

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cyklofosfamid Accord 2000 mg prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka Cyklofosfamidu Accord prášok na injekčný/infúzny roztok obsahuje 2138,0 mg monohydrátu cyklofosfamidu, čo zodpovedá 2000 mg cyklofosfamidu.

Sila po rekonštitúcii: 20 mg cyklofosfamidu (bezvodého)/ml roztoku (objemy rekonštitúcie pozri 6.6.)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok

Biely lyofilizovaný prášok alebo koláč.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Cyklofosfamid sa používa v kombinácii s chemoterapeutickými režimami alebo samostatne v závislosti od indikácie. Cyklofosfamid Accord je indikovaný na liečbu:

- chronickej lymfocytovej leukémie (CLL)
- akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL)
- ako podmienka na transplantáciu kostnej drene pri liečbe akútnej lymfoblastovej leukémie, chronickej myeloickej leukémie a akútnej myeloblastovej leukémie v kombinácii s ožarovaním celého tela alebo busulfánom
- Hodgkinovho lymfómu, non-Hodgkinovho lymfómu a mnohopočetného myelómu
- metastázujúceho zhubného nádoru vaječníka a prsníka
- adjuvantnú liečbu zhubného nádoru prsníka
- Ewingovho sarkómu
- malobunkového zhubného nádoru pľúc
- pokročilého alebo metastázujúceho neuroblastómu
- život ohrozujúceho autoimunitného ochorenia: závažnej progresívnej formy *lupus nephritis* a Wegenerovej granulomatózy.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Cyklofosfamid Accord majú používať iba lekári so skúsenosťami s používaním protinádorovej chemoterapie.

Cyklofosfamid Accord sa má podávať len na pracoviskách, ktoré vykonávajú pravidelné monitorovanie klinických, biochemických a hematologických parametrov pred podaním liečby, počas liečby a po jej podaní a pod dohľadom špecializovaného onkológa.

Dávkovanie

Dávkovanie musí byť individuálne. Dávky a dĺžka liečby a/alebo intervaly medzi podávaním liečby závisia od terapeutickkej indikácie, režimu kombinovanej liečby, celkového zdravotného stavu a funkcie orgánov pacienta a od laboratórnych výsledkov (predovšetkým monitorovania krvného obrazu).

V kombinácii s inými cytostatikami, ktoré majú podobnú toxicitu, môže byť potrebné znížiť dávku alebo predĺžiť intervaly medzi cyklami.

Na zníženie riziká myelosupresívnych komplikácií a/alebo na uľahčenie podanie uvažovaných dávok možno zvážiť použitie liečiv stimulujúcich krvotvorbu (faktory stimulujúce kolónie a liečivá stimulujúce erytropoézu).

Na podporu diurézy s cieľom znížiť riziko toxických účinkov na močové cesty sa má pred podaním, počas podávania alebo krátko po podaní vypiť alebo infúziou podať adekvátne množstvo tekutiny. Z tohto dôvodu sa má Cyklofosamid Accord podávať ráno, pozri časť 4.4.

Rozhodnutie o použití cyklofosfamidu v súlade s odporúčanými štandardnými terapeutickými postupmi je v kompetencii lekára.

Nižšie uvedené dávky možno považovať za všeobecné odporúčania:

Hematologické a solídne nádory

- Na dennú liečbu:
3 - 6 mg/kg telesnej hmotnosti (= 120 - 240 mg/m² plochy povrchu tela), podávajú sa intravenózne
- Na prerušovanú liečbu:
10 - 15 mg/kg telesnej hmotnosti (= 400 - 600 mg/m² plochy povrchu tela), podávajú sa intravenózne, s intervalmi bez liečby 2 až 5 dní
- Vysokodávková prerušovaná liečba:
20 - 40 mg/kg telesnej hmotnosti (= 800 - 1600 mg/m² plochy povrchu tela), podávajú sa intravenózne, s intervalmi bez liečby 21 až 28 dní.

Ako príprava na transplantáciu kostnej drene

2 dni 60 mg/kg alebo 4 dni 50 mg/kg telesnej hmotnosti podávané intravenózne.

V prípade použitia režimu busulfán-cyklofosamid (Bu/Cy) sa musí prvá dávka cyklofosfamidu podať minimálne 24 hodín po poslednej dávke busulfánu (pozri časti 4.4 a 4.5).

Autoimunitné ochorenia

Mesačne 500 - 1 000 mg/m² plochy povrchu tela.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Závažná porucha funkcie pečene môže súvisieť so zníženou aktiváciou cyklofosfamidu. To môže zmeniť účinnosť liečby Cyklofosfamidom Accord a má sa zohľadniť pri výbere dávky a odhadovaní odpovede na zvolenú dávku lieku (pozri časť 4.4).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa musí dávka znížiť. Zníženie dávky o 25 % sa odporúča u pacientov s koncentraciami bilirubínu v sére 3,1 – 5 mg/100 ml (= 0,053 – 0,086 mmol/l).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, najmä u pacientov so závažnou poruchou funkcie, môže znížené vylučovanie obličkami zvýšiť plazmatické koncentrácie cyklofosfamidu a jeho metabolitov. To môže viesť k zvýšenej toxicite a má sa zohľadniť pri výbere dávky u týchto pacientov (pozri časť 4.4). Zníženie dávky o 50% sa odporúča pri rýchlosti glomerulárnej filtrácie pod 10 ml/minútu.

Cyklofosamid a jeho metabolity sa dajú odstrániť dialýzou, hoci sa môžu líšiť v klírense podľa toho, aký dialyzačný systém sa používa. U pacientov vyžadujúcich dialýzu je potrebné zvážiť rovnaký interval medzi dialýzami a podaním Cyklofosfamidu Accord, pozri časť 4.4.

Starší pacienti

U starších pacientov je potrebné sledovať toxicitu a upraviť dávkovanie s ohľadom na vyššiu frekvenciu znížených hepatálnych, renálnych, kardiálnych funkcií a iných funkcií orgánov spolu so sprievodnými ochoreniami alebo liečbou v tejto populácii

Pediatrická populácia

Cyklofosfamid bol podávaný deťom. Bezpečnostný profil cyklofosfamidu u pediatrických pacientov je podobný bezpečnostnému profilu v dospeljej populácii.

Úprava dávky v dôsledku myelosupresie

Počas liečby cyklofosfamidom sa má pravidelne kontrolovať počet leukocytov a trombocytov. Ak sa objavia známky myelosupresie, odporúča sa v prípade potreby dávku upraviť.

Pozrite nižšie uvedenú tabuľku. Pravidelne sa má kontrolovať aj močový sediment na prítomnosť erytrocytov.

Počet leukocytov [μ l]	Počet trombocytov [μ l]	Dávkovanie
> 4 000	> 100 000	100% plánovanej dávky
2 500 - 4 000	50 000 - 100 000	50% plánovanej dávky
< 2 500	< 50 000	Vynechajte, kým sa hodnoty normalizujú alebo rozhodnúť individuálne

Pri kombinovanej liečbe môže byť nutné zvážiť ďalšie zníženie dávky.

Spôsob podávania

Cyklofosfamid je inertný, kým nie je aktivovaný enzýmami v pečeni. Rovnako ako pri všetkých cytotoxických látkach sa však odporúča, aby rekonštitúciu vykonával vyškolený personál, a to na určenom mieste.

Pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku je potrebná opatrnosť

Osoby, ktoré manipulujú s liekom majú používať ochranné rukavice. Je potrebné dbať na to, aby sa materiál nedostal do očí. S materiálom nemajú manipulovať ženy, ktoré sú tehotné alebo dojčia.

Výber rozpúšťadla na rekonštitúciu Cyklofosfamidu Accord závisí od spôsobu podávania, ktorý sa má použiť.

Infúzia:

Intravenózne podanie sa má prednostne vykonávať ako infúzia.

Ak sa má roztok použiť na i.v. infúziu, Cyklofosfamid Accord sa rekonštituuje pridaním sterilnej vody na injekcie alebo 0,9 % sterilného roztoku chloridu sodného alebo 5 % roztoku glukózy.

Rekonštituovaný Cyklofosfamid Accord sa má ďalej zriediť v rozpúšťadle uvedenom v časti 6.6.

Priame podanie injekcie:

Ak sa má roztok použiť na priame podanie injekcie, Cyklofosfamid Accord sa rekonštituuje pridaním 0,9 % sterilného roztoku chloridu sodného. Upozorňujeme, že na podanie bolusovej injekcie je vhodný iba Cyklofosfamid Accord rekonštituovaný v 0,9 % sterilnom roztoku chloridu sodného.

Cyklofosfamid Accord rekonštituovaný vo vode je hypotonický a nesmie sa podávať priamo intravenózne.

Podrobné pokyny o rekonštitúcii a riedení nájdete v časti 6.6.

Intravenózne použitie

Na zníženie pravdepodobnosti výskytu nežiaducich reakcií, ktoré sa javia ako závislé od rýchlosti podávania (napr. opuch tváre, bolesť hlavy, kongescia nosa, pálenie vo vlasovej časti), je potrebné cyklofosfamid

podávať veľmi pomaly injekciou alebo infúziou. Dĺžka infúzie (v rozmedzí od 30 minút do 2 hodín) má zodpovedať objemu a typu infúznej kvapaliny, ktorá sa má podať.

Pred intravenóznym použitím sa musí liečivo úplne rozpustiť.

Lieky na intravenózne použitie sa musia pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu farby, ak to roztok a obal dovoľujú.

4.3 Kontraindikácie

Cyklofosfamid Accord je kontraindikovaný u pacientov s:

- precitlivosťou na cyklofosfamid, jeho metabolity alebo ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1;
- akútnou infekciou;
- apláziou kostnej drene alebo útlmom kostnej drene pred liečbou;
- infekciou močových ciest;
- akútnym toxickým účinkom na urotel po cytotoxickej chemoterapii alebo rádioterapii;
- obštrukciou odtoku moču;
- dojčením (pozri časť 4.6).

Cyklofosfamid Accord sa nemá používať na liečbu nemalígnych ochorení, s výnimkou imunosupresie v život ohrozujúcich situáciách.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

UPOZORNENIA

Anafylaktické reakcie, interakcia s inými alkylačnými liečivami

V súvislosti s cyklofosfamidom sa hlásili anafylaktické reakcie vrátane reakcií s fatálnymi následkami. Bola hlásená možná interakcia s inými alkylačnými liečivami.

Myelosupresia, imunosupresia, infekcie

Liečba cyklofosfamidom môže spôsobiť myelosupresiu (anémiu, leukopéniu, neutropéniu a trombocytopéniu) a významné potlačenie imunitných odpovedí, ktoré môžu viesť k ťažkým, niekedy fatálnym infekciám, sepse a septickému šoku. Infekcie hlásené pri použití cyklofosfamidu zahŕňajú pneumónie, ako aj rôzne bakteriálne, mykotické, vírusové, protozoárne a parazitárne infekcie.

Môže dôjsť k reaktivácii latentných infekcií. Reaktivácia sa hlásila pri rôznych bakteriálnych, mykotických, vírusových, protozoárnych a parazitických infekciách.

Infekcie vyskytujúce sa počas liečby cyklofosfamidom vrátane neutropenickej horúčky, sa musia adekvátne liečiť.

Na základe rozhodnutia ošetrojúceho lekára môže byť v určitých prípadoch neutropénie indikovaná antimikrobiálna profylaxia.

V prípade neutropenickej horúčky musia byť predpísané antibiotiká a/alebo antimykotiká.

Cyklofosfamid sa musí podávať s potrebnou opatrnosťou (alebo nepodávať vôbec) pacientom so závažnou funkčnou poruchou kostnej drene a pacientom s ťažkou imunosupresiou.

Počas liečby je u všetkých pacientov potrebné starostlivé hematologické monitorovanie. Hematologické parametre sa musia kontrolovať pred každým podaním a pravidelne počas liečby. Ak počet leukocytov klesne pod 3 000 buniek/mikroliter (bunky/mm³), môže byť potrebné častejšie monitorovanie. Z dôvodu myelosupresie sa odporúča úprava dávky (pozri časť 4.2).

Pokiaľ to nie je nevyhnutné, cyklofosfamid sa nemá podávať pacientom s počtom leukocytov pod 2 500 buniek/mikroliter (bunky/mm³) a/alebo počtom trombocytov pod 50 000 buniek/mikroliter (bunky/mm³).

Intenzita poklesu počtu periférnych krviniek v krvi a trombocytov a čas potrebný na obnovu sa môžu zvyšovať so zvyšujúcimi sa dávkami cyklofosfamidu.

Najnižšie hodnoty zníženia počtu leukocytov a trombocytov sa dosiahnu v 1. a 2. týždni liečby. Kostná dreň sa obnovuje pomerne rýchlo a hladiny počtu buniek periférnej krvi sa normalizujú spravidla približne po 20 dňoch.

U pacientov, ktorí majú závažnú infekciu alebo u ktorých sa rozvinie závažná infekcia, nie je liečba cyklofosfamidom indikovaná alebo sa má prerušiť alebo znížiť dávka.

Závažnú myelosupresiu je potrebné očakávať najmä u pacientov vopred liečených a/alebo súbežne liečených chemoterapiou a/alebo rádioterapiou.

Močové cesty a renálna toxicita

Pri liečbe cyklofosfamidom sa hlásila hemoragická cystitída, pyelitída, uretritída a hematúria. Môže dôjsť k ulcerácii/nekróze močového mechúra, fibróze/kontraktúre a sekundárnej malignite.

Urotoxicita si môže vyžadovať prerušenie liečby. Boli hlásené prípady urotoxicity s fatálnymi následkami. Urotoxicita sa môže vyskytnúť pri krátkodobom aj dlhodobom používaní cyklofosfamidu. Hemoragická cystitída sa hlásila po jednorazových dávkach cyklofosfamidu. Cystektómia môže byť potrebná z dôvodu fibrózy, krvácania alebo sekundárnej malignity. Predchádzajúca alebo súčasná rádioterapia alebo liečba busulfánom môže zvýšiť riziko vývoja cyklofosfamidom indukovanej hemoragickej cystitídy. Cystitída je všeobecne spočiatku bakteriálna. Potom môže nasledovať sekundárna bakteriálna kolonizácia.

Pred začatím liečby je nutné vylúčiť alebo upraviť obštrukcie močových ciest, pozri časť 4.3. Močový sediment sa má pravidelne kontrolovať na prítomnosť erytrocytov a ďalších prejavov uro/nefrotoxicity. Vhodná liečba mesnou a/alebo silná hydratácia na podporu diurézy môžu výrazne znížiť frekvenciu a závažnosť toxicity pre močový mechúr. Je dôležité zabezpečiť, aby pacient v pravidelných intervaloch vyprázdnil močový mechúr. Hematúria zvyčajne ustúpi v priebehu niekoľkých dní po ukončení liečby cyklofosfamidom, ale môže pretrvávajúť. Závažná hemoragická cystitída zvyčajne vyžaduje prerušenie liečby cyklofosfamidom.

Liečba cyklofosfamidom sa spájala aj s nefrotoxicitou vrátane renálnej tubulárnej nekrózy.

V súvislosti s podávaním cyklofosfamidu sa hlásila hyponatrémia spojená so zvýšením celkového množstva vody v tele, akútnou intoxikáciou vodou a syndrómom neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH). Boli hlásené fatálne následky.

Kardiotoxicita, použitie u pacientov so srdcovým ochorením

Myokarditída a myoperikarditída sprevádzané perikardiálnym výpotkom a srdcovou tamponádou sa hlásili pri liečbe cyklofosfamidom a viedli k závažnému, niekedy fatálnemu kongestívnemu zlyhaniu srdca. Histopatologické vyšetrenie primárne preukázalo hemoragickú myokarditídu. V dôsledku hemoragickej myokarditídy a myokardiálnej nekrózy sa sekundárne rozvinul hemoperikard.

Akútna kardiálna toxicita sa hlásila po jednorazových dávkach nižších ako 20 mg/kg cyklofosfamidu. Po expozícii liečebných režimov rôznymi liekmi, ktoré zahŕňali cyklofosfamid, sa u pacientov s alebo bez iných prejavov kardiotoxicity zaznamenala supraventrikulárna arytmia (vrátane atriálnej fibrilácie a flutteru) a tiež ventrikulárna arytmia (vrátane závažného predĺženia QT intervalu spojeného s ventrikulárnou tachyarytmiou).

Riziko kardiotoxicity spôsobené cyklofosfamidom, v dôsledku liečby cyklofosfamidom, sa napríklad môže zvýšiť po vysokých dávkach cyklofosfamidu u pacientov v pokročilom veku a u pacientov po predchádzajúcej rádioterapii srdcovej oblasti a/alebo po predchádzajúcej alebo pri súbežnej liečbe inými kardiotoxickými liečivami, pozri časť 4.5.

Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s rizikovými faktormi vzniku kardiotoxicity a u pacientov s už existujúcim srdcovým ochorením.

Pľúcna toxicita

Po liečbe cyklofosfamidom sa hlásila pneumonitída a pľúcna fibróza.

Hlásila sa aj pľúcna venookluzívna choroba a iné formy pľúcnej toxicity.

Hlásená bola aj pľúcna toxicita vedúca k respiračnému zlyhaniu.

Hoci incidencia pľúcnej toxicity indukovanej cyklofosfamidom je relatívne nízka, prognóza u pacientov, ktorých sa to týka, je veľmi zlá.

Oneskorene nastupujúca pneumonitída (po viac ako 6 mesiacoch po začatí podávania cyklofosfamidu) býva spojená s osobitne vysokou mortalitou. Pneumonitída sa môže rozvinúť aj po uplynutí niekoľkých rokov od liečby cyklofosfamidom.

Akútna pľúcna toxicita sa hlásila po jednorazovej dávke cyklofosfamidu.

Sekundárne malignity

Rovnako ako pri všetkých cytotoxických liečivách, aj liečba cyklofosfamidom je spojená s rizikom sekundárnych tumorov a ich prekursorov ako neskorých následkov liečby.

Riziko nádorov močových ciest ako aj riziko akútnej leukémie spôsobenej myelodysplastickými zmenami je zvýšené. Medzi ďalšie malignity hlásené po použití cyklofosfamidu alebo režimov obsahujúcich cyklofosfamid patria lymfómy, zhubný nádor štítnej žľazy a sarkómy.

V niekoľkých prípadoch došlo k rozvoju sekundárnej malignity niekoľko rokov po ukončení liečby cyklofosfamidom. Malignita sa hlásila aj pri expozícii cyklofosfamidu *in utero*. Riziko rakoviny močového mechúra možno výrazne znížiť profylaxiou hemoragickej cystitídy.

Venookluzívna choroba pečene (VOLD)

U pacientov liečených cyklofosfamidom sa hlásila venookluzívna choroba pečene (veno-occlusive liver disease, VOLD).

Cytoredukčný režim v rámci prípravy na transplantáciu kostnej drene obsahujúci cyklofosfamid v kombinácii s rádiáciou celého tela, busulfánom či inými liečivami bol identifikovaný ako najdôležitejší faktor rozvoja VOLD (pozri časť 4.5). Po cytoredukčnej liečbe sa klinický syndróm zvyčajne rozvinie v priebehu 1 až 2 týždňov po transplantácii a je charakterizovaný náhlým zvýšením telesnej hmotnosti, bolestivou hepatomegáliou, ascitom a hyperbilirubinémiou/žltáčkou.

Bol však hlásený vznik VOLD aj u pacientov dlhodobo liečených nízkymi imunosupresívnymi dávkami cyklofosfamidu.

Môže sa rozvinúť hepatorenálny syndróm alebo multiorgánové zlyhanie ako komplikácia VOLD. Bol hlásený aj fatálny prípad VOLD súvisiaci s podaním cyklofosfamidu.

Medzi rizikové faktory predisponujúce pacienta k vzniku VOLD patrí:

- existujúca porucha funkcie pečene
- predchádzajúca rádioterapia brucha a nízke skóre výkonnosti
- bolo hlásené, že incidencia VOLD sa znižuje, ak bol medzi posledným podaním busulfánu a prvým podaním cyklofosfamidu zachovaný časový interval minimálne 24 hodín (pozri časti 4.2 a 4.5).

Genotoxicita

Cyklofosfamid je genotoxický a mutagénny ako pre somatické, tak aj mužské a ženské pohlavné bunky. Preto nemajú ženy počas liečby cyklofosfamidom otehotnieť a muži splodiť dieťa.

Ženy nemajú otehotnieť v priebehu liečby a 12 mesiacov po jej ukončení.

Muži nemajú splodiť dieťa skôr ako za 6 mesiacov po ukončení liečby.

Štúdie na zvieratách ukazujú, že expozícia oocytov počas fázy vývinu folikulu môže viesť k zníženému počtu implantácií a životaschopných gravidít a k zvýšenému riziku malformácií.

Tento účinok je potrebné vziať do úvahy v prípade zamýšľanej fertilizácie alebo otehotnenia po ukončení liečby cyklofosfamidom. Presná dĺžka folikulárneho vývinu u človeka nie je známa, môže byť však dlhšia ako 12 mesiacov.

Sexuálne aktívne ženy a muži majú počas týchto časových období používať účinné metódy antikoncepcie (pozri časť 4.6).

Fertilita

Cyklofosfamid interferuje s oogenézou a spermatogenezou. Môže spôsobiť sterilitu u oboch pohlaví. Muži liečení cyklofosfamidom majú byť pred liečbou informovaní o konzervácii spermií (pozri časť 4.6).

Zhoršenie hojenia rán.

- Cyklofosfamid môže narúšať normálny proces hojenia rán.

Opatrenia

Alopécia

Bola hlásená alopécia, ktorej výskyt sa zvyčajne zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou.

Alopécia môže viesť až k plešivosti.

Opätovný rast vlasov možno očakávať po ukončení liečby alebo dokonca ešte počas pokračujúcej liečby, vlasy však môžu mať inú štruktúru alebo farbu.

Nauzea a vracanie

Podávanie cyklofosfamidu môže vyvolať nauzeu a vracanie.

Na prevenciu a zmiernenie nauzey a vracania je nutné riadiť sa súčasnými pokynmi týkajúcimi sa použitia antiemetík.

Konzumácia alkoholu môže zhoršiť vracanie a nauzeu vyvolanú cyklofosfamidom.

Stomatitída

Podávanie cyklofosfamidu môže vyvolať stomatitídu (orálnu mukozitídu).

Je potrebné riadiť sa súčasnými pokynmi týkajúcimi sa opatrení na prevenciu a zmiernenie stomatitídy.

Paravenózne podanie

Cytostatický účinok cyklofosfamidu nastáva až po jeho aktivácii, ku ktorej dochádza hlavne v pečeni. Preto je riziko poškodenia tkaniva po náhodnom paravenóznom podaní veľmi nízke.

V prípade náhodného paravenózneho podania cyklofosfamidu sa má infúzia ihneď zastaviť, extravaskulárny roztok cyklofosfamidu sa má lokálne odsasť kanylou a podľa potreby sa majú vykonať ďalšie opatrenia.

Následne je potrebné oblasť vypláchnuť fyziologickým roztokom a ruka alebo noha musí zostať v pokoji.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, najmä u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, môže znížená renálna exkrécia viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií cyklofosfamidu a jeho metabolitov. To môže viesť k zvýšenej toxicite a má sa vziať do úvahy pri stanovovaní dávkovania u týchto pacientov, pozri časť 4.2.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

Závažná porucha funkcie pečene môže viesť k zníženiu aktivácie cyklofosfamidu. To môže negatívne zmeniť účinnosť liečby cyklofosfamidom a má sa vziať do úvahy pri voľbe dávky a odhadovaní odpovede na liek, pozri časť 4.2. Vzhľadom na porfyrogénny účinok cyklofosfamidu sa majú pacienti s akútnou porfýriou liečiť s opatrnosťou.

Použitie u pacientov po adrenalektómii

Pacienti s adrenálnou insuficienciou môžu potrebovať ďalšiu dávku kortikoidov, pretože sú vystavení toxickému stresu po podaní cytostatík vrátane cyklofosfamidu.

Použitie u pacientov s diabetes mellitus

Opatrnosť sa odporúča aj u pacientov s *diabetom mellitus*, pretože cyklofosfamid môže interagovať s inzulínom a inými hypoglykemickými látkami (pozri tiež časť 4.5).

Použitie u pacientov, ktorí nedávno podstúpili operáciu

Všeobecne platí, že cytostatiká (medzi ktorými je aj cyklofosfamid) sa nemajú podávať pacientom, ktorí podstúpili operáciu pred menej ako 10 dňami.

4.5. Liekové a iné interakcie

Cyklofosfamid nie je aktívny, ale metabolizuje sa v pečeni, hlavne prostredníctvom CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 a 3A4 na dva aktívne metabolity.

Plánované súbežné alebo sekvenčné podávanie ďalších liekov alebo liečby cyklofosfamidom, ktorá by mohla zvýšiť pravdepodobnosť alebo závažnosť toxických účinkov (v dôsledku farmakodynamických alebo farmakokinetických interakcií) si vyžaduje starostlivé individuálne posúdenie očakávaného prínosu a rizika.

Pacienti liečení takouto kombináciou musia byť starostlivo sledovaní z hľadiska príznakov toxicity, aby bolo možné včas zasiahnuť. Pacienti liečení cyklofosfamidom a liečivami znižujúcimi jeho aktiváciu majú byť sledovaní z hľadiska možného zníženia terapeutického účinnosti a v prípade potreby sa má dávka upraviť.

Interakcie ovplyvňujúce farmakokinetiku cyklofosfamidu a jeho metabolitov

- Znížená aktivácia cyklofosfamidu môže zmeniť účinnosť liečby cyklofosfamidom. Medzi liečivá, ktoré spomaľujú aktiváciu cyklofosfamidu, patria:
 - aprepitant,
 - bupropión,
 - busulfán: znížený klírens cyklofosfamidu a predĺžený eliminačný polčas bol hlásený u pacientov, ktorí dostávali vysokú dávku cyklofosfamidu menej ako 24 hodín po podaní vysokej dávky busulfánu; Pri súbežnom podávaní bol hlásený zvýšený výskyt venookluzívnej choroby pečene a mukozitídy (pozri časť 4.2 a 4.4).
 - ciprofloxacín: ak sa ciprofloxacín podá pred podaním cyklofosfamidu (na korekciu stavu pred transplantáciou kostnej drene), vyvolá relaps primárneho ochorenia;
 - chloramfenikol,
 - azolové antimykotiká (flukonazol, itrakonazol): Je známe, že azolové antimykotiká inhibujú enzýmy cytochrómu P450. V kombinácii s itrakonazolom bolo hlásené zvýšené množstvo toxických degradačných produktov cyklofosfamidu.
 - inhibítory CYP2B6 a CYP3A4 (nevirapín, ritonavir): súbežné podávanie môže znížiť účinnosť cyklofosfamidu
 - prazugrel,
 - sulfónamidy, napr. sulfadiazín, sulfametoxazol a sulfapyridín
 - tiotepa: silná inhibícia bioaktívacie cyklofosfamidu v prípade chemoterapie vrátane vysokých dávok tiotepy, ak bola tiotepa podaná 1 hodinu pred cyklofosfamidom.
 - ondansetrón: Existujú správy o farmakokinetickej interakcii medzi ondansetrónom a vysokými dávkami cyklofosfamidu, ktorá má za následok zníženie AUC cyklofosfamidu.
 - grapefruit (ovocie alebo šťava), rifampicín, ľubovník bodkovaný: Súbežné podávanie s inhibítormi alebo induktormi CYP3A4 môže znížiť účinnosť alebo zvýšiť toxicitu cyklofosfamidu.
- K zvýšeniu koncentrácie cytotoxických metabolitov môže dôjsť pri:
 - alopurinole: bolo hlásené zvýšenie útlmu kostnej drene.
 - azatioprine: zvýšené riziko hepatotoxicity (nekróza pečene)
 - chloralhydrátu,
 - cimetidínu,
 - disulfirame,
 - glycerinaldehyde,

- induktoroch ľudských pečeňových a extrahepatálnych mikrozomálnych enzýmov (napr. enzýmy cytochrómu P450): Potenciál možnej zvýšenej aktivity sa musí vziať do úvahy v prípade predchádzajúcej alebo plánovanej súbežnej liečby liekmi, o ktorých je známe, že indukujú aktivitu pečeňových a extrahepatálnych mikrozomálnych enzýmov, ako je rifampicín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín, ľubovník bodkovaný, benzodiazepíny a kortikosteroidy;
- inhibítoroch proteázy: súbežné používanie inhibítorov proteáz môže zvýšiť koncentráciu cytotoxických metabolitov. Zistilo sa, že použitie liečebných režimov zahŕňajúcich inhibítory proteázy je spojené s vyšším výskytom infekcií a neutropénie u pacientov užívajúcich cyklofosfamid, doxorubicín a etopozid (CDE) ako používanie liečebného režimu zahŕňajúceho NNRTI. Zvýšený výskyt mukozitídy je hlásený pri kombinovanej liečbe cyklofosfamidom (CDE) a sachinavirom.
- dabrafenib.

Farmakodynamické interakcie a interakcie neznámeho mechanizmu ovplyvňujúce používanie cyklofosfamidu

Súbežne alebo sekvenčné používanie cyklofosfamidu a iných liečiv s podobnou toxicitou môžu spôsobiť kombinované (zvýšené) toxické účinky.

- Zvýšená hematotoxicita a/alebo imunosupresia môže byť dôsledkom kombinovaného účinku cyklofosfamidu a napríklad
 - inhibítorov enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE): inhibítory ACE môžu spôsobiť leukopéniu;
 - natalizumabu;
 - paklitaxelu: pri podávaní cyklofosfamidu po infúzii paklitaxelu bola hlásená zvýšená hemotoxicita;
 - tiazidových diuretík (napr. hydrochlórtiazid): Bolo hlásené zvýšenie útlmu kostnej drene.
 - zidovudínu
 - klozapínu.
- Zvýšená kardiotoxicita môže byť dôsledkom kombinovaného účinku cyklofosfamidu a napríklad
 - antracyklínov;
 - mitomycínu;
 - cytarabínu;
 - pentostatínu;
 - radiačnej terapie srdcovej oblasti alebo ožarovania celého tela v kombinácii s vysokými dávkami cyklofosfamidu;
 - trastuzumabu.
- Zvýšená pľúcna toxicita môže byť dôsledkom kombinovaného účinku cyklofosfamidu a napríklad
 - amiodarónu;
 - G-CSF, GM-CSF (faktor stimulujúci kolónie granulocytov, faktor stimulujúci kolónie granulocytových makrofágov): správy naznačujú zvýšené riziko pľúcnej toxicity u pacientov liečených chemoterapiou cytotoxickými liečivami vrátane cyklofosfamidu a G-CSF alebo GM-CSF.
- Zvýšená nefrotoxicita môže byť dôsledkom kombinovaného účinku cyklofosfamidu a napríklad
 - amfotericínu B;
 - indometacínu: po súbežnom použití indometacínu bola hlásená akútna intoxikácia vodou.

Iné interakcie

- Alkohol
U zvierat s nádorom sa pozorovalo zníženie protinádorovej aktivity pri konzumácii etanolu (alkoholu) a pri súbežnom podávaní nízkych dávok cyklofosfamidu.

U niektorých pacientov môže alkohol zhoršiť vracanie a nauzeu vyvolanú cyklofosfamidom.

- Etanercept
U pacientov s Wegenerovou granulomatózou bolo pridanie etanerceptu k štandardnej liečbe zahŕňajúcej cyklofosfamid spojené s vyšším výskytom mimokožných solidných malignít.
- Metronidazol
U pacientov liečených cyklofosfamidom a metronidazolom sa hlásila akútna encefalopatia. Príčinná súvislosť nie je jasná.
V štúdiách na zvieratách bola kombinácia cyklofosfamidu s metronidazolom spojená so zvýšením toxicity cyklofosfamidu.
- Tamoxifén
Súbežné použitie chemoterapie a tamoxifénu môže zvýšiť riziko trombembolických komplikácií.

Interakcie ovplyvňujúce farmakokinetiku a/alebo účinok iných liekov

- Bupropión
Metabolizmus cyklofosfamidu prostredníctvom CYP3B6 môže inhibovať metabolizmus bupropiónu.
- Kumaríny
U pacientov liečených cyklofosfamidom a warfarínom sa hlásilo zvýšenie aj zníženie účinkov warfarínu.
- Cyklosporín
U pacientov liečených kombináciou cyklofosfamidu a cyklosporínu boli pozorované nižšie sérové koncentrácie cyklosporínu v porovnaní s pacientmi, ktorí užívali iba cyklosporín. Táto interakcia môže viesť k výskytu reakcie štepu proti hostiteľovi (*graft versus host disease*, GVHD).
- Depolarizačné myorelaxanciá
Liečba cyklofosfamidom vyvoláva významnú a trvalú inhibíciu aktivity cholinesterázy. Pri súbežnom použití depolarizačných myorelaxancií (napr. succinylcholín, suxametonium) môže dôjsť k predĺženiu apnoe ako dôsledku zníženej koncentrácie pseudocholinesterázy. Ak bol pacient liečený cyklofosfamidom v priebehu 10 dní pred celkovou anestéziou, treba upozorniť anesteziológa.
- Digoxín, β -acetyldigoxín
Hlásilo sa, že cytotoxická liečba narúša črevnú absorpciu tabliet digoxínu a β -acetyldigoxínu.
- Očkovacie látky
Je možné očakávať, že imunosupresívny účinok cyklofosfamidu zníži odpoveď na očkovanie. Podanie živých vírusových očkovacích látok môže viesť k infekcii vyvolanej očkovacou látkou.
- Verapamil
Bolo hlásené, že cytotoxická liečba narúša intestinálnu absorpciu perorálne podávaného verapamilu.
- Deriváty sulfonfylmočoviny
Pri súbežnom podávaní cyklofosfamidu a derivátov sulfonfylmočoviny môže dôjsť k zníženiu hladiny krvného cukru.

4.6. Fertilita, tehotenstvo a dojčenie

Ženy vo fertilnom veku

U dievčat liečených cyklofosfamidom počas prepuberity sa vo všeobecnosti normálne vyvíjajú sekundárne pohlavné znaky a majú pravidelnú menštruáciu.

Dievčatá liečené cyklofosfamidom počas puberty následne otehotneli.

U dievčat liečených cyklofosfamidom, ktoré si po ukončení liečby zachovali ováriálne funkcie, je zvýšené riziko predčasnej menopauzy (ukončenie menštruácie pred dosiahnutím veku 40 rokov).

Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy nemajú otehotnieť počas liečby a počas 12 mesiacov po jej ukončení. Muži nemajú počas liečby a počas 6 mesiacov po jej ukončení splodiť dieťa.

Sexuálne aktívne ženy a muži majú v týchto časových obdobiach používať účinné metódy antikoncepcie.

Tehotenstvo

Je iba obmedzené množstvo údajov o použití cyklofosfamidu u tehotných žien. Existujú hlásenia o závažných mnohopočetných vrodených aberáciách po použití počas prvého trimestra.

Štúdie na zvieratách preukázali teratogenitu a ďalšie reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Vzhľadom na údaje z hlásení prípadov u ľudí, štúdií na zvieratách a mechanizmu účinku cyklofosfamidu sa jeho použitie v tehotenstve, najmä v prvom trimestri, neodporúča.

V každom jednotlivom prípade sa má zvážiť potenciálny prínos liečby oproti potenciálnemu riziku pre plod.

Dojčenie

Cyklofosfamid sa vylučuje do materského mlieka a môže u detí spôsobiť neutropéniu, trombocytopeniu, nízku hladinu hemoglobínu a hnačku. Cyklofosfamid je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Cyklofosfamid zasahuje do oogenézy a spermatogenézy. Môže spôsobiť sterilitu u oboch pohlaví. U žien môže cyklofosfamid spôsobiť prechodnú alebo trvalú amenoreu a u chlapcov liečených cyklofosfamidom pred pubertou môže spôsobiť oligospermiu alebo azospermiu. U mužov liečených cyklofosfamidom sa môže vyvinúť oligospermia alebo azospermia. Pred liečbou cyklofosfamidom majú byť muži informovaní o možnosti uchovávaní a udržiavania životaschopných spermií odobratých pred liečbou.

4.7. Účinky na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti podstupujúci liečbu cyklofosfamidom môžu mať nežiaduce účinky (vrátane nauzey, vracania, závratov, rozmazaného videnia, poruchy zraku), ktoré môžu ovplyvniť ich schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Rozhodnutie, či je pacient schopný viesť vozidlá a obsluhovať stroje má lekár vykonať individuálne.

4.8. Nežiaduce účinky

Frekvencia uvedených hlásených nežiaducich reakcií uvedených nižšie je odvodená z klinických skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh.

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná pomocou nasledovnej konvencie: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme.

Infekcie a nákazy

Časté: Infekcie¹

Menej časté: Pneumónia², sepsa¹

Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Zriedkavé: Akútna leukémia³, myelodysplastický syndróm, sekundárne malignity, zhubný nádor močového mechúra, zhubný nádor močovodu

Veľmi zriedkavé: Syndróm z rozpadu nádoru
Neznáme: Non-Hodgkinov lymfóm, sarkóm, zhubný nádor z renálnych buniek, zhubný nádor obličkovej panvičky, zhubný nádor štítnej žľazy

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi časté: Myelosupresia⁴, leukopénia, neutropénia
Časté: Febrilná neutropénia
Menej časté: Trombocytopénia, anémia
Veľmi zriedkavé: Diseminovaná intravaskulárna koagulácia, hemolyticko-uremický syndróm
Neznáme: Agranulocytóza, lymfopénia, znížený hemoglobín

Poruchy imunitného systému

Veľmi časté: Imunosupresia
Menej časté: Anafylaktická/anafylaktoidná reakcia, reakcia z precitlivenosti
Veľmi zriedkavé: Anafylaktický šok

Poruchy endokrinného systému

Zriedkavé: SIADH (syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu)
Neznáme: Intoxikácia vodou

Poruchy metabolizmu a výživy

Menej časté: Anorexia
Zriedkavé: Dehydratácia
Veľmi zriedkavé: Hyponatrémia
Neznáme: Zvýšená hladina glukózy v krvi, znížená hladina glukózy v krvi

Psychické poruchy

Veľmi zriedkavé: Stav zmätenosti

Poruchy nervového systému

Menej časté: Periférna neuropatia, polyneuropatia, neuralgia
Zriedkavé: Záchvaty, závraty
Veľmi zriedkavé: Dysgeuzia, hypogeuzia, parestézia
Neznáme: Neurotoxická⁵, syndróm reverzibilnej okcipitálnej leukoencefalopatie⁶, encefalopatia

Poruchy oka

Zriedkavé: Rozmazané videnie
Veľmi zriedkavé: Zhoršenie zraku, zápal spojoviek, edém oka⁷
Neznáme: Zvýšené slzenie

Poruchy ucha a labyrintu

Menej časté: Hluchota
Neznáme: Tinitus

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Menej časté: Zlyhanie srdca⁸, kardiomyopatia, myokarditída, tachykardia
Zriedkavé: Ventrikulárna arytmia, arytmia, supraventrikulárna arytmia
Veľmi zriedkavé: Fibrilácia komôr, angína pectoris, infarkt myokardu, perikarditída, fibrilácia predsiení
Neznáme: Komorová tachykardia, kardiogénny šok, perikardiálny výpotok, palpitácie, bradykardia, predĺženie intervalu QT na elektrokardiograme.

Poruchy ciev

Menej časté: Návaly tepla
Zriedkavé: Krvácanie
Veľmi zriedkavé: Trombembólia, hypertenzia, hypotenzia
Neznáme: Pľúcna embólia, venózna trombóza, vaskulitída, periférna ischemia.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína^{8,9}

Veľmi zriedkavé: Syndróm akútnej respiračnej tiesne (*Acute respiratory distress syndrome*, ARDS), chronická pľúcna intersticiálna fibróza, edém pľúc, bronchospazmus, dyspnoe, hypoxia, kašeľ.

Neznáme: Pľúcna venookluzívna choroba, alergická alveolitída, pneumonitída, kongescia nosa, bolesť orofaryngu, rinorea, kýchanie, obliteratívna bronchiolitída, pleurálny výpotok

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Zápal sliznice

Veľmi zriedkavé: Hemoragická enterokolitída, akútna pankreatitída, ascites, stomatitída, hnačka, vracanie, zápcha, nauzea

Neznáme: Gastrointestinálne krvácanie, cecitída, kolitída, enteritída, bolesť brucha, zápal priušných slinných žliaz

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté: Porucha funkcie pečene

Zriedkavé: Hepatitída

Veľmi zriedkavé: Venookluzívna choroba pečene, hepatomegália, žltáčka

Neznáme: Cholestatická hepatitída, hepatotoxicita¹⁰

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: Alopécia¹¹

Zriedkavé: Vyrážka, dermatitída, zmena farby nechtov, zmena farby pokožky¹²

Veľmi zriedkavé: Stevenson-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, radiačný erytém, pruritus (vrátane zápalového svrbenia)

Neznáme: *Multiformný erytém*, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (syndróm ruka-noha), žihľavka, erytém, opuch tváre, hyperhidróza

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Veľmi zriedkavé: Rabdomyolýza, kŕče

Neznáme: Sklerodermia, svalové spazmy, myalgia, artralgia

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi časté: Cystitída, mikrohematúria

Časté: Hemoragická cystitída, makrohematúria

Veľmi zriedkavé: Suburetrálne krvácanie, edém steny močového mechúra, fibróza a skleróza močového mechúra, zlyhanie obličiek, porucha funkcie obličiek, zvýšený kreatinín v krvi, renálna tubulárna nekróza

Neznáme: Renálna tubulárna porucha, toxická nefropatia, hemoragická uretritída, kontraktúra močového mechúra, nefrogénny *diabetes insipidus*, atypické epitelové bunky močového mechúra, zvýšená koncentrácia močoviny v krvi

Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období

Neznáme: Predčasný pôrod

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Časté: Porucha spermatogenézy

Menej časté: Porucha ovulácie (zriedkavo nevratná)

Zriedkavé: Amenorea¹³, azoospermia/aspermia¹³, oligospermia¹³

Neznáme: Neplodnosť, zlyhanie vaječníkov, oligomenorea, atrofia semenníkov

Vrodené, familiárne a genetické poruchy

Neznáme: Vnútromaternicové úmrtie plodu, malformácia plodu, spomalenie rastu plodu, toxický účinok na plod, karcinogénny účinok na potomstvo

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: Horúčka

Časté: Zimnica, asténia, malátnosť

Zriedkavé: Bolesť na hrudi

Veľmi zriedkavé: Bolesť hlavy, bolesť, multiorgánové zlyhanie, reakcie v mieste podania injekcie/infúzie (trombóza, nekróza, flebitída, zápal, bolesť, opuch, erytém)

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Menej časté: Zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšený C-reaktívny proteín, zmeny EKG, znížená ejekčná frakcia ľavej komory (LVEF), nižšie koncentrácie ženských pohlavných hormónov

Veľmi zriedkavé: Prírastok telesnej hmotnosti

Neznáme: znížená hladina estrogénu v krvi, zvýšená hladina gonadotropínu v krvi

¹Zvýšené riziko a závažnosť pneumónií (vrátane smrteľných následkov), iných bakteriálnych, mykotických, vírusových, protozoárnych a parazitických infekcií; reaktivácia latentných infekcií vrátane vírusovej hepatitídy, tuberkulózy, JC vírusu s progresívnou multifokálnou leukoencefalopatiou (vrátane smrteľných následkov), *Pneumocystis jiroveci*, *herpes zoster*, strongyloidózy, sepsy a septického šoku (vrátane smrteľných následkov).

²vrátane smrteľných následkov

³vrátane akútnej myeloblastovej leukémie, akútnej promyelocytovej leukémie

⁴prejavuje sa ako zlyhanie kostnej drene, pancytopenia, neutropénia, agranulocytóza, granulocytopenia, trombocytopenia (komplikované krvácaním), leukopénia, anémia

⁵prejavuje sa ako myelopatia, periférna neuropatia, polyneuropatia, neuralgia, dyzestézia, hypestézia, parestézia, tremor, dysgeuzia, hypogeuzia, parosmia.

⁶prejavuje sa bolesťou hlavy, zmenou mentálnych funkcií, záchvatmi a poruchou vízu od rozmazania po stratu zraku

⁷pozorované v súvislosti s alergickou reakciou

⁸vrátane smrteľných následkov

⁹aj keď je výskyt toxického účinku a pľúca spojeného s cyklofosfamidom nízky, prognóza pre pacientov, ktorých sa to týka, je zlá

¹⁰zlyhanie pečene, hepatálna encefalopatia, ascites, hepatomegália, žltacka, zvýšený bilirubín v krvi, zvýšené pečeňové enzýmy (ASAT, ALAT, ALP, gama-GT)

¹¹môže dôjsť k plešivosti

¹²dlaní a piat

¹³perzistentný

Poznámka:

V dôsledku primárnych porúch sa môžu vyskytnúť určité komplikácie, ako je trombembólia, diseminovaná intravaskulárna koagulácia a hemolyticko-uremický syndróm, no frekvencia týchto komplikácií sa môže zvýšiť v dôsledku chemoterapie Cyklofosfamidom Accord.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

- Medzi závažné dôsledky predávkovania patria prejavy toxicít závislých od dávky, ako je myelosupresia, urotoxicita, kardiotoxicita (vrátane zlyhania srdca), venookluzívna choroba pečene a stomatitída, pozri časť 4.4.
- Pacienti, u ktorých došlo k predávkovaniu, sa majú starostlivo sledovať z hľadiska toxických účinkov a predovšetkým hematotoxicity.
- Špecifické antidotum pri predávkovaní cyklofosfamidom nie je známe.
- Cyklofosfamid a jeho metabolity sa dajú odstrániť dialýzou. Preto je na liečbu úmyselného alebo náhodného predávkovania či intoxikácie indikovaná rýchla hemodialýza.
- Predávkovanie sa má riešiť podpornými opatreniami vrátane adekvátnej, súčasnej liečby súbežnej infekcie, myelosupresie alebo inej toxicity, ak sa vyskytnú.
- Na profylaxiu cystitídy je vhodné podávanie mesny, aby sa zabránilo urotoxickým účinkom pri predávkovaní cyklofosfamidom, alebo aby sa tieto účinky obmedzili.

5. FARMAKOLOGICKE VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká a imunomodulátory, Cytostatiká.
Alkylačné látky, analógy dusíkatého yperitu.

ATC kód: L01AA01

Cyklofosfamid preukázal cytotoxický účinok na mnohé druhy nádorov.
Cyklofosfamid sa zapája pravdepodobne do S- alebo G₂-fázy bunkového cyklu.

Zostáva potvrdiť, či je cytostatický účinok úplne závislý od alkylácie DNA alebo od iných mechanizmov, ako je inhibícia procesov transformácie chromatinu alebo inhibícia DNA polymeráz. Metabolit akroleín nemá protinádorovú aktivitu, no je zodpovedný za nežiaduci urotoxický účinok.

Imunosupresívny účinok cyklofosfamidu je založený na skutočnosti, že cyklofosfamid má inhibičný účinok na B-bunky, CD4+ T-bunky a v menšej miere na CD8 + T-bunky. Navyše sa predpokladá, že cyklofosfamid má inhibičný účinok na supresor, ktorý reguluje triedu protilátok IgG₂. Nemožno vylúčiť skríženú rezistenciu, najmä pri štruktúrne príbuzných cytotoxických liečivách, napr. ifosfamid, ako aj s inými alkylačnými liečivami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Cyklofosfamid sa podáva ako neaktívne proliečivo, ktoré sa aktivuje v pečeni.

Absorpcia

Cyklofosfamid sa rýchlo a takmer úplne absorbuje z parenterálnych oblastí.

Distribúcia

Menej ako 20% cyklofosfamidu sa viaže na plazmatické proteíny. Väzba metabolitov cyklofosfamidu na proteíny je vyššia, ale menej ako 70%. Do akej miery sa aktívne metabolity viažu na proteíny, nie je známe. Cyklofosfamid asi prestupuje do mozgovomiechového moku a materského mlieka. Cyklofosfamid a jeho metabolity môžu prechádzať placentou.

Metabolizmus

Cyklofosfamid sa počas metabolizmu fázy I enzýmami cytochrómu P450 (CYP) aktivuje v pečeni na aktívne metabolity 4-hydroxy-cyklofosfamid a aldofosfamid (tautomér 4- hydroxy-cyklofosfamidu). Rôzne izoenzyémy CYP prispievajú k bioaktivácii cyklofosfamidu vrátane CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 a 3A4 s 2B6, vykazujúce najvyššiu 4-hydroxylázázovú aktivitu. Detoxikácia prebieha hlavne prostredníctvom glutatión-S-transferáz (GSTA1, GSTP1) a alkoholdehydrogenázy (ALDH₁, ALDH₃). Dve až štyri hodiny po podaní cyklofosfamidu sú plazmatické koncentrácie aktívnych metabolitov maximálne a potom dochádza k rýchlemu poklesu plazmatických koncentrácií.

Eliminácia

Plazmatický polčas cyklofosfamidu je u dospelých a detí približne 4 až 8 hodín. Plazmatický polčas aktívnych metabolitov nie je známy.

Po podaní vysokých i.v. dávok v rámci alogénnej transplantácie kostnej drene sleduje plazmatická koncentrácia čistého cyklofosfamidu lineárnu kinetiku prvého rádu. V porovnaní s konvenčnou liečbou cyklofosfamidom dochádza k zvýšeniu výskytu neaktívnych metabolitov, čo ukazuje na saturáciu aktivujúcich sa enzymatických systémov, nie však štádií metabolizmu vedúcich k inaktívnym metabolitom. V priebehu niekoľkodennej liečby vysokými dávkami cyklofosfamidu dochádza k poklesu plôch pod krivkou plazmatických koncentrácií liečiva v čase, pravdepodobne v dôsledku autoindukcie aktivity mikrozomálneho metabolizmu.

Cyklofosfamid a jeho metabolity sa primárne vylučujú obličkami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Akútna toxicita cyklofosfamidu je relatívne nízka. Bolo to preukázané v štúdiách na myšiach, morčatách, králikoch a psoch.

Chronická toxicita

Chronické podávanie toxických dávok viedlo k hepatálnym léziám prejavujúcim sa ako degenerácia tuku nasledovaná nekrózou. Črevná sliznica nebola zasiahnutá. Hraničná hodnota hepatotoxického účinku bola 100 mg/kg u králika a 10 mg/kg u psa.

Mutagenita a karcinogenita

Mutagénne účinky cyklofosfamidu boli preukázané v rôznych *in vitro* a *in vivo* testoch. U ľudí sa po podaní cyklofosfamidu pozorovali aj chromozómové aberácie. Karcinogénne účinky cyklofosfamidu boli preukázané v štúdiách na zvieratách na potkanoch a myšiach.

Teratogenita

Teratogénne účinky cyklofosfamidu boli preukázané na rôznych zvieratách (myši, potkany, králiky, makaky a psy). Cyklofosfamid môže spôsobiť malformácie kostry, tkaniva a iné malformácie.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E421)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku (koncentrácia 20 mg/ml) a zriedeného roztoku (koncentrácia 2 mg/ml) bola preukázaná počas 48 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 °C - 8 °C, ak rekonštitúcia/riedenie prebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne opatrenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C - 8 °C).

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii Cyklofosfamidu Accord, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Cyklofosfamid Accord je naplnený v 100 ml injekčnej liekovke z číreho skla typu I, ktorá je zazátkovaná sivou westarovou silikónovou gumovou zátkou a hliníkovým vyklápacím viečkom.

Balenie 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné pokyny

Ak sú injekčné liekovky uchovávané pri teplote vyššej, ako je odporúčaná teplota, môže sa cyklofosfamid roztopiť. Injekčné liekovky obsahujúce roztopený cyklofosfamid možno vizuálne rozpoznať. Cyklofosfamid je biely prášok. Roztopený cyklofosfamid je číra alebo žltkastá viskózna kvapalina (zvyčajne sa nachádza vo forme kvapôčok v príslušných injekčných liekovkách). Injekčné liekovky s roztopeným obsahom sa nesmú použiť.

Cyklofosfamid je cytotoxická látka. Zaobchádzanie s Cyklofosfamidom Accord a jeho príprava musia byť vždy v súlade s bezpečnostnými opatreniami na zaobchádzanie s cytotoxickými látkami.

S liekom nesmú manipulovať tehotné a dojčiace ženy.

Rekonštitúcia sa musí v najvyššej možnej miere vykonať v bezpečnostnej komore s laminárnym prúdením vzduchu. Osoba manipulujúca s liekom musí mať ochrannú masku a ochranné rukavice. V prípade rozliatia sa musí plocha dôkladne umyť vodou.

Počas vstrekovania rozpúšťadla do injekčnej liekovky sa vytvorí abnormálne vysoký tlak, ktorý sa potom stratí, keď sa cez gumovú zátku injekčnej liekovky vsunie druhá sterilná injekčná ihla. Prášok sa ľahko rozpúšťa, ak sa injekčnou liekovkou dobre zatrepe vznikne číry roztok. Ak sa prášok nerozpustí okamžite, odporúča sa roztok nechať niekoľko minút odstáť.

Roztok sa podáva čo najskôr po príprave.

Prášok na injekčný/infúzný roztok

Na každých 100 mg cyklofosfamidu je potrebné na rekonštitúciu pridať 5 ml rozpúšťadla.

Priama intravenózna injekcia

Cyklofosfamid rekonštituuje iba v injekčnom roztoku 0,9 % chloridu sodného s použitím objemov uvedených v tabuľke 1 nižšie. Jemným krúžením injekčnej liekovky sa liek úplne rozpustí. Nepoužívajte sterilnú vodu na injekcie, pretože vznikne hypotonický roztok, ktorý sa nemá podávať priamo do žily.

Tabuľka 1: Rekonštitúcia na priamu intravenóznú injekciu		
Sila	Objem 0,9 % roztoku chloridu sodného	Koncentrácia cyklofosfamidu
2 000 mg	100 ml	20 mg/ml

Intravenózna infúzia

Cyklofosfamid rekonštituuje pomocou injekčného roztoku 0,9 % chloridu sodného alebo sterilnej vody na injekcie alebo 5 % injekčným roztokom glukózy s objemom rozpúšťadla uvedeným v tabuľke 3 nižšie. Rozpúšťadlo pridajte do injekčnej liekovky a jemným krúživým pohybom úplne rozpustite liečivo.

Tabuľka 2: Rekonštitúcia lieku na intravenóznú infúziu		
Sila	Objem rozpúšťadla	Koncentrácia cyklofosfamidu
2 000 mg	100 ml	20 mg/ml

Riedenie rekonštituovaného cyklofosfamidu

Rekonštituovaný cyklofosfamidový roztok ďalej zriedte na minimálnu koncentráciu 2 mg na mililiter jedným z nasledovných rozpúšťadiel:

- 0,45 % injekčný roztok chloridu sodného
- 5 % injekčný roztok glukózy
- 5 % injekčný roztok glukózy a 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného

- 0,9 % roztok chloridu sodného a 0,3 % roztok chloridu draselného
- 0,3 % roztok chloridu draselného a 5 % roztok glukózy
- 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného

Prázdne injekčné liekovky alebo materiály (injekčné striekačky, injekčné ihly atď.), ktoré sa použili na rekonštitúciu a podanie, sa musia zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Tasmowa 7
02-677 Varšava
Poľsko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

44/0063/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2023