CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cyclophosphamide Accord, 200 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL koncentratu zawiera cyklofosfamid jednowodny w ilości odpowiadającej 200 mg cyklofosfamidu.
Jedna fiolka z 1 mL koncentratu zawiera cyklofosfamid jednowodny w ilości odpowiadającej 200 mg cyklofosfamidu.
Jedna fiolka z 2,5 mL koncentratu zawiera cyklofosfamid jednowodny w ilości odpowiadającej 500 mg cyklofosfamidu.
Jedna fiolka z 5 mL koncentratu zawiera cyklofosfamid jednowodny w ilości odpowiadającej 1000 mg cyklofosfamidu.
Jedna fiolka z 10 mL koncentratu zawiera cyklofosfamid jednowodny w ilości odpowiadającej 2000 mg cyklofosfamidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
1 mL koncentratu zawiera 34 mg glikolu propylenowego (E 1520) i 620 mg etanolu (alkoholu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji (koncentrat jałowy).

Klarowny, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zależnie od wskazania, cyklofosfamid może być stosowany w monoterapii lub razem z innymi chemioterapeutykami. Produkt leczniczy Cyclophosphamide Accord jest wskazany w leczeniu:
- przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)
- ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. Acute Lymphocytic Leukemia, ALL)
- kondycjonującym, poprzedzającym przeszczepienie szpiku kostnego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, przewlekłej białaczki szpikowej i ostrej białaczki szpikowej w połączeniu z napromienianiem całego ciała lub z busulfanem
- ziarnicy złośliwej (choroba Hodgkina), chłoniaka nieziarniczego i szpiczaka mnogiego
- raka jajnika z przerzutami i raka piersi
- uzupełniającym raka piersi
- mięsaka Ewinga
- drobnokomórkowego raka płuca
- zaawansowanego lub tworzącego przerzuty nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma)
- zagrażających życiu chorób autoimmunologicznych: postępujących postaci toczniowego zapalenia nerek i ziarniniakowatości Wegenera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Cyclophosphamide Accord powinien być podawany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Produkt leczniczy Cyclophosphamide Accord należy podawać wyłącznie w miejscach, gdzie dostępne są urządzenia umożliwiające regularne monitorowanie wskaźników klinicznych, biochemicznych i hematologicznych zarówno przed, jak i w trakcie oraz po podaniu, pod nadzorem specjalisty onkologa.

Dawkowanie
Dawkowanie należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawki, czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia i czynności narządów pacjenta, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi).

W leczeniu skojarzonym z innymi cytostatykami o podobnej toksyczności może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów między kolejnymi cyklami leczenia.

Można rozważyć zastosowanie czynników pobudzających hemopoezę (czynniki wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) w celu zmniejszenia ryzyka powikłań związanych z zahamowaniem czynności szpiku kostnego i (lub) ułatwienia dostarczenia przeznaczonej dawki.

W celu zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na drogi moczowe, przed, w trakcie lub niezwłocznie po podaniu produktu leczniczego należy podać pacjentowi odpowiednią ilość płynów (doustnie lub w infuzji) w celu wymuszenia diurezy. Dlatego produkt leczniczy Cyclophosphamide Accord należy podawać rano. Patrz punkt 4.4.

Decyzja o zastosowaniu cyklofosfamidu zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi schematów leczenia należy do lekarza.

Niżej podane dawki można traktować jako ogólne wytyczne.

<u>*Nowotwory hematologiczne i guzy lite*</u>
- leczenie ciągłe:
  3-6 mg/kg masy ciała (=120-240 mg/m^2 powierzchni ciała) we wstrzyknięciu dożylnym
- leczenie przerywane:
  10-15 mg/kg masy ciała (=400-600 mg/m^2 powierzchni ciała) we wstrzyknięciu dożylnym, w odstępach 2 do 5 dni
- leczenie przerywane z zastosowaniem dużej dawki:
  20-40 mg/kg masy ciała (=800-1600 mg/m^2 powierzchni ciała) we wstrzyknięciu dożylnym, w odstępach 21 do 28 dni

<u>*Przygotowanie do przeszczepienia szpiku*</u>
60 mg/kg mc. przez 2 dni lub 50 mg/kg mc. przez 4 dni we wstrzyknięciu dożylnym.
Jeśli stosowany jest schemat leczenia obejmujący busulfan i cyklofosfamid (Bu/Cy), pierwszą dawkę cyklofosfamidu należy podać nie wcześniej niż po 24 godzinach od podania ostatniej dawki busulfanu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

<u>*Choroby autoimmunologiczne*</u>
500-1000 mg/m^2 powierzchni ciała na miesiąc

<u>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</u>
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą wiązać się ze zmniejszoną aktywacją cyklofosfamidu. To z kolei może zmienić skuteczność leczenia produktem leczniczym Cyclophosphamide Accord a takie działanie należy brać pod uwagę podczas ustalania dawki i oceny reakcji na produkt leczniczy (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy stosować zmniejszoną dawkę. Jeśli stężenie bilirubiny w surowicy wynosi od 3,1 do 5 mg/ 100 mL (=0,053-0,086 mmol/L), zaleca się zmniejszenie dawki o 25%.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zwłaszcza ciężkimi, zmniejszone wydalanie przez nerki może spowodować zwiększenie stężenia cyklofosfamidu i jego metabolitów w osoczu.
To w konsekwencji może spowodować zwiększenie jego toksyczności i dlatego należy to brać pod uwagę podczas ustalania dawkowania u tych pacjentów (patrz punkt 4.4). Jeśli przesączanie kłębuszkowe wynosi mniej niż 10 mL/minutę, zaleca się zmniejszenie dawki o 50%.

Cyklofosfamid i jego metabolity można usunąć metodą dializy, chociaż mogą występować różnice w oczyszczaniu zależnie od użytego systemu do dializy. U pacjentów wymagających dializy należy rozważyć utrzymanie stałych odstępów pomiędzy podaniem produktu leczniczego Cyclophosphamide Accord a dializą. Patrz punkt 4.4.

Modyfikacja dawki ze względu na mielosupresję
Podczas stosowania cyklofosfamidu należy regularnie oznaczać liczbę leukocytów i płytek krwi. Jeśli wystąpią objawy zahamowania czynności szpiku, należy w razie konieczności dostosować dawkę. Należy zapoznać się z poniższą tabelą. Zaleca się również systematyczne kontrolowanie osadu moczu, czy nie znajdują się w nim erytrocyty.

Liczba leukocytów w mikrolitrze	**Liczba płytek krwi w mikrolitrze**	**Dawkowanie**
>4000	>100 000	100% planowej dawki
2500-4000	50 000-100 000	50% planowej dawki
<2500	<50 000	Nie podawać do czasu powrotu wartości do normy lub podejmować decyzję indywidualnie dla każdego pacjenta.

W leczeniu skojarzonym może być konieczne dalsze zmniejszenie dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku
Przy ustalaniu monitorowania działań toksycznych i konieczności dostosowania dawki należy uwzględnić występujące częściej u pacjentów w podeszłym wieku zaburzenia czynności wątroby, nerek, serca lub innych narządów i współistniejące choroby lub inne stosowane leki.

Dzieci i młodzież
Cyklofosfamid był stosowany u dzieci. Profil bezpieczeństwa stosowania cyklofosfamidu u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych jest podobny.

Sposób podawania

Cyklofosfamid jest nieaktywny do czasu uczynnienia przez enzymy wątrobowe. Jednak, podobnie jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych, zaleca się, aby rozcieńczenie było wykonane przez wyszkolony personel medyczny, w przeznaczonym do tego miejscu.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego
Osoby przygotowujące produkt leczniczego powinny nosić rękawiczki ochronne. Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia kontaktu produktu leczniczego z oczami. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią nie powinny przygotowywać ani podawać produktu leczniczego.

Podanie dożylne
Produkt leczniczy do podawania dożylnego trzeba przed podaniem obejrzeć czy nie zawiera stałych cząstek lub zmian zabarwienia, jeśli tylko pozwalają na to rodzaj roztworu i pojemnik.

Infuzja
Preferowanym sposobem podania dożylnego jest infuzja.

Jeśli roztwór będzie podawany w infuzji dożylnej, produkt leczniczy Cyclophosphamide Accord należy rozcieńczyć do minimalnego stężenia 2 mg na mL stosując jeden z następujących rozcieńczalników:
- 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
- 0,45% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
- 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań
- 5% roztwór glukozy i 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań.

Bezpośrednie wstrzyknięcie
Jeśli roztwór będzie podawany bezpośrednio we wstrzyknięciu, produkt leczniczy Cyclophosphamide Accord należy rozcieńczyć do minimalnego stężenia 20 mg na mL stosując jeden z następujących rozcieńczalników:
- 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
- 0,45% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań
- 5% roztwór glukozy do wstrzykiwań
- 5% roztwór glukozy i 0,9% roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań.

Nie należy stosować jałowej wody do wstrzykiwań w celu rozcieńczenia, ponieważ powoduje to powstanie roztworu hipotonicznego, którego nie wolno podawać w bezpośrednim wstrzyknięciu.

W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych, których wystąpienie, jak się wydaje, zależy od szybkości podawania (np. obrzęk twarzy, ból głowy, przekrwienie błony śluzowej nosa, odczucie pieczenia skóry głowy), cyklofosfamid należy podawać w powolnym wstrzyknięciu lub powolnej infuzji. Czas trwania infuzji należy dostosować do objętości i rodzaju płynu użytego jako nośnik.

Instrukcje dotyczące rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Cyclophosphamide Accord nie należy przepisywać pacjentom w następujących przypadkach:
- nadwrażliwość na cyklofosfamid, jego metabolity lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- ostre zakażenia;
- aplazja szpiku lub zahamowanie czynności szpiku przed rozpoczęciem leczenia;
- zakażenie dróg moczowych;
- ostre zmiany w obrębie nabłonka przejściowego w wyniku chemioterapii cytotoksycznej lub radioterapii;
- obturacja odpływu moczu;
- karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

Produktu leczniczego Cyclophosphamide Accord nie należy stosować w leczeniu chorób nienowotworowych, z wyjątkiem sytuacji zagrożenia życia, gdy konieczne jest zahamowanie czynności układu odpornościowego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

OSTRZEŻENIA

<u>Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość krzyżowa na inne leki alkilujące</u>
W związku z podawaniem cyklofosfamidu opisywano reakcje anafilaktyczne, również zakończone zgonem. Zgłaszano możliwość nadwrażliwości krzyżowej na inne leki alkilujące.

Mielosupresja, zahamowanie czynności układu odpornościowego, zakażenia
Leczenie cyklofosfamidem może być przyczyną zahamowania czynności szpiku kostnego (niedokrwistość, leukopenia, neutropenia i małopłytkowość) i znaczącego zahamowania odpowiedzi immunologicznej, co może prowadzić do ciężkich, niekiedy śmiertelnych zakażeń, posocznicy i wstrząsu septycznego. Do zakażeń zgłaszanych podczas stosowania cyklofosfamidu należą: zapalenie płuc, a także inne zakażenia wywołane przez bakterie, grzyby, wirusy, pierwotniaki i pasożyty.

Istnieje możliwość reaktywacji utajonych zakażeń. Uaktywnienie zakażeń zgłaszano dla różnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych, pierwotniaczych i pasożytniczych.

Zakażenia występujące podczas leczenia cyklofosfamidem, w tym gorączka neutropeniczna, muszą być odpowiednio leczone. W pewnych przypadkach neutropenii wskazane może być zapobieganie zakażeniom (według oceny lekarza prowadzącego). W razie gorączki neutropenicznej konieczne jest podawanie antybiotyków i (lub) leków przeciwgrzybiczych. Należy zachować ostrożność rozważając przydatność jednoczesnego stosowania cyklofosfamidu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności szpiku kostnego i u pacjentów z ciężką immunosupresją.

Wszyscy pacjenci wymagają w trakcie leczenia ścisłej kontroli parametrów hematologicznych. Kontrola ta jest konieczna przed każdym podaniem produktu leczniczego i regularnie podczas terapii. Częstsze kontrole mogą być konieczne, jeśli liczba leukocytów zmniejszy się do wartości poniżej 3000 komórek/mikrolitr (komórek/mm^3). Zaleca się dostosowanie dawki do stopnia mielosupresji (patrz punkt 4.2).

Jeśli nie jest to konieczne, cyklofosfamidu nie należy podawać pacjentom z liczbą leukocytów poniżej 2500 komórek/mikrolitr (komórek/mm^3) i (lub) liczbą płytek krwi poniżej 50 000 komórek/mikrolitr (komórek/mm^3).

Zmniejszenie liczby krwinek we krwi obwodowej i liczby płytek krwi oraz czas potrzebny do powrotu wartości tych parametrów do normy mogą zwiększać się wraz ze zwiększeniem dawki cyklofosfamidu.

Najmniejszą liczbę leukocytów i płytek krwi notuje się zwykle w 1. i 2. tygodniu leczenia. Szpik kostny względnie szybko odzyskuje prawidłową czynność, a liczba krwinek we krwi obwodowej normalizuje się zwykle po upływie około 20 dni.

U pacjentów, u których występuje lub rozwija się ciężkie zakażenie, leczenie cyklofosfamidem może nie być wskazane lub należy je przerwać lub zmniejszyć dawkę produktu leczniczego.

Należy spodziewać się znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego, zwłaszcza u pacjentów leczonych wcześniej i (lub) otrzymujących jednocześnie chemioterapię i (lub) radioterapię.

Toksyczne działanie na drogi moczowe i nerki
Podczas leczenia cyklofosfamidem opisywano krwotoczne zapalenie pęcherza, zapalenie miedniczek nerkowych, zapalenie moczowodów i hematurię. Może również rozwinąć się owrzodzenie i (lub) martwica pęcherza, zwłóknienie i zwężenie pęcherza oraz wtórny nowotwór pęcherza.
Działanie toksyczne na układ moczowy może wymagać przerwania leczenia. Opisywano przypadki toksycznego działania na układ moczowy zakończone zgonem. Działanie urotoksyczne może wystąpić podczas krótkotrwałego i długotrwałego stosowania cyklofosfamidu. Opisywano przypadki krwotocznego zapalenia pęcherza po podaniu pojedynczych dawek cyklofosfamidu. W razie zwłóknienia, krwawienia lub rozwoju wtórnej zmiany nowotworowej konieczna może być cystektomia. Wcześniejsza lub jednoczesna radioterapia albo leczenie busulfanem może zwiększyć ryzyko krwotocznego zapalenia pęcherza wywołanego przez cyklofosfamid. Zapalenie pęcherza ma początkowo zwykle podłoże bakteryjne. Może wystąpić wtórne zakażenie bakteryjne.

Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykluczenie lub korekta wszelkich niedrożności dróg

moczowych. Patrz punkt 4.3. Należy regularnie oceniać osad moczu w celu poszukiwania krwinek czerwonych oraz innych oznak toksycznego działania na układ moczowy i (lub) nerki. Odpowiednie leczenie mesną i (lub) znaczne nawodnienie w celu wymuszenia diurezy może znacząco zmniejszyć częstość występowania i nasilenie toksycznego działania leku na pęcherz moczowy. Ważne jest upewnienie się, żeby pacjent regularnie opróżniał pęcherz. Hematuria ustępuje zwykle w ciągu kilku dni po zaprzestaniu stosowania cyklofosfamidu, ale może się utrzymywać dłużej. Ciężkie krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego wymaga zazwyczaj przerwania leczenia cyklofosfamidem.

Stosowanie cyklofosfamidu wiązało się również z wystąpieniem nefrotoksyczności, w tym z martwicą kanalików nerkowych.

W związku z podawaniem cyklofosfamidu zgłaszano występowanie hiponatremii powiązanej ze zwiększoną całkowitą objętością wody w organizmie, ostrego zatrucia wodnego oraz zespołu przypominającego SIADH (ang. *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego). Notowano również przypadki zakończone zgonem.

Kardiotoksyczność, stosowanie u pacjentów z chorobami serca
W trakcie leczenia cyklofosfamidem zgłaszano występowanie zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia, którym może towarzyszyć znaczący wysięk z osierdzia i tamponada serca, i które prowadziły do ciężkiej zastoinowej niewydolności serca, czasem zakończonej zgonem. Badanie histopatologiczne wykazało przede wszystkim krwotoczne zapalenie mięśnia sercowego. Obecność krwi w osierdziu stwierdzano wtórnie do krwotocznego zapalenia mięśnia sercowego i martwicy mięśnia sercowego. Ostre działanie kardiotoksyczne odnotowano po podaniu pojedynczych dawek cyklofosfamidu wynoszących zaledwie 20 mg/kg mc.

Po zastosowaniu schematów leczenia obejmujących cyklofosfamid zgłaszano występowanie arytmii nadkomorowych (w tym migotanie i trzepotanie przedsionków) oraz arytmii komorowych (włącznie ze znacznym wydłużeniem odstępu QT związanym z częstoskurczem komorowym) u pacjentów z innymi objawami kardiotoksyczności lub bez takich objawów.

Ryzyko kardiotoksycznego działania cyklofosfamidu może zwiększyć się na przykład w następstwie podawania dużych dawek cyklofosfamidu, u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów poddawanych wcześniej napromienianiu okolicy serca i (lub) u pacjentów otrzymujących wcześniej lub jednocześnie inne leki o działaniu kardiotoksycznym. Patrz punkt 4.5.

Szczególna ostrożność jest konieczna u pacjentów z czynnikami ryzyka dla kardiotoksyczności i u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą serca.

Działanie toksyczne na płuca
W trakcie i po leczeniu cyklofosfamidem opisywano występowanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc i zwłóknienia płuc. Zgłaszano także występowanie choroby zarostowej żył płucnych i inne postacie toksycznego działania na płuca. Zgłaszano przypadki toksycznego działania na płuca prowadzące do niewydolności oddechowej. Chociaż częstość związanych ze stosowaniem cyklofosfamidu działań toksycznych na płuca jest niewielka, to rokowania dla pacjentów, u których one wystąpią, są złe. Wydaje się, że późne wystąpienie nieinfekcyjnego zapalenia płuc (ponad 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia cyklofosfamidem) wiąże się ze szczególnie dużą śmiertelnością. Nieinfekcyjne zapalenie płuc może rozwinąć się nawet po upływie lat po leczeniu cyklofosfamidem. Ostre działanie toksyczne na płuca opisano po podaniu pojedynczej dawki cyklofosfamidu.

Wtórne nowotwory
Tak jak w przypadku wszystkich terapii cytotoksycznych, leczenie cyklofosfamidem powoduje ryzyko powstania wtórnych nowotworów i zmian je poprzedzających.
Zwiększone jest ryzyko rozwoju raka dróg moczowych, a także ryzyko zmian mielodysplastycznych, częściowo postępujących do ostrej białaczki. Do innych nowotworów zgłaszanych po zastosowaniu cyklofosfamidu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym należą chłoniak, rak tarczycy i mięsaki. W niektórych wypadkach wtórne zmiany nowotworowe rozwinęły się kilka lat po zakończeniu

leczenia cyklofosfamidem. Obecność nowotworu stwierdzano także po ekspozycji w okresie życia płodowego.
Ryzyko raka pęcherza można znacząco zmniejszyć stosując profilaktykę krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego.

Choroba wenookluzyjna wątroby
U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid zgłaszano chorobę wenookluzyjną wątroby (ang. *Veno-occlusive liver disease*, VOLD). Najważniejszym czynnikiem w przypadku choroby wenookluzyjnej wydaje się być leczenie cytoredukcyjne w ramach przygotowań do przeszczepienia szpiku kostnego, w skojarzeniu z napromieniowaniem całego ciała, busulfanem lub innymi lekami (patrz punkt 4.5). Po terapii cytoredukcyjnej objawy kliniczne rozwijają się zazwyczaj od 1 do 2 tygodni po przeszczepieniu i charakteryzują się nagłym zwiększeniem masy ciała, bolesnym powiększeniem wątroby, wodobrzuszem oraz hiperbilirubinemią i (lub) żółtaczką. Istnieją też doniesienia, że VOLD może rozwijać się stopniowo u pacjentów otrzymujących przez długi czas małe, immunosupresyjne dawki cyklofosfamidu.
Powikłaniem VOLD może być zespół wątrobowo-nerkowy i niewydolność wielonarządowa. Zgłoszono przypadek spowodowanej działaniem cyklofosfamidu choroby wenookluzyjnej wątroby zakończonej zgonem. Do czynników ryzyka predysponujących pacjenta do rozwoju VOLD należą: istniejące zaburzenia czynności wątroby, wcześniejsza radioterapia brzucha i niski stopień sprawności pacjenta. Istnieją doniesienia o zmniejszeniu częstości VOLD, jeśli zachowany jest odstęp co najmniej 24 godzin między ostatnim podaniem busulfanu a pierwszym podaniem cyklofosfamidu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Genotoksyczność
Cyklofosfamid ma działanie genotoksyczne i mutagenne, zarówno w komórkach somatycznych, jak i w męskich oraz żeńskich komórkach rozrodczych. Dlatego w trakcie leczenia cyklofosfamidem kobiety nie powinny zachodzić w ciążę, a mężczyźni nie powinni spłodzić dziecka.

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia i przez 12 miesięcy od jego zakończenia. Mężczyźni nie powinni spłodzić dziecka przez 6 miesięcy od zakończenia leczenia .

Dane pochodzące z doświadczeń na zwierzętach wskazują, że ekspozycja oocytów w okresie rozwoju pęcherzyków może spowodować zmniejszenie odsetka implantacji i żywych ciąż oraz zwiększone ryzyko wad wrodzonych. Należy to brać pod uwagę w przypadku planowania zapłodnienia lub zajścia w ciążę po zakończeniu leczenia cyklofosfamidem. Dokładny czas rozwoju pęcherzyków u ludzi nie jest znany, ale może wynosić ponad 12 miesięcy. Kobiety i mężczyźni aktywni seksualnie powinni w tym okresie stosować skuteczne metody antykoncepcji (patrz punkt 4.6).

Płodność
Cyklofosfamid zaburza proces oogenezy i spermatogenezy. Może powodować niepłodność u obu płci. Przed rozpoczęciem leczenia cyklofosfamidem należy poinformować mężczyzn o możliwości konserwacji nasienia (patrz punkt 4.6).

Zaburzenie procesu gojenia się ran
Cyklofosfamid może zaburzać prawidłowy proces gojenia się ran.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Łysienie
Zgłaszano przypadki wypadania włosów; mogą one występować częściej podczas stosowania większych dawek. Wypadanie włosów może prowadzić do wyłysienia. Można oczekiwać, że włosy zaczną odrastać po zakończeniu leczenia lub nawet w trakcie leczenia, chociaż mogą mieć inną strukturę i kolor.

Nudności i wymioty
Podawanie cyklofosfamidu może powodować nudności i wymioty. Należy uwzględnić aktualne wytyczne dotyczące stosowania leków przeciwwymiotnych w celu zapobiegania oraz łagodzenia

nudności i wymiotów.
Spożywanie alkoholu może nasilić wymioty i nudności wywołane działaniem cyklofosfamidu.

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej
Podawanie cyklofosfamidu może powodować zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Należy uwzględnić aktualne wytyczne dotyczące stosowania środków zapobiegających i łagodzących zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Podanie poza żyłę
Działanie cytostatyczne cyklofosfamidu rozpoczyna się po jego aktywacji, która zachodzi głównie w wątrobie. Dlatego ryzyko uszkodzenia tkanek po przypadkowym podaniu produktu leczniczego poza żyłę jest małe.
W razie niezamierzonego podania cyklofosfamidu poza żyłę należy natychmiast przerwać infuzję, odessać wynaczyniony roztwór cyklofosfamidu, stosując kaniulę umieszczoną w miejscu podania i zastosować inne właściwe środki zaradcze. Następnie obszar należy przepłukać roztworem soli fizjologicznej, i pozwolić ręce lub nodze odpocząć.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zwłaszcza ciężkimi, zmniejszone wydalanie nerkowe może spowodować zwiększenie stężenia cyklofosfamidu i jego metabolitów w osoczu. Konsekwencją może być zwiększona toksyczność, co należy uwzględnić podczas ustalania dawkowania u tych pacjentów. Patrz punkt 4.2.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby
Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą wiązać się z osłabionym działaniem cyklofosfamidu. Może to wpływać na skuteczność leczenia produktem leczniczym Cyclophosphamide Accord i należy wziąć to pod uwagę przy ustalaniu dawki i interpretacji reakcji pacjenta na wybraną dawkę. Patrz punkt 4.2. Ze względu na porfirogenne działanie cyklofosfamidu należy zachować ostrożność u pacjentów z ostrą porfirią.

Stosowanie u pacjentów po usunięciu nadnerczy
U pacjentów z niewydolnością nadnerczy konieczne może być zastosowanie większej dawki glikokortykosteroidów w razie narażenia na stres związany z toksycznym działaniem cytostatyków, w tym cyklofosfamidu.

Stosowanie u pacjentów z cukrzycą
Ostrożność zalecana jest również u pacjentów z cukrzycą, gdyż cyklofosfamid może oddziaływać z insuliną i innymi lekami przeciwcukrzycowymi (patrz także punkt 4.5).

Stosowanie u pacjentów po niedawno przebytej operacji
Zasadniczo cytostatyków (w tym cyklofosfamidu) nie należy stosować u pacjentów, u których od zabiegu chirurgicznego upłynęło mniej niż 10 dni.

Maksymalna dawka 60 mg/kg mc. tego produktu leczniczego podana osobie dorosłej o masie ciała 70 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 186 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (ang. *blood alcohol concentration*, BAC) o około 31 mg/ 100 mL.
Dla porównania, u osoby dorosłej, pijącej kieliszek wina lub 500 mL piwa, stężenie alkoholu we krwi wyniesie prawdopodobnie około 50 mg/ 100 mL.

Jednoczesne podawanie z lekami zawierającymi np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Cyklofosfamid jest nieaktywny, ale metabolizowany jest w wątrobie, głównie z udziałem izoenzymów CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 i 3A4, do dwóch czynnych metabolitów.

Planowane jednoczesne lub następcze podawanie cyklofosfamidu i innych substancji lub terapii, które mogą zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia lub nasilić działania toksyczne (w wyniku interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych) wymaga uważnej indywidualnej oceny spodziewanych korzyści i ryzyka.

U pacjentów otrzymujących złożone leczenie należy ściśle kontrolować występowanie objawów działania toksycznego, aby umożliwić szybką interwencję. U pacjentów leczonych cyklofosfamidem i lekami, które zmniejszają jego aktywację, należy kontrolować, czy nie występują oznaki zmniejszenia skuteczności terapeutycznej i czy nie jest konieczne dostosowanie dawki.

<u>Interakcje wpływające niekorzystnie na farmakokinetykę cyklofosfamidu i jego metabolitów</u>

- Zmniejszenie aktywacji cyklofosfamidu może zmienić jego skuteczność. Do substancji, które opóźniają aktywację cyklofosfamidu należą:
  - aprepitant
  - bupropion
  - busulfan: u pacjentów otrzymujących duże dawki cyklofosfamidu przed upływem 24 godzin od podania dużych dawek busulfanu notowano zmniejszoną eliminację cyklofosfamidu i wydłużenie jego okresu półtrwania. Podczas jednoczesnego stosowania zgłaszano zwiększenie częstości choroby wenookluzyjnej wątroby i zapalenia błon śluzowych (patrz punkty 4.2 i 4.4).
  - cyprofloksacyna: podawana przed leczeniem cyklofosfamidem (w celu kondycjonowania przed przeszczepieniem szpiku kostnego) może spowodować regresję choroby zasadniczej
  - chloramfenikol
  - azolowe leki przeciwgrzybicze (flukonazol, itrakonazol): leki te hamują aktywność enzymów cytochromu P450. Po jednoczesnym zastosowaniu cyklofosfamidu i itrakonazolu odnotowano zwiększoną ilość toksycznych produktów degradacji cyklofosfamidu.
  - inhibitory izoenzymów CYP2B6 i CYP3A4 (newirapina, rytonawir): mogą zmniejszyć skuteczność jednocześnie stosowanego cyklofosfamidu.
  - prasugrel
  - sulfonamidy, np. sulfadiazyna, sulfametoksazol i sulfapirydyna
  - tiotepa: podawana godzinę przed podaniem cyklofosfamidu podczas chemioterapii z zastosowaniem dużych dawek powodowała silne hamowanie bioaktywacji cyklofosfamidu.
  - ondansetron: istnieją doniesienia o istnieniu interakcji farmakokinetycznej między ondansetronem a cyklofosfamidem w dużej dawce, prowadzącej do zmniejszenia wartości AUC cyklofosfamidu
  - grejpfrut (owoc lub sok), ryfampicyna, ziele dziurawca: jednoczesne stosowanie inhibitorów lubinduktorów izoenzymu CYP3A4 może zmniejszyć skuteczność lub zwiększyć toksyczność cyklofosfamidu.

- Zwiększenie stężenia cytotoksycznych metabolitów może spowodować:
  - allopurynol: notowano nasilenie działania hamującego czynność szpiku kostnego
  - azatiopryna: zwiększone ryzyko hepatotoksyczności (martwica wątroby)
  - wodzian chloralu
  - cymetydyna
  - disulfiram
  - aldehyd glicerynowy
  - induktory aktywności wątrobowych i pozawątrobowych enzymów mikrosomalnych (np. enzymy cytochromu P450): Możliwość pobudzenia aktywności tych enzymów należy brać pod uwagę w razie wcześniejszego lub jednoczesnego stosowania znanych ich induktorów, tj. ryfampicyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, ziele dziurawca, benzodiazepiny i glikokortykosteroidy
  - inhibitory proteazy: jednoczesne stosowanie może zwiększyć stężenie cytotoksycznych metabolitów. Wykazano, że u pacjentów otrzymujących cyklofosfamid, doksorubicynę i etopozyd zastosowanie inhibitorów proteazy częściej wiązało się z wystąpieniem zakażeń i neutropenii niż zastosowanie nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Podczas skojarzonego leczenia cyklofosfamidem i sakwinawirem notowano zwiększoną

częstość zapalenia błon śluzowych.
- dabrafenib

Interakcje farmakodynamiczne i interakcje o nieznanym mechanizmie wpływające na zastosowanie cyklofosfamidu

Jednoczesne lub sekwencyjne stosowanie cyklofosfamidu z innymi lekami o podobnej toksyczności może być przyczyną nasilonych działań toksycznych.

- Nasilona hematotoksyczność i (lub) immunosupresja może wynikać z łącznego działania cyklofosfamidu z takimi lekami, jak:
  - inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE): inhibitory ACE mogą powodować leukopenię
  - natalizumab
  - paklitaksel: nasiloną hematotoksyczność opisywano w przypadkach, gdy cyklofosfamid podawany był po infuzji z paklitakselem
  - tiazydowe leki moczopędne (np. hydrochlorotiazyd): notowano zwiększenie mielosupresji
  - zydowudyna
  - klozapina

- Zwiększona kardiotoksyczność może wynikać z łącznego działania cyklofosfamidu z takimi lekami, jak:
  - antracykliny
  - mitomycyna
  - cytarabina
  - pentostatyna
  - napromienianie okolicy serca lub całego ciała w połączeniu ze stosowaniem dużych dawek cyklofosfamidu
  - trastuzumab

- Nasilone działanie toksyczne na płuca może wynikać z łącznego działania cyklofosfamidu z takimi lekami, jak:
  - amiodaron
  - G-CSF, GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów); doniesienia wskazują na zwiększone ryzyko toksycznego działania na płuca u pacjentów otrzymujących cytotoksyczną chemioterapię, w skład której wchodzi cyklofosfamid i G-CSF lub GM-CSF.

- Zwiększona nefrotoksyczność może wynikać z łącznego działania cyklofosfamidu z takimi lekami, jak:
  - amfoterycyna B
  - indometacyna: podczas jednoczesnego stosowania z indometacyną notowano ostre zatrucie wodne.

Inne interakcje

- Alkohol
  U zwierząt z nowotworem podawanie etanolu (alkoholu) powodowało osłabienie działania przeciwnowotworowego małych dawek doustnych cyklofosfamidu. U niektórych pacjentów alkohol może nasilić wymioty i nudności wywołane przez cyklofosfamid.

- Etanercept
  U pacjentów z ziarniniakowatością Wegenera dodanie etanerceptu do standardowej terapii, w tym cyklofosfamidem, wiązało się z częstszym występowaniem złośliwych zmian litych poza skórą.

- Metronidazol
  U pacjenta otrzymującego cyklofosfamid i metronidazol opisywano ostrą encefalopatię. Związek przyczynowy nie został wyjaśniony.
  W badaniu na zwierzętach metronidazol zwiększał toksyczność jednocześnie stosowanego cyklofosfamidu.

- Tamoksyfen
  Jednoczesne stosowanie tamoksyfenu i chemioterapii może zwiększyć ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Interakcje wpływające na farmakokinetykę i (lub) działanie innych produktów leczniczych
- Bupropion
  Metabolizm cyklofosfamidu przez izoenzym CYP2B6 może hamować metabolizm bupropionu.

- Kumaryny
  U pacjentów otrzymujących warfarynę i cyklofosfamid notowano zarówno nasilenie, jak i osłabienie działania warfaryny.

- Cyklosporyna
  U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid razem z cyklosporyną obserwowano mniejsze stężenie cyklosporyny w surowicy niż po podaniu samej cyklopsopryny. Opisana interakcja może być wynikiem zwiększonej częstości występowania choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. *graft versus host disease*, GVHD).

- Depolaryzujące leki zwiotczające mięśnie
  Leczenie cyklofosfamidem powoduje znaczące i utrzymujące się zahamowanie aktywności cholinoesterazy. Podczas jednoczesnego stosowania depolaryzujących leków zwiotczających mięśnie (tj. sukcynylocholina, suksametonium) może wystąpić przedłużony bezdech jako wynik zmniejszonego stężenia pseudocholinoesterazy. Należy uprzedzić anestezjologa, jeśli pacjent otrzymał cyklofosfamid w ciągu 10 dni przed znieczuleniem ogólnym.

- Digoksyna, beta-acetylodigoksyna
  Istnieją doniesienia o osłabionym wchłanianiu digoksyny i beta-acetylodigoksyny z tabletek podawanych w czasie leczenia cytotoksycznego.

- Szczepionki
  Można oczekiwać, że immunosupresyjne działanie cyklofosfamidu osłabi odpowiedź organizmu na szczepionkę. Stosowanie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może wywołać poszczepienne zakażenie.

- Werapamil
  Notowano zaburzenia wchłaniania w jelitach doustnie podawanego werapamilu.

- Pochodne sulfonylomocznika
  Jednoczesne stosowanie cyklofosfamidu i pochodnych sulfonylomocznika może powodować zmniejszenie stężenia glukozy we krwi.

Substancje pomocnicze
Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takim jak etanol, może powodować ciężkie działania niepożądane u noworodków.

Jednoczesne podawanie z lekami zawierającymi, np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
U dziewcząt otrzymujących cyklofosfamid w okresie poprzedzającym rozpoczęcie dojrzewania płciowego następuje zazwyczaj prawidłowy rozwój drugorzędowych cech płciowych i występują regularne miesiączki.

Dziewczęta, które otrzymywały cyklofosfamid w okresie poprzedzającym rozpoczęcie dojrzewania

płciowego, mogły następnie zachodzić w ciążę.

U leczonych cyklofosfamidem dziewcząt z zachowaną czynnością jajników po zakończeniu leczenia, istnieje zwiększone ryzyko przedwczesnego wystąpienia menopauzy (zakończenie miesiączkowania przed 40. rokiem życia).

Antykoncepcja kobiet i mężczyzn
Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia i przez 12 miesięcy od jego zakończenia. Mężczyźni nie powinni spłodzić dziecka w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy od jego zakończenia. Kobiety i mężczyźni aktywni seksualnie powinni stosować w tym czasie skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża
Istnieją bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania cyklofosfamidu w czasie ciąży u ludzi. Zgodnie z doniesieniami, stosowanie cyklofosfamidu w pierwszym trymestrze ciąży było przyczyną wielu ciężkich wad wrodzonych.
Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne i toksyczny wpływ na reprodukcję i (patrz punkt 5.3).
Na podstawie wyników badań na zwierzętach, przypadków zgłoszonych u ludzi oraz mechanizmu działania cyklofosfamidu, jego stosowanie w okresie ciąży (zwłaszcza w pierwszym trymestrze) nie jest zalecane.
W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć stosunek możliwych korzyści z leczenia wobec ryzyka dla płodu.

Karmienie piersią
Cyklofosfamid przenika do mleka ludzkiego. U dzieci, których matki leczono cyklofosfamidem i które kontynuowały karmienie piersią, obserwowano neutropenię, małopłytkowość, małe stężenie hemoglobiny i biegunkę. Podczas leczenia cyklofosfamidem nie wolno karmić piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność
Cyklofosfamid zaburza proces oogenezy i spermatogenezy. Może powodować niepłodność u obu płci. Cyklofosfamid może spowodować przemijający lub trwały brak miesiączki u kobiet oraz oligospermię lub azoospermię u chłopców leczonych cyklofosfamidem w okresie poprzedzającym rozpoczęcie dojrzewania płciowego. Przed rozpoczęciem leczenia cyklofosfamidem należy poinformować mężczyzn o możliwości konserwacji nasienia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

U pacjentów leczonych cyklofosfamidem mogą wystąpić działania niepożądane (w tym nudności, wymioty, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia), które mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Decyzję o tym, czy pacjent może prowadzić lub obsługiwać maszyny, powinien podejmować indywidualnie lekarz.

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych wymienionych w poniższej tabeli określono na podstawie danych z badań klinicznych i z okresu po wprowadzeniu cyklofosfamidu do obrotu. Częstość działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
Często: zakażenia[1]
Niezbyt często: zapalenie płuc[2], posocznica[1]

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)
Rzadko: ostra białaczka[3], zespół mielodysplastyczny, nowotwory wtórne, rak pęcherza

	moczowego, rak moczowodu
Bardzo rzadko:	zespół rozpadu guza
Częstość nieznana:	chłoniak nieziarniczy, mięsak, rak nerkowokomórkowy, rak miedniczki nerkowej, rak tarczycy

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko:	zahamowanie czynności szpiku kostnego[4], leukopenia, neutropenia
Często:	gorączka neutropeniczna
Niezbyt często:	małopłytkowość, niedokrwistość
Bardzo rzadko:	zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zespół hemolityczno-mocznicowy
Częstość nieznana:	agranulocytoza, limfopenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko:	immunosupresja
Niezbyt często:	reakcja anafilaktyczna/anafilaktyczna, reakcja nadwrażliwości
Bardzo rzadko:	wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia endokrynologiczne:

Rzadko:	(zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion,* SIADH)
Częstość nieznana:	ostre przewodnienie

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często:	jadłowstręt
Rzadko:	odwodnienie
Bardzo rzadko:	hiponatremia
Częstość nieznana:	zwiększone stężenie glukozy we krwi, zmniejszone stężenie glukozy we krwi

Zaburzenia psychiczne

Bardzo rzadko:	stan splątania

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często:	neuropatia obwodowa, polineuropatia, neuralgia
Rzadko:	drgawki, zawroty głowy
Bardzo rzadko:	zaburzenia smaku, osłabione odczuwanie smaku, parestezje
Częstość nieznana:	neurotoksyczność[5], zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii[6], encefalopatia

Zaburzenia oka

Rzadko:	niewyraźne widzenie,
Bardzo rzadko:	zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek, obrzęk oka[7],
Częstość nieznana:	nasilone łzawienie

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często:	głuchota
Częstość nieznana:	szumy uszne

Zaburzenia serca

Niezbyt często:	niewydolność serca[8], kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego, tachykardia
Rzadko:	arytmia komorowa, arytmia nadkomorowa
Bardzo rzadko:	migotanie komór, dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, migotanie przedsionków, zatrzymanie akcji serca
Częstość nieznana:	częstoskurcz komorowy, wstrząs kardiogenny, wysięk osierdziowy, niewydolność lewej komory, rozlany krwotok w mięśniu sercowym, kołatanie serca, bradykardia, wydłużenie odstępu QT w EKG

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często:	nagłe zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy)
Rzadko:	krwotok
Bardzo rzadko:	choroba zakrzepowo-zatorowa, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze
Częstość nieznana:	zatorowość płucna, zakrzepica żył, zapalenie naczyń krwionośnych, niedokrwienie obwodowe

Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia[8,9]

Bardzo rzadko:	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *Acute respiratory distress syndrome*, ARDS), przewlekłe śródmiąższowe zwłóknienie płuc, obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, duszność, niedotlenienie tkanek, kaszel
Częstość nieznana:	choroba zarostowa żył płucnych, alergiczne zapalnie pęcherzyków płucnych, nieinfekcyjne zapalenie płuc, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból jamy ustnej i gardła, wyciek z nosa, kichanie, zarostowe zapalnie oskrzelików, wysięk opłucnowy

Zaburzenia żołądka i jelit

Często:	zapalenie błon śluzowych
Bardzo rzadko:	krwotoczne zapalenie jelit, ostre zapalenie trzustki, wodobrzusze, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, wymioty, zaparcie, nudności
Częstość nieznana:	krwawienie z przewodu pokarmowego, zapalenie jelita grubego, zapalenie okrężnicy, zapalenie jelit, ból brzucha, zapalenie ślinianek przyusznych

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często:	nieprawidłowa czynność wątroby
Rzadko:	zapalenie wątroby
Bardzo rzadko:	choroba wenookluzyjna wątroby, powiększenie wątroby, żółtaczka, aktywacja wirusowego zapalenia wątroby
Częstość nieznana:	cholestatyczne zapalenie wątroby, hepatotoksyczność[10], cytolityczne zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często:	łysienie[11]
Rzadko:	wysypka, zapalenie skóry, odbarwienie paznokci, odbarwienie skóry[12]
Bardzo rzadko:	zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, ponowne popromienne zapalenie skóry, świąd (w tym świąd na skutek zapalenia), toksyczne zapalenie skóry
Częstość nieznana:	rumień wielopostaciowy, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, pokrzywka, rumień, obrzęk twarzy, nadmierna potliwość

Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko:	rabdomioliza, kurcze
Częstość nieznana:	sklerodermа, skurcze mięśni, ból mięśni, ból stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo często:	zapalenie pęcherza moczowego, mikrohematuria
Często:	krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, makrohematuria
Bardzo rzadko:	krwawienie z cewki moczowej, obrzęk ściany pęcherza moczowego, zwłóknienie i stwardnienie pęcherza moczowego, zaburzenia czynności nerek, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, martwica kanalików nerkowych, wrzodziejące zapalenie pęcherza moczowego
Częstość nieznana:	zaburzenia czynności kanalików nerkowych, nefropatia toksyczna, krwotoczne zapalenie moczowodów, zwężenie pęcherza moczowego, nerkopochodna moczówka prosta, atypowe komórki nabłonkowe pęcherza moczowego, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi

Ciąża, połóg i okres okołoporodowy
Częstość nieznana: poród przedwczesny

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Często: osłabienie spermatogenezy
Niezbyt często: zaburzenia owulacji (rzadko nieodwracalne)
Rzadko: brak miesiączki[13], azoospermia/aspermia[13], oligospermia[13]
Częstość nieznana: niepłodność, niewydolność jajników, skąpe miesiączki, atrofia jąder

Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne
Częstość nieznana: zgon wewnątrzmaciczny, wady rozwojowe płodu, opóźnienie wzrostu płodu, toksyczny wpływ na płód, działanie rakotwórcze na potomstwo

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
Bardzo często: gorączka
Często: dreszcze, astenia, złe samopoczucie
Rzadko: ból w klatce piersiowej
Bardzo rzadko: ból głowy, ból, niewydolność wielonarządowa, reakcje w miejscu wstrzyknięcia/infuzji (zakrzep, martwica, zapalenie żyły, zapalenie, ból, obrzęk, rumień)
Częstość nieznana: obrzęk, choroba grypopodobna

Badania diagnostyczne
Niezbyt często: zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, zmiany w zapisie EKG, zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF), zmniejszenie stężenia żeńskich hormonów płciowych
Bardzo rzadko: zwiększenie masy ciała
Częstość nieznana: zmniejszenie stężenia estrogenów we krwi, zwiększenie stężenia gonadotropiny we krwi

[1] zwiększone ryzyko ciężkich nieinfekcyjnych zapaleń płuc (również zakończonych zgonem), innych zakażeń wywołanych przez bakterie, grzyby, wirusy, pierwotniaki i pasożyty; uczynnienie utajonych zakażeń, w tym wirusowego zapalenia wątroby, gruźlicy, zakażenia wywołanego przez wirusy JC z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (również zakończoną zgonem), pneumocystozy (pneumocystis *jiroveci*), półpaśca, węgorzycy (*strongyloides*), posocznica i wstrząs septyczny (również zakończony zgonem).
[2] również przypadki zakończone zgonem
[3] w tym ostra białaczka szpikowa, ostra białaczka promielocytowa
[4] objawiające się niewydolnością szpiku kostnego, pancytopenią, neutropenią, agranulocytozą, granulocytopenią, małopłytkowością (z krwawieniami), leukopenią i niedokrwistością
[5] w postaci mielopatii, neuropatii obwodowej, polineuropatii, nerwobólu, zaburzeń czucia, niedoczulicy, parestezji, drżenia, zaburzeń smaku, zmniejszonego odczuwania smaku, zaburzeń węchu
[6] objawiające się bólem głowy, zmianami funkcji umysłowych, drgawkami i zaburzeniami widzenia od niewyraźnego widzenia do utraty wzroku
[7] obserwowany w związku z reakcją alergiczną
[8] również przypadki zakończone zgonem
[9] wprawdzie częstość toksycznego działania cyklofosfamidu na płuca jest mała, ale rokowanie jest złe
[10] niewydolność wątroby, encefalopatia wątrobowa, wodobrzusze, powiększenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa, gamma-GT)
[11] może postępować do wyłysienia
[12] dłoni i pięt
[13] trwałe

Dzieci i młodzież
Profil bezpieczeństwa cyklofosfamidu u dzieci i młodzieży jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Uwaga
Niektóre powikłania, tj. choroba zakrzepowo-zatorowa, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe i zespół hemolityczno-mocznicowy, mogą występować jako wynik choroby podstawowej, ale chemioterapia z zastosowaniem produktu leczniczego Cyclophosphamide Accord może zwiększyć ich częstość.

Zgłaszanie podejrzenia działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

- Do ciężkich następstw przedawkowania należą objawy toksyczności zależnej od dawki, takie jak zahamowanie czynności szpiku kostnego, urotoksyczność, kardiotoksyczność (włącznie z niewydolnością serca), choroba wenookluzyjna wątroby i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Patrz punkt 4.4.
- U pacjentów, którzy otrzymali za dużą dawkę, należy ściśle kontrolować, czy nie występują objawy działania toksycznego, zwłaszcza na układ krwiotwórczy.
- Nie istnieje specyficzna odtrutka przy przedawkowaniu cyklofosfamidu.
- Cyklofosfamid i jego metabolity można usunąć metodą dializy. Dlatego w wypadku przedawkowania nieumyślnego lub podjętego w celach samobójczych, lub w razie zatrucia wskazane jest szybkie wykonanie hemodializy.
- W przypadku przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące, w tym najnowocześniejsze metody leczenia jakiegokolwiek towarzyszącego zakażenia, zahamowania czynności szpiku kostnego lub innych działań toksycznych, jeśli wystąpią.
- Profilaktyka zapalenia pęcherza moczowego z zastosowaniem mesny może zapobiec lub zmniejszyć działanie urotoksyczne w przypadku przedawkowania cyklofosfamidu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; leki przeciwnowotworowe; leki alkilujące; analogi iperytu azotowego.
Kod ATC: L01AA01

Wykazano cytotoksyczne działanie cyklofosfamidu w szeregu rodzajach nowotworów. Cyklofosfamid wpływa prawdopodobnie na fazę G2 lub S cyklu komórkowego.

Nie wykazano jeszcze, czy działanie cytotoksyczne zależy w pełni od alkilacji DNA, czy udział biorą również inne mechanizmy, takie jak hamowanie procesów prowadzących do zmian w obrębie chromatyny lub hamowanie polimeraz DNA. Metabolit akroleina nie ma działania

przeciwnowotworowego, ale odpowiada za niepożądane działanie urotoksyczne.

Podstawą immunosupresyjnego działania cyklofosfamidu jest hamowanie komórek B i limfocytów CD4+ oraz w mniejszym stopniu limfocytów CD8+. Przyjmuje się ponadto, że cyklofosfamid hamuje limfocyty T supresorowe, regulujące przeciwciała klasy IgG2. Nie można wykluczyć istnienia krzyżowej oporności, zwłaszcza ze strukturalnie pokrewnymi lekami cytotoksycznymi, takimi jak ifosfamid oraz z innymi lekami alkilującymi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cyklofosfamid podawany jest w postaci nieaktywnego proleku, który podlega aktywacji w wątrobie.

Wchłanianie
Po podaniu pozajelitowym cyklofosfamid jest wchłaniany szybko i niemal całkowicie.

Dystrybucja
Mniej niż 20% cyklofosfamidu wiąże się z białkami osocza. Wiązanie metabolitów jest większe, ale nie przekracza 70%. Nie wiadomo, w jakim stopniu czynne metabolity wiążą się z białkami. Cyklofosfamid przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i mleka kobiecego. Cyklofosfamid i jego metabolity mogą przenikać przez barierę łożyskową.

Metabolizm
Cyklofosfamid podlega aktywacji w wątrobie w procesie I fazy przy udziale enzymów układu cytochromu P450 (CYP) do czynnych metabolitów: 4-hydroksycyklofosfamidu i aldofosfamidu (postać tautomeryczna 4-hydroksycyklofosfamidu). W bioaktywacji cyklofosfamidu uczestniczą różne izoenzymy CYP, m.in. CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 i 3A4, w których 2B6 wykazuje największą aktywność 4-hydroksylazy. W zniesieniu działania toksycznego uczestniczą S-transferaza glutationu (GSTA1, GSTP1) i dehydrogenaza alkoholowa (ALDH1, ALDH3). W ciągu od 2 do 4 godzin od podania (dożylnego, doustnego) czynne metabolity osiągają w osoczu maksymalne stężenie, które następnie szybko zmniejsza się.

Wydalanie
Okres półtrwania cyklofosfamidu w osoczu u dorosłych i u dzieci wynosi około 4 do 8 godzin. Okres półtrwania czynnych metabolitów nie jest znany.

Po dożylnym podaniu dużej dawki w ramach przygotowania do allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego, stężenie w osoczu czystego cyklofosfamidu zachowuje liniową kinetykę pierwszego rzędu. W porównaniu z konwencjonalnym leczeniem cyklofosfamidem, istnieje zwiększone stężenie nieczynnych metabolitów, co wskazuje na wysycenie układów aktywujących enzymów, ale nie etapów metabolizmu prowadzących do powstania nieczynnych metabolitów. W przebiegu kilkudniowego cyklu leczenia z zastosowaniem dużych dawek cyklofosfamidu notuje się zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu dla związku macierzystego, prawdopodobnie na skutek autoindukcji aktywności metabolizmu mikrosomalnego.

Cyklofosfamid i jego metabolity wydalane są głównie przez nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra
Ostra toksyczność cyklofosfamidu jest stosunkowo mała. Dowodzą tego badania na myszach, świnkach morskich, królikach i psach.

Toksyczność przewlekła
Przewlekłe podawanie dawek toksycznych prowadziło do zmian w wątrobie w postaci zwyrodnienia tłuszczowego z następową martwicą. Nie stwierdzono zmian w błonie śluzowej jelit. Próg wystąpienia działań hepatotoksycznych wynosił 100 mg/kg mc. u królików i 10 mg/kg mc. u psów.

Mutagenność i działanie rakotwórcze
Działanie mutagenne cyklofosfamidu wykazano w szeregu badań w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Aberracje chromosomalne po podaniu cyklofosfamidu obserwowano również u ludzi. Działanie rakotwórcze wykazano w badaniach na zwierzętach (szczury i myszy).

Teratogenność
Działanie teratogenne cyklofosfamidu wykazano u różnych zwierząt (myszy, szczury, króliki, małpy *Rhesus*, psy). Cyklofosfamid może powodować wady układu kostnego, tkanek i inne wady rozwojowe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glikol propylenowy (E 1520)
Makrogol
Monotioglicerol
Etanol bezwodny

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka:
2 lata

Po otwarciu:
Po pierwszym użyciu, przechowywać częściowo wykorzystaną fiolkę wielodawkową w oryginalnym tekturowym pudełku w temperaturze od 2°C do 8°C przez maksymalnie 28 dni. Usunąć niewykorzystaną część produktu leczniczego po 28 dniach.

Po rozcieńczeniu:
Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rozcieńczeniu przez 7 dni w temperaturze od 2°C do 8°C (w warunkach bez dostępu światła) oraz 24 godziny w temperaturze od 20°C do 25°C (w normalnych warunkach oświetlenia), stosując rozcieńczalniki wymienione w punkcie 4.2.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, rozcieńczony produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczanie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu lub rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 2 mL z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutylowej z niebieskim aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku, zawierająca 1 mL koncentratu.

Fiolka o pojemności 5 mL z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutylowej z żółtym aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku, zawierająca 2,5 mL koncentratu.

Fiolka o pojemności 5 mL z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutylowej z niebieskim aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku, zawierająca 5 mL koncentratu.

Fiolka o pojemności 10 mL z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutylowej z niebieskim aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku, zawierająca 10 mL koncentratu.

Wielkość opakowania: 1, 5, 6, 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Postępowanie
Cyklofosfamid jest lekiem cytostatycznym. Dlatego też przygotowanie i obchodzenie się z produktem leczniczym Cyclophosphamide Accord powinno być zawsze zgodne ze środkami ostrożności dotyczącymi postepowania z lekami cytotoksycznymi. Produkt leczniczy nie powinien być przygotowywany przez kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

Produkt leczniczy Cyclophosphamide Accord to jałowy, klarowny, bezbarwny, gotowy do rozcieńczenia roztwór cyklofosfamidu o stężeniu 200 mg/mL.

Wstrzyknięcie cyklofosfamidu

Moc	**Pojemność fiolki**
200 mg/ 1 mL	2 mL
500 mg/ 2,5 mL	5 mL
1000 mg/ 5 mL	5 mL
2000 mg/ 10 mL	10 mL

Instrukcja rozcieńczania
1. Podczas rozcieńczania produktu leczniczego Cyclophosphamide Accord do podawania dożylnego należy przestrzegać zasad aseptyki.
2. Odpowiednią objętość roztworu produktu leczniczego Cyclophosphamide Accord należy rozcieńczyć do minimalnego stężenia 2 mg/mL (w przypadku infuzji dożylnej) lub 20 mg/mL (w przypadku bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego) za pomocą rozcieńczalników wymienionych w punkcie 4.2.
3. Przed podaniem, produkty lecznicze podawane pozajelitowo należy obejrzeć w kierunku obecności cząstek stałych i przebarwień. W przypadku zaobserwowania cząstek stałych nie podawać.
4. Puste fiolki lub materiały (strzykawki, igły itp.), które zostały użyte do rozcieńczenia i podania, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIEDO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 28911

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 07.03.2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

18.09.2026