

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Ciklofosfamid Accord 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica Ciklofosfamid Accord, praška za otopinu za injekciju/infuziju sadrži 1069,0 mg ciklofosfamid hidrata, što odgovara 1000 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 koristiti samo kliničari s iskustvom u primjeni kemoterapije za liječenje raka.

Ciklofosfamid Accord smije se primjenjivati samo u ustanovama u kojima se mogu redovito 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 Ciklofosamid 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/m<sup>2</sup> površine tijela), injicirano intravenski
- Za intermitentno liječenje:
- 10 - 15 mg/kg tjelesne težine (= 400 - 600 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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-ciklofosamid (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/m<sup>2</sup> površine tijela.

### Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Teško oštećenje funkcije jetre može biti povezano sa smanjenom aktivacijom ciklofosfamida. To može izmijeniti učinkovitost liječenja lijekom Ciklofosamid 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.

Ciklofosamid 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 Ciklofosamid 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

Ciklofosamid 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.

<b>Broj leukocita [mikrolitar]</b>	<b>Broj trombocita [mikrolitar]</b>	<b>Doza</b>
više od 4000	više od 100 000	100% od planirane doze
2500 - 4000	50 000 - 100 000	50% od planirane doze
manje od 2500	manje od 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

Ciklofosamid 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.

#### Intravenska primjena

Izbor otapala za rekonstituciju lijeka Ciklofosamid 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, Ciklofosamid Accord se rekonstituira dodavanjem sterilne vode za injekcije ili 9 mg/ml (0,9 %-tne) sterilne otopine natrijevog klorida.

Prije davanja infuzije, rekonstituirani lijek Ciklofosamid Accord treba dodatno razrijediti u 50 mg/ml (5 %-tne) dekstroze ili 9 mg/ml (0,9 %-tne) otopine natrijevog klorida.

#### Direktna injekcija:

Ako se otopina primjenjuje kao direktna injekcija, Ciklofosamid Accord se rekonstituira dodavanjem 9 mg/ml (0,9 %-tne) sterilne otopine natrijevog klorida. Potrebno je imati na umu da je za bolus injekciju prikladan samo Ciklofosamid Accord rekonstituiran u 9 mg/ml (0,9 %-tne) sterilne otopine natrijevog klorida.

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

Detaljne upute za rekonstituciju i razrjeđivanje potražite u dijelu 6.6.

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 ne smije se propisivati bolesnicima u sljedećim slučajevima:

- 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 značajnu 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. Potreban je oprez prilikom razmatranja korisnosti istodobne primjene ciklofosfamida u bolesnika s teškim *oštećenjem funkcije koštane srži* i u bolesnika s teškom supresijom koštane srži.

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/mm<sup>3</sup>). 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/mm<sup>3</sup>) i/ili brojem trombocita ispod 50 000 stanica/mikrolitra (stanice/mm<sup>3</sup>).

Povećanje doza ciklofosfamida može povećati intenzitet smanjenja broja stanica u perifernoj krvi i broja trombocita te produžiti 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 liječenje ciklofosfamidom može biti nepreporučljivo, 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 bakterijski. 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 produženje QT intervala povezano s ventrikularnom tahiaritmijom) prijavljene su u bolesnika sa i bez drugih znakova kardiotoksičnosti.

Rizik od pojave kardiotoksičnosti izazvane ciklofosfamidom može biti povećan nakon primjene visokih doza ciklofosfamida u bolesnika poznije dobi ili u bolesnika koji su prethodno izlagani

radioterapijskom liječenju u području srca ili su istodobno liječeni drugim kardiotsičnim lijekovima. Pogledajte dio 4.5.

Osobit oprez potreban je kod bolesnika s čimbenicima rizika za kardiotsičnost 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 unutar materničnog 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. Predisponirajući čimbenici rizika za pojavu venookluzivne bolesti jetre uključuju postojeći poremećaj funkcije jetre, raniju radioterapiju abdomena te nizak rezultat procjene sposobnosti. 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 zatrudnjeti, a muškarci ne smiju začeti dijete tijekom terapije ciklofosfamidom.

Žene ne smiju zatrudnjeti 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 alopacija 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 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 izmijeniti učinkovitost liječenja lijekom Ciklofosfamid Accord, što treba uzeti u obzir prilikom odabira doze i procjene 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

Ciklofosamid 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 ciklofosamidom 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 ciklofosamidom i lijekovima koji smanjuju njegovo djelovanje treba nadzirati zbog mogućeg smanjenja terapijske učinkovitosti i, po potrebi, dozu treba prilagoditi.

##### Interakcije koje utječu na farmakokinetiku ciklofosamida i njegovih metabolita

- Smanjena aktivacija ciklofosamida može izmijeniti učinkovitost liječenja ciklofosamidom. Tvari koje odgađaju aktivaciju ciklofosamida su:
  - aprepitant,
  - bupropion,
  - busulfan: smanjen klirens i produljeno poluvrijeme eliminacije ciklofosamida prijavljeno je u bolesnika koji su primili visoku dozu ciklofosamida 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 ciklofosamida (u svrhu korekcije stanja prije transplantacije koštane srži);
  - kloramfenikol,
  - azolni antimikotici (flukonazol, itraconazol): poznato je da azolni antimikotici inibiraju enzime citokroma P450. Povećane količine toksičnih produkata degradacije ciklofosamida prijavljene su u kombinaciji s itraconazolom.
  - inhibitori CYP2B6 i CYP3A4 (nevirapin, ritonavir): istodobna primjena može smanjiti djelotvornost ciklofosamida
  - prasugrel,
  - sulfonamidi, npr. sulfadiazin, sulfametoksazol i sulfapiridin
  - tiotepa: snažna inhibicija bioaktivacije ciklofosamida prijavljena je kod kemoterapije koja je uključivala visoke doze tiotepe, kada se tiotepa primjenjivala 1 sat prije ciklofosamida.
  - ondansetron: prijavljeni su slučajevi farmakokinetičke interakcije između ondansetrona i visoke doze ciklofosamida, što je dovelo do smanjenja vrijednosti AUC ciklofosamida.
  - grejp (voće ili sok), rifampicin, Gospina trava: istodobna primjena s inhibitorima ili induktorima CYP3A4 može smanjiti djelotvornost ili povećati toksičnost ciklofosamida.
- 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 i 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 ciklofosamid, doksorubicin i etoposid (CDE) nego u bolesnika koji su primali režim liječenja koji sadrži NNRTI. Povećana incidencija mukozitisa prijavljena je kod kombinirane terapije ciklofosamidom (CDE) i sakvinavirom.

- dabrafenib

#### Farmakodinamičke 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 ciklofosamid primjenjivao nakon infuzije paklitaksela;
  - tiazidnih diuretika (npr. hidroklorotiazid): prijavljeno je povećanje supresije koštane srži.
  - zidovudina
  - klozapina
- 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 ciklofosamid 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 ciklofosamidom.
- Etanercept  
U bolesnika s Wegenerovom granulomatozom, dodavanje etanercepta standardnom liječenju, uključujući ciklofosamid, 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 ciklofosamida i metronidazola bila je povezana s povećanom toksičnošću ciklofosamida.

- Tamoksifen  
Istodobna primjena kemoterapije i tamoksifena može povećati rizik od tromboembolijskih komplikacija.

#### Interakcije koje utječu na farmakokinetiku i/ili djelovanje drugih lijekova

- Bupropion  
Metabolizam ciklofosamida putem CYP2B6 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 ciklofosamida 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 (GVHD; 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. sukcinilkolin, suksametonij) zbog smanjenja razine pseudokolinesteraze. Ako je bolesnik bio liječen ciklofosamidom unutar 10 dana prije opće anestezije, treba upozoriti anesteziologa.
- Digoksin,  $\beta$ -acetildigoksin.  
Prijavljeno je da citotoksično liječenje smanjuje apsorpciju tableta digoksina i  $\beta$ -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 zatrudnjeti 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. Neutropenija, trombocitopenija, niska razina hemoglobina i proljev primijećeni su u djece čije su majke liječene ciklofosfamidom dok su dojile. Dojenje nije dozvoljeno tijekom liječenja ciklofosfamidom (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**

Učestalost 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 : infekcije<sup>1</sup>

Manje često : upala pluća<sup>2</sup>, sepsa<sup>1</sup>

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

Rijetko : akutna leukemija<sup>3</sup>, 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 srži<sup>4</sup>, leukopenija, neutropenija  
Često : febrilna neutropenija  
Manje često : trombocitopenija, anemija  
Vrlo rijetko : diseminirana intravaskularna koagulacija, hemolitično uremični 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)

#### *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 : neurotoksičnost<sup>5</sup>, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije<sup>6</sup>, encefalopatija

#### *Poremećaji oka*

Rijetko : zamagljen vid  
Vrlo rijetko : oštećenje vida, konjunktivitis, edem oka<sup>7</sup>  
Nepoznato : pojačano lučenje suza

#### *Poremećaji uha i labirinta*

Manje često : gluhoća  
Nepoznato : tinitus

#### *Srčani poremećaji*

Manje često : zatajenje srca<sup>8</sup>, kardiomiopatija, miokarditis, tahikardija  
Rijetko : ventrikularna aritmija, supraventrikularna aritmija  
Vrlo rijetko : ventrikularna fibrilacija, angina, infarkt miokarda, perikarditis, fibrilacija atrijska  
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 sredoprja<sup>8,9</sup>*

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, hepatotoksičnost<sup>10</sup>

#### *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*

Vrlo često : alopecija<sup>11</sup>

Rijetko : osip, dermatitis, promjena boje noktiju, promjena boje kože<sup>12</sup>

Vrlo rijetko : Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, radijacijski eritem, svrbež (uključujući upalni svrbež)

Nepoznato : multiformni eritem, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (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, 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 : amenoreja<sup>13</sup>, azoospermija/aspermija<sup>13</sup>, oligospermija<sup>13</sup>

Nepoznato : neplodnost, zatajenje jajnika, oligomenoreja, atrofija testisa

#### *Pirođeni, 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 prsnoj koži

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, povećana razina C-reaktivnog proteina, promjene na EKG-u, smanjena ejakcijska 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

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

<sup>2</sup>uključujući smrtne ishode

<sup>3</sup>uključujući akutnu mijeloičnu leukemiju, akutnu promijelocitnu leukemiju

<sup>4</sup>manifestira se kao zatajenje koštane srži, pancitopenija, neutropenija, agranulocitoza, granulocitopenija, trombocitopenija (komPLICIRANA krvarenjem), leukopenija, anemija

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

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

<sup>7</sup>povezano s alergijskom reakcijom

<sup>8</sup>uključujući smrtne ishode

<sup>9</sup>iako je incidencija plućne toksičnosti povezane s ciklofosamidom niska, prognoza u tih bolesnika je loša.

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

<sup>11</sup>može napredovati do ćelavosti

<sup>12</sup>na dlanovima i petama

<sup>13</sup>trajno

#### Napomena:

Određene komplikacije kao što su tromboembolija, diseminirana intravaskularna koagulacija i hemolitično uremični sindrom mogu se javiti kao posljedica osnovnih poremećaja, ali učestalost ovih komplikacija može porasti zbog kemoterapije s lijekom Ciklofosamid 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 ciklofosamidom.
- Ciklofosamid 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 prolazi 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, 2B6 od kojih 4-hidroksilaza iskazuje najveću aktivnost. Detoksifikacija se obavlja uglavnom putem glutathion-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 se 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**

2 godine.

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/razrjeđivanja lijeka Ciklofosamid Accord vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ciklofosamid Accord se nalazi u bezbojnoj staklenoj bočici (tip I) volumena 50 ml zatvorenoj sa sivim Westar silikonskim klorobutilnim gumenim čepom i aluminijskom „flip-off“ kapičicom.

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. Ciklofosamid je bijeli prašak. Istopljeni ciklofosamid bistra je ili žućkasta viskozna tekućina (obično u obliku kapljica unutar pogođenih bočica). Bočice s istopljenim sadržajem ne smiju se koristiti.

Ciklofosamid je citostatik. Stoga se priprema i rukovanje lijekom Ciklofosamid 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 ciklofosamid samo s 9 mg/ml (0,9%-tne) otopine 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 9 mg/ml (0,9%-tnog) natrijevog klorida	Koncentracija ciklofosfamida
1000 mg	50 ml	20 mg/ml

### Za intravensku infuziju

Rekonstituirajte ciklofosamid s 9 mg/ml (0,9%-tne) otopine natrijevog klorida za injekciju ili sterilnom vodom za injekcije, 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
1000 mg	50 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:

- 50 mg/ml (5%-tne) otopine dekstroze za injekciju
- 9 mg/ml (0,9%-tnog) natrijevog klorida za injekciju

Prazne bočice ili materijale (štrcaljke, igle i sl.) korištene za rekonstituciju i primjenu treba 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-060591905

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 15. studenoga 2021.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

/