

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ciklofosfamid Accord 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Ciklofosfamid Accord 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala zdravila Ciklofosfamid Accord 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 534,5 mg ciklofosfamid monohidrata, kar ustreza 500 mg ciklofosfamida.

Ena viala zdravila Ciklofosfamid Accord 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje vsebuje 1069,0 mg ciklofosfamid monohidrata, kar ustreza 1000 mg ciklofosfamida.

Jakost po rekonstituciji: 20 mg ciklofosfamida (anhidrid)/ml raztopine (za volumen za rekonstitucijo glejte poglavje 6.6.)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Bel liofiliziran prašek ali pogača.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Ciklofosfamid se uporablja v kombinaciji z različnimi shemami kemoterapije ali samostojno, odvisno od indikacije. Zdravilo Ciklofosfamid Accord je indicirano za zdravljenje naslednjih stanj:

- kronična limfocitna levkemija,
- akutna limfocitna levkemija,
- kot priprava na presaditev kostnega mozga, pri zdravljenju akutne limfocitne levkemije, kronične mieloične levkemije in akutne mieloične levkemije v kombinaciji z obsevanjem vsega telesa ali uporabo busulfana,
- Hodgkinova bolezen, neHodgkinov limfom in multipli mielom,
- metastatski karcinom jajčnika in dojke,
- adjuvantno zdravljenje karcinoma dojke,
- Ewingov sarkom,
- drobnocelični pljučni rak,
- napredovali ali metastatski nevroblastom,
- smrtno nevarne avtoimunske bolezni: hujše progresivne oblike lupusnega nefritisa in Wegenerjeva granulomatoza.

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Ciklofosfamid Accord smejo uporabljati le zdravniki, ki so izkušeni v uporabi kemoterapije pri raku.

Zdravilo Ciklofosfamid Accord se sme uporabljati le tam, kjer je na voljo ustrezna oprema za redno spremljanje kliničnih, biokemičnih in hematoloških parametrov pred, med in po dajanju zdravila pod nadzorom specialista onkologa.

Odmerjanje

Zdravilo odmerjamo vselej individualno. Odmerki in trajanje zdravljenja in/ali časovni razmiki med zdravljenji so odvisni od terapevtske indikacije, sheme kombiniranega zdravljenja, bolnikovega splošnega zdravstvenega stanja in delovanja organov ter izvidov laboratorijskih preiskav (še posebej spremljanja krvnih celic).

Pri kombiniranju z drugimi citostatiki podobne toksičnosti je morda potrebno zmanjšanje odmerka ali podaljšanje intervalov brez zdravljenja.

Za zmanjšanje tveganja za mielosupresijo in/ali olajšanje dajanja načrtovanega odmerka se lahko uporabijo tudi zdravila, ki spodbujajo hematopoezo (kolonijo stimulirajoči faktor in zdravila za spodbujanje eritropoeze).

Pred, med ali tik po dajanju zdravila mora bolnik zaužiti zadostno količino tekočine oziroma mu jo je treba infundirati, da se doseže forsirana diureza in zmanjša tveganje za toksične učinke zdravila na sečila. Zdravilo Ciklofosfamid Accord je zato treba dajati zjutraj. Glejte poglavje 4.4.

Zdravnik je odgovoren, da sprejme odločitev o uporabi ciklofosfamida v skladu s veljavnimi terapevtskimi smernicami.

Spodnji odmerki so samo splošne smernice:

Hematološki in solidni tumorji

- Za dnevno zdravljenje:
3–6 mg/kg telesne mase (= 120–240 mg/m² telesne površine), injicirano intravensko
- Za zdravljenje v intervalih:
10–15 mg/kg telesne mase (= 400–600 mg/m² telesne površine), injicirano intravensko, v intervalih brez zdravljenja od 2 do 5 dni
- Za zdravljenje v intervalih z velikimi odmerki:
20–40 mg/kg telesne mase (= 800–1600 mg/m² telesne površine), injicirano intravensko, v intervalih brez zdravljenja od 21 do 28 dni

Priprava na presaditev kostnega mozga

2 dni 60 mg/kg ali 4 dni 50 mg/kg telesne mase, injicirano intravensko.

Če se uporablja shema busulfana in ciklofosfamida (Bu/Cy), se mora prvi odmerek ciklofosfamida dati najmanj 24 ur po zadnjem odmerku busulfana (glejte poglavju 4.4 in 4.5).

Avtoimunske bolezni:

500–1000 mg/m² telesne površine na mesec.

Bolniki z jetrno okvaro

Huda jetrna okvara je lahko povezana z zmanjšano aktivacijo ciklofosfamida. To lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja z zdravilom Ciklofosfamid Accord, kar je treba upoštevati pri izbiri odmerka in tolmačenju bolnikovega odziva na izbrani odmerek. (Glejte poglavje 4.4.)

Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro je treba zmanjšati odmerek. Pri bolnikih s koncentracijo bilirubina v serumu 3,1–5 mg/100 ml (= 0,053–0,086 mmol/l) je priporočeno zmanjšanje odmerka za 25 %.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro, še posebej pri tistih s hudo ledvično okvaro, lahko zmanjšano ledvično izločanje vodi do povečanih plazemskih koncentracij ciklofosfamida in njegovih presnovkov. Ti lahko povzročijo povečano toksičnost zdravila in jih moramo upoštevati pri določanju odmerka pri teh bolnikih. (Glejte poglavje 4.4.) V primeru hitrosti glomerulne filtracije pod 10 ml/minuto je priporočeno zmanjšanje odmerka za 50 %.

Ciklofosfamid in njegovi presnovki se odstranjujejo z dializo, vendar lahko obstajajo razlike v očitku glede na uporabljeni dializni sistem. Pri bolnikih, ki potrebujejo dializo, lahko pustite, da vedno preteče določen čas med dajanjem zdravila Ciklofosfamid Accord in izvajanjem dialize. Glejte poglavje 4.4.

Starostniki

Pri starostnikih naj bosta spremljanje toksičnih učinkov in potreba po prilagoditvi odmerka v skladu z večjo pogostnostjo zmanjšane delovanja jeter, ledvic, srca ali drugih organov ter drugih sočasnih bolezni ali zdravljenja z drugimi zdravili pri tej skupini bolnikov.

Pediatrična populacija

Ciklofosfamid se je uporabljal pri otrocih. Varnostni profil ciklofosfamida pri pediatričnih bolnikih je podoben tistemu pri odrasli populaciji.

Prilagoditev odmerka zaradi mielosupresije

Med zdravljenjem s ciklofosfamidom je treba redno spremljati število levkocitov in trombocitov. V primeru očitnih znakov mielosupresije je priporočena prilagoditev odmerka, če je potrebna. Glejte spodnjo preglednico. Redno je treba preiskovati tudi sediment seča, da se ugotovi, ali vsebuje eritrocite.

Število levkocitov [mikrolitri]	Število trombocitov [mikrolitri]	Odmerjanje
več kot 4000	več kot 100.000	100 % načrtovanega odmerka
2500–4000	50.000–100.000	50 % načrtovanega odmerka
manj kot 2500	manj kot 50.000	Prekinitev, dokler se vrednosti ne normalizirajo, ali sprejemanje odločitve za vsak posamezen primer.

V primeru kombiniranega zdravljenja je treba upoštevati nadaljnja zmanjšanja odmerkov.

Način uporabe

Ciklofosfamid je inertna spojina, dokler se ne aktivira z jetrnimi encimi, Kakor pri vseh citotoksičnih zdravilih pa priporočamo, da njegovo rekonstitucijo opravi usposobljeno osebje v za to namenjenem prostoru.

Previdnostni ukrepi med ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Osebe, ki delajo s tem pripravkom, morajo nositi zaščitne rokavice in paziti, da jim zdravilo ne brizgne v oči. S tem zdravilom ne smejo ravnati ženske, ki so noseče ali ki dojijo.

Intravenska uporaba

Izbira topila za rekonstitucijo zdravila Ciklofosfamid Accord je odvisna od predvidene poti uporabe.

Infuzija:

Intravensko se zdravilo po možnosti daje v obliki infuzije.

Če boste raztopino uporabili za intravensko infundiranje, se zdravilo Ciklofosfamid Accord rekonstituira z dodajanjem sterilne vode za injiciranje ali 9 mg/ml (0,9 %) sterilne raztopine natrijevega klorida.

Rekonstituirano zdravilo Ciklofosfamid Accord je treba nato pred infundiranjem dodatno razredčiti s 50 mg/ml (5 %) dekstrozo ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida.

Neposredno injiciranje:

Če boste raztopino uporabili za neposredno injiciranje, se zdravilo Ciklofosfamid Accord rekonstituira z dodajanjem 9 mg/ml (0,9 %) sterilne raztopine natrijevega klorida. Opomba: Za bolusno injiciranje

je primerno samo zdravilo Ciklofosfamid Accord, rekonstituirano z 9 mg/ml (0,9 %) sterilno raztopino natrijevega klorida.

Zdravilo Ciklofosfamid Accord, rekonstituirano z vodo, je hipotonično in ga ne smete injicirati neposredno.

Podrobna navodila za rekonstitucijo in redčenje najdete v poglavju 6.6.

Da bi zmanjšali verjetnost neželenih učinkov, ki so posledica hitrosti infundiranja (npr. otekanje obraza, glavobol, kongestija nosne sluznice, pekoč občutek v lasišču), je treba ciklofosfamid injicirati ali infundirati zelo počasi. Trajanje infundiranja (od 30 minut do 2 uri) mora ustrezati volumnu in vrsti nosilne tekočine, ki jo boste infundirali.

Pred intravensko uporabo mora biti učinkovina popolnoma raztopljena.

Zdravila za intravensko uporabo je treba pred dajanjem vizualno pregledati, ali vsebujejo delce in ali so obarvana, če to omogočata raztopina in vsebnik.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Ciklofosfamid Accord se ne sme predpisati bolnikom v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na ciklofosfamid ali katerega od njegovih presnovkov, navedenih v poglavju 6.1,
- akutne okužbe,
- aplazija kostnega mozga ali depresija kostnega mozga pred zdravljenjem,
- okužbe sečil,
- akutni toksični učinki na urotelij kot posledica citotoksične kemoterapije ali radioterapije,
- zapora iztočnega trakta sečil,
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

Zdravila Ciklofosfamid Accord ne smete uporabiti za zdravljenje nemalignih bolezni, razen za imunosupresijo v življenjsko nevarnih situacijah.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

OPOZORILA

Anafilaktične reakcije in medsebojno delovanje z drugimi alkilirajočimi zdravili. V povezavi z uporabo ciklofosfamida so poročali o anafilaktičnih reakcijah, vključno s takšnimi, ki so vodile do smrtnega izida. Poročali so tudi o možnem medsebojnem delovanju z drugimi alkilirajočimi zdravili.

Mielosupresija, imunosupresija, okužbe

Zdravljenje s ciklofosfamidom lahko povzroči mielosupresijo (anemijo, levkopenijo, nevtropenijo in trombocitopenijo) in precejšnjo zavoro imunskega odziva, kar lahko vodi do resnih, včasih tudi smrtnih okužb, sepse in septičnega šoka. Med okužbe, o katerih so poročali pri osebah, ki so prejemale ciklofosfamid, so sodile pljučnice, pa tudi druge bakterijske, glivične, virusne, protozojske in parazitske okužbe.

Pride lahko tudi do reaktivacije latentnih okužb. O tem so poročali pri različnih bakterijskih, glivičnih, virusnih, protozojskih in parazitskih okužbah.

Okužbe, do katerih pride med zdravljenjem s ciklofosfamidom, vključno z zvišano telesno temperaturo zaradi nevtropenije, je treba ustrezno zdraviti. V določenih primerih z nevtropenijo je lahko indicirana antibiotična profilaksa po presoji lečečega zdravnika. V primeru zvišane telesne temperature zaradi nevtropenije je treba bolniku predpisati antibiotike in/ali antimikotike. Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja kostnega mozga ter pri tistih s hudo imunosupresijo je treba ciklofosfamid uporabljati previdno.

Pri vseh bolnikih je med zdravljenjem potrebno skrbno spremljanje hematoloških parametrov. Hematološke parametre je treba preveriti pred vsakim dajanjem zdravila in jih redno spremljati med zdravljenjem. Najpogostejše spremljanje je potrebno, če število levkocitov pade pod 3000 celic/mikroliter (celice/mm³). V primeru mielosupresije je priporočena prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Če ni nujno, se ciklofosfamida ne sme dajati bolnikom, ki imajo število levkocitov manj kot 2500 celic/mikroliter (cells/mm³) in/ali število trombocitov manj kot 50.000 celic/mikroliter (cells/mm³).

Načeloma se lahko s povečevanjem odmerkov ciklofosfamida povečuje tudi padec števila perifernih krvnih celic in števila trombocitov in podaljšuje čas, ki je potreben za njuno povrnitev na normalne vrednosti.

Najnižje število levkocitov in število trombocitov je običajno doseženo v 1. tednu in 2. tednu zdravljenja. Kostni mozeg si opomore sorazmerno hitro in število krvnih celic v periferni krvi se praviloma povrne na normalne vrednosti po približno 20 dneh.

Pri bolnikih, ki dobijo resno okužbo, zdravljenje s ciklofosfamidom morda ne bo primerno oziroma ga bo treba prekiniti ali pa zmanjšati odmerek zdravila.

Pričakovana je huda mielosupresija, še posebej pri bolnikih, ki so pred tem prejeli oziroma še sočasno prejemajo kemoterapijo in/ali radioterapijo.

Toksičnost zdravila za ledvice in sečila

Pri zdravljenju s ciklofosfamidom so poročali o hemoragičnem cistitisu, pielitisu, ureteritisu in hematuriji. Lahko pride tudi do nastanka razjed in nekroz v sečnem mehurju ter fibroz, kontraktur in sekundarnega raka.

Zaradi urotoksičnosti zdravila je lahko potrebna prekinitev zdravljenja. Poročali so o primerih urotoksičnosti s smrtnim izidom. Urotoksičnost lahko nastopi tako pri kratkotrajni kot pri dolgotrajni uporabi ciklofosfamida. Poročali so tudi o pojavu hemoragičnega cistitisa po prejemu enkratnih odmerkov ciklofosfamida. Lahko bo potrebna celo cistektomija zaradi fibroze, krvavitev ali pojava sekundarne malignosti. Pretekla ali sočasna radioterapija ali zdravljenje z busulfanom lahko povečata tveganje za pojav hemoragičnega cistitisa zaradi prejetanja ciklofosfamida. Cistitis je na začetku običajno abakterijski, lahko pa pride do sekundarne bakterijske kolonizacije.

Pred začetkom zdravljenja je treba izključiti ali odpraviti morebitne zapore urinarnega trakta. Glejte poglavje 4.3. Redno je treba preiskovati sediment seča, da se ugotovi, ali vsebuje eritrocite in ali kaže druge znake urotoksičnosti ali nefrotoksičnosti. S primernim zdravljenjem z mesno in/ali močno hidracijo za doseganje forsirane diureze se lahko izrazito zmanjša pogostnost in jakost toksičnih učinkov zdravila na sečni mehur. Pomembno je zagotoviti, da si bodo bolniki redno praznili sečni mehur. Hematurija običajno mine v nekaj dneh po prenehanju zdravljenja s ciklofosfamidom, lahko pa je trdovratna. V primeru hudega hemoragičnega cistitisa je običajno treba ukiniti zdravljenje s ciklofosfamidom.

Zdravljenje s ciklofosfamidom so povezovali tudi z nefrotoksičnostjo, vključno z nekrozo ledvičnih tubulov.

V povezavi z dajanjem ciklofosfamida so poročali o hiponatremiji, združeni s povečanjem skupne količine vode v telesu, akutno zastrupitvijo z vodo in sindromom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH). Poročali so tudi o smrtnih primerih.

Kardiotoksičnost in uporaba zdravila pri bolnikih s srčnimi boleznimi

Pri zdravljenju s ciklofosfamidom so poročali o miokarditisu in mioperikarditisu, ki ga lahko spremljata tudi precejšen perikardni izliv in srčna tamponada in ki vodi do hudega, včasih tudi smrtnega kongestivnega srčnega popuščanja. Histopatološka preiskava je pokazala predvsem

hemoragični miokarditis. Sekundarno je kot posledica hemoragičnega miokarditisa in nekroze miokarda prišlo tudi do hemoperikarda. Poročali so o akutni kardiotoksičnosti zdravila že pri enkratnem odmerku 20 mg/kg ciklofosfamida.

Po uporabi shem zdravljenja s ciklofosfamidom so pri bolnikih z ali brez drugih znakov kardiotoksičnosti poročali o pojavu supraventrikularnih aritmij (vključno z atrijsko fibrilacijo in plapolanjem), pa tudi o ventrikularnih aritmijah (vključno s hudim podaljšanjem intervala QT v povezavi z ventrikularno tahiaritmijo).

Tveganje za kardiotoksičnost ciklofosfamida je lahko povečano, na primer po dajanju velikih odmerkov ciklofosfamida pri starejših bolnikih ter pri tistih, ki so bili predhodno obsevani v predelu srca in/ali so se pred tem ali sočasno zdravili z drugimi kardiotoksičnimi zdravili. Glejte poglavje 4.5.

Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za kardiotoksičnost, ter pri tistih z obstoječo srčno boleznijo.

Toksičnost za pljuča

Pri zdravljenju s ciklofosfamidom so poročali o pnevmonitisu in pljučni fibrozi. Poročali so tudi o primerih pljučne venske okluzivne bolezni in drugih oblik pljučne toksičnosti zdravila. Poročali so o pljučni toksičnosti, ki je vodila do odpovedi dihanja. Čeprav je incidenca pljučne toksičnosti zaradi ciklofosfamida relativno nizka, pa je prognoza pri prizadetih bolnikih slaba. Videti je, da je pozni pojav pnevmonitisa (pozneje kot 6 mesecev po začetku zdravljenja s ciklofosfamidom) povezan s posebej veliko umrljivostjo bolnikov. Pnevmonitis se lahko pojavi tudi leta po zdravljenju s ciklofosfamidom. Poročali so tudi o akutni pljučni toksičnosti po dajanju enkratnega odmerka ciklofosfamida.

Sekundarni malignomi

Kot pri vseh citotoksičnih zdravilih obstaja tudi pri zdravljenju s ciklofosfamidom tveganje za pojav sekundarnih tumorjev in njihovih predhodnikov kot poznih posledic zdravljenja.

Povečano je tudi tveganje za raka sečil in tveganje za nastanek mielodisplastičnih sprememb, ki lahko delno napredujejo do akutne levkemije. Med druge malignome, o katerih so poročali po uporabi ciklofosfamida ali shem s ciklofosfamidom, sodijo limfomi, rak ščitnice in sarkomi.

V nekaterih primerih se je sekundarni malignom pojavil več let po prenehanju zdravljenja s ciklofosfamidom. Tudi po izpostavljenosti ploda zdravilu in utero so poročali o nastanku malignomov. Tveganje za raka sečnega mehurja lahko znatno zmanjšamo s preprečevanjem hemoragičnega cistitisa.

Venska okluzivna jetrna bolezen

Pri bolnikih, ki so prejeli ciklofosfamid, so poročali o venski okluzivni jetrni bolezni (VOLD). Ugotovili so tudi, da je citoredukcijska shema za pripravo na presaditev kostnega mozga, ki je sestavljena iz ciklofosfamida v kombinaciji z obsevanjem vsega telesa ter uporabo busulfana ali drugih zdravil (glejte poglavje 4.5), poglavitni dejavnik tveganja za nastanek VOLD. Po citoredukcijski terapiji se klinični sindrom navadno razvije 1 do 2 tedna po presaditvi, zanj pa so značilni naglo pridobivanje telesne mase, boleča hepatomegalija, ascites in hiperbilirubinemija oz. zlatenica. O postopnem nastanku venske okluzivne jetrne bolezni so poročali tudi pri bolnikih, ki so dlje časa prejeli majhne imunosupresivne odmerke ciklofosfamida.

Kot zaplet venske okluzivne jetrne bolezni se lahko pojavita hepatorenalni sindrom in odpoved več organov. Poročali so tudi o smrtnem izidu s ciklofosfamidom povezane venske okluzivne jetrne bolezni. Dejavniki tveganja, ki povečajo nagnjenost bolnika k nastanku venske okluzivne jetrne bolezni, so obstoječe motnje delovanja jeter, predhodno obsevanje abdomna in slabo zdravstveno stanje bolnika. Poročali so o zmanjšani incidenci venske okluzivne jetrne bolezni, če je bil upoštevan časovni razmik vsaj 24 ur med zadnjim dajanjem busulfana in prvim dajanjem ciklofosfamida (glejte poglavju 4.2 in 4.5).

Genotoksičnost

Ciklofosfamid je genotoksičen in mutagen, tako za somatske celice kot za ženske in moške zarodne celice, zato med zdravljenjem z njim ženske ne smejo zanositi, moški pa ne smejo zaploditi otroka.

Ženske ne smejo zanositi med zdravljenjem in še 12 mesecev po koncu terapije.
Moški ne smejo zaploditi otroka še 6 mesecev po koncu terapije.

Podatki, dobljeni na živalih, kažejo, da lahko izpostavljenost jajčec zdravilu v času razvoja folikla vodi do zmanjšane pogostnosti implantacij in vitalnih nosečnosti ter do povečanega tveganja za nastanek malformacij ploda. Ta učinek je treba upoštevati v primeru načrtovanja umetne oploditve ali nosečnosti po prenehanju zdravljenja s ciklofosfamidom. Natančna dolžina razvoja folikla pri človeku ni znana, vendar lahko traja tudi dlje kot 12 mesecev. Spolno dejavne ženske in moški morajo v tem času uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.6).

Plodnost

Ciklofosfamid ovira oogenezo in spermatogenezo in lahko torej povzroči sterilnost pri obeh spolih. Moške, ki so zdravljeni s ciklofosfamidom, je treba pred zdravljenjem obvestiti o konzervaciji sperme (glejte poglavje 4.6).

Slabše celjenje ran

- Ciklofosfamid lahko ovira normalno celjenje ran.

PREVIDNOSTNI UKREPI

Alopecija

Poročali so o nastanku alopecije, ki je lahko pogostejša pri večjih odmerkih. Alopecija lahko napreduje do popolne plešavosti. Po zdravljenju s tem zdravilom ali celo med nadaljnjim zdravljenjem z njim lahko bolnik pričakuje, da mu bodo lasje zrastle nazaj, vendar bodo lahko drugačni po teksturi ali barvi.

Slabost in bruhanje

Dajanje ciklofosfamida lahko povzroči slabost in bruhanje. Upoštevati je treba uradne smernice o uporabi antiemetikov za preprečevanje in lajšanje slabosti in bruhanja. Uživanje alkohola lahko okrepi s ciklofosfamidom povzročeno slabost in bruhanje.

Stomatitis

Dajanje ciklofosfamida lahko povzroči stomatitis (oralni mukozitis). Upoštevati je treba uradne smernice o ukrepih za preprečevanje in lajšanje stomatitisa.

Paravensko infundiranje

Citostatski učinek ciklofosfamida nastopi po njegovi aktivaciji, ki poteka predvsem v jetrih, zato je pri nenamernem paravenskem infundiranju zdravila tveganje za poškodbe tkiva majhno. V primeru nenamernega paravenskega infundiranja ciklofosfamida je treba infuzijo nemudoma ustaviti in aspirirati ekstravaskularni ciklofosfamid, pri čemer naj ostane kanila na svojem mestu, ter uvesti še druge ustrezne ukrepe glede na primer. Predel je treba nato sprati s fiziološko raztopino, roka ali noga pa mora počivati.

Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro, še posebej pri tistih s hudo ledvično okvaro, lahko zmanjšano ledvično izločanje vodi do povečanih plazemskih koncentracij ciklofosfamida in njegovih presnovkov. Te lahko povzročijo povečano toksičnost zdravila in jih moramo upoštevati pri določanju odmerka pri teh bolnikih. Glejte poglavje 4.2.

Uporaba pri bolnikih z jetrno okvaro

Huda jetrna okvara je lahko povezana z zmanjšano aktivacijo ciklofosfamida. To lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja z zdravilom Ciklofosfamid Accord, kar je treba upoštevati pri izbiri odmerka in tolmačenju bolnikovega odziva na izbrani odmerek. Glejte poglavje 4.2. Zaradi porfirogenega učinka zdravila Ciklofosfamid Accord je potrebna previdnost pri zdravljenju bolnikov z akutno porfirijo.

Uporaba pri bolnikih po adrenalektomiji

Pri bolnikih z insuficienco nadledvične žleze je lahko potrebno povečanje nadomestnega odmerka kortikosteroida, kadar so izpostavljeni stresu zaradi toksičnosti citostatikov, vključno s ciklofosfamidom.

Uporaba pri bolnikih s sladkorno boleznijo

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ker lahko pride do medsebojnega delovanja ciklofosfamida z inzulinom in drugimi hipoglikemičnimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

Uporaba pri bolnikih, ki so imeli pred kratkim kirurški poseg

Citostatikov (med katerimi je tudi ciklofosfamid) se na splošno ne sme dajati bolnikom, ki so imeli kirurški poseg pred manj kot 10 dnevi.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ciklofosfamid je neaktiven, vendar se presnovi v jetrih, v glavnem s CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 in 3A4, v dva aktivna presnovka.

Pri načrtovani sočasni ali zaporedni uporabi drugih učinkovin ali zdravljenj s ciklofosfamidom, ki bi lahko povečali verjetnost ali jakost toksičnih učinkov zdravila (preko farmakodinamičnih ali farmakokinetičnih interakcij), je potrebna skrbna individualna ocena pričakovanih koristi in tveganj.

Bolnike, ki prejemajo takšne kombinacije, je treba skrbno spremljati, in tako ugotoviti morebitne znake toksičnosti in pravočasno ukrepati. Bolnike, ki se zdravijo s ciklofosfamidom in zdravili, ki zmanjšujejo njegovo aktivacijo, je treba spremljati glede morebitnega zmanjšanja terapevtske učinkovitosti in potrebe po prilagoditvi odmerka.

Interakcije, ki vplivajo na farmakokinetiko ciklofosfamida in njegovih presnovkov

- Zmanjšana aktivacija ciklofosfamida lahko spremeni učinkovitost zdravljenja z njim. Med učinkovine, ki zapoznijo aktivacijo ciklofosfamida, sodijo:
 - aprepitant;
 - bupropion;
 - busulfan: poročali so, da je pri bolnikih, ki prejmejo velik odmerek ciklofosfamida manj kot 24 ur po velikem odmerku busulfana, očistek ciklofosfamida zmanjšan, njegova razpolovna doba pa podaljšana; pri sočasnem dajanju so poročali o povečani incidenci jetrne venske okluzivne bolezni in mukozitisa (glejte poglavju 4.2 in 4.4);
 - ciprofloksacin: po dajanju ciklofosfamida so poročali o regresiji osnovne bolezni, kadar je bilo zdravilo uporabljeno pred dajanjem ciklofosfamida (za korekcijo stanja pred presaditvijo kostnega mozga);
 - kloramfenikol;
 - azolni antimikotiki (flukonazol, itrakonazol): za azolne antimikotike je znano, da zavirajo encime citokroma P450. V kombinaciji z itrakonazolom so poročali o povečanih količinah toksičnih produktov razkroja ciklofosfamida;
 - zaviralci CYP2B6 in CYP3A4 (nevirapin, ritonavir): sočasno dajanje lahko zmanjša učinkovitost ciklofosfamida;
 - prasugrel;
 - sulfonamidi: npr. sulfadiazin, sulfametoksazol in sulfapiridin;
 - tiotepa: močno zaviranje biološke aktivacije ciklofosfamida s tiotepo v shemah kemoterapije z velikimi odmerki, kadar so tiotepo dajali 1 uro pred ciklofosfamidom;
 - ondansetron: obstajajo poročila o farmakokinetični interakciji med ondansetronom in ciklofosfamidom v velikih odmerkih, ki je vodila do zmanjšane vrednosti AUC za ciklofosfamid;
 - grenivka (sadje ali sok), rifampicin, šentjanževka: sočasna uporaba zaviralcev ali induktorjev CYP3A4 lahko zmanjša učinkovitost ali poveča toksičnost ciklofosfamida.
- Povečanje koncentracije citotoksičnih presnovkov lahko nastopi pri uporabi:
 - alopurinola: poročali so o povečani supresiji kostnega mozga;

- azatioprina: povečano tveganje za hepatotoksičnost (jetrno nekrozo);
- kloralhidrata;
- cimetidina;
- disulfirama;
- gliceraldehida;
- induktorjev človeških jetrnih in zunajjetrnih mikrosomskih encimov (npr. encimov citokroma P450): v primeru predhodnega ali načrtovanega sočasnega zdravljenja z učinkovinami, za katere je znano, da inducirajo aktivnost jetrnih in zunajjetrnih mikrosomskih encimov, na primer z rifampicinom, fenobarbitalom, karbamazepinom, fenitoinom, šentjanževko, benzodiazepinom in kortikosteroidi, je treba upoštevati možnost povečane aktivnosti;
- zaviralcev proteaz: sočasna uporaba zaviralcev proteaz lahko poveča koncentracijo citotoksičnih presnovkov. Ugotovili so, da je uporaba shem z zaviralci proteaz povezana z večjo incidenco okužb in nevtropenije pri bolnikih, ki prejemajo ciklofosfamid, doksorubicin in etoposid (CDE), kot pa uporaba shem na osnovi NNRTI. Poročali so o povečani incidenci mukozitisa pri kombiniranem zdravljenju s ciklofosfamidom (CDE) in sakvinavirjem;
- dabrafeniba.

Farmakodinamične interakcije in interakcije z neznanim mehanizmom nastanka, ki vplivajo na uporabo ciklofosfamida

Kombinirana ali zaporedna uporaba ciklofosfamida in drugih zdravil podobne toksičnosti lahko povzroči kombinirane (okrepljene) toksične učinke.

- Do povečane hematotoksičnosti in/ali imunosupresije lahko pride zaradi kombiniranja učinka ciklofosfamida in na primer:
 - zaviralcev ACE: zaviralci ACE lahko povzročijo levkopenijo;
 - natalizumaba;
 - paklitaksela: pri dajanju ciklofosfamida po infuziji paklitaksela so poročali o povečani hematotoksičnosti;
 - tiazidnih diuretikov (npr. hidroklorotiazid): poročali so o povečani supresiji kostnega mozga;
 - zidovudina;
 - klozapina.
- Do povečane kardiotoksičnosti lahko pride zaradi kombiniranja učinka ciklofosfamida in na primer:
 - antraciklinov;
 - mitomicina;
 - citarabina;
 - pentostatina;
 - obsevanja predela srca ali celotnega telesa v kombinaciji z velikimi odmerki ciklofosfamida;
 - trastuzumaba.
- Do povečane pljučne toksičnosti lahko pride zaradi kombiniranja učinka ciklofosfamida in na primer:
 - amiodarona;
 - G-CSF, GM-CSF (faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij, faktor, ki spodbuja rast granulocitno makrofagnih kolonij): poročila kažejo na povečano tveganje za pljučno toksičnost pri bolnikih, zdravljenih s citotoksično kemoterapijo, ki je vključevala ciklofosfamid ter G-CSF ali GMCSF.
- Do povečane nefrotoksičnosti lahko pride zaradi kombiniranja učinka ciklofosfamida in na primer:
 - amfotericina B;
 - indometacina: pri sočasni uporabi indometacina so poročali o akutni zastrupitvi z vodo.

Druge interakcije

- alkohol
Pri živalih s tumorjem so med uživanjem etanola (alkohola) in sočasnim dajanjem ciklofosfamida v majhnih odmerkih opazili zmanjšano protitumorsko delovanje.
Pri nekaterih bolnikih lahko alkohol poveča s ciklofosfamidom povzročeno slabost in bruhanje.
- etanercept
Pri bolnikih z Wegenerjevo granulomatozo je bil dodatek etanercepta običajnemu zdravljenju, vključno s ciklofosfamidom, povezan z večjo incidenco solidnih nekožnih malignomov.
- metronidazol
Pri bolniku, ki je prejemal ciklofosfamid in metronidazol, so poročali o nastanku akutne encefalopatije, vendar vzročna povezanost z njim ni jasna.
V študiji pri živalih je bilo kombiniranje ciklofosfamida z metronidazolom povezano s povečano toksičnostjo ciklofosfamida.
- tamoksifen
Sočasna uporaba tamoksifena in kemoterapije lahko poveča tveganje za tromboembolične zaplete.

Interakcije, ki vplivajo na farmakokinetiko in/ali delovanje drugih zdravil

- bupropion
Presnova ciklofosfamida z izoenzimom CYP2B6 lahko zavira presnovo bupropiona.
- kumarin
Pri bolnikih, ki so prejemali varfarin in ciklofosfamid, so poročali tako o povečanem kot o zmanjšanem delovanju varfarina.
- ciklosporin
Pri bolnikih, ki so prejemali kombinacijo ciklofosfamida in ciklosporina, so opažali manjše serumske koncentracije ciklosporina kot pri tistih bolnikih, ki so prejemali samo ciklosporin. Ta interakcija lahko vodi do povečane incidence bolezni presadka proti gostitelju.
- depolarizirajoči mišični relaksanti
Zdravljenje s ciklofosfamidom povzroča izrazito in trdovratno zavoro aktivnosti holinesteraz.
Pri sočasni uporabi depolarizirajočih mišičnih relaksantov (npr. sukcinilholina, suksametonija) lahko nastopi daljša apneja. Če je bil bolnik zdravljen s ciklofosfamidom v roku 10 dni pred prejemom splošne anestezije, je treba anesteziologa opozoriti na to.
- digoksin, β -acetildigoksin
Poročali so, da citotoksično zdravljenje zmanjša črevesno absorpcijo tablet digoksina in β -acetildigoksina.
- cepiva
Pričakovati je, da bodo imunosupresivni učinki ciklofosfamida zmanjšali odziv bolnika na cepljenje. Uporaba živih cepiv lahko vodi do okužbe s cepivom.
- verapamil
Poročali so, da citotoksično zdravljenje zmanjša črevesno absorpcijo peroralno zaužitega verapamila.
- derivati sulfonilsečnine

Sočasna uporaba ciklofosfamida in derivatov sulfonilsečnine lahko povzroči znižanje sladkorja v krvi.

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Pri deklicah, ki so bile zdravljene s ciklofosfamidom v času pred puberteto, se sekundarne spolne značilnosti lahko pojavijo normalno in imajo te deklice redno menstruacijo.

Deklice, ki so se zdravile s ciklofosfamidom v času pred puberteto, so pozneje lahko zanosile.

Deklice, ki so se zdravile s ciklofosfamidom v času pred puberteto in pri katerih je po zaključku zdravljenja ohranjeno delovanje jajčnikov, imajo kljub temu povečano tveganje za prezgodnjo menopavzo (izguba menstruacije pred 40. letom starosti).

Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske ne smejo zanositi med zdravljenjem in še 12 mesecev po koncu terapije.

Moški ne smejo zaploditi otroka med zdravljenjem in še 6 mesecev po koncu terapije.

Spolno dejavne ženske in moški morajo v tem času uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo.

Nosečnost

Na voljo je zelo malo podatkov o uporabi ciklofosfamida pri nosečnicah. Poročali so o hudih multiplih prirojenih nepravilnostih po uporabi med prvim tromesečjem.

Študije na živalih so pokazale teratogenost in drugo reproduktivno toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Ob upoštevanju podatkov iz poročil o primerih pri ljudeh, študij na živalih in mehanizma delovanja ciklofosfamida njegova uporaba ni priporočena med nosečnostjo, zlasti ne v prvem tromesečju.

V vsakem posameznem primeru je treba pretehtati morebitno korist zdravljenja glede na morebitno tveganje za plod.

Dojenje

Ciklofosfamid prehaja v materino mleko. Pri otrocih, ki so jih dojile ženske, zdravljene s ciklofosfamidom, so poročali o pojavu nevtropenije, trombocitopenije, nizke vrednosti hemoglobina in driske. Matere torej ne smejo dojiti med zdravljenjem s ciklofosfamidom (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Ciklofosfamid ovira oogenezo in spermatogenezo in lahko torej povzroči sterilnost pri obeh spolih.

Ciklofosfamid lahko povzroči tudi prehodno ali trajno amenorejo pri deklicah ter oligospermijo ali azospermijo pri fantkih v času pred puberteto. Pri moških, ki se zdravijo s ciklofosfamidom, se lahko pojavi oligospermija ali azospermija. Pred zdravljenjem moških s ciklofosfamidom jih je treba obvestiti o možnosti konzervacije in shranjevanja viabilne sperme, odvzete pred zdravljenjem.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolniki, ki se zdravijo s ciklofosfamidom, imajo lahko neželene učinke (npr. slabost, bruhanje, omotico, zamegljen vid in motnje vida), ki lahko vplivajo na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. O tem, ali bolnik sme voziti in upravljati stroje, mora presoditi zdravnik individualno.

4.8. Neželeni učinki

Pogostnost spodaj navedenih neželenih učinkov je izpeljana iz kliničnih preskušanj in izkušenj po dajanju zdravila na trg.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana.

Infekcijske in parazitske bolezni

Pogosti : okužbe¹
Občasni : pljučnica², sepsa¹

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Redki : akutna levkemija³, mielodisplastični sindrom, sekundarni malignomi, rak sečnega mehurja, rak ureterja
Zelo redki : sindrom tumorske lize
Neznana : neHodgkinov limfom, sarkomi, karcinom ledvičnih celic, rak ledvičnega meha, rak žleze ščitnice

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti : mielosupresija⁴, levkopenija, nevtropenija
Pogosti : febrilna nevtropenija
Občasni : trombocitopenija, anemija
Zelo redki : diseminirana intravaskularna koagulacija, hemolitično uremični sindrom
Neznana : agranulocitoza, limfopenija, zmanjšana vrednost hemoglobina

Bolezni imunskega sistema

Zelo pogosti : imunosupresija
Občasni : anafilaktične oziroma anafilaktoidne reakcije, preobčutljivostne reakcije
Zelo redki : anafilaktični šok

Bolezni endokrinega sistema

Redki : sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona

Presnovne in prehranske motnje

Občasni : anoreksija
Redki : dehidracija
Zelo redki : hiponatremija
Neznana : povečana vrednost glukoze v krvi, zmanjšana vrednost glukoze v krvi

Psihiatrične motnje

Zelo redki : stanje zmedenosti

Bolezni živčevja

Občasni : periferna nevropatija, polinevropatija, nevralgija
Redki : konvulzije, omotica
Zelo redki : disgevzija, hipogevezija, parestezije
Neznana : nevrotoksičnost⁵, sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije⁶, encefalopatija

Očesne bolezni

Redki : zamegljen vid
Zelo redki : motnje vida, konjunktivitis, očesni edem⁷
Neznana : povečano solzenje

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni : gluhost
Neznana : tinitus

Srčne bolezni

Občasni : zastoj srca⁸, kardiomiopatija, miokarditis, tahikardija
Redki : ventrikularne aritmije, supraventrikularne aritmije
Zelo redki : ventrikularna fibrilacija, angina, miokardni infarkt, perikarditis, atrijska fibrilacija

Neznana : ventrikularna tahikardija, kardiogeni šok, perikardni izliv, palpitacije, bradikardija, podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu

Žilne bolezni

Občasni : pordelost

Redki : krvavitev

Zelo redki : trombembolija, hipertenzija, hipotenzija

Neznana : pljučna embolija, venska tromboza, vaskulitis, periferna ishemija

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora^{8,9}

Zelo redki : sindrom akutne dihalne stiske, kronična pljučna intersticijska fibroza, pljučni edem, bronhospazem, dispneja, hipoksija, kašelj

Neznana : pljučna venska okluzivna bolezen, alergijski alveolitis, pnevmonitis, kongestija nosne sluznice, bolečine v ustih in žrelu, rinoreja, kihanje, obliterativni bronhiolitis, plevralni izliv

Bolezni prebavil

Pogosti : vnetje sluznice

Zelo redki : hemoragični enterokolitis, akutni pankreatitis, ascites, stomatitis, driska, bruhanje, zaprtje, slabost

Neznana : gastrointestinalne krvavitve, cecitis, kolitis, enteritis, trebušne bolečine, vnetje obušesne žleze slinavke

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti : motnje delovanja jeter

Redki : hepatitis

Zelo redki : jetrna venska okluzivna bolezen, hepatomegalija, zlatenica

Neznana : holestatski hepatitis, hepatotoksičnost¹⁰

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti : alopecija¹¹

Redki : izpuščaj, dermatitis, obarvanje nohtov, obarvanje kože¹²

Zelo redki : Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, eritem zaradi obsevanja, pruritus (vključno z vnetno srbečico)

Neznana : multiformni eritem, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije (sindrom rok-noga), urtikarija, eritem, otekanje obraza, hiperhidroza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Zelo redki : rabdomioliza, mišični krči

Neznana : skleroderma, mišični spazem, mialgija, artralgija

Bolezni sečil

Zelo pogosti : cistitis, mikrohematurija

Pogosti : hemoragični cistitis, makrohaturija

Zelo redki : suburetralna krvavitev, edem stene sečnega mehurja, fibroza in skleroza sečnega mehurja, ledvična okvara, zvišana vrednost kreatinina v krvi, ledvična tubulna nekroza

Neznana : motnje delovanja ledvičnih tubulov, toksična nefropatija, hemoragični ureteritis, kontraktura sečnega mehurja, nefrogeni diabetes insipidus, atipične epitelijske celice v sečnem mehurju, zvišana vrednost dušika iz sečnine v krvi

Motnje v času nosečnosti, puerperija in perinatalnem obdobju

Neznana : prezgodnji porod

Motnje reprodukcije in dojk

Pogosti : motnje spermatogeneze

Občasni : motnje ovulacije (redko nereverzibilne)

Redki : amenoreja¹³, azoospermija/aspermija¹³, oligospermija¹³
Neznana : neplodnost, odpoved jajčnikov, oligomenoreja, atrofija testisov

Prirojene in dedne genetske okvare

Neznana : intrauterina smrt ploda, malformacije ploda, zastoj rasti ploda, toksičnost za plod, rakotvorni učinek na potomce

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti : zvišana telesna temperatura
Pogosti : mrzlica, astenija, slabo počutje
Redki : bolečine v prsih
Zelo redki : glavobol, bolečine, odpoved več organov, reakcija na mestu injiciranja ali infundiranja (tromboza, nekroza, flebitis, vnetje, bolečine, otekanje, eritem)

Preiskave

Občasni : zvišana vrednost laktat dehidrogenaze v krvi, zvišana vrednost C-reaktivnega proteina, spremembe na EKG, zmanjšana iztisna frakcija levega prekata (LVEF), nizke ravni ženskih spolnih hormonov
Zelo redki : povečanje telesne mase
Neznana : zmanjšanje vrednosti estrogena v krvi, povečanje vrednosti gonadotropinov v krvi

¹Povečano tveganje za pljučnico in jakost pljučnice (vključno s smrtnim izidom), druge bakterijske, glivične, virusne, protozojske in parazitske okužbe; reaktivacija latentnih okužb, vključno z virusnim hepatitisom, tuberkulozo, okužbo z virusom JC s progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (vključno s smrtnim izidom), okužbo s *Pneumocystis jiroveci*, herpes zostrom, okužbo s *Strongyloides*; sepsa in septični šok (vključno s smrtnim izidom).

²vključno s smrtnim izidom

³vključno z akutno mieloično levkemijo, akutno promielocitno levkemijo

⁴kaže se kot odpoved kostnega mozga, pancitopenija, nevtropenija, agranulocitoza, granulocitopenija, trombocitopenija (ki jo dodatno zapletejo krvavitve), levkopenija, anemija

⁵kaže se kot mielopatija, periferna nevropatija, polinevropatija, nevralgija, disestezija, hipoestezija, parestezije, tremor, disgevizija, hipogevzija, parosmija

⁶kaže se kot glavobol, spremembe mentalne funkcije, konvulzije in nenormalni vid, vse od zamegljenega vida do izgube vida

⁷zabeleženo v povezavi z alergijsko reakcijo

⁸vključno s smrtnim izidom

⁹Čeprav je incidenca pljučne toksičnosti zaradi ciklofosfamida nizka, pa je prognoza pri prizadetih bolnikih slaba.

¹⁰jetrna odpoved, jetrna encefalopatija, ascites, hepatomegalija, zlatenica, povečana vrednost bilirubina v krvi, povečanje vrednosti jetrnih encimov (ASAT, ALAT, ALP, gamma-GT)

¹¹lahko napreduje do popolne plešavosti

¹²dlani in pet

¹³trajna

Opomba:

Določeni zapleti, kot so trombembolizmi, diseminirana intravaskularna koagulacija in hemolitično uremični sindrom se lahko pojavijo kot posledica osnovnih bolezni, vendar se lahko pogostnost teh zapletov poveča zaradi kemoterapije z zdravilom Ciklofosamid Accord.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

- Med resne posledice prevelikega odmerjanja ciklofosfamida sodijo znaki od odmerka odvisne toksičnosti, na primer mielosupresija, urotoksičnost, kardiotoksičnost (vključno s srčnim popuščanjem), jetrna venska okluzivna bolezen in stomatitis. Glejte poglavje 4.4.
- Bolnike, ki so prejeli prevelik odmerek, je treba skrbno spremljati, da ugotovite morebiten pojav toksičnosti, še posebej hematotoksičnosti.
- Specifičen antidot za ciklofosfamid ni znan.
- Ciklofosfamid in njegovi presnovki se odstranjujejo s hemodializo, zato je pri zdravljenju morebitnega prevelikega odmerjanja oziroma zastrupitve zaradi samomorilnih namenov ali nenamernega zaužitja indicirana hitra hemodializa.
- Preveliko odmerjanje je treba zdraviti s podpornimi ukrepi, vključno z ustreznim sodobnim zdravljenjem morebitnih sočasnih okužb, mielosupresije ali drugih toksičnih učinkov, če se pojavijo.
- Pri preprečevanju ali omejevanju urotoksičnih učinkov pri prevelikem odmerjanju ciklofosfamida je lahko koristna profilaksa cistitisa z zdravilom, ki vsebuje mesna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe in imunomodulatorji; zdravila z delovanjem na novotvorbe
alkilirajoči citostatiki
analogi dušikovih iperitov

Oznaka ATC: L01AA01

Za ciklofosfamid je bilo ugotovljeno, da ima citostatski učinek na več vrst tumorjev. Ciklofosfamid verjetno deluje na fazo S ali G2 celičnega cikla.

Še vedno je treba ugotoviti, ali je citostatski učinek v celoti odvisen od alkilacije DNK ali pri tem sodelujejo drugi mehanizmi, kot je zaviranje postopkov preoblikovanja kromatina ali zaviranje polimeraz DNK. Presnovek akrolein ne deluje na novotvorbe, vendar je odgovoren za neželeni urotoksični učinek.

Imunosupresivni učinek ciklofosfamida temelji na dejstvu, da ima ciklofosfamid zaviralni učinek na B-celice, celice CD4+T in v manjšem obsegu na celice CD8+T. Poleg tega se predpostavlja, da ima ciklofosfamid zaviralni učinek na supresor, ki uravnava protitelesa razreda IgG2. Možnosti navzkrižne rezistence ne moremo izključiti, še posebej pri strukturno sorodnih citostatikih, kakor je npr. ifosfamid, pa tudi pri drugih alkilirajočih snoveh.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ciklofosfamid se daje kot neaktivno predzdravilo, ki se aktivira v jetrih.

Absorpcija

Ciklofosfamid se hitro in skoraj popolnoma absorbira iz parenteralnih mest.

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine se veže manj kot 20 % ciklofosfamida. Vezava presnovkov ciklofosfamida na beljakovine je večja, vendar nižja od 70 %. Obseg vezave aktivnih presnovkov na beljakovine ni znan.

Ciklofosfamid je prisoten v cerebrospinalnem likvorju in materinem mleku. Ciklofosfamid in presnovki lahko prehajajo skozi placento.

Presnova

Ciklofosfamid se aktivira v jetrih v aktivni presnovek 4-hidroksiciklofosfamid in aldofosfamid (tautomerna oblika 4-hidroksiciklofosfamida) v presnovi faze I z encimi citokroma P450 (CYP) K biološki aktivaciji ciklofosfamida prispevajo različni izocimi CYP, vključno s CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 in 3A4, 2B6, v katerem se kaže največja aktivnost 4-hidroksilaze. Detoksifikacija poteka v glavnem prek glutation-S-transferaze (GSTA1, GSTP1) in alkoholne dehidrogenaze (ALDH1, ALDH3). Dve do štiri ure po dajanju ciklofosfamida so plazemske koncentracije aktivnih presnovkov največje, nakar pa naglo upadejo.

Izločanje

Razpolovna doba ciklofosfamida v plazmi je približno 4 do 8 ur pri odraslih in otrocih. Razpolovne dobe aktivnih presnovkov v plazmi niso znane.

Po eni intravenski injekciji velikega odmerka v okviru alogenske presaditve kostnega mozga plazemska koncentracija čistega ciklofosfamida sledi linearni kinetiki prvega reda. V primerjavi z običajnim zdravljenjem s ciklofosfamidom pride do povečanja neaktivnih presnovkov, kar nakazuje na saturacijo aktivirajočih encimskih sistemov, vendar ne na faze presnove, ki vodi do neaktivnih presnovkov. Med večdnevnim zdravljenjem s ciklofosfamidom z velikimi odmerki pride do zmanjšanja področij pod časovno krivuljo plazemske koncentracije izhodiščne spojine, najverjetneje zaradi avtoindukcije presnovne aktivnosti mikrosomskih encimov.

Ciklofosfamid in njegovi presnovki se v večjem delu izločajo skozi ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Akutna toksičnost ciklofosfamida je sorazmerno majhna. To so dokazali v raziskavah na miših, budrah, kuncih in psih.

Kronična toksičnost

Kronična uporaba toksičnih odmerkov vodi do okvare jeter, ki se kaže v obliki maščobne degeneracije z nekrozo. Črevesna sluznica ni bila prizadeta. Prag hepatotoksičnosti pri kuncu je bil 100 mg/kg in pri psu 10 mg/kg.

Mutagenost in rakotvornost

Mutageni učinki ciklofosfamida so bili dokazani v različnih preskušanjih in-vitro in in-vivo. Pri ljudeh so zabeležili tudi kromosomske nepravilnosti po dajanju ciklofosfamida. Rakotvorni učinki ciklofosfamida so bili dokazani v študijah na živalih, tj. pri podganah in miših.

Teratogenost

Teratogeni učinek ciklofosfamida je bil dokazan pri različnih živalih (miših, podganah, kuncih, opicah rhesus in psih). Ciklofosfamid lahko povzroči skeletne, tkivne in druge malformacije.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti.

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine (koncentracija 20 mg/ml) in razredčene raztopine (koncentracija 2 mg/ml) med uporabo je bila dokazana za čas 48 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren sam uporabnik in običajno ne presegajo 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C, razen če je rekonstitucija potekala v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji/redčenju zdravila Ciklofosfamid Accord glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ciklofosfamid Accord 500 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Zdravilo Ciklofosfamid Accord je polnjeno v 30 ml viali iz prozornega stekla tipa I s klorobutilnim gumijastim sivim zamaškom Westar in aluminijasto zaporko.

Ciklofosfamid Accord 1000 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Zdravilo Ciklofosfamid Accord je polnjeno v 50 ml viali iz prozornega stekla tipa I s klorobutilnim gumijastim sivim zamaškom Westar in aluminijasto zaporko.

Pakiranje s po 1 vialo

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošni previdnostni ukrepi

Če so viale shranjene nad priporočeno temperaturo, lahko to povzroči razgradnjo zdravilne učinkovine ciklofosfamid. Viale, ki vsebujejo staljen ciklofosfamid, lahko prepoznate vizualno. Ciklofosfamid je bel prašek. Staljeni ciklofosfamid je bistra ali rumenkasta viskozna tekočina (običajno v kapljicah v zadevnih vialah). Vial, ki vsebujejo staljeno snov, ne smete uporabiti.

Ciklofosfamid je citotoksično zdravilo. Ravnanje z zdravilom Ciklofosfamid Accord in njegova priprava morata biti vedno v skladu s smernicami za varno ravnanje s citotoksičnimi zdravili.

S tem zdravilom ne smejo ravnati ženske, ki so noseče ali ki dojijo.

Rekonstitucijo je treba, kolikor je to mogoče, opraviti v komori z laminarnim pretokom zraka. Oseba, ki ravna s tem pripravkom, mora nositi zaščitno masko in zaščitne rokavice. V primeru razlitij je treba območje temeljito sprati z vodo.

Med injiciranjem topila v vialo se ustvari nenormalno visok tlak, ki izgine, ko vstavite drugo sterilno iglo skozi gumijasti zamašek vial. Če dobro stresete vialo, se prašek hitro raztopi in nastane bistra raztopina. Če se prašek ne raztopi takoj, je priporočeno raztopino pustiti, da stoji nekaj minut.

Raztopina se daje čim prej po pripravi.

Prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Za rekonstitucijo 100 mg ciklofosfamida se doda 5 ml topila.

Za neposredno intravensko injiciranje

Rekonstituirajte ciklofosfamid samo z 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje z uporabo volumnov, ki so navedeni v spodnji preglednici 1. Nežno zanihajte vialo, da se zdravilo popolnoma raztopi. Ne uporabite sterilne vode za injiciranje, saj bi s tem dobili hipotonično raztopino, ki se ne sme neposredno injicirati.

Preglednica 1: Rekonstitucija za neposredno intravensko injiciranje		
Jakost	Volumen 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida	Koncentracija ciklofosfamida
500 mg	25 ml	20 mg/ml
1000 mg	50 ml	

Za intravensko infundiranje

Rekonstituirajte ciklofosfamid z 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ali sterilno vodo za injiciranje z volumnom topila, ki je naveden v spodnji preglednici 2. V vialo dodajte topilo in nežno zanihajte vialo, da se zdravilo popolnoma raztopi.

Preglednica 2: Rekonstitucija za pripravo na intravensko infundiranje		
Jakost	Volumen topila	Koncentracija ciklofosfamida
500 mg	25 ml	20 mg/ml
1000 mg	50 ml	

Redčenje rekonstituiranega ciklofosfamida

Dodatno razredčite rekonstituirano raztopino ciklofosfamida do najmanjše koncentracije 2 mg na ml z enim od naslednjih topil:

- 50 mg/ml (5 %) raztopina dekstroze za injiciranje,
- injekcija 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida.

Prazne vialo in predmete, uporabljene pri rekonstituciji in dajanju zdravila (npr. brizge, igle ipd.), je treba zavreči v skladu z lokalnimi zahtevami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

H/22/02875/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 6. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 7. 2021