

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cyclophosphamide Accord, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji  
Cyclophosphamide Accord, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu leczniczego Cyclophosphamide Accord, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji zawiera 534,5 mg cyklofosfamidu jednowodnego, co odpowiada 500 mg cyklofosfamidu.

Każda fiolka produktu leczniczego Cyclophosphamide Accord, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji zawiera 1069,0 mg cyklofosfamidu jednowodnego, co odpowiada 1000 mg cyklofosfamidu.

Moc po rekonstytucji: 20 mg cyklofosfamidu (bezwodnego)/mL roztworu (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 liofilizowany proszek lub postać zbrylona.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Zależnie od wskazania, cyklofosfamid może być stosowany w monoterapii lub razem z innymi chemioterapeutykami. Produkt leczniczy Cyclophosphamide Accord jest wskazany w:

- leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. Chronic Lymphocytic Leukemia, CLL)
- leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. Acute Lymphocytic Leukemia, ALL)
- leczeniu kondycjonującym, poprzedzającym przeszczepienie szpiku kostnego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, przewlekłej białaczki szpikowej i ostrej białaczki szpikowej w połączeniu z napromienianiem całego ciała lub z busulfanem
- leczeniu ziarnicy złośliwej (choroba Hodgkina), chłoniaka nieziarnicznego i szpiczaka mnogiego
- leczeniu raka jajnika z przerzutami i raka piersi
- leczeniu wspomagającym raka piersi
- leczeniu mięsaka Ewinga
- leczeniu drobnokomórkowego raka płuca
- leczeniu zaawansowanego lub przerzutującego nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma)
- leczeniu zagrażających życiu chorób autoimmunologicznych: postępujące postacie nefropatii toczniowej i ziarniniaka Wegenera.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

### ***Dawkowanie***

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

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

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

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

### **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

- leczenie ciągle:  
3-6 mg/kg masy ciała (=120-240 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) we wstrzyknięciu dożylnym
- leczenie przerywane:  
10-15 mg/kg masy ciała (=400-600 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała) we wstrzyknięciu dożylnym, w odstępach 2 do 5 dni
- leczenie przerywane z zastosowaniem dużej dawki:  
20-40 mg/kg masy ciała (=800-1600 mg/m<sup>2</sup> 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

500-1000 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na miesiąc

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą wiązać się ze zmniejszoną aktywacją cyklofosfamidu. To z kolei może zmienić skuteczność leczenia produktem leczniczym Cyclophosphamide Accord a takie działanie należy brać pod uwagę podczas ustalania dawki i interpretacji odpowiedzi pacjenta na wybraną dawkę (patrz punkt 4.4).

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

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zwłaszcza ciężkimi, zmniejszone wydalanie przez nerki może spowodować zwiększenie stężenia cyklofosfamidu i jego metabolitów w osoczu. To w konsekwencji może spowodować zwiększenie jego toksyczności i dlatego należy to brać pod uwagę podczas ustalania dawkowania u tych pacjentów (patrz punkt 4.4). Jeśli przesączanie kłębuszkowe wynosi mniej niż 10 mL/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 produktu leczniczego Cyclophosphamide Accord 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 był stosowany 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.

<b>Leukocyty [<math>\mu</math>l]</b>	<b>Płytki krwi [<math>\mu</math>l]</b>	<b>Dawkowanie</b>
>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.

#### Podanie dożylnie

Wybór rozpuszczalnika do rekonstrukcji produktu leczniczego Cyclophosphamide Accord zależy od drogi podania.

#### *Infuzja*

Preferowanym sposobem podania dożylnego jest infuzja.

Jeśli roztwór ma być użyty do infuzji dożylny, produkt leczniczy Cyclophosphamide Accord należy rozpuścić przez dodanie jałowej wody do wstrzykiwań lub jałowego roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL (0,9%).

Roztwór produktu leczniczego Cyclophosphamide Accord po rekonstrukcji należy następnie rozcieńczyć przed infuzją roztworem dekstrozy o stężeniu 50 mg/mL (5%) lub roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL (0,9%).

#### *Bezpośrednie wstrzyknięcie*

Jeśli roztwór będzie podawany bezpośrednio we wstrzyknięciu, produkt leczniczy Cyclophosphamide Accord należy przygotować dodając jałowy roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL (0,9%).

Należy pamiętać, że produkt leczniczy Cyclophosphamide Accord rozpuszczony wyłącznie w jałowym roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) można podawać we wstrzyknięciu dożylnym (*bolus*).

**Produkt leczniczy Cyclophosphamide Accord odtworzony w wodzie jest hipotoniczny i nie powinien być podawany w bezpośrednim wstrzyknięciu.**

Szczegółowe instrukcje dotyczące rekonstrukcji i rozcieńczenia roztworu znajdują się w punkcie 6.6.

W celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych, których wystąpienie, jak się wydaje, zależy od szybkości podawania (np. obrzęk twarzy, ból głowy, przekrwienie błony śluzowej nosa, odczucie pieczenia skóry głowy), cyklofosfamid należy podawać w powolnym wstrzyknięciu lub powolnej infuzji. Czas trwania infuzji (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 obejrzyć czy nie zawiera stałych cząstek lub przebarwień, jeśli tylko pozwala na to rodzaj roztworu lub pojemnik.

### 4.3 Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Cyclophosphamide Accord nie należy przepisywać pacjentom w następujących przypadkach:

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

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

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### OSTRZEŻENIA

##### Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość krzyżowa na inne leki alkilujące

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

##### Mielosupresja, zahamowanie czynności układu odpornościowego, zakażenia

Leczenie cyklofosfamidem może być przyczyną zahamowania czynności szpiku kostnego (niedokrwistość, leukopenia, neutropenia i małopłytkowość) i znaczącego zahamowania odpowiedzi 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, pierwotniaczych i pasożytniczych.

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

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/mm<sup>3</sup>). Zaleca się dostosowanie dawki do stopnia mielosupresji (patrz punkt 4.2).

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

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

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

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

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

#### Toksyczne działanie na drogi moczowe i nerki

Podczas leczenia cyklofosfamidem opisywano krwotoczne zapalenie pęcherza, zapalenie miedniczek nerkowych, zapalenie moczowodów i hematurię. Może również rozwinąć się owrzodzenie i (lub) martwica pęcherza, zwłóknienie i zwężenie pęcherza 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 konieczna może być cystektomia. Wcześniejsza lub jednoczesna radioterapia albo leczenie busulfanem może zwiększyć ryzyko krwotocznego zapalenia pęcherza wywołanego przez cyklofosfamid. Zapalenie pęcherza ma początkowo zwykle podłoże bakteryjne. Może wystąpić wtórne zakażenie bakteryjne.

Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykluczenie lub korekta jakiegokolwiek przyczyny niedrożności dróg moczowych. Patrz punkt 4.3. Należy regularnie oceniać osad moczu w celu poszukiwania krwinek czerwonych i innych oznak toksycznego działania na układ moczowy i nerki. Odpowiednie leczenie męsną i (lub) znaczne nawodnienie w celu wymuszenia diurezy może znacząco zmniejszyć częstość występowania i nasilenie toksycznego działania leku na pęcherz moczowy.

Ważne jest upewnienie się, żeby pacjent regularnie opróżniał pęcherz. 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 nieinfekcyjnego 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 występują, są złe. Wydaje się, że późne wystąpienie nieinfekcyjnego zapalenia płuc (ponad 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia cyklofosfamidem) wiąże się ze szczególnie dużą śmiertelnością. Nieinfekcyjne zapalenie płuc może rozwinąć się nawet po upływie lat po leczeniu cyklofosfamidem. Ostre działanie toksyczne na płuca opisano po podaniu pojedynczej dawki cyklofosfamidu.

#### Wtórne nowotwory

Tak jak 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 notowano chorobę wenookluzyjną wątroby (VOLD).

Najważniejszym czynnikiem w przypadku choroby wenookluzyjnej wydaje się być cytoredukcja w okresie przygotowawczym do przeszczepienia szpiku, w połączeniu z napromieniowaniem całego ciała, busulfanem lub innymi lekami (patrz punkt 4.5). Po terapii cytoredukcyjnej objawy kliniczne rozwijają się zazwyczaj od 1 do 2 tygodni po przeszczepieniu i charakteryzują się nagłym zwiększeniem masy ciała, bolesnym powiększeniem wątroby, wodobrzuszem oraz hiperbilirubinemią i (lub) żółtaczką. Istnieją też doniesienia, że VOLD może rozwijać się stopniowo u pacjentów otrzymujących przez długi czas małe immunosupresyjne dawki cyklofosfamidu. Powikłaniem VOLD może być zespół wątrobowo-nerkowy i niewydolność wielonarządowa. 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 pochodzące z doświadczeń na zwierzętach wskazują, że ekspozycja oocytów w okresie rozwoju pęcherzyków może spowodować zmniejszenie odsetka implantacji i żywych ciąż oraz zwiększone ryzyko wad wrodzonych. Należy to brać pod uwagę w 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 przypadki wypadania włosów; mogą one występować częściej podczas stosowania większych dawek. Wypadanie włosów może prowadzić do wyłysienia. Można oczekiwać, że włosy zaczną odrastać po zakończeniu leczenia lub nawet w trakcie leczenia, chociaż mogą mieć inną strukturę i kolor.

### Nudności i wymioty

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

### Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

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

### Podanie poza żyłę

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

W razie niezamierzonego podania cyklofosfamidu poza żyłę należy natychmiast przerwać infuzję, odessać wynaczyniony roztwór cyklofosfamidu, stosując kaniulę umieszczoną w miejscu podania i zastosować inne właściwe środki zaradcze. Następnie obszar należy przepłukać roztworem soli fizjologicznej, a ręka lub noga powinny odpocząć.

### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

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

### Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą wiązać się z osłabionym działaniem cyklofosfamidu. Może to wpływać na skuteczność leczenia produktem Cyclophosphamide Accord i 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 cyklofosfamidami 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 regresję 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 sulfapirydyna
  - tiotepa: podawana godzinę przed podaniem cyklofosfamidu podczas chemioterapii z zastosowaniem dużych dawek powodowała silne hamowanie bioaktywacji cyklofosfamidu.
  - ondansetron: istnieją doniesienia o istnieniu interakcji farmakokinetycznej między ondansetronem a cyklofosfamidem w dużej dawce, prowadzącej do zmniejszenia wartości AUC cyklofosfamidu
  - grejpfrut (owoc lub sok), ryfampicyna, ziele dziurawca: jednoczesne stosowanie inhibitorów 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
- induktory aktywności wątrobowych i pozawątrobowych enzymów mikrosomalnych (np. enzymy cytochromu P450): Możliwość pobudzenia aktywności tych enzymów należy brać pod uwagę w razie wcześniejszego lub jednoczesnego stosowania znanych ich induktorów, tj. ryfampicyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, ziele dziurawca, benzodiazepiny i glikokortykosteroidy
- inhibitory proteazy: jednoczesne stosowanie może zwiększyć stężenie cytotoksycznych metabolitów. Wykazano, że u pacjentów otrzymujących cyklofosfamid, dokсорubicynę i etopozyd zastosowanie inhibitorów proteazy częściej wiązało się z wystąpieniem zakażeń i neutropenii niż zastosowanie nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy. Podczas skojarzonego leczenia cyklofosfamidem i sakwinawirem notowano zwiększoną częstość zapalenia błon śluzowych.
- dabrafenib

#### Interakcje farmakodynamiczne i interakcje o nieznanym mechanizmie wpływające na zastosowanie cyklofosfamidu

Jednoczesne lub sekwencyjne stosowanie cyklofosfamidu 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 cytotoxyczną 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, w tym cyklofosfamidem, wiązało się z częstszym występowaniem złośliwych zmian litych poza skórą.
- **Metronidazol**  
U pacjenta otrzymującego cyklofosfamid i metronidazol opisywano ostrą encefalopatię. Związek przyczynowy nie został wyjaśniony.  
W badaniu na zwierzętach metronidazol zwiększał toksyczność jednocześnie stosowanego cyklofosfamidu.
- **Tamoksyfen**  
Jednoczesne stosowanie tamoksyfenu i chemioterapii może zwiększyć ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych.

#### Interakcje wpływające na farmakokinetykę i (lub) działanie innych produktów leczniczych

- **Bupropion**  
Metabolizm cyklofosfamidu przez izoenzym CYP2B6 może hamować metabolizm bupropionu.
- **Kumaryny**  
U pacjentów otrzymujących warfarynę i cyklofosfamid notowano zarówno nasilenie, jak i osłabienie działania warfaryny.
- **Cyklosporyna**  
U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid razem z cyklosporyną obserwowano mniejsze stężenie cyklosporyny w surowicy niż po podaniu samej cyklosporyny. Opisana interakcja może być wynikiem zwiększonej częstości występowania choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GVHD).
- **Depolaryzujące leki zwiotczające mięśnie**  
Leczenie cyklofosfamidem powoduje znaczące i utrzymujące się zahamowanie aktywności cholinoesterazy. Podczas jednoczesnego stosowania depolaryzujących leków zwiotczających mięśnie (tj. sukcylocholina, suksametonium) może wystąpić przedłużony bezdech jako wynik zmniejszonego stężenia pseudocholinoesterazy. Należy uprzedzić anesteziologa, jeśli pacjent otrzymał cyklofosfamid w ciągu 10 dni przed znieczuleniem ogólnym.
- **Digoksyna, beta-acetylodigoksyna**  
Istnieją doniesienia o osłabionym wchłanianiu digoksyny i beta-acetylodigoksyny z tabletek podawanych w czasie leczenia cytotoksycznego.
- **Szczepionki**  
Można oczekiwać, że immunosupresyjne działanie cyklofosfamidu osłabi odpowiedź organizmu na szczepionkę. Stosowanie żywych szczepionek może wywołać poszczepienne zakażenie.
- **Werapamil**  
Notowano zaburzenia wchłaniania w jelitach doustnie podawanego werapamilu.
- **Pochodne sulfonilomocznika**  
Jednoczesne stosowanie cyklofosfamidu i pochodnych sulfonilomocznika 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.

Dziewczeta, 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.

#### Karmienie piersią

Cyklofosfamid przenika do mleka kobiecego. U dzieci, których matki leczono cyklofosfamidem i które kontynuowały karmienie piersią, obserwowano neutropenię, małopłytkowość, małe stężenie hemoglobiny i białek. 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 oligospermie lub azospermie 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 tym, czy pacjent może prowadzić lub obsługiwać maszyny, powinien podejmować indywidualnie lekarz.

### **4.8 Działania niepożądane**

Częstość działań niepożądanych wymienionych w poniższej tabeli określono na podstawie danych z badań klinicznych i z okresu po wprowadzeniu cyklofosfamidu do obrotu. Częstość działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), 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).

#### *Zakażenia i zarażenia pasożytnicze*

Często: zakażenia<sup>1</sup>

Niezbyt często: zapalenie płuc<sup>2</sup>, posocznica<sup>1</sup>

#### *Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)*

Rzadko: ostra białaczka<sup>3</sup>, zespół mielodysplastyczny, nowotwory wtórne, rak pęcherza moczowego, rak moczowodu

Bardzo rzadko: zespół rozpadu guza

Częstość nieznana: chłoniak nieziarniczy, mięsak, rak nerki, rak miedniczki, rak tarczycy

### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Bardzo rzadko: zahamowanie czynności szpiku kostnego<sup>4</sup>, leukopenia, neutropenia  
Często: gorączka neutropeniczna  
Niezbędnie często: małopłytkowość, niedokrwistość  
Bardzo rzadko: zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zespół hemolityczno-mocznicowy  
Częstość nieznana: agranulocytoza, limfopenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny

### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Bardzo rzadko: zahamowanie czynności układu odpornościowego  
Niezbędnie często: reakcja anafilaktyczna/anafilaktyczna, reakcja nadwrażliwości  
Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

### *Zaburzenia endokrynologiczne:*

Rzadko: SIADH (zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego)

### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

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

### *Zaburzenia psychiczne*

Bardzo rzadko: stan splątania

### *Zaburzenia układu nerwowego*

Niezbędnie często: neuropatia obwodowa, polineuropatia, neuralgia  
Rzadko: drgawki, zawroty głowy  
Bardzo rzadko: zaburzenia smaku, osłabione odczuwanie smaku, parestezje  
Częstość nieznana: neurotoksyczność<sup>5</sup>, zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii<sup>6</sup>, encefalopatia

### *Zaburzenia oka*

Rzadko: niewyraźne widzenie,  
Bardzo rzadko: zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek, obrzęk oka<sup>7</sup>,  
Częstość nieznana: nasilone łzawienie

### *Zaburzenia ucha i błędnika*

Niezbędnie często: głuchota  
Częstość nieznana: szumy uszne

### *Zaburzenia serca*

Niezbędnie często: niewydolność serca<sup>8</sup>, kardiomiopatia, zapalenie mięśnia sercowego, tachykardia  
Rzadko: arytmia komorowa, arytmia nadkomorowa  
Bardzo rzadko: migotanie komór, dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, migotanie przedsionków,  
Częstość nieznana: częstoskurcz komorowy, wstrząs kardiogeny, wysięk osierdziowy, kołatanie serca, bradykardia, wydłużenie odstępu QT w EKG

### *Zaburzenia naczyniowe*

Niezbędnie często: zaczerwienienie skóry  
Rzadko: krwotok  
Bardzo rzadko: choroba zakrzepowo-zatorowa, nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze  
Częstość nieznana: zatorowość płucna, zakrzepica żył, zapalenie naczyń krwionośnych, niedokrwienie obwodowe

### *Zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia<sup>8,9</sup>*

Bardzo rzadko: zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS), przewlekłe zwłóknienie płuc, obrzęk płuc, skurcz oskrzeli, duszność, niedotlenienie tkanek, kaszel  
Częstość nieznana: choroba zarostowa żył płucnych, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych,

nieinfekcyjne zapalenie płuc, przekrwienie błony śluzowej nosa, ból jamy ustnej i gardła, wyciek z nosa, kichanie, zarostowe zapalenie oskrzelików, wysięk opłucnowy

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

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

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Często: nieprawidłowa czynność wątroby  
Rzadko: zapalenie wątroby  
Bardzo rzadko: choroba wenookluzyjna wątroby, powiększenie wątroby, żółtaczka  
Częstość nieznana: cholestatyczne zapalenie wątroby, hepatotoksyczność<sup>10</sup>

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Bardzo często: łysienie<sup>11</sup>  
Rzadko: wysypka, zapalenie skóry, odbarwienie paznokci, odbarwienie skóry<sup>12</sup>  
Bardzo rzadko: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, rumień popromienny, świąd (w tym świąd na skutek zapalenia)  
Częstość nieznana: rumień wielopostaciowy, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, pokrzywka, rumień, obrzęk twarzy, nadmierne pocenie

#### *Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej*

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

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

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

#### *Ciąża, połóg i okres okołoporodowy*

Częstość nieznana: poród przedwczesny

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Często: osłabienie spermatogenezy  
Niezbędnie często: zaburzenia owulacji (rzadko nieodwracalne)  
Rzadko: brak miesiączki<sup>13</sup>, azoospermia/aspermia<sup>13</sup>, oligospermia<sup>13</sup>  
Częstość nieznana: niepłodność, niewydolność jajników, skąpe miesiączki, atrofia jąder

#### *Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne*

Częstość nieznana: zgon wewnątrzmaciczny, wady rozwojowe płodu, opóźnienie wzrostu płodu, toksyczny wpływ na płód, działanie rakotwórcze na potomstwo

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Bardzo często: gorączka  
Często: dreszcze, astenia, złe samopoczucie  
Rzadko: ból w klatce piersiowej  
Bardzo rzadko: ból głowy, ból, niewydolność wielonarządowa, reakcje w miejscu wstrzyknięcia/infuzji (zakrzep, martwica, zapalenie żyły, zapalenie, ból, obrzęk, rumień)

## Badania diagnostyczne

Niezbyt często: zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, zmiany w zapisie EKG, zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF), zmniejszenie stężenia żeńskich hormonów płciowych

Bardzo rzadko: przyrost masy ciała

Częstość nieznana: zmniejszenie stężenia estrogenów we krwi, zwiększenie stężenia gonadotropiny we krwi

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

## Uwaga

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

## Zgłaszanie podejrzenia działań niepożądanych

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

## **4.9 Przedawkowanie**

- Do ciężkich następstw przedawkowania należą objawy toksyczności zależnej od dawki, takie jak zahamowanie czynności szpiku kostnego, urotoksyczność, kardiotoxyczność (włącznie z niewydolnością serca), choroba weno-okluzyjna wątroby i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Patrz punkt 4.4.
- U pacjentów, którzy otrzymali za dużą dawkę, należy ściśle kontrolować, czy nie występują objawy działania toksycznego, zwłaszcza na układ krwiotwórczy.

- Nie istnieje specyficzna odtrutka przy przedawkowaniu cyklofosfamidu.
- Cyklofosfamid i jego metabolity można usunąć metodą dializy. Dlatego w wypadku przedawkowania nieumyślnego lub podjętego w celach samobójczych lub w razie zatrucia wskazane jest szybkie wykonanie hemodializy.
- W wypadku przedawkowania należy zastosować leczenie podtrzymujące, w tym najnowocześniejsze metody leczenia jakiegokolwiek towarzyszącego zakażenia, zahamowania czynności szpiku kostnego lub innych działań toksycznych, jeśli wystąpią.
- 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 cytotoksyczne działanie cyklofosfamidu w szeregu rodzajach nowotworów. Cyklofosfamid wpływa prawdopodobnie na fazę G2 lub S cyklu komórkowego.

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

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

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

#### Wchłanianie

Po podaniu pozajelitowym cyklofosfamid jest wchłaniany szybko i niemal całkowicie.

#### Dystrybucja

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

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 aldofosfamidu (postać tautomeryczna 4-hydroksycyklofosfamidu). W bioaktywacji cyklofosfamidu uczestniczą różne izoenzymy CYP, m.in. CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 i 3A4, w których 2B6 wykazuje największą aktywność 4-hydroksylazy.

W zniesieniu działania toksycznego uczestniczą S-transferaza glutationu (GSTA1, GSTP1) i dehydrogenaza alkoholowa (ALDH1, ALDH3). W ciągu od 2 do 4 godzin od podania (dożylnego, doustnego) czynne metabolity osiągają w osoczu maksymalne stężenie, które następnie szybko zmniejsza się.

#### Wydalanie

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

Po dożylnym podaniu dużej dawki w ramach przygotowania do allogenicznego przeszczepienia szpiku

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

Cyklofosfamid i jego metabolity wydalone są głównie przez nerki.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Toksyczność ostra

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

#### Toksyczność przewlekła

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

#### Mutagenność 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**

Mannitol

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu po rekonstytucji (stężenie 20 mg/mL) i rozcieńczeniu (stężenie 2 mg/mL) przez 48 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia lek należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rekonstytucja/rozcieńczanie odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania po rekonstytucji/rozcieńczeniu produktu leczniczego Cyclophosphamide Accord,



patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

### Cyclophosphamide Accord, 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

Cyclophosphamide Accord znajduje się w fiolce 30 mL z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętej szarym korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

### Cyclophosphamide Accord, 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

Cyclophosphamide Accord znajduje się w fiolce 50 mL z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętej szarym korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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

### Ogólne środki ostrożności

Jeśli fiolki są przechowywane w temperaturze wyższej niż zalecana, substancja czynna cyklofosfamid może się stopić. Fiolki zawierające stopiony cyklofosfamid można rozpoznać wizualnie. Cyklofosfamid jest białym proszkiem. Stopiony cyklofosfamid jest przezroczystą lub żółtawą lepką cieczą (najczęściej w postaci kropelek na ściankach fiolki). Nie należy używać fiolek z roztopioną zawartością.

Cyklofosfamid jest lekiem cytostatycznym. Dlatego też przygotowanie i obchodzenie się z produktem Cyclophosphamide Accord powinno być zawsze zgodne ze środkami ostrożności dotyczącymi obchodzenia się z lekami cytotoksycznymi.

Produkt leczniczy nie powinien być przygotowywany przez kobiety w ciąży lub karmiące piersią.

Rekonstytucję należy, w miarę możliwości, przeprowadzać w pomieszczeniu z przepływem laminarnym. Osoba obsługująca produkt musi nosić maskę ochronną i rękawice ochronne. W przypadku rozlania obszar należy dokładnie spłukać wodą.

Podczas wstrzykiwania rozpuszczalnika do fiolki powstaje nienaturalnie wysokie ciśnienie, które znika po wprowadzeniu drugiej sterylnej igły przez gumowy korek fiolki. Proszek łatwo się rozpuszcza, gdy fiolka jest dobrze wstrząśnięta aż do uzyskania klarownego roztwór. Jeśli proszek nie rozpuści się natychmiast, zaleca się odstawienie roztworu na kilka minut.

Roztwór należy podać jak najszybciej po przygotowaniu.

### Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

W celu rekonstytucji na każde 100 mg cyklofosfamidu trzeba dodać 5 mL rozpuszczalnika.

### Bezpośrednie wstrzyknięcie

Cyklofosfamid należy rekonstruować tylko za pomocą roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%), stosując objętości podane w Tabeli 1 poniżej. Należy delikatnie obracać fiolką wokół aż do całkowitego rozpuszczenia leku. Nie należy używać jałowej wody do wstrzykiwań, ponieważ spowoduje to powstanie roztworu hipotonicznego, którego nie należy wstrzykiwać bezpośrednio.

Tabela 1: Rekonstytucja do bezpośredniego wstrzyknięcia dożylnego		
Moc	Objętość chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL (0,9%)	Stężenie cyklofosfamidu
500 mg	25 mL	20 mg/mL
1000 mg	50 mL	

### Infuzja dożylna

Cyklofosfamid należy zrekonstruować używając roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%) lub jałowej wody do wstrzykiwań z rozpuszczalnikiem w objętości podanej poniżej w Tabeli 2. Dodać

rozpuszczalnik do fiolki i delikatnie obracać, aby całkowicie rozpuścić lek.

Tabela 2: Rekonstrukcja w przygotowaniu do infuzji dożyłnej		
Moc	Objętość rozpuszczalnika	Stężenie cyklofosfamidu
500 mg	25 mL	20 mg/mL
1000 mg	50 mL	

Rozcieńczenie cyklofosfamidu po rekonstrukcji

Cyklofosfamid po rekonstrukcji należy następnie rozcieńczyć do minimalnego stężenia 2 mg na mL jednym z następujących rozpuszczalników:

- 50 mg/mL (5%) roztwór dekstrozy do wstrzykiwań
- 9 mg/mL (0,9%) chlorek sodu do wstrzykiwań

Puste fiolki lub materiały (strzykawki, igły itp.), które zostały użyte do rozpuszczenia i podania, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIEDO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Cyclophosphamide Accord, 500 mg      Pozwolenie nr  
Cyclophosphamide Accord, 1000 mg      Pozwolenie nr

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTUI  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTUCHARAKTERYSTYKI  
PRODUKTU LECZNICZEGO**