

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Demacylan, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji
Demacylan, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji
Demacylan, 2000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu Demacylan, 500 mg zawiera 500 mg cyklofosfamidu (*Cyclophosphamidum*) w postaci cyklofosfamidu jednowodnego (534,5 mg).

Każda fiolka produktu Demacylan, 1000 mg zawiera 1000 mg cyklofosfamidu (*Cyclophosphamidum*) w postaci cyklofosfamidu jednowodnego (1069,0 mg).

Każda fiolka produktu Demacylan, 2000 mg zawiera 2000 mg cyklofosfamidu (*Cyclophosphamidum*) w postaci cyklofosfamidu jednowodnego (2138,0 mg).

Po odtworzeniu 1 ml roztworu zawiera 20 mg cyklofosfamidu (bezwodnego).
Objętości rozpuszczalników, patrz punkt 6.6.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji
Biały, krystaliczny proszek

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zależnie od wskazania, cyklofosfamid może być stosowany w monoterapii lub razem z innymi chemioterapeutykami. Cyklofosfamid jest wskazany w:

- leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. chronic lymphocytic leukemia, CLL)
- leczeniu ostrej białaczki limfocytowej (ang. acute lymphocytic leukemia, ALL)
- leczeniu kondycjonującym, poprzedzającym przeszczepienie szpiku kostnego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, ostrej białaczki szpikowej i przewlekłej białaczki szpikowej w połączeniu z napromienianiem całego ciała lub z busulfanem
- leczeniu ziarnicy złośliwej (choroba Hodgkina), chłoniaka nieziarniczego i szpiczaka mnogiego
- leczeniu raka jajnika z przerzutami i raka piersi
- leczeniu wspomagającym raka piersi
- leczeniu mięsaka Ewinga
- leczeniu drobnokomórkowego raka płuc
- leczeniu zaawansowanego lub tworzącego przerzuty nerwiaka niedojrzałego (neuroblastoma)
- leczeniu zagrażających życiu chorób autoimmunologicznych: postępujące postacie nefropatii toczniowej i ziarniniaka Wegenera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Demacylan powinien być podawany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w stosowaniu

chemioterapii przeciwnowotworowej. Należy go podawać wyłącznie w miejscach, gdzie dostępne są urządzenia umożliwiające regularne monitorowanie wskaźników klinicznych, biochemicznych i hematologicznych zarówno przed, jak i w trakcie oraz po podaniu, pod nadzorem specjalisty onkologa.

Dawkowanie

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

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

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

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

W zakresie odpowiedzialności lekarza leży decyzja o zastosowaniu cyklofosfamidu zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia operacyjnego.

Niżej podane dawki można traktować jako ogólne wytyczne.

Nowotwory hematologiczne i guzy lite

a. leczenie ciągle:

3 do 6 mg/kg masy ciała (=120 – 240 mg/m² powierzchni ciała) we wstrzyknięciu dożylnym

b. leczenie przerywane:

10 do 15 mg/kg masy ciała (=400 – 600 mg/m² powierzchni ciała) we wstrzyknięciu dożylnym, w odstępach 2 do 5 dni

c. leczenie przerywane z zastosowaniem dużej dawki:

20 do 40 mg/kg masy ciała (=800 – 1600 mg/m² powierzchni ciała) we wstrzyknięciu dożylnym, w odstępach 21 do 28 dni

Przygotowanie do przeszczepienia szpiku

60 mg/kg mc. przez 2 dni lub 50 mg/kg mc. przez 4 dni we wstrzyknięciu dożylnym

Jeśli stosowany jest schemat leczenia obejmujący busulfan i cyklofosfamid (Bu/Cy), pierwszą dawkę cyklofosfamidu należy podać nie wcześniej niż po 24 godzinach od podania ostatniej dawki busulfanu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Choroby autoimmunologiczne

500 do 1000 mg/m² powierzchni ciała na miesiąc

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą wiązać się ze zmniejszoną aktywnością cyklofosfamidu, a to z kolei może zmienić skuteczność leczenia cyklofosfamidem. Działanie takie należy brać pod uwagę podczas ustalania dawki i interpretacji odpowiedzi pacjenta na wybraną dawkę (patrz punkt 4). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy stosować zmniejszoną dawkę. Jeśli stężenie bilirubiny w surowicy wynosi od 3,1 do 5 mg/100 ml (=0,053 – 0,086 mmol/l), zaleca się zmniejszenie dawki o 25%.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zwłaszcza ciężkimi, zmniejszone wydalanie przez nerki

może spowodować zwiększenie stężenia cyklofosfamidu i jego metabolitów w osoczu, a w konsekwencji zwiększenie jego toksyczności. Należy to brać pod uwagę podczas ustalania dawkowania u tych pacjentów (patrz punkt 4.4). Jeśli przesączanie kłębuszkowe wynosi mniej niż 10 ml/min, zaleca się zmniejszenie dawki o 50%.

Cyklofosfamid i jego metabolity można usunąć metodą dializy, chociaż możliwe są różnice w oczyszczaniu w zależności od użytego systemu do dializy. U pacjentów wymagających dializy należy rozważyć utrzymywanie stałych odstępów między podaniem cyklofosfamidu a dializą. Patrz punkt 4.4.

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Cyklofosfamid stosowany był u dzieci. Profil bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci i młodzieży oraz u dorosłych jest podobny.

Modyfikacja dawki ze względu na mielosupresję

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

Leukocyty w μl	Płytki krwi w μl	Dawkowanie
>4000	>100 000	100% planowej dawki
2500 – 4000	50 000 – 100 000	50% planowej dawki
<2500	<50 000	Nie podawać do czasu powrotu wartości do normy lub podejmować decyzję indywidualnie dla każdego pacjenta.

W leczeniu skojarzonym może być konieczne dalsze zmniejszenie dawki.

Sposób podawania

Cyklofosfamid jest nieaktywny do czasu uczynnienia przez enzymy wątrobowe. Jednak podobnie jak w przypadku wszystkich leków cytotoksycznych, zaleca się, aby produkt leczniczy przygotowywany był przez wyszkolony personel, w przeznaczonym do tego miejscu.

Środki ostrożności przed przygotowaniem i podaniem produktu leczniczego

Osoby uczestniczące w przygotowaniu produktu leczniczego powinny nosić rękawiczki ochronne. Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia kontaktu produktu leczniczego z oczami. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią nie powinny przygotowywać ani podawać produktu leczniczego.

Wybór rozpuszczalnika do rekonstrukcji produktu Demacylan zawierającego cyklofosfamid zależy od drogi podania.

Infuzja

Jeśli roztwór będzie podawany w infuzji dożylniej, Demacylan (zawierający cyklofosfamid) należy przygotować dodając jałową wodę do wstrzykiwań lub jałowy 0,9% roztwór chlorku sodu. Przygotowany roztwór produktu Demacylan należy następnie rozcieńczyć przed infuzją 5% roztworem dekstrozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu.

Bezpośrednie wstrzyknięcie

Jeśli roztwór będzie podawany bezpośrednio we wstrzyknięciu, Demacylan (zawierający cyklofosfamid) należy przygotować dodając jałowy 0,9% roztwór chlorku sodu. Należy pamiętać, że wyłącznie Demacylan rozpuszczony w 0,9% jałowym roztworze chlorku sodu można podawać we wstrzyknięciu dożylnym (*bolus*).

Demacylan odtworzony w wodzie jest hipotoniczny i nie powinien być podawany w bezpośrednim wstrzyknięciu.

Szczegółowe instrukcje dotyczące przygotowania roztworu znajdują się w punkcie 6.6.

Podanie dożylne

Preferowanym sposobem podania dożylnego jest infuzja.

W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa działań niepożądanych, których wystąpienie, jak się wydaje, zależy od szybkości podawania (np. obrzęk twarzy, ból głowy, przekrwienie błony śluzowej nosa, odczucie pieczenia skóry głowy), cyklofosfamid należy podawać w powolnym wstrzyknięciu lub powolnej infuzji. Czas trwania infuzji (od 30 minut do 2 godzin) należy dostosować do objętości i rodzaju płynu użytego jako nośnik.

Przed podaniem dożylnym proszek musi być całkowicie rozpuszczony.

Produkt leczniczy do podawania dożylnego trzeba przed podaniem obejrzeć (jeśli tylko pozwala na to rodzaj roztworu lub pojemnik), czy nie zawiera stałych cząstek lub przebarwień.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na cyklofosfamid lub którykolwiek z jego metabolitów.
- Ostre zakażenia.
- Aplazja szpiku lub zahamowanie czynności szpiku przed rozpoczęciem leczenia.
- Zakażenie dróg moczowych.
- Ostre zmiany w obrębie nabłonka przejściowego w wyniku chemioterapii cytotoksycznej lub radioterapii.
- Obturacja odpływu moczu.
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

OSTRZEŻENIA

Reakcje anafilaktyczne, wrażliwość krzyżowa na inne leki alkilujące

W związku z podawaniem cyklofosfamidu opisywano reakcje anafilaktyczne, również zakończone zgonem. Zgłaszano możliwość wrażliwości krzyżowej na inne leki alkilujące.

Mielosupresja, zahamowanie czynności układu odpornościowego, zakażenia

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

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

Zakażenia występujące podczas leczenia cyklofosfamidem, w tym gorączka neutropeniczna, muszą być odpowiednio leczone. W pewnych przypadkach neutropenii wskazane może być zapobieganie zakażeniom (według oceny lekarza prowadzącego). W razie gorączki neutropenicznej konieczne jest podawanie antybiotyków i (lub) leków przeciwgrzybiczych. Cyklofosfamid należy stosować ze

szczególną ostrożnością (albo nie stosować w ogóle) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności szpiku i u pacjentów z ciężkim zahamowaniem czynności układu odpornościowego.

Wszyscy pacjenci wymagają w trakcie leczenia ścisłej kontroli parametrów hematologicznych. Kontrola ta jest konieczna przed każdym podaniem produktu leczniczego i regularnie podczas terapii. Częstsze kontrole mogą być konieczne, jeśli liczba leukocytów zmniejszy się do wartości poniżej 3000 komórek/mikrolitr (komórek/mm³). Zaleca się dostosowanie dawki do stopnia mielosupresji (patrz punkt 4.2).

Jeśli nie jest to konieczne, cyklofosfamidu nie należy podawać pacjentom z liczbą leukocytów poniżej 2500 komórek/mikrolitr (komórek/mm³) i (lub) liczbą płytek krwi poniżej 50 000 komórek/mikrolitr (komórek/mm³).

Ogólnie, zmniejszenie liczby krwinek we krwi obwodowej i liczby płytek krwi oraz czas potrzebny na powrót wartości tych parametrów do normy mogą zwiększać się wraz ze zwiększeniem dawki cyklofosfamidu.

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

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

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

Toksyczne działanie na drogi moczowe i nerki

Podczas leczenia cyklofosfamidem opisywano krwotoczne zapalenie pęcherza, zapalenie miedniczek nerkowych, zapalenie moczowodów i hematurię. Może również rozwinąć się owrzodzenie/martwica pęcherza, zwłóknienie/zwężenie pęcherza i wtórna zmiana nowotworowa pęcherza. Działanie toksyczne na układ moczowy może wymagać przerwania leczenia. Opisywano przypadki toksycznego działania na układ moczowy zakończone zgonem.

Zarówno krótko-, jak i długotrwałe stosowanie cyklofosfamidu może być przyczyną działania urotoksycznego. Opisywano przypadki krwotocznego zapalenia pęcherza po podaniu pojedynczych dawek cyklofosfamidu. W razie zwłóknienia, krwawień lub rozwoju wtórnej zmiany nowotworowej konieczne może być usunięcie pęcherza (cystektomia). Wcześniejsza lub jednoczesna radioterapia albo leczenie busulfanem może zwiększyć ryzyko krwotocznego zapalenia pęcherza wywołanego przez cyklofosfamid. Zapalenie pęcherza ma początkowo zwykle podłoże niebakteryjne. Wtórnie może wystąpić zakażenie bakteryjne.

Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykluczenie lub korekta jakiegokolwiek przyczyny niedrożności dróg moczowych. Patrz punkt 4.3. Należy regularnie oceniać osady moczu w celu poszukiwania krwinek czerwonych i innych oznak toksycznego działania na układ moczowy i nerki. Odpowiednie leczenie męską i (lub) znaczną nawodnienie w celu wymuszenia diurezy może znacząco zmniejszyć częstość występowania i nasilenie toksycznego działania leku na pęcherz moczowy. Ważne jest upewnienie się, żeby pacjent regularnie opróżniał pęcherz. Krwinkomocz ustępuje zwykle w ciągu kilku dni po zaprzestaniu stosowania cyklofosfamidu, ale może się utrzymywać dłużej. Ciężkie krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego wymaga zazwyczaj przerwania leczenia cyklofosfamidem.

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

W związku z podawaniem cyklofosfamidu zgłaszano występowanie hiponatremii powiązanej ze zwiększoną całkowitą objętością wody w organizmie, ostrego zatrucia wodnego oraz zespołu

przypominającego SIADH (zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego). Notowano również przypadki zakończone zgonem.

Kardiotoksyczność, stosowanie u pacjentów z chorobami serca

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

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

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

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

Działanie toksyczne na płuca

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

Wtórne nowotwory

Tak jak wszystkie terapie cytotoksyczne, leczenie cyklofosfamidem wiąże się z ryzykiem rozwoju wtórnych nowotworów i zmian je poprzedzających.

Zwiększone jest ryzyko rozwoju raka dróg moczowych, a także ryzyko zmian mielodysplastycznych, częściowo postępujących do ostrej białaczki. Do innych nowotworów zgłaszanych po zastosowaniu cyklofosfamidu w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym należą chłoniak, rak tarczycy i mięsaki. W niektórych wypadkach wtórne zmiany nowotworowe rozwinęły się kilka lat po zakończeniu leczenia cyklofosfamidem. Obecność nowotworu stwierdzano także po ekspozycji w okresie życia płodowego.

Ryzyko raka pęcherza można znacząco zmniejszyć stosując profilaktykę krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego.

Choroba wenookluzyjna wątroby

U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid (zwłaszcza pacjentów, u których stosowano schemat terapeutyczny prowadzący do cytoredukcji w okresie przygotowawczym do przeszczepienia szpiku, w połączeniu z napromieniowaniem całego ciała, busulfanem lub innymi lekami) notowano chorobę wenookluzyjną wątroby (VOLD), patrz punkt 4.5. Po terapii cytoredukcyjnej objawy kliniczne rozwijają się zazwyczaj od 1 do 2 tygodni po przeszczepieniu i charakteryzują się nagłym zwiększeniem masy ciała, bolesnym powiększeniem wątroby, wodobrzuszem oraz hiperbilirubinemią i (lub) żółtaczką. Istnieją też doniesienia, że VOLD może rozwijać się stopniowo u pacjentów otrzymujących przez długi czas małe immunosupresyjne dawki cyklofosfamidu. Powikłaniem VOLD może być zespół wątrobowo-nerkowy i niewydolność wielonarządowa. Odnotowano przypadek spowodowanej działaniem cyklofosfamidu choroby wenookluzyjnej wątroby zakończonej zgonem.

Do czynników ryzyka predysponujących pacjenta do rozwoju VOLD należą: istniejące zaburzenia czynności wątroby, wcześniejsza radioterapia brzucha i niski stopień sprawności pacjenta. Istnieją doniesienia o zmniejszeniu częstości VOLD, jeśli zachowany jest odstęp co najmniej 24 godzin między ostatnim podaniem busulfanu a pierwszym podaniem cyklofosfamidu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Genotoksyczność

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

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

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

Płodność

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

Zaburzenie procesu gojenia się ran

Cyklofosfamid może zaburzać prawidłowe procesy gojenia się ran.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Łysienie

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

Nudności i wymioty

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

Spżywanie alkoholu może nasilić wymioty i nudności wywołane działaniem cyklofosfamidu.

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

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

Podanie poza żyłę

Działanie cytostatyczne cyklofosfamidu rozpoczyna się po jego aktywacji, która zachodzi głównie w wątrobie. Dlatego ryzyko uszkodzenia tkanek po przypadkowym podaniu produktu leczniczego poza żyłę jest małe.

W razie niezamierzonego podania cyklofosfamidu poza żyłę należy natychmiast przerwać infuzję, odessać wynaczyniony roztwór cyklofosfamidu, stosując kaniulę umieszczoną w miejscu podania i zastosować inne właściwe środki zaradcze.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zwłaszcza ciężkimi, zmniejszone wydalanie nerkowe może spowodować zwiększenie stężenia cyklofosfamidu i jego metabolitów w osoczu. Konsekwencją

może być zwiększona toksyczność, co należy uwzględnić podczas ustalania dawkowania u tych pacjentów. Patrz punkt 4.2.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą wiązać się z osłabionym działaniem cyklofosfamidu i wpływać na skuteczność leczenia cyklofosfamidem. Należy brać to pod uwagę przy doborze dawki i interpretacji reakcji pacjenta na wybraną dawkę. Patrz punkt 4.2. Ze względu na porfirogenne działanie cyklofosfamidu należy zachować ostrożność u pacjentów z ostrą porfirią.

Stosowanie u pacjentów po usunięciu nadnerczy

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

Stosowanie u pacjentów z cukrzycą

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

Stosowanie u pacjentów po niedawno przebytej operacji

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Interakcje wpływające niekorzystnie na farmakokinetykę cyklofosfamidu i jego metabolitów

- Zmniejszenie aktywacji cyklofosfamidu może zmienić jego skuteczność. Do substancji, które opóźniają aktywację cyklofosfamidu należą:
 - aprepitant
 - bupropion
 - busulfan: u pacjentów otrzymujących duże dawki cyklofosfamidu przed upływem 24 godzin od podania dużych dawek busulfanu notowano zmniejszoną eliminację cyklofosfamidu i wydłużenie jego okresu półtrwania. Podczas jednoczesnego stosowania zgłaszano zwiększenie częstości choroby wenookluzyjnej wątroby i zapalenia błon śluzowych (patrz punkty 4.2 i 4.4).
 - cyprofloksacyna: podawana przed leczeniem cyklofosfamidem (w celu kondycjonowania przed przeszczepieniem szpiku kostnego) może spowodować nawrót choroby zasadniczej.
 - chloramfenikol
 - azolowe leki przeciwgrzybicze (flukonazol, itraconazol): leki te hamują aktywność enzymów cytochromu P450. Po jednoczesnym zastosowaniu cyklofosfamidu i itraconazolu odnotowano zwiększoną ilość toksycznych produktów degradacji cyklofosfamidu.
 - inhibitory izoenzymów CYP2B6 i CYP3A4 (newirapina, rytonawir): mogą zmniejszyć skuteczność jednocześnie stosowanego cyklofosfamidu.
 - prasugrel

- sulfonamidy, np. sulfadiazyna, sulfametoksazol i sulfapyrydyna
 - tiotepa: podawana godzinę przed podaniem cyklofosfamidu podczas chemioterapii z zastosowaniem dużych dawek powodowała silne hamowanie bioaktywności cyklofosfamidu.
 - ondansetron: istnieją doniesienia o istnieniu interakcji farmakokinetycznej między ondansetronem a cyklofosfamidem w dużej dawce, prowadzącej do zmniejszenia wartości AUC cyklofosfamidu
 - grejpfrut (owoc lub sok), ryfampicyna, ziele dziurawca: jednoczesne stosowanie inhibitorów lub induktorów izoenzymu CYP3A4 może zmniejszyć skuteczność lub zwiększyć toksyczność cyklofosfamidu.
- Zwiększenie stężenia cytotoksycznych metabolitów może spowodować:
 - allopurynol: notowano nasilenie działania hamującego czynność szpiku kostnego
 - azatiopryna: zwiększone ryzyko hepatotoksyczności (martwica wątroby)
 - wodzian chloralu
 - cymetydyna
 - disulfiram
 - aldehyd glicerynowy
 - inhibitory proteazy: jednoczesne stosowanie może zwiększyć stężenie cytotoksycznych metabolitów. Wykazano, że u pacjentów otrzymujących cyklofosfamid, doksorubicynę i etopozyd zastosowanie inhibitorów proteazy częściej wiązało się z wystąpieniem zakażeń i neutropenii niż zastosowanie nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Podczas skojarzonego leczenia cyklofosfamidem i sakwinawirem notowano zwiększoną częstość zapalenia błon śluzowych.
 - induktory aktywności wątrobowych i pozawątrobowych enzymów mikrosomalnych (np. z układu cytochromu P450). Możliwość pobudzenia aktywności tych enzymów należy brać pod uwagę w razie wcześniejszego lub jednoczesnego stosowania znanych ich induktorów, tj. ryfampina, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, ziele dziurawca, benzodiazepiny i glikokortykosteroidy
 - dabrafenib

Interakcje farmakodynamiczne i interakcje o nieznanym mechanizmie wpływające na zastosowanie cyklofosfamidu

Jednoczesne lub sekwencyjne stosowanie cyklofosfamidu i innych leków o podobnej toksyczności może być przyczyną nasilonych działań toksycznych.

- Nasiloną hematotoksyczność i (lub) zahamowanie czynności układu odpornościowego może wynikać z łącznego działania cyklofosfamidu z takimi lekami, jak:
 - inhibitory ACE: inhibitory ACE mogą powodować leukopenię
 - natalizumab
 - paklitaksel: nasiloną hematotoksyczność opisywano w przypadkach, gdy cyklofosfamid podawany był po infuzji z paklitakselem
 - tiazydowe leki moczopędne (np. hydrochlorotiazyd): notowano zwiększenie mielosupresji
 - zydowudyna
 - klozapina
- Zwiększona kardiotoxyczność może wynikać z łącznego działania cyklofosfamidu z takimi lekami, jak:
 - antracykliny
 - mitomycyna
 - cytarabina
 - pentostatyna
 - napromienianie okolicy serca lub całego ciała w połączeniu ze stosowaniem dużych dawek cyklofosfamidu
 - trastuzumab
- Nasilone działanie toksyczne na płuca może wynikać z łącznego działania cyklofosfamidu z takimi lekami, jak:

- amiodaron
 - G-CSF, GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów); doniesienia wskazują na zwiększone ryzyko toksycznego działania na płuca u pacjentów otrzymujących cytotoksyczną chemioterapię, w skład której wchodzi cyklofosfamid i G-CSF lub GM-CSF.
- Zwiększona nefrotoksyczność może wynikać z łącznego działania cyklofosfamidu z takimi lekami, jak:
 - amfoterycyna B
 - indometacyna: podczas jednoczesnego stosowania z indometacyną notowano ostre zatrucie wodne.

Inne interakcje

- Alkohol

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

- Etanercept

U pacjentów z ziarniniakiem Wegenera dodanie etanerceptu do standardowej terapii (również cyklofosfamidem) wiązało się z częstszym występowaniem złośliwych zmian litych poza skórą.

- Metronidazol

U pacjenta otrzymującego cyklofosfamid i metronidazol opisywano ostrą encefalopatię. Związek przyczynowy nie został wyjaśniony.

W badaniu na zwierzętach metronidazol zwiększał toksyczność jednocześnie stosowanego cyklofosfamidu.

- Tamoksyfen

Jednoczesne stosowanie tamoksyfenu i chemioterapii może zwiększyć ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych.

Interakcje wpływające na farmakokinetykę i (lub) działanie innych leków

- Bupropion

Metabolizm cyklofosfamidu przez izoenzym CYP2B6 może hamować metabolizm bupropionu.

- Kumaryny

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

- Cyklosporyna

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

- Depolaryzujące leki zwiotczające mięśnie

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

- Digoksylna, beta-acetyldigoksylna

Istnieją doniesienia o osłabionym wchłanianiu digoksylny i beta-acetyldigoksylny z tabletek

podawanych w czasie leczenia cytotoksycznego.

- **Szczepionki**

Można oczekiwać, że immunosupersyjne działanie cyklofosfamidu osłabi odpowiedź organizmu na szczepionkę. Stosowanie żywych szczepionek może wywołać poszczepienne zakażenie.

- **Werapamil**

Notowano zaburzenia wchłaniania w jelitach doustnie podawanego werapamilu.

- **Pochodne sulfonylomocznika**

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Dziewczęta, które otrzymywały cyklofosfamid w okresie dojrzewania płciowego, mogły następnie zachodzić w ciążę.

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

Antykoncepcja kobiet i mężczyzn

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

Ciąża

Istnieją bardzo ograniczone dane na temat stosowania cyklofosfamidu w czasie ciąży u ludzi. Zgodnie z doniesieniami, stosowanie cyklofosfamidu w pierwszym trymestrze ciąży było przyczyną wielu ciężkich wad wrodzonych. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję i działanie teratogenne po podaniu cyklofosfamidu (patrz punkt 5.3).

Na podstawie wyników badań na zwierzętach, przypadków zgłoszonych u ludzi oraz mechanizmu działania cyklofosfamidu, jego stosowanie w okresie ciąży (zwłaszcza w pierwszym trymestrze) nie jest zalecane.

W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć stosunek możliwych korzyści z leczenia wobec ryzyka dla płodu. Jeśli cyklofosfamid zostanie zastosowany w czasie ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, należy poinformować ją o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Cyklofosfamid przenika do mleka kobiecego i może spowodować u dziecka neutropenię, małopłytkowość, małe stężenie hemoglobiny i biegunkę. Podczas leczenia cyklofosfamidem nie wolno karmić piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U pacjentów leczonych cyklofosfamidem mogą wystąpić działania niepożądane (w tym nudności, wymioty, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, pogorszenie widzenia), które mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Decyzję o możliwości wykonywania tych czynności należy podejmować indywidualnie.

4.8 Działania niepożądane

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

Klasyfikacja układów i narządów	Zalecana terminologia wg MedDRA	Częstość
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia ¹ Zapalenie płuc ² Posocznica ¹	Często Niezbyt często Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Ostra białaczka ³ Zespół mielodysplastyczny Nowotwory wtórne Rak pęcherza moczowego Rak moczowodu Zespół rozpadu guza Chłoniak nieziarniczny (non-Hodgkin) Mięsak Rak nerki Rak miedniczki Rak tarczycy	Rzadko Rzadko Rzadko Rzadko Rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zahamowanie czynności szpiku kostnego ⁴ Leukopenia Neutropenia Gorączka neutropeniczna Małopłytkowość Niedokrwistość Zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego Zespół hemolityczno-mocznicy Agranulocytoza Limfopenia Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Zahamowanie czynności układu odpornościowego Reakcja anafilaktyczna/rzekomoanafilaktyczna Reakcja nadwrażliwości Wstrząs anafilaktyczny	Bardzo często Niezbyt często Niezbyt często Bardzo rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	SIADH (zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego)	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Jadłowstręt Odwodnienie Hiponatremia Zwiększone stężenie glukozy we krwi Zmniejszone stężenie glukozy we krwi	Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa Polineuropatia Neuralgia	Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często

	Drgawki Zawroty głowy Zaburzenia smaku Osłabione odczuwanie smaku Parestezje Neurotoksyczność ⁵ Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii ⁶ Encefalopatia	Rzadko Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie Zaburzenia widzenia Zapalenie spojówek Obrzęk oka ⁷ Nasilone łzawienie	Rzadko Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Głuchota Szumy uszne	Niezbyt często Częstość nieznana
Zaburzenia serca	Kardiomiopatia Zapalenie mięśnia sercowego Niewydolność serca ⁸ Tachykardia Arytmia komorowa Arytmia nadkomorowa Migotanie komór Dławica piersiowa Zawał mięśnia sercowego Zapalenie osierdzia Migotanie przedsionków Częstoskurcz komorowy Wstrząs kardiogeny Wysięk osierdziowy Bradykardia Kołatanie serca Wydłużenie odstępu QT w EKG	Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często Rzadko Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Zaczerwienienie skóry (zwłaszcza twarzy) Krwotok Choroba zakrzepowo-zatorowa Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie tętnicze Zatorowość płucna Zakrzepica żył Zapalenie naczyń krwionośnych Niedokrwienie obwodowe	Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ⁹	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) Przewlekłe zwłóknienie płuc Obrzęk płuc Skurcz oskrzeli Duszność Niedotlenienie tkanek Kaszel Przekrwienie błony śluzowej nosa Ból jamy ustnej i gardła Wyciek z nosa Kichanie Choroba wenookluzyjna płuc Zarostowe zapalenie oskrzelików Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych Zapalenie płuc Wysięk opłucnowy	Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana

Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błon śluzowych Krwotoczne zapalenie jelit Ostre zapalenie trzustki Wodobrzusze Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Biegunka Wymioty Zaparcie Nudności Ból brzucha Zapalenie ślinianek Krwawienie z przewodu pokarmowego Zapalenie kątnicy Zapalenie okrężnicy Zapalenie jelit	Często Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Nieprawidłowa czynność wątroby Zapalenie wątroby Choroba wenookluzyjna wątroby Powiększenie wątroby Żółtaczka Cholestatyczne zapalenie wątroby Hepatotoksyczność ¹⁰	Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie ¹¹ Wysypka Zapalenie skóry Odbarwienie paznokci Odbarwienie skóry ¹² Zespół Stevensa-Johnsona Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka Rumień popromienny Świąd (w tym świąd na skutek zapalenia) Rumień wielopostaciowy Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa Pokrzywka Rumień Obrzęk twarzy Nadmierne pocenie	Bardzo często Rzadko Rzadko Rzadko Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rabdomioliza Kurcze Skleroderma Skurcze mięśni Ból mięśni Ból stawów	Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zapalenie pęcherza moczowego Mikrohematuria Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego Makrohematuria Krwawienie z cewki moczowej Obrzęk ściany pęcherza Zwłóknienie i stwardnienie pęcherza Zaburzenia czynności nerek Zwiększona aktywność kreatyniny we krwi Martwica kanalików nerkowych Zaburzenia czynności kanalików nerkowych Nefropatia toksyczna Krwotoczne zapalenie moczowodów Zwężenie pęcherza moczowego	Bardzo często Bardzo często Często Często Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana

	Nerkopochodna moczówka prosta Atypowe komórki nabłonkowe pęcherza moczowego Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi	Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	Poród przedwczesny	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Oslabienie spermatogenezy Zaburzenia owulacji (rzadko nieodwracalne) Brak miesiączki ¹³ Azoospermia/aspermia ¹³ Oligospermia ¹³ Niepłodność Niewydolność jajników Skąpe miesiączki Atrofia jąder	Często Niezbyst często Rzadko Rzadko Rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Zgon wewnątrzmaciczny Wady wrodzone u płodu Opóźnienie wzrostu płodu Uszkodzenie płodu Działanie rakotwórcze na potomstwo	Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Dreszcze Astenia Złe samopoczucie Ból w klatce piersiowej Ból głowy Niewydolność wielonarządowa Reakcje w miejscu wstrzyknięcia/infuzji (zakrzep, martwica, zapalenie żyły, zapalenie, ból, obrzęk, rumień)	Bardzo często Często Często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko
Badania diagnostyczne	Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego Zmiany w zapisie EKG Zmniejszona wartość LVEF Zwiększenie masy ciała Zmniejszenie stężenia żeńskich hormonów płciowych Zmniejszenie stężenia estrogenów we krwi Zwiększenie stężenia gonadotropiny we krwi	Niezbyst często Niezbyst często Niezbyst często Niezbyst często Bardzo rzadko Niezbyst często Częstość nieznana Częstość nieznana

¹ Zwiększone ryzyko ciężkich zapaleń płuc (również zakończonych zgonem), innych zakażeń wywołanych przez bakterie, grzyby, wirusy, pierwotniaki i pasożyty; uczynnienie utajonych zakażeń, w tym wirusowego zapalenia wątroby, gruźlicy, zakażenia wywołanego przez wirusy JC z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (również zakończoną zgonem), pneumocystozy (*pneumocystis jiroveci*), półpaśca, węgoryzycy (*strongyloides*), posocznica i wstrząs septyczny (również zakończony zgonem).

² również przypadki zakończone zgonem.

³ w tym ostra białaczka szpikowa, ostra białaczka promielocytowa.

⁴ objawiające się niewydolnością szpiku kostnego, pancytopenią, neutropenią, agranulocytozą, granulocytopenią, małopłytkowością (z krwawieniami), leukopenią i niedokrwistością

⁵ w postaci mielopatii, neuropatii obwodowej, polineuropatii, nerwobólu, zaburzeń czucia, niedoczulicy, parestezji, drżenia, zaburzeń smaku, zmniejszonego odczuwania smaku, zaburzeń węchu

⁶ objawiające się bólem głowy, zmianami funkcji umysłowych, drgawkami i zaburzeniami widzenia od niewyraźnego widzenia do utraty wzroku

⁷ obserwowany w związku z reakcją alergiczną

⁸ również przypadki zakończone zgonem

⁹ wprawdzie częstość toksycznego działania cyklofosfamidu na płuca jest mała, ale rokowanie jest

złe.

¹⁰ Niewydolność wątroby, encefalopatia wątrobowa, wodobrzusze, powiększenie wątroby, żółtaczka, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa, gamma-GT)

¹¹ może postępować do wyłysienia

¹² dłoni i pięt

¹³ trwałe

Uwaga

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Do ciężkich następstw przedawkowania należą objawy toksyczności zależnej od dawki, takie jak zahamowanie czynności szpiku kostnego, urotoksyczność, kardiotoxyczność (włącznie z niewydolnością serca), choroba wenookluzyjna wątroby i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Patrz punkt 4.4.

U pacjentów, którzy otrzymali za dużą dawkę, należy ściśle kontrolować, czy nie występują objawy działania toksycznego, zwłaszcza na układ krwiotwórczy.

Nie istnieje specyficzna odtrutka na przedawkowanie cyklofosfamidu.

Cyklofosfamid i jego metabolity można usunąć metodą dializy. Dlatego w wypadku przedawkowania nieumyślnego lub podjętego w celach samobójczych lub w razie zatrucia wskazane jest szybkie wykonanie hemodializy.

W wypadku przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące, w tym najnowocześniejsze metody leczenia jakiegokolwiek towarzyszącego zakażenia, zahamowania czynności szpiku kostnego lub innych działań toksycznych.

Po przedawkowaniu cyklofosfamidu profilaktyczne podanie mesny do pęcherza moczowego może zapobiec lub zmniejszyć działanie urotoksyczne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Wykazano cytotoxyczne działanie cyklofosfamidu w szeregu rodzajach nowotworów.

Cyklofosfamid wpływa prawdopodobnie na fazę G2 lub S cyklu komórkowego.

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

Podstawą immunosupresyjnego działania cyklofosfamidu jest hamowanie komórek B i limfocytów CD4+ oraz w mniejszym stopniu limfocytów CD8+. Przyjmuje się ponadto, że cyklofosfamid hamuje limfocyty T supresorowe, regulujące przeciwciała klasy IgG2.

Nie można wykluczyć istnienia krzyżowej oporności, zwłaszcza ze strukturalnie pokrewnymi lekami cytotoksycznymi, takimi jak ifosfamid oraz z innymi lekami alkilującymi.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Po podaniu pozajelitowym cyklofosfamid jest wchłaniany szybko i niemal całkowicie.

Dystrybucja

Mniej niż 20% cyklofosfamidu wiąże się z białkami osocza. Wiązanie metabolitów jest większe, ale nie przekracza 70%. Nie wiadomo, w jakim stopniu czynne metabolity wiążą z białkami.

Obecność cyklofosfamidu stwierdza się w płynie mózgowo-rdzeniowym i mleku kobiecym. Cyklofosfamid i jego metabolity mogą przenikać przez barierę łożyskową.

Metabolizm

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

Wydalenie

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

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

Cyklofosfamid i jego metabolity wydalone są głównie przez nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu jednorazowym

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

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

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

Genotoksyczność i rakotwórczość

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

Teratogenność

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przygotowanego oraz rozcieńczonego roztworu przez 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

Ze względów mikrobiologicznych przygotowany oraz rozcieńczony roztwór należy użyć natychmiast, chyba że rekonstytucję przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptyki.

Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik. Roztwór nie powinien być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Demacylan dostępny jest w następujących opakowaniach:

Demacylan, 500 mg

1, 5 lub 10 fiolek z bezbarwnego szkła (typ I) 50 ml zawierających 500 mg cyklofosfamidu zamkniętych korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką z PP typu flip-off w kolorze czerwonym.

Demacylan, 1000 mg

1, 5 lub 10 fiolek z bezbarwnego szkła (typ I) 100 ml zawierających 1000 mg cyklofosfamidu zamkniętych korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką z PP typu flip-off w kolorze zieleni morskiej.

Demacylan, 2000 mg

1, 5 lub 10 fiolek z bezbarwnego szkła (typ I) 100 ml zawierających 2000 mg cyklofosfamidu zamkniętych korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem i nakładką z PP typu flip-off w kolorze fioletowym.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Fiolki mogą być umieszczone w zewnętrznym plastikowym opakowaniu ochronnym (Onco-Safe). Opakowanie "Onco-Safe" nie ma bezpośredniego kontaktu z produktem leczniczym, tylko stanowi dodatkową ochronę podczas transportu, zwiększając bezpieczeństwo personelu medycznego i aptecznego.

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

W celu przygotowania roztworu na każde 100 mg cyklofosfamidu trzeba dodać 5 ml rozpuszczalnika.

Wybór rozpuszczalnika do odtworzenia produktu Demacylan zawierającego cyklofosfamid, zależy od drogi podania.

Bezpośrednie wstrzyknięcie

Jeśli roztwór będzie podawany bezpośrednio we wstrzyknięciu, Demacylan (zawierający cyklofosfamid) należy odtworzyć, dodając jałowy 0,9% roztwór chlorku sodu.

Infuzja

Jeśli roztwór będzie podawany w infuzji dożylniej, Demacylan (zawierający cyklofosfamid) należy odtworzyć, dodając jałową wodę do wstrzykiwań lub jałowy 0,9% roztwór chlorku sodu.

Należy dodać następujące ilości wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu:

do fiolki z 500 mg cyklofosfamidu: 25 ml

do fiolki z 1000 mg cyklofosfamidu: 50 ml

do fiolki z 2000 mg cyklofosfamidu: 100 ml

Wstrzyknięcie rozpuszczalnika do fiolki powoduje wytworzenie wysokiego ciśnienia, które znika natychmiast po wprowadzeniu przez gumowy korek fiolki drugiej jałowej igły. Energiczne wstrząsanie fiolką powoduje, że zawarty w niej proszek łatwo rozpuszcza się i powstaje klarowny roztwór. Jeśli proszek nie rozpuszcza się natychmiast, należy kontynuować wstrząsanie fiolką przez kilka minut, aż do całkowitego rozpuszczenia się proszku. Roztwór należy podawać natychmiast po przygotowaniu.

Przygotowany roztwór jest przejrzysty i bezbarwny lub jasnożółty. Przed dalszym użyciem należy obejrzeć zawartość fiolki. Można stosować wyłącznie przejrzyste roztwory.

Osmolalność produktu leczniczego odtworzonego w wodzie do wstrzykiwań wynosi 92 mOsm/kg.

Osmolalność produktu leczniczego odtworzonego w 0,9% roztworze chlorku sodu wynosi 353 mOsm/kg, a jego pH 4,6.

Podanie dożylne

Preferowanym sposobem podania dożylnego jest infuzja.

Infuzja

Przygotowany roztwór produktu Demacylan należy rozcieńczyć przed infuzją 5% roztworem dekstrozy lub 0,9% roztworem chlorku sodu.

Bezpośrednie wstrzyknięcie

Należy pamiętać, że wyłącznie Demacylan rozpuszczony w 0,9% jałowym roztworze chlorku sodu można podawać w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym (*bolus*).

Demacylan (zawierający cyklofosfamid) odtworzony w wodzie jest hipotoniczny i nie powinien być podawany w bezpośrednim wstrzyknięciu.

Przygotowanie i stosowanie produktu Demacylan musi odpowiadać wytycznym dotyczącym bezpieczeństwa stosowania leków cytostatycznych. Jeśli to możliwe, rekonstytucję produktu należy przeprowadzać w pomieszczeniu z przepływem laminarnym. Personel przygotowujący produkt leczniczy musi nosić maski i rękawice ochronne. W razie rozlania roztworu powierzchnię należy

splukać wodą. Jeśli produkt leczniczy Demacylan pozostaje (np. podczas transportu) w temperaturze przekraczającej temperaturę maksymalną, zawarty w nim cyklofosfamid może rozpuścić się. Fiolki z rozpuszczonym cyklofosfamidem można odróżnić wzrokowo. Cyklofosfamid jest białym proszkiem, zaś rozpuszczony tworzy przejrzysty lub żółtawy płyn (najczęściej w postaci kropelek na ściankach fiolki). Fiolki z rozpuszczonym cyklofosfamidem nie nadają się do użytku.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Demacylan, 500 mg	Pozwolenie nr 22190
Demacylan, 1000 mg	Pozwolenie nr 22191
Demacylan, 2000 mg	Pozwolenie nr 22192

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.11.2014 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO