

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ciklofosfamid Accord 2000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica Ciklofosfamid Accord praška za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 2138,0 mg ciklofosfamid hidrata, što odgovara 2000 mg ciklofosfamida.

Jačina nakon rekonstitucije: 20 mg ciklofosfamida (bezvodnog)/ml otopine (za volumene potrebne za rekonstituciju, vidjeti dio 6.6.).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Bijeli liofilizirani prašak ili kolačić.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ciklofosfamid se koristi u kombiniranim kemoterapijskim protokolima ili kao monoterapija ovisno o indikaciji. Ciklofosfamid Accord indiciran je za liječenje:

- kronične limfocitne leukemije (CLL)
- akutne limfocitne leukemije (ALL)
- kao priprema za transplantaciju koštane srži, u liječenju akutne limfocitne leukemije, kronične mijelogene leukemije i akutne mijelogene leukemije, u kombinaciji s radijacijom cijelog tijela ili primjenom busulfana.
- Hodgkinovog limfoma, non-Hodgkinovog limfoma i multiplog mijeloma.
- metastatskog karcinoma jajnika i dojke
- adjuvantno liječenje karcinoma dojke
- Ewingovog sarkoma
- raka pluća malih stanica
- uznapredovalog ili metastatskog neuroblastoma
- autoimunih bolesti opasnih po život; teškog progresivnog oblika lupusnog nefritisa i Wegenerove granulomatoze.

4.2. Doziranje i način primjene

Ciklofosfamid Accord smiju upotrebljavati samo kliničari s iskustvom u primjeni kemoterapije za liječenje raka.

Ciklofosfamid Accord smije se primjenjivati samo u ustanovama u kojima se mogu pratiti klinički, biokemijski i hematološki parametri prije, tijekom i nakon primjene te pod nadzorom specijaliste onkologa.

Doziranje

Doza se mora prilagoditi svakom pojedincu. Doze i trajanje liječenja i/ili intervali liječenja ovise o indikaciji, shemi kombinirane terapije, općem stanju bolesnika i funkciji njegovih organa te rezultatima laboratorijskih pretraga (osobito pretraga krvnih stanica).

U kombinaciji s drugim citostaticima slične toksičnosti može biti potrebno smanjiti dozu ili produžiti intervale bez primjene terapije između ciklusa.

Kako bi se snizio rizik od komplikacija supresije koštane srži i/ili pomogla isporuka ciljane doze, treba razmotriti primjenu lijekova za poticanje hematopoeze (čimbenici poticanja kolonija i lijekovi za poticanje eritropoeze).

Prije, tijekom ili neposredno nakon primjene treba uzeti dovoljnu količinu tekućine ili je primijeniti u infuziji radi izazivanja diureze, kako bi se smanjio rizik od toksičnosti mokraćnog sustava. Stoga Ciklofosfamid Accord treba primjenjivati ujutro. Vidjeti dio 4.4.

Liječnik snosi odgovornost za donošenje odluke o primjeni ciklofosfamida u skladu s operativnim smjernicama za liječenje.

Doze navedene u nastavku mogu se smatrati općim smjernicama:

Hematološki i solidni tumori

- Za svakodnevno liječenje:
3 - 6 mg/kg tjelesne težine (= 120 - 240 mg/m² površine tijela), injicirano intravenski
- Za intermitentno liječenje:
10 - 15 mg/kg tjelesne težine (= 400 - 600 mg/m² površine tijela), injicirano intravenski, s intervalima bez primjene terapije od 2 do 5 dana
- Za intermitentno liječenje visokim dozama:
20 - 40 mg/kg tjelesne težine (= 800 - 1600 mg/m² površina tijela), injicirano intravenski, s intervalima bez primjene terapije od 21 do 28 dana.

Kao priprema za transplantaciju koštane srži

2 dana 60 mg/kg ili 4 dana 50 mg/kg tjelesne težine, injicirano intravenski.

Ako se provodi režim busulfan-ciklofosfamid (Bu/Cy), prva doza ciklofosfamida mora se primijeniti najmanje 24 sata nakon posljednje doze busulfana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Autoimune bolesti

Mjesečno 500 – 1000 mg/m² površine tijela.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Teško oštećenje funkcije jetre može biti povezano sa smanjenom aktivacijom ciklofosfamida. To može izmijeniti učinkovitost liječenja lijekom Ciklofosfamid Accord, što treba uzeti u obzir prilikom odabira doze i procjene odgovora na lijek. Vidjeti dio 4.4.

Doza se mora smanjiti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. Smanjenje doze od 25 % preporučuje se u bolesnika sa serumskim koncentracijama bilirubina od 3,1 – 5 mg/100 ml (=0,053-0,086 mmol/l).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, osobito u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, smanjeno izlučivanje putem bubrega može dovesti do povećanih razina ciklofosfamida i njegovih metabolita u plazmi. To može dovesti do povećane toksičnosti i treba se uzeti u obzir prilikom određivanja doze u tih bolesnika. Vidjeti dio 4.4. Preporučuje se smanjenje doze od 50 % kada je glomerularna filtracija manja od 10 ml/min.

Ciklofosfamid i njegovi metaboliti mogu se dijalizirati, iako su moguće razlike u klirensu ovisno o korištenom sustavu za dijalizu. U bolesnika koji trebaju dijalizu potrebno je voditi računa o dosljednim intervalima između ciklusa dijalize i primjene lijeka Ciklofosfamid Accord. Vidjeti dio 4.4.

Stariji bolesnici

U starijih bolesnika potrebno je pratiti toksičnost, a dozu prilagoditi u skladu s povećanom učestalošću smanjene funkcije jetre, bubrega, srca ili drugih organa te konkomitantnim bolestima ili drugim lijekovima u ovoj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Ciklofosfamid se primjenjivao u djece. Sigurnosni profil ciklofosfamida u pedijatrijskoj populaciji sličan je onom u odraslih.

Prilagodba doze zbog supresije koštane srži

Broj leukocita i trombocita treba redovito kontrolirati tijekom liječenja ciklofosfamidom. Prilagodba doze se preporučuje kada je potrebno, tj. ako su vidljivi znakovi supresije koštane srži.

Pogledajte tablicu u nastavku. Mokraćni sediment također treba redovito kontrolirati na prisutnost eritrocita.

Broj leukocita [μ l]	Broj trombocita [μ l]	Doza
>4000	>100 000	100 % od planirane doze
2500 - 4000	50 000 - 100 000	50 % od planirane doze
<2500	<50 000	Izostaviti dok se vrijednosti ne normaliziraju ili donijeti odluku za svaki pojedinačni slučaj

Kod kombinirane terapije može se razmotriti daljnje smanjenje doze.

Način primjene

Ciklofosfamid je inertan dok ga ne aktiviraju jetreni enzimi. Međutim, kao i za sve citotoksične lijekove, preporučuje se da rekonstituciju obavlja kvalificirano osoblje u za to predviđenom prostoru.

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Osobe koje obavljaju pripremu trebaju nositi zaštitne rukavice. Potreban je oprez da bi se izbjeglo prskanje materijala u oči. Materijalom ne smiju rukovati trudnice ni dojilje.

Izbor otapala za rekonstituciju lijeka Ciklofosfamid Accord ovisi o putu primjene koji će se koristiti.

Infuzija:

Poželjno je da se kod intravenske primjene koristi infuzija.

Ako se otopina primjenjuje kao i.v. infuzija, Ciklofosfamid Accord se rekonstituira dodavanjem sterilne vode za injekcije ili 0,9 %-tne sterilne otopine natrijeva klorida ili 5 %-tne otopine glukoze.

Rekonstituirani Ciklofosfamid Accord treba dalje razrijediti u otapalima navedenim u dijelu 6.6.

Direktna injekcija:

Ako se otopina primjenjuje kao direktna injekcija, Ciklofosfamid Accord se rekonstituira dodavanjem 0,9 %-tne sterilne otopine natrijevog klorida. Potrebno je imati na umu da je za bolus injekciju prikladan samo Ciklofosfamid Accord rekonstituiran u 0,9 %-tnoj sterilnoj otopini natrijevog klorida.

Ciklofosfamid Accord rekonstituiran u vodi je hipotoničan i ne smije se injicirati direktno.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka vidjeti dio 6.6.

Intravenska primjena

U cilju smanjenja mogućnosti nuspojava koje izgleda da su ovisne o dozi (npr. oticanje lica, glavobolja, začepljenje nosa, osjećaj žarenja kože glave), ciklofosfamid treba injicirati ili infundirati vrlo polagano.

Trajanje infuzije (raspon od 30 minuta do 2 sata) treba biti u skladu s volumenom i vrstom otapala koje se infundira.

Prije intravenske primjene tvar se mora potpuno rastopiti.

Lijekove za intravensku primjenu treba vizualno pregledati prije primjene kako bi se ustanovilo postoje li vidljive čestice ili promjena boje kad god to otopina i spremnik dozvoljavaju.

4.3 Kontraindikacije

Ciklofosfamid Accord je kontraindiciran u bolesnika sa sljedećim stanjima:

- preosjetljivost na ciklofosfamid, njegove metabolite ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1;
- akutne infekcije;
- aplazija ili depresija koštane srži prije liječenja;
- infekcija mokraćnih puteva;
- akutna urotelijalna toksičnost nakon citotoksične kemoterapije ili radioterapije;
- smetnje protoka urina.
- dojenje (vidjeti dio 4.6)

Ciklofosfamid Accord ne smije se koristiti za liječenje nezloćudnih bolesti, osim za imunosupresiju u situacijama koje ugrožavaju život.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

UPOZORENJA

Anafilaktičke reakcije, interakcija s drugim alkilirajućim lijekovima.

Anafilaktičke reakcije, uključujući reakcije sa smrtnim ishodom, prijavljene su kod primjene ciklofosfamida. Prijavljena je moguća interakcija s drugim alkilirajućim lijekovima.

Supresija koštane srži, imunosupresija, infekcije

Liječenje ciklofosfamidom može izazvati supresiju koštane srži (anemiju, leukopeniju, neutropeniju i trombocitopeniju) i snažniju supresiju imunoloških odgovora, što može dovesti do teških infekcija, sepse i septičkog šoka, ponekad sa smrtnim ishodom. Infekcije prijavljene kod primjene ciklofosfamida uključuju upale pluća, kao i druge bakterijske, gljivične, virusne, protozoalne i parazitske infekcije.

Latentne infekcije mogu se reaktivirati. Reaktivacija je zabilježena za različite bakterijske, gljivične, virusne, protozoalne i parazitske infekcije.

Infekcije koje se jave tijekom liječenja ciklofosfamidom, uključujući neutropenijsku vrućicu, moraju se liječiti na odgovarajući način.

Antimikrobna profilaksa može biti indicirana u nekim slučajevima neutropenije, prema odluci nadležnog liječnika.

U slučaju neutropenijske vrućice moraju se propisati antibiotici i/ili antimikotici.

Ciklofosfamid se mora primjenjivati s potrebnim oprezom (ili nikako) u bolesnika s teškim oštećenjem *funkcije koštane srži* i bolesnika s teškom imunosupresijom.

Potrebno je pažljivo hematološko praćenje u svih bolesnika tijekom liječenja. Hematološki parametri moraju se provjeravati prije svake primjene i redovito tijekom liječenja. Češće praćenje može biti potrebno ako broj leukocita padne ispod 3000 stanica/mikrolitra (stanica/mm³). Preporučuje se prilagodba doza zbog supresije koštane srži (vidjeti dio 4.2).

Osim ako nije nužno, ciklofosfamid ne treba primjenjivati u bolesnika s brojem leukocita ispod 2500 stanica/mikrolitra (stanice/mm³) i/ili brojem trombocita ispod 50 000 stanica/mikrolitra (stanice/mm³).

Povećanje doza ciklofosfamida može povećati intenzitet smanjenja broja stanica u perifernoj krvi i broja trombocita te produljiti vrijeme oporavka.

Najniži broj leukocita i trombocita postiže se u prvom i drugom tjednu liječenja. Koštana srž oporavlja se relativno brzo i broj stanica u perifernoj krvi u pravilu se normalizira nakon približno 20 dana.

U bolesnika kod kojih se javi teška infekcija liječenjeliciklofosfamidom može ne biti indicirano odnosno treba ga prekinuti ili smanjiti dozu.

Tešku supresiju koštane srži treba očekivati, osobito u bolesnika koji su prethodno i/ili istodobno liječeni kemoterapijom i/ili radioterapijom.

Toksičnost mokraćnog sustava i bubrega

Hemoragični cistitis, pijelitis, uretitis i hematurija prijavljeni su tijekom terapije ciklofosfamidom. Moguć je nastanak ulceracija/nekroze, fibroze/kontraktura te sekundarnog raka mokraćnog mjehura.

Urotoksičnost može zahtijevati prekid liječenja. Prijavljeni su slučajevi urotoksičnosti sa smrtnim ishodom.

Urotoksičnost se može javiti kod kratkotrajne i dugotrajne primjene ciklofosfamida. Prijavljen je hemoragični cistitis nakon primjene pojedinačnih doza ciklofosfamida.

Cistektomija može biti potrebna u slučaju fibroze, krvarenja ili sekundarnog zloćudnog oboljenja. Prošla ili istodobna radijacija ili liječenje busulfanom može povećati rizik od pojave hemoragičnog cistitisa izazvanog ciklofosfamidom.

Općenito, cistitis je početno abakterijski. Nakon njega može slijediti sekundarna bakterijska kolonizacija.

Prije početka liječenja potrebno je isključiti ili korigirati sve opstrukcije mokraćnih puteva. Vidjeti dio 4.3. Mokraćni sediment se mora redovito provjeravati na prisutnost eritrocita i svih drugih znakova urotoksičnosti/nefrotoksičnosti. Odgovarajuće liječenje mesnom i/ili jaka hidratacija radi izazivanja diureze može u značajnoj mjeri smanjiti učestalost i težinu toksičnosti mokraćnog mjehura. Važno je osigurati da bolesnik u redovitim intervalima prazni mokraćni mjehur. Hematurija se obično povlači nekoliko dana nakon prekida liječenja ciklofosfamidom, ali može biti i perzistentna. Teški hemoragični cistitis obično zahtijeva prekid liječenja ciklofosfamidom.

Liječenje ciklofosfamidom također je povezano s nefrotoksičnošću, uključujući nekrozu bubrežnih tubula.

Hiponatrijemija povezana s povećanjem ukupne količine vode u tijelu, akutna intoksikacija vodom i sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH; engl. *Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone*) prijavljeni su kao povezani s primjenom ciklofosfamida. Prijavljeni su i smrtni ishodi.

Kardiotoksičnost, primjena u bolesnika sa srčanim bolestima

Prilikom liječenja ciklofosfamidom prijavljeni su miokarditis i mioperikarditis praćeni perikardijalnim izljevom i srčanom tamponadom, ponekad s posljedičnim fatalnim kongestivnim zatajenjem srca.

Histopatološke pretrage primarno su pokazale hemoragični miokarditis. Sekundarno se kao posljedica hemoragičnog miokarditisa i nekroze miokarda razvio hemoperikard.

Prijavljena je akutna kardiotoksičnost kod pojedinačnih doza već od 20 mg/kg ciklofosfamida.

Nakon izlaganja režimima liječenja različitim lijekovima uključujući ciklofosfamid, supraventrikularne aritmije (uključujući fibrilaciju i treperenje atrijske), kao i ventrikularne aritmije (uključujući jako produljenje QT intervala povezano s ventrikularnom tahiaritmijom) prijavljene su u bolesnika sa i bez drugih znakova kardiotoksičnosti.

Rizik od pojave kardiotoksičnosti izazvane ciklofosfamidom kao rezultat liječenja ciklofosfamidom može, na primjer, biti povećan nakon primjene visokih doza ciklofosfamida u bolesnika poznije dobi i u bolesnika koji su prethodno izlagani radioterapijskom liječenju u području srca i/ili su prethodno ili istodobno liječeni drugim kardiotoksičnim lijekovima. Pogledajte dio 4.5.

Osobit oprez potreban je kod bolesnika s čimbenicima rizika za kardiotoksičnost i bolesnika s postojećim srčanim bolestima.

Plućna toksičnost

Pneumonitis i plućna fibroza prijavljeni su nakon liječenja ciklofosfamidom. Također je prijavljena plućna venookluzivna bolest i drugi oblici plućne toksičnosti. Prijavljena je i plućna toksičnost koja dovodi do zatajenja disanja.

Iako je incidencija plućne toksičnosti izazvane ciklofosfamidom relativno niska, prognoza u tih bolesnika je loša.

Kasna pojava pneumonitisa (više od 6 mjeseci nakon početka primjene ciklofosfamida) čini se da je povezana s osobito visokom smrtnošću. Pneumonitis se može javiti čak nekoliko godina nakon liječenja ciklofosfamidom.

Akutna plućna toksičnost prijavljena je nakon primjene pojedinačne doze ciklofosfamida.

Sekundarna zloćudna oboljenja

Kao što je slučaj kod svih citotoksičnih liječenja, liječenje ciklofosfamidom povezano je s rizikom od sekundarnih tumora i njihovih prekursora kao posljedica liječenja.

Prisutan je povećan rizik od pojave karcinoma mokraćnog sustava kao i rizik od pojave akutne leukemije izazvane mijelodisplastičnim promjenama. Ostala zloćudna oboljenja prijavljena nakon primjene ciklofosfamida ili režima koji sadrže ciklofosfamid uključuju ciklofosfamid uključuju limfome, karcinom štitnjače i sarkome.

U nekim slučajevima može doći do razvoja sekundarnih zloćudnih oboljenja nekoliko godina nakon prekida liječenja ciklofosfamidom. Zloćudna oboljenja također su prijavljena nakon unutarmaternalnog izlaganja. Rizik od karcinoma mokraćnog mjehura moguće je značajno smanjiti profilaksom hemoragičnog cistitisa.

Venookluzivna bolest jetre

Venookluzivna bolest jetre prijavljena je u bolesnika koji su primali ciklofosfamid.

Najvažniji čimbenik za pojavu venookluzivne bolesti čini se da je citoreduktivna terapija koja se koristi u pripremi za transplantaciju koštane srži, a sastoji se od kombinacije primjene ciklofosfamida i radijacije cijelog tijela, primjene busulfana ili drugih lijekova (vidjeti dio 4.5). Nakon citoreduktivne terapije, klinički se sindrom obično razvije za 1 do 2 tjedna nakon transplantacije uz naglo povećanje tjelesne težine, bolnu hepatomegaliju, ascites i hiperbilirubinemiju/žuticu..

Međutim, također je prijavljena venookluzivna bolest jetre koja se postupno razvijala u bolesnika koji su dugotrajno primali niske imunosupresivne doze ciklofosfamida.

Kao komplikacija venookluzivne bolesti jetre mogu se razviti hepatorenalni sindrom ili multiorgansko zatajenje. Prijavljen je smrtni ishod venookluzivne bolesti jetre izazvane primjenom ciklofosfamida.

Čimbenici rizika koji predisponiraju bolesnika za razvoj venookluzivne bolesti jetre uključuju:

- već postojeće poremećaje funkcije jetre
- prethodnu radioterapiju trbuha i nisku ocjenu uspješnosti.
- Zabilježeno je da se incidencija venookluzivne bolesti jetre smanjuje ako vremenski interval između posljednje primjene busulfana i prve primjene ciklofosfamida iznosi najmanje 24 sata (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Genotoksičnost

Ciklofosfamid je genotoksičan i mutagen, kako u somatskim stanicama tako i u muškim i ženskim zametnim stanicama. Stoga žene ne smiju zatrudnjati, a muškarci ne smiju začeti dijete tijekom terapije ciklofosfamidom.

Žene ne smiju zatrudnjati tijekom liječenja i 12 mjeseci nakon prekida terapije.

Muškarci ne smiju začeti dijete 6 mjeseci nakon prekida terapije.

Ispitivanja na životinjama pokazuju da izloženost oocita tijekom faze razvoja folikula može dovesti do niže stope implantacija i izmijeniti održive trudnoće te povećati rizik od pojave malformacija.

Ovaj učinak treba uzeti u obzir u slučaju oplodnje ili trudnoće nakon prekida liječenja ciklofosfamidom.

Trajanje razvoja folikula u ljudi nije poznato, ali može biti dulje od 12 mjeseci.

Spolno aktivne žene i muškarci trebaju koristiti učinkovite kontracepcijske metode tijekom ovih razdoblja (vidjeti dio 4.6).

Plodnost

Ciklofosfamid ometa oogenezu i spermatogenezu. Može izazvati neplodnost u oba spola. Muškarce koji se liječe ciklofosfamidom treba upoznati s mogućnošću prezervacije sperme prije liječenja (vidjeti dio 4.6).

Slabije zarastanje rana.

- Ciklofosfamid može ometati normalni proces zarastanja rane.

Mjere opreza

Alopecija

Prijavljena je alopecija i javlja se češće uz povećanje doza.

Alopecija može napredovati do ćelavosti.

Može se očekivati da kosa ponovno naraste nakon liječenja ili čak tijekom neprekidnog

liječenja, iako može biti drugačije strukture ili boje.

Mučnina i povraćanje

Primjena ciklofosfamida može izazvati mučninu i povraćanje.

Treba uzeti u obzir važeće smjernice za primjenu antiemetika u svrhu sprječavanja i ublažavanja mučnine i povraćanja.

Konzumiranje alkohola može povećati mučninu i povraćanje uzrokovane ciklofosfamidom.

Stomatitis

Primjena ciklofosfamida može izazvati stomatitis (mukozitis usne šupljine).

Treba uzeti u obzir važeće smjernice o mjerama sprječavanja i ublažavanja stomatitisa.

Paravenska primjena

Citostatski učinak ciklofosfamida javlja se nakon njegove aktivacije, koja se odvija prvenstveno u jetri.

Stoga je rizik od ozljede tkiva pri nehotičnoj paravenskoj primjeni nizak.

U slučaju nehotične paravenske primjene ciklofosfamida, infuziju se mora odmah prekinuti, ekstravaskularnu otopinu ciklofosfamida se mora aspirirati lokalno putem postavljene kanile te poduzeti ostale potrebne mjere. Područje treba potom isprati fiziološkom otopinom, a ruka ili noga treba mirovati.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, osobito u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega, smanjeno izlučivanje putem bubrega može dovesti do povećanih razina ciklofosfamida i njegovih metabolita u plazmi. To može dovesti do povećane toksičnosti i treba se uzeti u obzir prilikom određivanja doze u tih bolesnika. Vidjeti dio 4.2.

Primjena u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre

Teško oštećenje funkcije jetre može inhibirati aktivaciju ciklofosfamida. To može negativno promijeniti učinkovitost liječenja ciklofosfamidom i treba se uzeti u obzir pri odabiru doze i procjeni odgovora na lijek. Vidjeti dio 4.2. Zbog porfirogenog učinka ciklofosfamida, potreban je oprez prilikom liječenja bolesnika s akutnom porfirijom.

Primjena u bolesnika s odstranjenim nadbubrežnim žlijezdama

U bolesnika s insuficijencijom nadbubrežne žlijezde možda će biti potrebna dodatna doza kortikosteroida dok su izloženi stresu zbog toksičnosti citostatika, uključujući ciklofosfamid.

Primjena u bolesnika sa šećernom bolešću

Savjetuje se oprez u bolesnika sa šećernom bolešću, budući da ciklofosfamid može stupiti u interakciju s inzulinom i drugim hipoglikemičnim lijekovima (također vidjeti dio 4.5).

Primjena u bolesnika koji su se nedavno podvrgnuli kirurškom zahvatu

Općenito, citostatici (među kojima je i ciklofosfamid) se ne smiju primjenjivati u bolesnika koji su imali kirurški zahvat u prethodnih 10 dana.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ciklofosfamid je neaktivan, ali se metabolizira u jetri u dva aktivna metabolita, uglavnom putem enzima CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 i 3A4.

Planirana istodobna primjena ili sekvencijalna primjena drugih lijekova ili terapija s ciklofosfamidom koji mogu povećati vjerojatnost ili težinu toksičnih učinaka (putem farmakodinamičkih ili farmakokinetičkih interakcija) zahtijeva pažljivu individualnu procjenu očekivanih koristi i rizika.

Bolesnike koji primaju takve kombinacije mora se pažljivo nadzirati kako bi se omogućilo pravodobno djelovanje u slučaju pojave simptoma toksičnosti. Bolesnike koji se liječe ciklofosfamidom i lijekovima koji smanjuju njegovo djelovanje treba nadzirati zbog mogućeg smanjenja terapijske učinkovitosti i, po potrebi, dozu treba prilagoditi.

Interakcije koje utječu na farmakokinetiku ciklofosfamida i njegovih metabolita

- Smanjena aktivacija ciklofosfamida može izmijeniti učinkovitost liječenja ciklofosfamidom. Tvari koje odgađaju aktivaciju ciklofosfamida su:
 - aprepitant,
 - bupropion,
 - busulfan: smanjen klirens i produljeno poluvrijeme eliminacije ciklofosfamida prijavljeno je u bolesnika koji su primili visoku dozu ciklofosfamida manje od 24 sata nakon primjene visoke doze busulfana; povećana incidencija venookluzivne bolesti jetre i mukozitisa prijavljena je pri istodobnoj primjeni (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).
 - ciprofloksacin: regresija osnovne bolesti prijavljena je nakon primjene ciprofloksacina, u slučajevima kada je taj lijek korišten prije primjene ciklofosfamida (u svrhu korekcije stanja prije transplantacije koštane srži);
 - kloramfenikol
 - azolni antimikotici (flukonazol, itrakonazol): poznato je da azolni antimikotici inhibiraju enzime citokroma P450. Povećane količine toksičnih produkata degradacije ciklofosfamida prijavljene su u kombinaciji s itrakonazolom.
 - inhibitori CYP2B6 i CYP3A4 (nevirapin, ritonavir): istodobna primjena može smanjiti djelotvornost ciklofosfamida
 - prasugrel,
 - sulfonamidi, npr. sulfadiazin, sulfametoksazol i sulfapiridin
 - tiotepa: snažna inhibicija bioaktivacije ciklofosfamida prijavljena je kod kemoterapije koja je uključivala visoke doze tiotepe, kada se tiotepa primjenjivala 1 sat prije ciklofosfamida.
 - ondansetron: prijavljeni su slučajevi farmakokinetičke interakcije između ondansterona i visoke doze ciklofosfamida, što je dovelo do smanjenja vrijednosti AUC ciklofosfamida.
 - grejp (voće ili sok), rifampicin, Gospina trava: istodobna primjena s inhibitorima ili induktorima CYP3A4 može smanjiti djelotvornost ili povećati toksičnost ciklofosfamida.
- Povećanje koncentracije citotoksičnih metabolita može se javiti uz sljedeće tvari:
 - alopurinol: prijavljeno je povećanje supresije koštane srži.
 - azatioprin: povećan rizik od hepatotoksičnosti (nekroza jetre)
 - kloralhidrat,
 - cimetidin,
 - disulfiram,
 - gliceraldehid,
 - induktori ljudskih jetrenih i ekstrahepatičnih mikrosomalnih enzima (npr. enzimi citokroma P450): mora se uzeti u obzir mogućnost povećane aktivnosti u slučaju ranijeg ili planiranog istodobnog liječenja s lijekovima za koje je poznato da induciraju aktivnost jetrenih i

- ekstrahepatičnih mikrosomalnih enzima, kao što su rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, Gospina trava, benzodiazepini kortikosteroidi;
- inhibitori proteaze: istodobna primjena inhibitora proteaze može povećati koncentraciju

citotoksičnih metabolita. Utvrđeno je da je primjena režima liječenja koji sadrže inhibitore proteaze bila povezana s većom incidencijom infekcija i neutropenije u bolesnika koji su primali ciklofosfamid, doksorubicin i etopsid (CDE) nego u bolesnika koji su primali režim liječenja koji sadrži NNRTI. Povećana incidencija mukozitisa prijavljena je kod kombinirane terapije ciklofosfamidom (CDE) i sakvinavirom.

- dabrafenib

Farmakokinetičke interakcije i interakcije nepoznatog mehanizma koje utječu na primjenu ciklofosfamida
Istodobna ili sekvencijalna primjena ciklofosfamida i drugih lijekova slične toksičnosti može imati kombinirane (povećane) toksične učinke.

- Povećana hematotoksičnost i/ili imunosupresija mogu biti posljedica kombiniranog učinka ciklofosfamida i, primjerice
 - inhibitora ACE: inhibitori ACE mogu izazvati leukopeniju;
 - natalizumaba;
 - paklitaksela: povećana hematotoksičnost bila je prijavljena kada se ciklofosfamid primjenjivao nakon infuzije paklitaksela;
 - tiazidnih diuretika (npr. hidroklorotiazid): prijavljeno je povećanje supresije koštane srži.
 - zidovudina
 - klozapin
- Povećana kardiotoksičnost može biti posljedica kombiniranog učinka ciklofosfamida i, primjerice
 - antraciklina
 - mitomicina, citarabina;
 - pentostatina;
 - radioterapije područja srca ili zračenja cijelog tijela u kombinaciji s visokim dozama ciklofosfamida;
 - trastuzumaba.
- Povećana plućna toksičnost može biti posljedica kombiniranog učinka ciklofosfamida i, primjerice:
 - amiodarona;
 - G-CSF, GM-CSF (čimbenik stimulacije kolonije granulocita, čimbenik stimulacije kolonije granulocita makrofaga): izvješća ukazuju na povećani rizik od plućne toksičnosti u bolesnika liječenih citotoksičnom kemoterapijom koja uključuje ciklofosfamid i G-CSF ili GM-CSF.
- Povećana nefrotoksičnost može biti posljedica kombiniranog učinka ciklofosfamida i, primjerice
 - amfotericina B;
 - indometacina: akutna intoksikacija vodom prijavljena je nakon istodobne primjene indometacina.

Ostale interakcije

- Alkohol
Smanjena protutumorska aktivnost primijećena je u životinja s tumorima tijekom konzumiranja etanola (alkohola) i istodobne primjene niske doze ciklofosfamida.
U nekih bolesnika alkohol može pojačati povraćanje i mučninu izazvane ciklofosfamidom.
- Etanercept
U bolesnika s Wegenerovom granulomatozom, dodavanje etanercepta standardnom liječenju, uključujući ciklofosfamid, bilo je povezano s povećanom incidencijom nekutanih solidnih malignih tumora.

- **Metronidazol**
Akutna encefalopatija prijavljena je u jednog bolesnika koji je istodobno primao ciklofosamid i metronidazol. Uzročna povezanost nije razjašnjena.
U ispitivanjima na životinjama, kombinacija ciklofosfamida i metronidazola bila je povezana s povećanom toksičnošću ciklofosfamida.
- **Tamoksifen**
Istodobna primjena kemoterapije i tamoksifena može povećati rizik od tromboembolijskih komplikacija.

Interakcije koje utječu na farmakokinetiku i/ili djelovanje drugih lijekova

- **Bupropion**
Metabolizam ciklofosfamida putem CYP3B6 može inhibirati metabolizam bupropiona.
- **Kumarin**
Prijavljen je i pojačani i smanjeni učinak varfarina u bolesnika koji su primali varfarin i ciklofosamid.
- **Ciklosporin**
U bolesnika koji su primali kombinaciju ciklofosfamida i ciklosporina opažene su niže serumske koncentracije ciklosporina u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo ciklosporin. Ova interakcija može dovesti do razvoja transplantacijske bolesti (GVDH; engl. *Graft Versus Host Disease*).
- **Depolarizirajući mišićni relaksansi**
Liječenje ciklofosamidom značajno i trajno inhibira aktivnost kolinesteraze. Može doći do produljene apneje prilikom istodobne primjene s depolarizirajućim mišićnim relaksansima (npr. suksinilkolin, suksametonij) zbog smanjenja razine pseudokolinesteraze. Ako je bolesnik bio liječen ciklofosamidom unutar 10 dana prije opće anestezije, treba upozoriti anesteziologa.
- **Digoksin, β -acetildigoksin.** Prijavljeno je da citotoksično liječenje smanjuje apsorpciju tableta digoksina i β -acetildigoksina.
- **Cjepiva**
Budući da ciklofosamid ima imunosupresivnu aktivnost, može se očekivati smanjeni odgovor na cjepiva. Primjena živih cjepiva može dovesti do infekcije izazvane cjepivom.
- **Verapamil**
Prijavljeno je da citotoksično liječenje smanjuje crijevnu apsorpciju verapamila primijenjenog peroralnim putem.
- **Derivati sulfonilureje**
Može se sniziti razina šećera u krvi ako se ciklofosamid i derivati sulfonilureje primjenjuju istodobno.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Djevojčice koje su liječene ciklofosamidom tijekom predpuberteta obično normalno razvijaju sekundarne spolne karakteristike i imaju redovite menstruacije.

Djevojčice koje su liječene ciklofosamidom tijekom predpuberteta kasnije su zatrudnjele.

Djevojčice koje su liječene ciklofosamidom i koje su očuvale funkciju jajnika, nakon završetka liječenja izložene su većem riziku od pojave prijevremene menopauze (prestanak menstruacija u dobi prije 40 godina).

Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene ne smiju zatrudnjati tijekom liječenja i 12 mjeseci nakon prekida terapije.

Muškarci ne smiju začeti dijete tijekom liječenja i 6 mjeseci nakon prekida liječenja.

Spolno aktivne žene i muškarci trebaju koristiti učinkovite kontracepcijske metode tijekom ovih razdoblja.

Trudnoća

Podaci o primjeni ciklofosfamida u trudnica vrlo su ograničeni. Prijavljeni su slučajevi ozbiljnih višestrukih kongenitalnih aberacija nakon primjene tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pokazala su teratogenost i drugu reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Uzimajući u obzir podatke iz slučajeva kod ljudi, ispitivanja na životinjama i mehanizam djelovanja ciklofosfamida, ne preporučuje se njegova primjena tijekom trudnoće, posebno tijekom prvog tromjesečja trudnoće.

U svakom pojedinačnom slučaju treba usporediti potencijalnu korist liječenja s potencijalnim rizikom za fetus.

Dojenje

Ciklofosfamid se izlučuje u majčino mlijeko i može uzrokovati neutropeniju, trombocitopeniju, nisku razinu hemoglobina i proljev u djece. Ciklofosfamid je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Ciklofosfamid ometa oogenezu i spermatogenezu. Može izazvati neplodnost u oba spola. U žena ciklofosfamid može izazvati prolaznu ili trajnu amenoreju, a u dječaka koji su liječeni ciklofosfamidom tijekom predpuberteta može izazvati oligospermiju ili azospermiju. Muškarci koji su liječeni ciklofosfamidom mogu razviti oligospermiju ili azospermiju. Prije liječenja muškaraca ciklofosfamidom, treba ih upoznati s mogućnošću pohrane i prikupljanja funkcionalne sperme prije liječenja.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U bolesnika se tijekom liječenja ciklofosfamidom mogu javiti nuspojave (uključujući mučninu, povraćanje, omaglicu, zamagljen vidim, oštećenje vida) koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Odluku o dopuštanju bolesniku da upravlja vozilima ili radi sa strojevima treba donijeti liječnik na individualnoj osnovi.

4.8. Nuspojave

Popis učestalosti nuspojava prikazanih u nastavku temelji se na kliničkim ispitivanjima i iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet..

Učestalost nuspojava definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) nepoznato.

Infekcije i infestacije

Često : infekcije¹
Manje često : upala pluća², sepsa¹

Dobročudne, zloćudne i nespecifične novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Rijetko : akutna leukemija³, mijelodisplastični sindrom, sekundarna zloćudna oboljenja, karcinom mokraćnog mjehura, karcinom mokraćovoda
Vrlo rijetko : sindrom lize tumora
Nepoznato : non-Hodgkinov limfom, sarkom, karcinom bubrežnih stanica, karcinom bubrežne nakapnice, karcinom štitnjače

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često : supresija koštane srži⁴, leukopenija, neutropenija

Često : febrilna neutropenija
Manje često : trombocitopenija, anemija
Vrlo rijetko : diseminirana intravaskularna koagulacija, hemolitičnouremični sindrom
Nepoznato : agranulocitoza, limfopenija, snižena razina hemoglobina

Poremećaji imunološkog sustava

Vrlo često : imunosupresija
Manje često : anafilaktička / anafilaktoidna reakcija, reakcija preosjetljivosti
Vrlo rijetko : anafilaktički šok

Endokrini poremećaji

Rijetko : SIADH (sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona)
Nepoznato : intoksikacija vodom

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često : anoreksija
Rijetko : dehidracija
Vrlo rijetko : hiponatrijemija
Nepoznato : povećana razina glukoze u krvi, snižena razina glukoze u krvi

Psijatrijski poremećaji

Vrlo rijetko : konfuzno stanje

Poremećaji živčanog sustava

Manje često : periferna neuropatija, polineuropatija, neuralgija
Rijetko : konvulzije, omaglica
Vrlo rijetko : disgeuzija, hipogeuzija, parestezija
Nepoznato : neurotoksičnost⁵, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije⁶, encefalopatija

Poremećaji oka

Rijetko : zamagljen vid
Vrlo rijetko : oštećenje vida, konjunktivitis, edem oka⁷
Nepoznato : pojačano lučenje suza

Poremećaji uha i labirinta

Manje često : gluhoća
Nepoznato : tinitus

Srčani poremećaji

Manje često : zatajenje srca⁸, kardiomiopatija, miokarditis, tahikardija
Rijetko : ventrikularna aritmija, aritmija, supraventrikularna aritmija
Vrlo rijetko : ventrikularna fibrilacija, angina, infarkt miokarda, perikarditis, fibrilacija atrijske
Nepoznato : ventrikularna tahikardija, kardiogeni šok, perikardijalni izljev, bradikardija, palpitacije, produljeni QT interval na elektrokardiogramu

Krvožilni poremećaji

Manje često : navale crvenila
Rijetko : krvarenje
Vrlo rijetko : tromboembolija, hipertenzija, hipotenzija
Nepoznato : plućna embolija, venska tromboza, vaskulitis, periferna ishemija

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta^{8,9}

Vrlo rijetko : sindrom akutnog respiracijskog distresa (ARDS), kronična plućna intersticijska fibroza, plućni edem, bronhospazam, dispneja, hipoksija, kašalj
Nepoznato : plućna venookluzivna bolest, alergijski alveolitis, pneumonitis, začepljenje nosa, orofaringealna bol, rinoreja, kihanje, obliterativni bronhiolitis, pleuralni izljev

Poremećaji probavnog sustava

- Često : upala sluznice
Vrlo rijetko : hemoragični enterokolitis, akutni pankreatitis, ascites, stomatitis, proljev, povraćanje, konstipacija, mučnina
Nepoznato : gastrointestinalno krvarenje, cekitis, kolitis, enteritis, bol u abdomenu, upala parotidnih žlijezda slinovnica

Poremećaji jetre i žuči

- Često : abnormalna funkcija jetre
Rijetko : hepatitis
Vrlo rijetko : venookluzivna bolest jetre, hepatomegalija, žutica
Nepoznato : kolestatski hepatitis, hepatotoksičnost¹⁰

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Vrlo često : alopecija¹¹
Rijetko : osip, dermatitis, promjena boje noktiju, promjena boje kože¹²
Vrlo rijetko : Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, radijacijski eritem, svrbež (uključujući upalni svrbež)
Nepoznato : multiformni eritem, sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteije (sindrom šaka-stopalo), urtikarija, eritem, oticanje lica, hiperhidroza

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

- Vrlo rijetko : rabdomioliza, grčevi
Nepoznato : sklerodermija, spazam mišića, mialgija, artralgija

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

- Vrlo često : cistitis, mikrohematurija
Često : hemoragični cistitis, makrohaturija
Vrlo rijetko : suburetralno krvarenje, edem stijenke mokraćnog mjehura, fibroza i skleroza mokraćnog mjehura, zatajenje bubrega, oštećenje funkcije bubrega, povećana razina kreatinina u krvi, bubrežna tubularna nekroza
Nepoznato : poremećaj bubrežnih tubula, toksična nefropatija, hemoragični uretritis, kontraktura mokraćnog mjehura, nefrogeni dijabetes insipidus, atipične epitelne stanice mokraćnog mjehura, povećana razina dušika iz ureje u krvi

Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje

- Nepoznato : prijevremeni porod

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki

- Često : oštećenje funkcije spermatogeneze
Manje često : poremećaj ovulacije (rijetko ireverzibilan)
Rijetko : amenoreja¹³, azoospermija/aspermija¹³, oligospermija¹³
Nepoznato : neplodnost, zatajenje jajnika, oligomenoreja, atrofija testisa

Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji

- Nepoznato : unutar maternična smrt, malformacije fetusa, usporen rast fetusa, fetalna toksičnost, karcinogeni učinci na novorođenčad

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

- Vrlo često : Vrućica
Često : zimica, astenija, malaksalost
Rijetko : bol u prsnom košu
Vrlo rijetko : glavobolja, bol, multiorgansko zatajivanje, reakcije na mjestu primjene injekcije/infuzije (tromboza, nekroza, flebitis, upala, bol, oticanje, eritem)

Pretrage

- Manje često : povećana razina laktat dehidrogenaze u krvi, povećan C-reaktivni protein, promjene na EKG-u, smanjena ejectionjska frakcija lijeve klijetke (LVEF), snižene razine ženskih spolnih hormona
- Vrlo rijetko : povećanje tjelesne težine
- Nepoznato : snižena razina estrogena u krvi, povećana razina gonadotropina u krvi

¹Povećan rizik od i težina upale pluća (uključujući smrtno ishode), drugih bakterijskih, gljivičnih, virusnih, protozoalnih i parazitskih infekcija; reaktivacija latentnih infekcija, uključujući virusni hepatitis, tuberkuloza, JC virus s progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (uključujući smrtno ishode), pneumocystis jiroveci, herpes zoster, strongyloides, sepsa i septički šok (uključujući smrtno ishode).

²uključujući smrtno ishode

³uključujući akutnu mijeloičnu leukemiju, akutnu promijelocitnu leukemiju

⁴manifestira se kao zatajenje koštane srži, pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza, granulocitopenija, trombocitopenija (komplikirana krvarenjem), leukopenija, anemija

⁵manifestira se kao mijelopatija, periferna neuropatija, polineuropatija, neuralgija, dizestezijska, hipoestezijska, parestezijska, tremor, disgeuzijska, hipogeuzijska, parosmija.

⁶manifestira se kao glavobolja, promjene mentalne funkcije, napadaji i poremećaj vida od zamagljenog vida do gubitka vida

⁷povezano s alergijskom reakcijom

⁸uključujući smrtno ishode

⁹iako je incidencija plućne toksičnosti povezane s ciklofosfamidom niska, prognoza u tih bolesnika je loša.

¹⁰zatajenje jetre, jetrena encefalopatija, ascites, hepatomegalija, žutica, povećana razina bilirubina, povećana aktivnost jetrenih enzima (AST, ALT, ALP, gamma-GT)

¹¹može napredovati do ćelavosti

¹²na dlanovima i petama

¹³trajno

Napomena:

Određene komplikacije kao što su tromboembolija, diseminirana intravaskularna koagulacija i hemolitičnouremični sindrom mogu se javiti kao posljedica osnovnih poremećaja, ali učestalost ovih komplikacija može porasti zbog kemoterapije s lijekom Ciklofosfamid Accord.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

- Ozbiljne posljedice predoziranja uključuju pojavu toksičnosti ovisnih o dozi, kao što je supresija koštane srži, urotoksičnost, kardiotoksičnost (uključujući zatajenje srca), venookluzivna bolest jetre i stomatitis. Vidjeti dio 4.4.
- U slučaju predoziranja bolesnike treba pažljivo pratiti zbog razvoja toksičnosti, osobito hematotoksičnosti.
- Nema posebnog antidota za predoziranje ciklofosfamidom.
- Ciklofosfamid i njegovi metaboliti mogu se dijalizirati. Stoga je indicirana brza hemodijaliza u slučaju suicidalnog ili nehotičnog predoziranja ili intoksikacije.
- Predoziranje zahtijeva suportivne mjere liječenja, uključujući prikladno, suvremeno liječenje bilo koje prateće infekcije, supresije koštane srži ili drugih toksičnosti koje se mogu javiti. Profilaksa cistitisa primjenom mesne može pomoći u sprječavanju ili ograničavanju urotoksičnih učinaka u slučaju predoziranja ciklofosfamidom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični i imunomodulacijski lijekovi; antineoplastični lijekovi. alkilirajući lijekovi. analozi dušikovog plikavca
ATK oznaka: L01AA01

Dokazano je da ciklofosfamid ima citostatički učinak na mnoge vrste tumora. Ciklofosfamid najvjerojatnije utječe na S-fazu ili G2-fazu staničnog ciklusa.

Još nije razjašnjeno je li citostatični učinak u cijelosti ovisan o alkilaciji DNK ili ulogu igraju drugi mehanizmi kao što je inhibicija postupaka transformacije kromatina ili inhibicija DNK polimeraze. Metabolit akrolein nema antineoplastičnu aktivnost, ali je odgovoran za štetni urotoksični učinak.

Imunosupresivni učinak ciklofosfamida temelji se na činjenici da ciklofosfamid ima inhibitorni učinak na B-stanice, CD4 + T-stanice i u manjoj mjeri na CD8 +-T-stanice. Pored toga, pretpostavlja se da ciklofosfamid ima inhibitorni učinak na supresor koji regulira IgG2 klasu antitijela. Ne može se isključiti križna rezistencija, posebno sa strukturno srodnim citostaticima, npr. ifosfamidom, kao i drugim alkilirajućim lijekovima.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ciklofosfamid se primjenjuje u neaktivnom obliku preteče lijeka, a aktivira se u jetri.

Apsorpcija

Ciklofosfamid se brzo i gotovo u cijelosti apsorbira s mjesta parenteralne primjene.

Distribucija

Manje od 20 % ciklofosfamida veže se za proteine plazme. Metaboliti ciklofosfamida u većoj mjeri se vežu za proteine, ali manje od 70 %. Nije poznato u kojoj se mjeri aktivni metaboliti vežu za proteine. Ciklofosfamid prilazi u cerebrospinalnu tekućinu i majčino mlijeko. Ciklofosfamid i njegovi metaboliti mogu proći kroz placentu.

Metabolizam

Ciklofosfamid u jetri prelazi u aktivne metabolite 4-hidroksi-ciklofosfamid i aldofosfamid (tautomerni oblik 4-hidroksi-ciklofosfamida) metaboličkim reakcijama faze I putem enzima citokroma P450 (CYP). Različiti CYP izoenzimi doprinose bioaktivaciji ciklofosfamida, uključujući CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 i 3A4, pri čemu 2B6 pokazuje najveću aktivnost 4-hidroksilaze. Detoksifikacija se obavlja uglavnom putem glutation-S-transferaza (GSTA1, GSTP1) i alkohol dehidrogenaze (ALDH1, ALDH3). Dva do četiri sata nakon primjene ciklofosfamida postiže se vršna koncentracija aktivnih metabolita u plazmi, a zatim se njihova razina brzo smanjuje.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije ciklofosfamida iz plazme kreće se od 4 do 8 sati u odraslih i djece. Poluvrijeme eliminacije aktivnih metabolita iz plazme nije poznato.

Nakon i.v. primjene visoke doze u okviru programa alogenog presađivanja koštane srži, koncentracije čistog ciklofosfamida u plazmi slijede linearnu kinetiku prvog reda. U usporedbi sa standardnom terapijom ciklofosfamidom, zabilježeno je povećanje neaktivnih metabolita, što ukazuje na zasićenje aktivirajućih enzimskih sustava, no nijedna faza metabolizma ne dovodi do stvaranja neaktivnih metabolita. Tijekom terapije s visokim dozama ciklofosfamida u trajanju od nekoliko dana smanjuju se vrijednost površine ispod krivulje odnosa koncentracije lijeka u plazmi i vremena za matični spoj, vjerojatno zbog samoindukcije aktivnosti mikrosomalnih enzima.

Ciklofosfamid i njegovi metaboliti prvenstveno se izlučuju putem bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Akutna toksičnost ciklofosfamida relativno je niska. To je dokazano u ispitivanjima na miševima, zamorcima, kunićima i psima.

Kronična toksičnost

Kronična primjena toksičnih doza dovela je do pojave jetrenih lezija koje su ispoljavale kao masna degeneracija koja prelazi u nekrozu. Crijevna sluznica nije bila zahvaćena. Granica za hepatotoksične učinke iznosila je 100 mg/kg u kunića i 10 mg/kg u pasa.

Mutagenost i karcinogenost

Mutageni učinci ciklofosfamida dokazani su u raznim in vitro i in vivo ispitivanjima. Kromosomske aberacije nakon primjene ciklofosfamida također su primijećene u ljudi. Karcinogeni učinci ciklofosfamida dokazani su u ispitivanjima na štakorima i miševima.

Teratogenost

Teratogeni učinci ciklofosfamida dokazani su na raznim životinjama (miševima, štakorima, kunićima, rezus majmunima i psima). Ciklofosfamid može izazvati koštane, tkivne i druge malformacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Manitol (E421)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

Kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je tijekom 48 sati pri temperaturi od 2 °C do 8 °C za rekonstituiranu otopinu (koncentracija od 20 mg/ml) i razrijeđenu otopinu (koncentracija od 2 mg/ml).

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja lijeka u primjeni i uvjeti čuvanja prije primjene lijeka odgovornost su korisnika i obično ne bi smjeli iznositi više od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako rekonstitucija/razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka Ciklofosfamid Accord vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ciklofosfamid Accord se nalazi u bezbojnoj staklenoj bočici (tip I) volumena 100 ml, zatvorenoj sa sivim Westar silikonskim klorobutilnim gumenim čepom i aluminijskom „flip-off“ kapicom.

Pakiranje od 1 bočice

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće mjere opreza

Ako se bočice čuvaju iznad preporučene temperature, može doći do topljenja djelatne tvari ciklofosfamida. Bočice s istopljenim ciklofosfamidom mogu se vizualno prepoznati. Ciklofosfamid je bijeli prašak. Istopljeni ciklofosfamid bistra je ili žućkasta viskozna tekućina (obično u obliku kapljica unutar pogođenih bočica). Bočice s istopljenim sadržajem ne smiju se koristiti.

Ciklofosfamid je citostatik. Stoga se priprema i rukovanje lijekom Ciklofosfamid Accord uvijek mora obavljati u skladu sa sigurnosnim mjerama za rukovanje citostaticima.

Lijekom ne smiju rukovati trudnice ni dojilje.

U mjeri u kojoj je to moguće, rekonstitucija se mora obaviti u kabinetu s laminarnim strujanjem zraka. Osoba koja rukuje lijekom mora nositi zaštitnu masku i zaštitne rukavice. U slučaju prolijevanja područje se mora temeljito isprati vodom.

Tijekom ubrizgavanja otapala u bočicu dolazi do stvaranja abnormalno visokog tlaka, koji potom nestaje kada se druga sterilna igla umetne kroz gumeni čep bočice. Prašak se lako otapa kada se bočica dobro promućka kako bi nastala bistra otopina. Ako se prašak ne otopi odmah, preporučuje se ostaviti otopinu da odstoji nekoliko minuta.

Otopinu treba primijeniti što prije nakon pripreme.

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Za rekonstituciju 100 mg ciklofosfamida mora se dodati 5 ml otapala.

Za direktnu intravensku injekciju

Rekonstituirajte ciklofosfamid samo s 0,9 %-tnom otopinom natrijevog klorida za injekciju, uz primjenu volumena navedenih u Tablici 1 u nastavku. Lagano kružno promiješajte bočicu kako bi se lijek potpuno rastvorio. Nemojte koristiti sterilnu vodu za injekcije jer će tako nastati hipotonična otopina koja se ne smije injicirati direktno.

Tablica 1: Rekonstitucija za direktnu intravensku injekciju		
Jačina	Volumen 0,9 %-tnog natrijevog klorida	Koncentracija ciklofosfamida
2000 mg:	100 ml	20 mg/ml

Za intravensku infuziju

Rekonstituirajte ciklofosfamid 0,9 %-tnom otopinom natrijeva klorida za injekciju ili sterilnom vodom za injekcije ili 5 %-tnom otopinom glukoze za injekciju primjenom volumena otapala navedenog u tablici 2 u nastavku. Dodajte otapalo u bočicu i lagano kružno promiješajte bočicu kako bi se lijek potpuno rastvorio.

Tablica 2: Rekonstitucija prilikom pripreme za intravensku infuziju		
Jačina	Volumen otapala	Koncentracija ciklofosfamida
2000 mg:	100 ml	20 mg/ml

Razrjeđivanje rekonstituiranog ciklofosfamida

Dodatno razrijedite rekonstituiranu otopinu ciklofosfamida na minimalnu koncentraciju od 2 mg po ml primjenom jednog od sljedećih otapala:

- 0,45 %-tne otopine natrijeva klorida za injekciju
- 5 %-tne otopine glukoze za injekciju
- 5 %-tne otopine glukoze i 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida za injekcije

- 0,9 %-tne otopine natrijeva klorida i 0,3 %-tne otopine kalijeve klorida
- 0,3 %-tne otopine natrijeva klorida i 5 %-tne otopine glukoze
- 0,9 %-tnog natrijevog klorida za injekciju

Prazne bočice ili materijale (štrcaljke, igle i sl.) korištene za rekonstituciju i primjenu potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim zahtjevima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
ul. Lutomiarska 50,
95-200 Pabianice
Poljska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-653164303

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04.01.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-