä vaikutus suppressoriin, joka säätelee IgG2-luokan

vasta-aineita. Ristiresistenssiä, etenkin rakenteellisesti sukua olevien sytotoksisten aineiden, kuten ifosfamidin sekä muiden alkyloivien aineiden kanssa, ei voi poissulkea.

5.2 Farmakokinetiikka

Syklofosfamidi annetaan inaktiivisena aiholiäkkeenä, joka aktivoituu maksassa.

Imeytyminen

Syklofosfamidi absorboituu nopeasti ja lähes täydellisesti parenteraalisista kohdista.

Jakautuminen

Alle 20 % syklofosfamidista sitoutuu plasman proteiineihin. Syklofosfamidin metaboliittien sitoutuminen proteiineihin on suurempaa, mutta alle 70 %. Ei ole tiedossa, missä määrin aktiiviset metaboliitit sitoutuvat proteiineihin.

Syklofosfamidi kulkeutuu aivo-selkäydinnesteeseen ja äidinmaitoon. Syklofosfamidi ja metaboliitit voivat läpäistä istukan.

Metabolia

Syklofosfamidi aktivoituu maksassa aktiiviseksi metaboliiteiksi, 4-hydroksisyklofosfamidiksi ja aldofosfamidiksi (4-hydroksisyklofosfamidin tautomerinen muoto), metabolian I vaiheen kautta sytokromi P450:n entsyymien (CYP) välityksellä. Eri CYP-isoentsyymit vaikuttavat syklofosfamidin bioaktivaatioon, mukaan lukien CYP2A6-, 2B6-, 2C9-, 2C19- ja 3A4- ja 2B6-entsyymit, jossa sen 4-hydroksylaasin aktiivisuus on suurimmillaan. Detoksifikaatio tapahtuu pääasiassa glutationi-S-transferaasien (GSTA1, GSTP1) ja alkoholidehydrogenaasin (ALDH1, ALDH3) kautta. Aktiivisten metaboliittien pitoisuudet plasmassa ovat suurimmillaan 2–4 tuntia syklofosfamidin annon jälkeen, minkä jälkeen pitoisuudet plasmassa pienenevät nopeasti.

Eliminaatio

Syklofosfamidin puoliintumisaika plasmassa on noin 4–8 tuntia aikuisilla ja lapsilla. Aktiivisten metaboliittien puoliintumisajat plasmassa eivät ole tiedossa.

Suuriannoksen laskimonsisäisen annon jälkeen, osana allogeenistä luuytimensiirtoa, puhtaan syklofosfamidin plasmapitoisuus noudattaa lineaarista ensimmäisen asteen reaktiokinetiikkaa. Konventionaaliseen syklofosfamidihoitoon verrattuna inaktivoitujen metaboliittien määrä suurenee, mikä viittaa aktivoituvien entsyymijärjestelmien saturoitumiseen, mutta ei sellaisten metabolian vaiheiden saturoitumiseen, jotka johtavat inaktiivisiin metaboliitteihin. Useamman päivän kestävä suuriannoksen syklofosfamidihoiton aikana kanta-aineen plasman lääkeainepitoisuus-aika -käyrän alle jäävä pinta-ala pienenee, mikä luultavasti johtuu mikrosomaalisen metabolian aktiivisuuden autoinduktiosta.

Syklofosfamidi ja sen metaboliitit erittyvät pääasiassa munuaisten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Syklofosfamidin akuutti toksisuus on suhteellisen vähäistä. Tämä osoitettiin hiirillä, marsuilla, kaneilla ja koirilla tehdyissä tutkimuksissa.

Krooninen toksisuus

Toksisten annosten jatkuva anto johti maksaleesioihin, jotka ilmenivät rasvoittumisena ja myöhemmin kuoliona. Suolen limakalvoihin ei ollut vaikutusta. Maksatoksiksen vaikutusten raja-arvo oli 100 mg/kg kanilla ja 10 mg/kg koiralla.

Mutageenisuus ja karsinogeenisuus

Syklofosfamidin mutageeniset vaikutukset on osoitettu useissa *in vivo*- ja *in vivo*-testeissä. Syklofosfamidin annon jälkeen ihmisillä on havaittu myös kromosomipoikkeavuutta. Syklofosfamidin karsinogeeniset vaikutukset on osoitettu rotilla ja hiirillä tehdyissä eläinkokeissa.

Teratogeenisuus

Syklofosfamidin teratogeeniset vaikutukset on osoitettu useilla eläimillä (hiirillä, rotilla, kaneilla, reesusapinoilla ja koirilla). Syklofosfamidi voi aiheuttaa luuston ja kudosten poikkeavuuksia sekä muita epämuodostumia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Propyleeniglykoli (E1520)
Makrogoli
Monotioglyseroli
Etanoli, vedetön

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 4.2.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo:
18 kuukautta.

Avaamisen jälkeen:
Ensimmäisen käytön jälkeen osittain käytetty moniannosinjektiopullo säilytetään alkuperäisessä pakkauksessa 2–8 °C:n lämpötilassa enintään 28 päivää. Hävitä käyttämätön osa 28 päivän kuluttua.

Laimentamisen jälkeen:
Laimennetun liuoksen kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu seitsemän päivää 2–8 °C:n lämpötilassa (valolta suojattuna) ja 24 tuntia 20–25 °C:n lämpötilassa (normaali sisävalaistus) kohdassa 4.2 mainittuja laimennusaineita käytettäessä.

Mikrobiologiselta kannalta laimennettu valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti olla yli 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole laimennettu valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Avatun tai laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

2 ml:n kirkas putkimainen tyypin I väritön lasinen injektiopullo, jossa on klorobutyylimäinen tulppa ja kuvioton sininen repäisysinetti, sisältää 1 ml:n konsentraattia.

5 ml:n kirkas putkimainen tyypin I väritön lasinen injektiopullo, jossa on klorobutyylimäinen tulppa ja kuvioton keltainen repäisysinetti, sisältää 2,5 ml konsentraattia.

5 ml:n kirkas putkimainen tyypin I väritön lasinen injektiopullo, jossa on klorobutyylimäinen tulppa ja kuvioton sininen repäisysinetti, sisältää 5 ml konsentraattia.

10 ml:n kirkas putkimainen tyypin I väritön lasinen injektiopullo, jossa on klorobutyylimäinen tulppa ja kuvioton sininen repäisysinetti, sisältää 10 ml konsentraattia.

Yhden injektiopullon sisältävä pakkaus
Viisi injektiopulloa sisältävä pakkaus
Kuusi injektiopulloa sisältävä pakkaus
Kymmenen injektiopulloa sisältävä pakkaus

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käsittely

Syklofosfamidi on sytostaattinen aine. Siksi Cyclophosphamide Accordia valmisteltaessa ja käsiteltäessä on aina noudatettava sytotoksisten aineiden käsittelyä koskevia turvatoimenpiteitä. Raskaana olevien tai imettävien naisten ei pidä käsitellä tätä lääkevalmistetta.

Cyclophosphamide Accord on steriili kirkas väritön laimennusvalmis liuos, joka sisältää 200 mg/ml syklofosfamidia.

Syklofosfamidi-injektio

Vahvuus	Injektiopullon koko
200 mg/1 ml	2 ml
500 mg/2,5 ml	5 ml
1 000 mg/5 ml	5 ml
2 000 mg/10 ml	10 ml

Laimennusohjeet

1. Laimennettaessa Cyclophosphamide Accordia laskimonsisäistä antoa varten on käytettävä aseptista tekniikkaa.
2. Sopiva määrä Cyclophosphamide Accordia täytyy laimentaa niin, että pitoisuus on vähintään 2 mg/ml (jos kyseessä on laskimonsisäinen infuusio) tai 20 mg/ml (jos kyseessä on laskimonsisäinen injektio). Soveltuvat laimennusaineet on lueteltu kohdassa 4.2.
3. Parenteraaliset lääkevalmisteet täytyy tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Jos hiukkasia on havaittavissa, lääkevalmistetta ei saa käyttää.
4. Tyhjät injektiopullot tai materiaalit (ruiskut, neulat jne.), joita on käytetty laimentamiseen ja antoon, on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

42091

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.06.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml koncentrat innehåller cyklofosfamidmonohydrat motsvarande 200 mg cyklofosfamid.

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

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

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

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

Hjälpämnen med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

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

Klar, färglös lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Cyclophosphamide Accord är avsett för behandling av:

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

4.2. Dosering och administreringsätt

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

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

Dosering

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

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

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

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

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

Doserna nedan ska betraktas som allmänna riktlinjer:

Hematologiska och solida tumörer

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

Som förberedelse inför en benmärgstransplantation

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

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

Autoimmuna sjukdomar

500–1000 mg/m² kroppsytta per månad.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

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

Dosmodifiering på grund av myelosuppression

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

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

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

Vid kombinationsbehandling kan ytterligare dosreduktioner behöva övervägas.

Äldre

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

Pediatrik population

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

Administreringssätt

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

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

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

Intravenös användning

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

Infusion:

Intravenös administrering ska helst utföras som en infusion.

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

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

Direkt injektion:

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

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

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

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

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

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

4.3 Kontraindikationer

Cyclophosphamide Accord ska inte förskrivas till patienter i följande fall:

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

VARNINGAR

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

Myelosuppression, immunsuppression, infektioner

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Urinvägar och njurtoxicitet

Hemorragisk cystit, pyelit, uretrit och hematuri har rapporterats vid cyklofosfamidbehandling.

Sårbildning/nekros i blåsan, fibros/kontraktur och sekundär cancer kan utvecklas.

Urotoxicitet kan kräva att behandlingen avbryts. Fall av urotoxicitet med dödsfall har rapporterats.

Urotoxicitet kan uppträda efter korttids- eller långtidsbehandling med cyklofosfamid. Även efter engångsdoser av cyklofosfamid har hemorragisk cystit rapporterats. Cystektomi kan bli nödvändig på grund av fibros, blödning eller sekundär malignitet. Tidigare eller samtidig strålbehandling eller busulfanbehandling kan öka risken för utveckling av cyklofosfamidinducerad hemorragisk cystit. I allmänhet är cystit initialt bakteriell. Sekundär bakteriell kolonisation kan uppkomma.

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

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

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

Kardiotoxicitet, användning hos patienter med hjärtsjukdomar

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

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

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

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

Lungtoxicitet

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

Sekundära maligniteter

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

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

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

Venös ocklusiv leversjukdom (VOD)

Venös ocklusiv leversjukdom har rapporterats hos patienter som fått cyklofosfamid.

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

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

Genotoxicitet

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

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

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

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

Fertilitet

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

Försämrad sårhäkning

Cyklofosfamid kan påverka normal sårhäkning.

FÖRSIKTIGHET

Alopeci

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

Illamående och kräkningar

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

Alkoholkonsumtion kan öka illamående och kräkningar som orsakas av cyklofosfamid.

Stomatit

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

Paravenös administrering

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

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

Användning till patienter med nedsatt njurfunktion

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

Användning till patienter med nedsatt leverfunktion

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

Användning till patienter med borttagna binjurar

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

Användning till patienter med diabetes mellitus

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

Användning till patienter som nyligen genomgått operation

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

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

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

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

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

Interaktioner som påverkar farmakokinetiken för cyklofosfamid och dess metaboliter

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

- Dabrafenib

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

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

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

Andra interaktioner

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

Interaktioner som påverkar farmakokinetiken och/eller verkningsmekanismen hos andra läkemedel

- Bupropion
Cyklofosfamidmetabolism via CYP2B6 kan hämma bupropionmetabolism.

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

Hjälpämnen:

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

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

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

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

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

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

Preventivmedel för män och kvinnor

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

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

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

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8. Biverkningar

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

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

Infektioner och infestationer

Vanliga: Infektioner¹
Mindre vanliga: Pneumoni², sepsis¹

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

Sällsynta: Akut leukemi³, myelodysplastiskt syndrom, sekundära maligniteter, urinblåsecancer, uretracancer,

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

Blodet och lymfsystemet

Mycket vanliga: Myelosuppression⁴, leukopeni, neutropeni
Vanliga: Febril neutropeni
Mindre vanliga: Trombocytopeni, anemi
Mycket sällsynta: Disseminerad intravaskulär koagulation, hemolytiskt uremiskt syndrom
Ingen känd frekvens: Agranulocytos, lymfopeni, minskad hemoglobinhalt

Immunsystemet

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

Endokrina systemet

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

Metabolism och nutrition

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

Psykiatriska tillstånd

Mycket sällsynta: Förvirringstillstånd

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: Perifer neuropati, polyneuropati, neuralgi
Sällsynta: Kramper, yrsel
Mycket sällsynta: Dysgeusi, hypogeusi, parestesi
Ingen känd frekvens: Neurotoxicitet⁵, reversibelt posteriort leukoencefalopatisyndrom⁶, encefalopati

Ögon

Sällsynta: Dimsyn
Mycket sällsynta: Synnedsättning, konjunktivit, ögonödem⁷
Ingen känd frekvens: Ökat tårflöde

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Dövhet
Ingen känd frekvens: Tinnitus

Hjärtat

Mindre vanliga: Hjärtsvikt⁸, kardiomyopati, myokardit, takykardi
Sällsynta: Ventrikulär arytm, supraventrikulär arytm
Mycket sällsynta: Ventrikulärt flimmer, angina, myokardinfarkt, perikardit, förmaksflimmer
hjärtstillestånd
Ingen känd frekvens: Ventrikulär takykardi, kardiogen chock, perikardiell utgjutning, vänsterhjärtsvikt, diffus intramyokardiell blödning, hjärtklappning, bradykardi, QT-förlängning på elektrokardiogram

Blodkärl

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

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum^{8,9}

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

Magtarmkanalen

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

Lever och gallvägar

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

Hud och subkutan vävnad

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

Muskuloskeletala systemet och bindväv

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

Njurar och urinvägar

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

Graviditet, puerperium och perinatalperiod

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

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

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

Medfödda och/eller genetiska störningar

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

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

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

Undersökningar och provtagningar

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

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

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

² inklusive dödsfall

³ inklusive akut myeloid leukemi, akut promyelocytisk leukemi

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

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

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

⁷ Observerad i samband med en allergisk reaktion

⁸ Inklusive dödsfall

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

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

¹¹ Kan utvecklas till skallighet

¹² På handflator och hälar

¹³ Ihållande

Pediatrisk population

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

Obs:

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

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

ATC-kod: L01AA01

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Cyklofosfamid administreras som en inaktiv prodrug som aktiveras i levern.

Absorption

Cyklofosfamid administreras snabbt och nästan helt från parenterala ställen.

Distribution

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

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

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

Cyklofosfamid och dess metaboliter utsöndras i huvudsak via njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

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

Kronisk toxicitet

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

Mutagenicitet och karcinogenicitet

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

Teratogenicitet

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykol (E1520)

Makrogol

Monotioglycerol

Etanol, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 4.2.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska:

18 månader

Efter öppnande:

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

Efter spädning:

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

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

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

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

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

Förpackning med 1 injektionsflaska
Förpackning med 5 injektionsflaskor
Förpackning med 6 injektionsflaskor
Förpackning med 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hantering

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

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

Cyklofosfamidinjektion

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

Anvisningar för spädning

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200,

3526KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42091

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.06.2024