

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cyclophosphamide Accord 200 mg/ml koncentrát pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml koncentrátu obsahuje 200 mg cyklofosfamidu ve formě monohydrátu cyklofosfamidu.

Jedna injekční lahvička s 1 ml koncentrátu obsahuje 200 mg cyklofosfamidu ve formě monohydrátu cyklofosfamidu.

Jedna injekční lahvička s 2,5 ml koncentrátu obsahuje 500 mg cyklofosfamidu ve formě monohydrátu cyklofosfamidu.

Jedna injekční lahvička s 5 ml koncentrátu obsahuje 1000 mg cyklofosfamidu ve formě monohydrátu cyklofosfamidu.

Jedna injekční lahvička s 10 ml koncentrátu obsahuje 2000 mg cyklofosfamidu ve formě monohydrátu cyklofosfamidu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml koncentrátu obsahuje 34 mg propylenglykolu (E 1520) a 620 mg ethanolu (alkohol).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro injekční/infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Cyklofosfamid se používá v kombinaci s chemoterapeutickými režimy nebo samostatně, v závislosti na indikaci. Přípravek Cyclophosphamide Accord je indikován k léčbě:

- Chronická lymfocytární leukemie (CLL)
- Akutní lymfocytární leukemie (ALL)
- Jako podmínka pro transplantaci kostní dřeně, při léčbě akutní lymfocytární leukemie, chronické myeloidní leukemie a akutní myeloidní leukemie v kombinaci s celotělovým ozářením nebo busulfanem
- Hodgkinova choroba, non-Hodgkinův lymfom a mnohočetný myelom
- Metastazující karcinom ovaria a prsu
- Adjuvantní léčba karcinomu prsu
- Ewingův sarkom
- Malobuněčný karcinom plic
- Pokročilý nebo metastazující neuroblastom
- Život ohrožující autoimunitní onemocnění: těžké progresivní formy lupusové nefritidy a Wegenerova granulomatóza.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Cyclophosphamide Accord má podávat pouze lékař se zkušenostmi s podáváním protinádorové chemoterapie.

Přípravek Cyclophosphamide Accord se má podávat pouze na pracovištích vybavených pro pravidelné monitorování klinických, biochemických a hematologických parametrů před podáním léčby, v průběhu léčby a po jejím ukončení, a pod dohledem specializovaných onkologů.

Dávkování

Dávkování musí být individuální. Dávky a délka léčby a/nebo intervaly mezi podáním léčby závisí na terapeutické indikaci, rozvrhu kombinované terapie, celkovém zdravotním stavu a orgánových funkcích pacienta a na laboratorních výsledcích (zejména monitorování krevního obrazu).

V kombinaci s jinými cytostatiky, které mají podobnou toxicitu, může být nutné snížit dávku nebo prodloužit interval mezi terapiemi.

Je možno zvážit použití látek stimulujících krvetvorbu (faktory stimulující kolonie a látky stimulující erytropoézu), aby se snížila rizika myelosupresivních komplikací a/nebo se usnadnilo podání uvažovaných dávek.

Na podporu diurézy ke snížení rizika toxických účinků na močové cesty je nutno před podáním, během podání nebo krátce po podání vypít nebo infuzí podat adekvátní množství tekutin. Z tohoto důvodu se má přípravek Cyclophosphamide Accord podávat ráno, viz bod 4.4.

Je v odpovědnosti lékaře, aby rozhodl o použití cyklofosfamidu podle pokynů pro operační léčbu.

Níže uvedené dávky lze považovat za obecné pokyny:

Hematologické a solidní nádory

- Denní léčba:
3 – 6 mg/kg tělesné hmotnosti (= 120 – 240 mg/m² plochy povrchu těla) podané intravenózně
- Přerušovaná léčba:
10 - 15 mg/kg tělesné hmotnosti (= 400 - 600 mg/m² plochy povrchu těla) podáno intravenózně, s intervaly 2 až 5 dnů bez terapie
- Vysokodávková přerušovaná léčba:
20 - 40 mg/kg tělesné hmotnosti (= 800 - 1600 mg/m² plochy povrchu těla) podáno intravenózně, s intervaly 21 až 28 dnů bez terapie.

Jako příprava na transplantaci kostní dřeně

Dva dny 60 mg/kg nebo 4 dny 50 mg/kg tělesné hmotnosti podané intravenózně.

Pokud je aplikován režim busulfan-cyklofosfamid (Bu/Cy), musí být první dávka cyklofosfamidu podána nejméně 24 hodin po poslední dávce busulfanu (viz body 4.4 a 4.5).

Autoimunitní onemocnění

Měsíčně 500 – 1000 mg/m² plochy povrchu těla.

Pacienti s poruchou funkce jater

Těžká porucha funkce jater může vést ke snížení aktivace cyklofosfamidu. To může změnit účinnost léčby přípravkem Cyclophosphamide Accord, proto je třeba vzít poruchu funkce jater v úvahu při volbě dávky a interpretaci odpovědi na léčivý přípravek. (Viz bod 4.4).

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater musí být dávka snížena. U pacientů se sérovými koncentracemi bilirubinu 3,1 – 5 mg/100 ml (=0,053-0,086 mmol/l) se doporučuje snížit dávku o 25 %.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, zejména u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, může vést snížená renální exkrece ke zvýšení plazmatických hladin cyklofosfamidu a jeho metabolitů. To může

vést ke zvýšení toxicity, proto je třeba u těchto pacientů při stanovení dávky vzít v úvahu jejich renální poruchu. (Viz bod 4.4). Při rychlosti glomerulární filtrace pod 10 ml/min se doporučuje snížit dávku o 50 %.

Cyklofosfamid a jeho metabolity jsou dialyzovatelné, ačkoli jejich clearance se může lišit podle toho, jaký dialyzační systém je používán. U pacientů, kteří potřebují dialýzu, je nutno věnovat pozornost dodržení stejného intervalu mezi podáním přípravku Cyclophosphamide Accord a dialýzou. Viz bod 4.4.

Úprava dávky v důsledku myelosuprese

Během léčby cyklofosfamidem je třeba pravidelně kontrolovat počet leukocytů a trombocytů. Pokud se objeví známky myelosuprese, doporučuje se v případě potřeby upravit dávku.

Viz níže uvedená tabulka. V močovém sedimentu má být také pravidelně kontrolována přítomnost erytrocytů.

Počet leukocytů [mikrolitry]	Počet trombocytů [mikrolitry]	Dávkování
méně než 4000	méně než 100 000	100 % plánované dávky
2500 - 4000	50 000 - 100 000	50 % plánované dávky
méně než 2500	méně než 50 000	Vynechat, dokud se hodnoty normalizují, nebo se rozhodnout individuálně.

Při kombinované terapii může být nutné zvážit další snížení dávky.

Starší pacienti

U starších pacientů je nutné monitorovat toxicitu a upravit dávkování s ohledem na vyšší frekvenci snížených hepatálních, renálních, kardiálních a jiných orgánových funkcí spolu s průvodními onemocněními nebo léčbou v této populaci.

Pediatrická populace

Přípravek Cyclophosphamide Accord byl podáván dětem. Bezpečnostní profil cyklofosfamidu u pediatrických pacientů je podobný jako u dospělé populace.

Způsob podání:

Cyklofosfamid je inertní, dokud není aktivován enzymy v játrech. Stejně jako u všech cytotoxických látek se však doporučuje, aby ředění prováděl vyškolený personál na vyhrazeném místě.

Opatření, které je třeba učinit před manipulací nebo podáním přípravku

Osoby manipulující s přípravkem musí používat ochranné rukavice. Je třeba dávat pozor, aby se přípravek nedostal do očí. S přípravkem nesmí manipulovat těhotné a kojící ženy.

Intravenózní podání

Léčivé přípravky pro intravenózní podání musí být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují částice a zda nedošlo ke změně barvy, kdykoli to roztok a obal dovolí.

Infuze:

Intravenózní podání má být prováděno přednostně jako infuze.

Pokud má být roztok použit jako intravenózní infuze, přípravek Cyclophosphamide Accord se naředí na minimální koncentraci 2 mg/ml pomocí některého z následujících ředidel:

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

Přímá injekce:

Pokud má být roztok použit jako přímá injekce, přípravek Cyclophosphamide Accord se naředí na

minimální koncentraci 20 mg/ml pomocí některého z následujících ředidel:

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

K ředění nepoužívejte sterilní vodu pro injekci, protože výsledkem je hypotonický roztok a nesmí být podáván přímo.

Ke snížení pravděpodobnosti nežádoucích účinků, které jsou zřejmě závislé na rychlosti podávání (např. otok obličeje, bolest hlavy, nosní kongesce, pálení ve vlasové části hlavy), má být cyklofosfamid podáván velmi pomalou injekcí či infuzí. Délka infuze má odpovídat objemu a typu nosné tekutiny, která má být infuzí podávána.

Pokyny k ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Cyclophosphamide Accord nesmí být předepisován pacientům v následujících případech:

- hypersenzitivita na cyklofosfamid, jeho metabolity nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- akutní infekce
- aplazie kostní dřeně nebo útlum kostní dřeně před léčbou
- infekce močových cest
- akutní uroteliální toxicita po cytotoxické chemoterapii nebo radiační terapii
- obstrukce odtoku moči
- kojení (viz bod 4.6).

Přípravek Cyclophosphamide Accord se nesmí používat k léčbě nemaligních onemocnění s výjimkou imunosuprese v život ohrožujících situacích.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

VAROVÁNÍ

Anafylaktické reakce, interakce s jinými alkylačními látkami. V souvislosti s cyklofosfamidem byly hlášeny anafylaktické reakce včetně fatálních. Byla hlášena možná interakce s jinými alkylačními látkami.

Myelosuprese, imunosuprese, infekce

Léčba cyklofosfamidem může způsobit myelosupresi (anemii, leukopenii, neutropenii, trombocytopenii) a výrazné snížení imunitní odpovědi, která může vést k závažným, někdy i fatálním infekcím, sepsi a septickému šoku. Mezi infekce zaznamenané v souvislosti s podáním cyklofosfamidu patří pneumonie a různé bakteriální, mykotické, virové, protozoální a parazitární infekce.

Může dojít k reaktivaci latentních infekcí. Reaktivace byla hlášena u různých bakteriálních, mykotických, virových, protozoálních a parazitárních infekcí.

Infekce vzniklé během léčby cyklofosfamidem, včetně neutropenické horečky, je nutno adekvátně léčit. V určitých případech neutropenie může být na základě rozhodnutí ošetřujícího lékaře indikována antimikrobiální profylaxe. V případě neutropenické horečky je nutné předepsat antibiotika a/nebo antimykotika. Při zvažování užitečnosti současného podávání cyklofosfamidu u pacientů s těžkou poruchou funkce kostní dřeně a u pacientů s těžkou imunosupresí je třeba postupovat opatrně.

Během léčby je u všech pacientů nutné pečlivé hematologické sledování. Před každým podáním a pravidelně během léčby je nutné kontrolovat hematologické parametry. Pokud počet leukocytů klesne pod 3000 buněk/mikrolitr (buněk/mm³), může být nutné častější monitorování. Doporučuje se úprava dávky z důvodu myelosuprese (viz bod 4.2).

Pokud to není nezbytné, nemá by být cyklofosfamid podáván pacientům s počtem leukocytů pod 2500 buněk/mikrolitr (buněk/mm³) a/nebo s počtem trombocytů pod 50 000 buněk/mikrolitr (buněk/mm³).

Intenzita poklesu počtu periferních krvinek a trombocytů a doba potřebná k zotavení se mohou zvyšovat se zvyšujícími se dávkami cyklofosfamidu.

Nejnižší hodnoty snížení počtu leukocytů a trombocytů jsou dosaženy v 1. a 2. týdnu léčby. Kostní dřev se poměrně rychle zotavuje a hladiny krvinek v periferní krvi se normalizují zpravidla přibližně po 20 dnech.

Léčba cyklofosfamidem nemusí být doporučena nebo má být přerušena nebo dávka snížena u pacientů, u kterých se rozvine závažná infekce.

Těžkou myelosupresi je nutno očekávat zejména u pacientů, kteří byli již dříve léčeni nebo jsou v současnosti léčeni souběžnou chemoterapií a/nebo radioterapií.

Močové cesty a renální toxicita

Při léčbě cyklofosfamidem byla hlášena hemoragická cystitida, pyelitida, uretritida a hematurie. Může dojít k ulceraci/nekróze močového měchýře, fibróze/kontraktuře a sekundární malignitě. Urotoxicita může vyžadovat přerušování léčby. Byly zaznamenány případy fatální urotoxicity. Urotoxicita se může vyskytnout při krátkodobém i dlouhodobém podávání cyklofosfamidu. Po jednorázových dávkách cyklofosfamidu byla hlášena hemoragická cystitida. Může být nutná cystektomie kvůli fibróze, krvácení nebo sekundární malignitě. Předchozí či souběžná radioterapie nebo léčba busulfanem může zvýšit riziko cyklofosfamidem indukované hemoragické cystitidy. Cystitida je obecně zpočátku nebakteriální. Poté může následovat sekundární bakteriální kolonizace.

Před zahájením léčby je nutné vyloučit či korigovat případné obstrukce močových cest. Viz bod 4.3. V močovém sedimentu má být pravidelně vyšetřována přítomnost erytrocytů a dalších známek uro/nefrotoxicity. Adekvátní léčba mesnou a/nebo silná hydratace k podpoře diurézy mohou významně snížit frekvenci a závažnost toxicity na močový měchýř. Je důležité zajistit, aby se pacientův močový měchýř pravidelně vyprazdňoval. Hematurie obvykle vymizí za několik dnů po ukončení léčby cyklofosfamidem, může však i přetrvávat. Při výskytu těžké hemoragické cystitidy je obvykle nutné ukončit léčbu cyklofosfamidem.

Léčba cyklofosfamidem byla též spojována s nefrotoxicitou, včetně renální tubulární nekrózy.

V souvislosti s podáváním cyklofosfamidu byla zaznamenána hyponatremie spojená se zvýšením celkového množství vody v těle, akutní intoxikací vodou a syndromem nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). Byly zaznamenány i fatální případy.

Kardiotoxicita, použití u pacientů se srdečním onemocněním

V souvislosti s léčbou cyklofosfamidem byla hlášena myokarditida a myoperikarditida, které mohou být doprovázeny významným perikardiálním výpotkem a srdeční tamponádou a mohou vést k závažnému, někdy i fatálnímu městnavému srdečnímu selhání. Histopatologické vyšetření primárně ukazuje na hemoragickou myokarditidu. V důsledku hemoragické myokarditidy a myokardiální nekrózy se sekundárně rozvinul hemoperikard. Akutní kardiální toxicita byla zaznamenána při jednorázové dávce nižší než 20 mg/kg cyklofosfamidu.

Po expozici léčebným režimům s různými léčivými látkami, které zahrnovaly cyklofosfamid, byly u pacientů s jinými známkami kardiotoxicity i bez nich hlášeny supraventrikulární arytmie (včetně atriální

fibrilace a flutteru) a ventrikulární arytmie (včetně závažného prodloužení intervalu QT spojeného s ventrikulární tachyarytmií).

Riziko kardiotoxicity cyklofosfamidu může být zvýšeno vysokými dávkami cyklofosfamidu u pacientů vyššího věku a u pacientů po předchozí radioterapii srdeční oblasti a/nebo po předchozí či při souběžné léčbě jinými kardiotoxickými látkami. Viz bod 4.5.

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí u pacientů s rizikovými faktory pro vznik kardiotoxicity a u pacientů s existujícím srdečním onemocněním.

Plicní toxicita

Po léčbě cyklofosfamidem byla hlášena pneumonitida a plicní fibróza.

Zároveň bylo hlášeno pulmonální venookluzivní onemocnění a jiné formy plicní toxicity.

Hlášená byla i plicní toxicita vedoucí k respiračnímu selhání. Ačkoli incidence plicní toxicity související s cyklofosfamidem je nízká, prognóza u postižených pacientů je velmi špatná. Opožděně nastupující pneumonitida (za více než 6 měsíců po nasazení cyklofosfamidu) bývá spojena se zvláště vysokou mortalitou. Pneumonitida se může rozvinout i po uplynutí několika let od léčby cyklofosfamidem. Akutní plicní toxicita byla popsána i po jediné dávce cyklofosfamidu.

Sekundární malignity

Stejně jako u každé cytotoxické léčby představuje léčba cyklofosfamidem riziko sekundárních tumorů a jejich prekursorů coby pozdních následků léčby.

Riziko nádorů močových cest a riziko myelodysplastických změn částečně progredujících do akutních leukemií je zvýšené. Mezi další malignity zaznamenané po použití cyklofosfamidu nebo režimech obsahujících cyklofosamid patří lymfom, tyroidální karcinom a sarkomy.

V několika případech došlo k rozvoji sekundární malignity za několik let po ukončení léčby cyklofosfamidem. Malignity byly zaznamenané i při expozici cyklofosfamidu *in utero*. Prevence vzniku hemoragické cystitidy může významně snížit riziko vzniku nádoru močového měchýře.

Venookluzivní onemocnění jater

U pacientů léčených cyklofosfamidem bylo hlášeno venookluzivní onemocnění jater (veno-occlusive liver disease, VOLD).

Cytoredukční terapie v rámci přípravy na transplantaci kostní dřeně obsahující cyklofosamid v kombinaci s radiací celého těla, busulfanem či jinými látkami byla identifikována jako nejdůležitější rizikový faktor pro rozvoj VOLD (viz bod 4.5). Po cytoredukční léčbě se klinický syndrom obvykle rozvine během 1 až 2 týdnů po transplantaci a je charakterizován náhlým zvýšením tělesné hmotnosti, bolestivou hepatomegalií, ascitem a hyperbilirubinemií/žloutenkou.

Byl však hlášen rozvoj VOLD i u pacientů dlouhodobě léčených nízkými imunosupresivními dávkami cyklofosfamidu.

Může se rozvinout hepatorenální syndrom a multiorgánové selhání jako komplikace VOLD. Byl hlášen i fatální případ VOLD související s podáním cyklofosfamidu. Mezi rizikové faktory predisponující pacienta k rozvoji VOLD patří již existující poruchy jaterních funkcí, předchozí radiační terapie břicha a nízké skóre výkonnosti. Bylo hlášeno snížení výskytu VOLD, pokud je mezi posledním podáním busulfanu a prvním podáním cyklofosfamidu dodržen časový interval alespoň 24 hodin (viz body 4.2 a 4.5).

Genotoxicita

Cyklofosamid je genotoxický a mutagenní jak pro somatické, tak i mužské a ženské zárodečné buňky. Proto nemají ženy během léčby cyklofosfamidem otěhotnět a muži počít dítě.

Ženy nemají otěhotnět během léčby a 12 měsíců po jejím ukončení.

Muži nemají počít dítě dříve než za 6 měsíců po ukončení léčby.

Studie na zvířatech ukazují, že expozice oocytů během folikulárního vývoje může vést ke sníženému počtu implantací a životaschopných gravidit a ke zvýšenému riziku malformací. Tento účinek je třeba mít na paměti v případě zamýšlené fertilizace nebo otěhotnění po ukončení léčby cyklofosfamidem. Přesná délka folikulárního vývoje u člověka není známa, může být však delší než 12 měsíců. Sexuálně aktivní ženy a muži musí během těchto období používat spolehlivé antikoncepční metody (viz bod 4.6).

Fertilita

Cyklofosfamid interferuje s oogenezí a spermatogenezí. Může způsobit sterilitu u obou pohlaví. Muži léčení cyklofosfamidem mají být před léčbou informováni o konzervaci spermií (viz bod 4.6).

Zhoršené hojení ran

Cyklofosfamid může narušovat běžné hojení ran.

UPOZORNĚNÍ

Alopecie

Byla hlášena alopecie, jejíž výskyt se obvykle zvyšuje se zvyšující se dávkou. Alopecie může vést až k holohlavosti. Opětovný růst vlasů lze očekávat po ukončení léčby nebo dokonce ještě během pokračující léčby, vlasy však mohou mít jinou strukturu či barvu.

Nauzea a zvracení

Podávání cyklofosfamidu může vyvolat nauzeu a zvracení. K prevenci a zmírnění nauzey a zvracení je nutno řídit se současnými pokyny týkajícími se použití antiemetik. Konzumace alkoholu může zhoršit zvracení a nauzeu vyvolanou cyklofosfamidem.

Stomatitida

Podávání cyklofosfamidu může vyvolat stomatitidu (orální mukozitidu). Je nutno řídit se současnými pokyny týkajícími se opatření k prevenci a zmírnění stomatitidy.

Paravenózní podání

Cytostatický účinek cyklofosfamidu nastává po jeho aktivaci, k níž dochází hlavně v játrech. Proto je riziko poškození tkáně po náhodném paravenózním podání velmi nízké. V případě náhodného paravenózního podání cyklofosfamidu musí být infuze ihned ukončena, extravaskulární roztok cyklofosfamidu aspirován zavedenou kanylou a nasazena další vhodná opatření. Oblast má být následně opláchnuta fyziologickým roztokem a ruka nebo noha musí zůstat v klidu.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

U pacientů s renální poruchou, zejména závažnou, může snížená renální exkrece vést ke zvýšení plazmatických hladin cyklofosfamidu a jeho metabolitů. To může vést ke zvýšení toxicity, proto je nutno u těchto pacientů vzít renální poruchu v úvahu při stanovování dávky. Viz bod 4.2.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater

Těžká porucha funkce jater může vést ke snížení aktivace cyklofosfamidu. To může změnit účinnost léčby přípravkem Cyclophosphamide Accord, proto je třeba vzít jaterní poruchu v úvahu při volbě dávky a interpretaci odpovědi na léčivý přípravek. Viz bod 4.2. Vzhledem k porfyrogennímu účinku cyklofosfamidu mají být pacienti s akutní porfyrií léčení opatrně.

Použití u pacientů po adrenalectomii

U pacientů s adrenální insuficiencí může být nutné zvýšit dávku kortikoidů, pokud jsou vystaveni toxickému stresu po podání cytostatik, včetně cyklofosfamidu.

Použití u pacientů s diabetem mellitem

Opatrnost se také doporučuje u pacientů s diabetem mellitem, protože cyklofosfamid může interagovat s inzulínem a jinými antidiabetiky (viz také bod 4.5).

Použití u pacientů, kteří nedávno podstoupili chirurgický zákrok

Obecně platí, že cytostatika (jedním z nich je i cyklofosfamid) se nemají podávat pacientům, kteří byli po operaci před méně než 10 dny.

Maximální dávka 60 mg/kg tohoto přípravku podaná dospělému o hmotnosti 70 kg by vedla k expozici 186 mg/kg ethanolu, což může způsobit zvýšení koncentrace alkoholu v krvi (BAC) o přibližně 31 mg/100 ml.

Pro srovnání, pro dospělého, který vypije sklenici vína nebo 500 ml piva, bude BAC pravděpodobně asi 50 mg/100 ml.

Současné podávání s léky obsahujícími např. propylenglykol nebo ethanol mohou vést k akumulaci ethanolu a vyvolat nežádoucí účinky, zejména u malých dětí s nízkou nebo nevyvinutou metabolickou kapacitou.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Cyklofosfamid je neaktivní, ale je metabolizován v játrech, především prostřednictvím CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 a 3A4, na dva aktivní metabolity.

Plánované souběžné nebo sekvenční podávání dalších přípravků či léčby, která by mohla zvýšit pravděpodobnost nebo závažnost toxických účinků (v důsledku farmakodynamických nebo farmakokinetických interakcí) vyžaduje pečlivé individuální zhodnocení očekávaného přínosu a rizika.

Pacienti léčení takovou kombinací musí být pečlivě sledováni z hlediska příznaků toxicity, aby bylo možno včas zasáhnout. Pacienti léčení cyklofosfamidem a látkami snižujícími jeho aktivaci mají být sledováni z hlediska možného snížení terapeutické účinnosti a v případě potřeby má být dávka upravena.

Interakce ovlivňující farmakokinetiku cyklofosfamidu a jeho metabolitů

- Snížení aktivace cyklofosfamidu může narušit účinnost léčby cyklofosfamidem. Mezi látky, které mohou zpozdit aktivaci cyklofosfamidu, patří
 - aprepitant
 - bupropion
 - busulfan: snížená clearance cyklofosfamidu a prodloužený poločas eliminace byly hlášeny u pacientů, kteří dostávali vysoké dávky cyklofosfamidu méně než 24 hodin po podání vysokých dávek busulfanu; při současném podávání byl hlášen zvýšený výskyt venookluzivního onemocnění jater a mukozitidy (viz body 4.2 a 4.4);
 - ciprofloxacin: byla hlášena regrese základního onemocnění po podání ciprofloxacinu, pokud byl tento přípravek používán před podáním cyklofosfamidu (k úpravě stavu před transplantací kostní dřeně);
 - chloramfenikol
 - azolová antimykotika (flukonazol, itrakonazol): Je známo, že azolová antimykotika inhibují enzymy cytochromu P450. V kombinaci s itrakonazolem byla hlášena zvýšená množství toxických degradačních produktů cyklofosfamidu;
 - inhibitory CYP2B6 a CYP3A4 (nevirapin, ritonavir): současné podávání může snížit účinnost cyklofosfamidu
 - prasugrel
 - sulfonamidy, např. sulfadiazin, sulfamethoxazol a sulfapyridin;
 - thiotepa: silná inhibice bioaktivace cyklofosfamidu v případě chemoterapie včetně vysokých dávek thiotepy, když byla thiotepa podána 1 hodinu před cyklofosfamidem;
 - ondansetron: byly hlášeny farmakokinetické interakce mezi ondansetronem a vysokými dávkami cyklofosfamidu vedoucí ke snížení AUC cyklofosfamidu;
 - grapefruit (ovoce nebo šťáva), rifampicin, třezalka tečkovaná: současné podávání s inhibitory nebo induktory CYP3A4 může snížit účinnost nebo zvýšit toxicitu cyklofosfamidu.
- Ke zvýšení koncentrace cytotoxických metabolitů může dojít působením:
 - alopurinolu: bylo hlášeno zvýšení suprese kostní dřeně;

- azathioprinu: zvýšené riziko hepatotoxicity (jaterní nekróza);
- chloralhydrátu;
- cimetidinu;
- disulfiramu;
- glycerinaldehydu;
- induktorů humánních hepatálních a extrahepatálních mikrozomálních enzymů (např. enzymů cytochromu P450): v případě předchozí nebo plánované souběžné léčby přípravky, o nichž je známo, že indukují aktivitu jaterních a extrahepatálních mikrozomálních enzymů, jako je rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, třezalka tečkovaná, benzodiazepiny a kortikosteroidy, je třeba vzít v úvahu potenciál možné zvýšené aktivity;
- inhibitorů proteázy: současné užívání inhibitorů proteázy může zvýšit koncentraci cytotoxických metabolitů. Bylo zjištěno, že použití léčebných režimů zahrnujících inhibitory proteázy je spojeno s vyšším výskytem infekcí a neutropenie u pacientů užívajících cyklofosfamid, doxorubicin a etoposid (CDE) než použití léčebného režimu zahrnujícího NNRTI. Při kombinované léčbě cyklofosfamidem (CDE) a sachinavirem je hlášen zvýšený výskyt mukozitidy;
- dabrafenibu.

Farmakodynamické interakce a interakce neznámého mechanismu, které ovlivňují použití cyklofosfamidu

Kombinované nebo sekvenční použití cyklofosfamidu a dalších látek s podobou toxicitou může vést ke kombinovaným (zvýšeným) toxickým účinkům.

- Ke zvýšení hematotoxicity a/nebo imunosuprese může dojít v důsledku kombinovaného účinku cyklofosfamidu a např.:
 - ACE inhibitorů: ACE inhibitory mohou vyvolat leukopenii;
 - natalizumabu;
 - paklitaxelu: byla hlášena zvýšená hematotoxicita po podání cyklofosfamidu po infuzi paklitaxelu;
 - thiazidových diuretik (např. hydrochlorthiazid): bylo hlášeno zvýšení suprese kostní dřeně;
 - zidovudinu;
 - klozapinu.
- Ke zvýšení kardiotoxicity může dojít v důsledku kombinovaného účinku cyklofosfamidu a např.:
 - antracyklinů;
 - mitomycinu;
 - cytarabinu;
 - pentostatínu;
 - radioterapie srdeční oblasti nebo celotělové ozáření v kombinaci s vysokými dávkami cyklofosfamidu;
 - trastuzumabu.
- Ke zvýšení plicní toxicity může dojít v důsledku kombinovaného účinku cyklofosfamidu a např.:
 - amiodaronu;
 - G-CSF, GM-CSF (faktor stimulujiící kolonie granulocytů, faktor stimulujiící kolonie granulocytů a makrofágů): Hlášení naznačují zvýšené riziko plicní toxicity u pacientů léčených cytotoxickou chemoterapií včetně cyklofosfamidu a G-CSF nebo GMCSF.
- Ke zvýšení nefrotoxicity může dojít v důsledku kombinovaného účinku cyklofosfamidu a např.:
 - amfotericinu B
 - indometacinu: při souběžném použití indometacinu byla hlášena akutní intoxikace vodou.

Další interakce

- Alkohol

U zvířat s nádorem bylo pozorováno snížení protinádorové aktivity při konzumaci ethanolu (alkoholu) současně s perorálními nízkými dávkami cyklofosfamidu. U některých pacientů může alkohol zhoršit zvracení a nauzeu vyvolanou cyklofosfamidem.
- Etanercept

U pacientů s Wegenerovou granulomatózou bylo přidání etanerceptu ke standardní léčbě zahrnující cyklofosfamid spojeno s vyšším výskytem mimokožních solidních malignit.

- **Metronidazol**
U pacientů léčených cyklofosfamidem a metronidazolem byla hlášena akutní encefalopatie. Příčinná souvislost není jasná.
Ve studii na zvířatech byla kombinace cyklofosfamidu s metronidazolem spojena se zvýšením toxicity cyklofosfamidu.
- **Tamoxifen**
Souběžné použití tamoxifenu a chemoterapie může zvýšit riziko tromboembolických komplikací.

Interakce ovlivňující farmakokinetiku a/nebo účinek jiných přípravků

- **Bupropion**
Metabolismus cyklofosfamidu prostřednictvím CYP2B6 může inhibovat metabolismus bupropionu.
- **Kumariny**
U pacientů léčených warfarinem a cyklofosfamidem bylo zaznamenáno zvýšení i snížení účinku warfarinu.
- **Cyklosporin**
U pacientů léčených kombinací cyklofosfamidu a cyklosporinu byly pozorovány nižší sérové koncentrace cyklosporinu v porovnání s pacienty, kteří užívali pouze cyklosporin. Tato interakce může vést ke zvýšenému výskytu reakce štěpu proti hostiteli (GVHD).
- **Depolarizační myorelaxancia**
Léčba cyklofosfamidem způsobuje výraznou a trvalou inhibici aktivity cholinesterázy. Prodloužená apnoe se může objevit při souběžných depolarizujících myorelaxanciích (např. sukcinylcholin, suxamethonium) jako důsledek snížené hladiny pseudocholinesterázy. Pokud byl pacient léčen cyklofosfamidem během 10 dnů před celkovou anestezií, je třeba upozornit anesteziologa.
- **Digoxin, β-acetyldigoxin**
Bylo zjištěno, že cytotoxická léčba narušuje střevní absorpci tablet digoxinu a acetyldigoxinu beta.
- **Vakcíny**
Protože cyklofosfamid má imunosupresivní aktivitu, lze očekávat sníženou odpověď na vakcíny; infekce vyvolaná vakcínou je možná, když jsou podávány živé virové vakcíny.
- **Verapamil**
Bylo hlášeno, že cytotoxická léčba narušuje střevní absorpci perorálně podávaného verapamilu.
- **Deriváty sulfonfylmočoviny**
- **Hladina krevního cukru může klesnout, pokud se současně užívají cyklofosfamid a deriváty sulfonfylmočoviny.**

Pomocné látky:

Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat závažné nežádoucí účinky u novorozenců.

Současné podávání s léky obsahujícími např. propylenglykol nebo ethanol může vést k akumulaci ethanolu a vyvolat nežádoucí účinky, zejména u malých dětí s nízkou nebo nevyvinutou metabolickou kapacitou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

U dívek léčených cyklofosfamidem během prepuberty se obvykle normálně vyvíjejí sekundární sexuální charakteristiky a mají pravidelnou menstruaci.

Dívky léčené cyklofosfamidem během prepuberty následně otěhotněly.

Dívky léčené cyklofosfamidem, které si po ukončení léčby zachovaly funkci vaječnicků, jsou vystaveny zvýšenému riziku rozvoje předčasné menopauzy (ukončení menstruace před dosažením 40 let).

Antikoncepce u mužů a žen

Ženy nemají otěhotnět během léčby a po dobu 12 měsíců po jejím ukončení.

Muži nemají během léčby a po dobu 6 měsíců po jejím ukončení počít dítě.

Sexuálně aktivní ženy a muži musí během těchto období používat účinné metody antikoncepce.

Těhotenství

Údaje o použití cyklofosfamidu u těhotných žen jsou velmi omezené. Existují zprávy o závažných mnohočetných vrozených aberacích po použití během prvního trimestru.

Studie na zvířatech prokázaly teratogenitu a další reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Vzhledem k údajům z kazuistik u člověka, studií na zvířatech a mechanismu účinku cyklofosfamidu se jeho použití během těhotenství, zejména během prvního trimestru, nedoporučuje.

V každém jednotlivém případě musí být zvážen potenciální přínos léčby oproti potenciálnímu riziku pro plod.

Kojení

Cyklofosfamid se vylučuje do mateřského mléka. U dětí, jejichž matky byly léčeny cyklofosfamidem a pokračovaly v kojení, byly pozorovány neutropenie, trombocytopenie, nízká hladina hemoglobinu a průjem. Během léčby cyklofosfamidem není kojení povoleno (viz bod 4.3).

Fertilita

Cyklofosfamid interferuje s oogenezí a spermatogenezí. Může způsobit u obou pohlaví sterilitu. U žen může cyklofosfamid způsobit přechodnou nebo trvalou amenoreu a u chlapců léčených cyklofosfamidem během prepuberty, oligospermie nebo azospermie. U mužů léčených cyklofosfamidem se může vyvinout oligospermie nebo azospermie. Před léčbou cyklofosfamidem mají být muži informováni o možnosti uchovávání a udržování životaschopných spermií odebraných před léčbou.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U pacientů se mohou během léčby cyklofosfamidem objevit nežádoucí účinky (včetně nauzey, zvracení, závratí, rozmazaného vidění, poruchy zraku), které mohou ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Rozhodnutí, zda pacient smí řídit nebo obsluhovat stroje, má učinit lékař individuálně.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence nežádoucích účinků hlášených níže je odvozena z klinických studií a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh.

Četnost nežádoucích účinků byla definována na základě následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Infekce a infestace

Časté: Infekce¹

Méně časté: Pneumonie², sepse¹

Novotvary benigní a maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Vzácné: Akutní leukemie³, myelodysplastický syndrom, sekundární malignity, karcinom močového měchýře, karcinom ureteru

Velmi vzácné: Syndrom nádorového rozpadu

Není známo: Non-Hodgkinův lymfom, sarkom, renální karcinom, karcinom ledvinové pánvičky, karcinom štítné žlázy

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: Myelosuprese⁴, leukopenie, neutropenie

Časté: Febrilní neutropenie

Méně časté: Trombocytopenie, anémie

Velmi vzácné: Diseminovaná intravaskulární koagulace, hemolyticko-uremický syndrom

Není známo: Agranulocytóza, lymfopenie, snížení hemoglobinu

Poruchy imunitního systému

Velmi časté: Imunosuprese

Méně časté: Anafylaktická/anafylaktoidní reakce, hypersenzitivní reakce

Velmi vzácné: Anafylaktický šok

Endokrinní poruchy

Vzácné: SIADH (syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu)

Není známo: Akutní intoxikace vodou

Poruchy metabolismu a výživy

Méně časté: Anorexie

Vzácné: Dehydratace

Velmi vzácné: Hyponatremie

Není známo: Zvýšení glykemie, snížení glykemie

Psychiatrické poruchy

Velmi vzácné: Zmatenost

Poruchy nervového systému

Méně časté: Periferní neuropatie, polyneuropatie, neuralgie

Vzácné: Konvulze, závratě

Velmi vzácné: Dysgeuzie, hypogeuzie, parestezie

Není známo: Neurotoxická⁵, syndrom reverzibilní okcipitální leukoencefalopatie, encefalopatie

Poruchy oka

Vzácné: Rozmazané vidění

Velmi vzácné: Zraková porucha, konjunktivitida, edém očí⁷

Není známo: Zvýšené slzení

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: Hluchota

Není známo: Tinitus

Srdeční poruchy

Méně časté: Srdeční selhání⁸, kardiomyopatie, myokarditida, tachykardie

Vzácné: Ventrikulární arytmie, supraventrikulární arytmie

Velmi vzácné: Ventrikulární fibrilace, angina pectoris, infarkt myokardu, perikarditida, atriální fibrilace, srdeční zástava

Není známo: Ventrikulární tachykardie, kardiogenní šok, perikardiální výpotek, levostranné ventrikulární selhání, difuzní intramyokardiální krvácení, palpitace, bradykardie, prodloužení intervalu QT na EKG

Cévní poruchy

Méně časté: Návaly horka

Vzácné: Krvácení

Velmi vzácné: Tromboembolie, hypertenze, hypotenze

Není známo: Plicní embolie, žilní trombóza, vaskulitida, periferní ischemie

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy^{8,9}

Velmi vzácné: Syndrom akutní respirační tísně (ARDS), chronická intersticiální plicní fibróza, plicní edém, bronchospasmus, dyspnoe, hypoxie, kašel

Není známo: Plicní venookluzivní onemocnění, alergická alveolitida, pneumonitida, nazální kongesce, orofaryngeální bolest, rinorea, kýčání, obliterující bronchiolitida, pleurální výpotek

Gastrointestinální poruchy

Časté: Zánět sliznice

Velmi vzácné: Hemoragická enterokolitida, akutní pankreatitida, ascites, stomatitida, průjem, zvracení, zácpa, nauzea

Není známo: Gastrointestinální krvácení, cecitida, kolitida, enteritida, bolest břicha, zánět průdušných slinných žláz

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: Abnormální funkce jater

Vzácné: Hepatitida

Velmi vzácné: Venookluzivní onemocnění jater, hepatomegalie, žloutenka, aktivace viru hepatitidy

Není známo: Cholestatická hepatitida, hepatotoxicita¹⁰, cytolytická hepatitida

Poruchy kůže a podkoží

Velmi časté: Alopecie¹¹

Vzácné: Vyrážka, dermatitida, změna barvy nehtů, změna barvy kůže¹²

Velmi vzácné: Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, radiační dermatitida, pruritus (včetně zánětlivého svědění), toxická dermatitida

Není známo: Erythema multiforme, syndrom palmoplantární erytrodysestezie (syndrom ruka-noha), kopřivka, erytém, otok obličeje, hyperhidróza

Poruchy pohybového aparátu a pojivové tkáně

Velmi vzácné: Rabdomyolýza, křeče

Není známo: Sklerodermie, svalové křeče, myalgie, artralgie

Poruchy ledvin a močových cest

Velmi časté: Cystitida, mikrohematurie

Časté: Hemoragická cystitida, makrohematurie

Velmi vzácné: Suburetrální krvácení, edém stěny močového měchýře, fibróza a skleróza močového měchýře, porucha funkce ledvin, zvýšení sérového kreatininu, renální tubulární nekróza, ulcerózní cystitida

Není známo: Renální tubulární onemocnění, toxická nefropatie, hemoragická uretritida, kontraktura močového měchýře, nefrogenní diabetes insipidus, atypické epiteliální buňky močového měchýře, zvýšení dusíku močoviny v krvi

Stavy spojené s těhotenstvím, perinatálním obdobím a šestinedělím

Není známo: Předčasný porod

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: Porucha spermatogeneze

Méně časté: Porucha ovulace (zřídka ireverzibilní)

Vzácné: Amenorea¹³, azoospermie/aspermie¹³, oligospermie¹³

Není známo: Infertilita, ovariální selhání, oligomenorea, atrofie varlat

Vrozené, familiární a genetické poruchy

Není známo: Intrauterinní úmrtí plodu, fetální malformace, fetální růstová retardace, fetální toxicita, kancerogenní účinek na potomky

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Horečka

Časté: Zimnice, astenie, malátnost

Vzácné: Bolest na hrudi

Velmi vzácné: Bolest hlavy, bolest, multiorgánové selhání, reakce v místě injekce/infuze (trombóza, nekróza, flebitida, zánět, bolest, otok, erytém)

Není známo: Edém, onemocnění podobné chřipce

Vyšetření

Méně časté: Zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšení C-reaktivního proteinu, změny na EKG, snížená ejekční frakce levé komory (LVEF), nižší hladiny ženských pohlavních hormonů

Velmi vzácné: Zvýšení tělesné hmotnosti

Není známo: Snížení hladiny estrogeneru v krvi, zvýšení hladiny gonadotropinu v krvi

¹ Zvýšené riziko vzniku pneumonií i závažných forem (včetně fatálních případů), jiných bakteriálních, mykotických, virových, protozoálních, parazitárních infekcí; reaktivace latentních infekcí, včetně virové hepatitidy, tuberkulózy, JV viru s progresivní multifokální leukoencefalopatií (včetně fatálních případů), *Pneumocystis jiroveci*, *Herpes zoster*, *Strongyloides*, sepsa a septického šoku (včetně fatálních případů).

² včetně fatálních případů

³ včetně akutní myeloidní leukemie, akutní promyelocytární leukemie

⁴ projevuje se jako selhání kostní dřeně, pancytopenie, neutropenie, agranulocytóza, granulocytopenie, trombocytopenie (komplikovaná krvácením), leukopenie, anémie

⁵ projevuje se jako myelopatie, periferní neuropatie, polyneuropatie, neuralgie, dysestezie, hypestezie, parestezie, třes, dysgeuzie, hypogeuzie, parosmie.

⁶ projevuje se jako bolest hlavy, změněné duševní funkce, epileptické záchvaty a abnormální vidění od rozmazaného vidění až po ztrátu zraku

⁷ Pozorováno v souvislosti s alergickou reakcí

⁸ Včetně fatálních případů

⁹ Zatímco výskyt plicní toxicity související s cyklofosfamidem je nízký, prognóza pro postižené pacienty je špatná.

¹⁰ Selhání jater, jaterní encefalopatie, ascites, hepatomegalie, žloutenka, zvýšený bilirubin v krvi, zvýšené jaterní enzymy (AST, ALT, ALP, glutamyltransferáza)

¹¹ Může vést k plešatosti

¹² Dlaní a pat

¹³ Perzistující

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil cyklofosfamidu u pediatrických pacientů je podobný jako u dospělé populace.

Poznámka:

Některé komplikace, jako je tromboembolie, diseminovaná intravaskulární koagulace a hemolyticko-uremický syndrom, se mohou vyskytnout v důsledku základních poruch, ale frekvence těchto komplikací se může zvýšit v důsledku chemoterapie přípravkem Cyclophosphamide Accord.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

4.9 Předávkování

- Mezi závažné důsledky předávkování patří projevy toxicity závislé na dávce, např. myelosuprese, urotoxicita, kardiotoxicita (včetně srdečního selhání), venookluzivní jaterní onemocnění a stomatitida. Viz bod 4.4.
- Pacienti, u nichž došlo k předávkování, mají být pečlivě sledováni z hlediska rozvoje toxicit, zejména hematotoxicity.
- Specifické antidotum při předávkování cyklofosfamidem není známo.
- Cyklofosfamid a jeho metabolity jsou dialyzovatelné. Proto je při léčbě suicidálního nebo náhodného předávkování či intoxikace indikovaná rychlá hemodialýza.
- Předávkování má být řešeno podpůrnými opatřeními včetně adekvátní, nejmodernější léčby jakýchkoli souběžných infekcí, myelosuprese či jiné toxicity, pokud se vyskytne.
- K profylaxi cystitidy je vhodné podávání mesny, aby se zabránilo urotoxickým účinkům při předávkování cyklofosfamidem, nebo aby se tyto účinky omezily.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika a imunomodulační léčiva, cytostatika, alkylační látky, analoga dusíkatého yperitu.

ATC kód: L01AA01

Cyklofosfamid prokázal cytostatický účinek u mnoha druhů nádorů.

Cyklofosfamid se pravděpodobně zapojuje do S- nebo G2-fáze buněčného cyklu.

Zbývá ukázat, zda je cytostatický účinek zcela závislý na alkylaci DNA nebo hrají roli jiné mechanismy, jako je inhibice procesů transformace chromatinu nebo inhibice DNA polymeráz. Metabolit akrolein nemá cytostatickou aktivitu, ale je zodpovědný za nežádoucí urotoxický účinek.

Imunosupresivní účinek cyklofosfamidu je založen na skutečnosti, že cyklofosfamid má inhibiční účinek na B-buňky, CD4+ T-buňky a v menší míře na CD8+-T-buňky. Kromě toho se předpokládá, že cyklofosfamid má inhibiční účinek na supresor, který reguluje třídu protilátek IgG2. Nelze vyloučit zkříženou rezistenci, zejména se strukturálně příbuznými cytotoxickými látkami, např. ifosfamidem, stejně jako s jinými alkylačními látkami.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Cyklofosfamid se podává jako neaktivní proléčivo (prodrug), které se aktivuje v játrech.

Aborpce

Cyklofosfamid je rychle a téměř úplně absorbován z parenterálních míst.

Distribuce

Méně než 20 % cyklofosfamidu se váže na plazmatické proteiny. Vazba metabolitů cyklofosfamidu na proteiny je vyšší, ale méně než 70 %. Není známo, do jaké míry jsou aktivní metabolity vázány na proteiny.

Cyklofosfamid přechází do mozkomíšního moku a mateřského mléka. Cyklofosfamid a jeho metabolity mohou procházet placentou.

Metabolismus

Cyklofosfamid je aktivován v játrech na aktivní metabolity 4-hydroxycyklofosfamid a aldofosfamid (tautomerní forma 4-hydroxycyklofosfamid) prostřednictvím metabolismu fáze I enzymů cytochromu P450 (CYP). Různé izoenzymy CYP přispívají k biologické aktivaci cyklofosfamid, včetně CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 a 3A4, 2B6, ve kterých vykazuje nejvyšší aktivitu 4-hydroxyláza. Detoxikace se provádí především prostřednictvím glutathion-S-transferáz (GSTA1, GSTP1) a alkoholdehydrogenázy (ALDH1, ALDH3). Dvě až čtyři hodiny po podání cyklofosfamid jsou plazmatické koncentrace aktivních metabolitů maximální, poté dochází k rychlému poklesu plazmatických koncentrací.

Eliminace

Plazmatický poločas cyklofosfamid je u dospělých a dětí asi 4 až 8 hodin. Plazmatické poločasy aktivních metabolitů nejsou známy.

Po intravenózním podání vysokých dávek v rámci alogenní transplantace kostní dřeně sleduje plazmatická koncentrace čistého cyklofosfamid lineární kinetiku prvního řádu. Ve srovnání s konvenční terapií cyklofosfamidem dochází ke zvýšení inaktivních metabolitů, což ukazuje na saturaci aktivních enzymatických systémů, nikoli však fázi metabolismu vedoucích k neaktivním metabolitům. V průběhu několikadenní terapie vysokými dávkami cyklofosfamid dochází ke snížení ploch pod křivkou závislosti plazmatické koncentrace na čase mateřské látky, pravděpodobně v důsledku autoindukce aktivity mikrosomálního metabolismu.

Cyklofosfamid a jeho metabolity jsou primárně vylučovány ledvinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Akutní toxicita cyklofosfamid je relativně nízká. To bylo prokázáno ve studiích na myších, morčatech, králících a psech.

Chronická toxicita

Chronické podávání toxických dávek vedlo k jaterním lézím projevujícím se tukovou degenerací následovanou nekrózou. Střevní sliznice nebyla ovlivněna. Práh pro hepatotoxické účinky byl 100 mg/kg u králíka a 10 mg/kg u psa.

Mutagenita a kancerogenita

Mutagenní účinky cyklofosfamid byly prokázány v různých testech *in vitro* a *in vivo*. U člověka byly také po podání cyklofosfamid pozorovány chromozomální aberace. Kancerogenní účinky cyklofosfamid byly prokázány ve studiích na potkanech a myších.

Teratogenita

Teratogenní účinky cyklofosfamid byly prokázány u různých zvířat (myši, potkani, králíci, makak rhesus a psi). Cyklofosfamid může způsobit kosterní, tkáňové a další malformace.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Propylenglykol (E 1520)

Makrogol

Thioglycerol

Bezvodý ethanol

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička:

18 měsíců.

Po otevření:

Po prvním použití uchovávejte částečně použitou vícedávkovou injekční lahvičku v původní krabici při teplotě 2 °C - 8 °C po dobu až 28 dnů. Nepoužitou část po 28 dnech zlikvidujte.

Po naředění:

Chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku byla prokázána na dobu 7 dnů při 2 °C - 8 °C (chráněno před světlem) a 24 hodin při 20 °C - 25 °C (normální pokojové světlo) za použití roztoků k ředění uvedených v bodě 4.2.

Z mikrobiologického hlediska má být naředěný léčivý přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při 2 °C - 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po prvním otevření nebo naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2ml injekční lahvička z čirého tubulárního bezbarvého skla třídy I s chlorbutylovou pryžovou zátkou a hladkým modrým odtrhovacím víčkem obsahující 1 ml koncentrátu.

5ml injekční lahvička z čirého tubulárního bezbarvého skla třídy I s chlorbutylovou pryžovou zátkou a hladkým žlutým odtrhovacím víčkem uzávěrem obsahující 2,5 ml koncentrátu.

5ml injekční lahvička z čirého tubulárního bezbarvého skla třídy I s chlorbutylovou pryžovou zátkou a hladkým modrým odtrhovacím víčkem obsahující 5 ml koncentrátu.

10ml injekční lahvička z čirého tubulárního bezbarvého skla třídy I s chlorbutylovou pryžovou zátkou a hladkým modrým odtrhovacím víčkem obsahující 10 ml koncentrátu.

Velikosti balení

1 injekční lahvička

5 injekčních lahviček

6 injekčních lahviček

10 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Zacházení

Cyklofosfamid je cytostatická látka. Proto příprava a manipulace s přípravkem Cyclophosphamide Accord musí být vždy v souladu s bezpečnostními opatřeními pro zacházení s cytotoxickými látkami. S léčivým přípravkem nesmí manipulovat ženy, které jsou těhotné nebo kojí.

Cyclophosphamide Accord je sterilní čirý bezbarvý roztok připravený k naředění o koncentraci 200

mg/ml cyklofosfamidu.

Injekce cyklofosfamidu

Síla	Injekční lahvička
200 mg/1ml	2ml injekční lahvička
500 mg/2,5ml	5ml injekční lahvička
1000 mg/5ml	5ml injekční lahvička
2000 mg/10ml	10ml injekční lahvička

Návod na ředění

1. Při ředění přípravku Cyclophosphamide Accord pro intravenózní podání použijte aseptickou techniku.
2. Příslušný objem roztoku přípravku Cyclophosphamide Accord musí být naředěn na minimální koncentraci 2 mg/ ml (v případě intravenózní infuze) nebo 20 mg/ ml (v případě přímé intravenózní injekce) pomocí ředidel uvedených v bodě 4.2.
3. U parenterálních přípravků musí být před podáním vizuálně zkontrolována přítomnost pevných částic a změna barvy. Pokud zpozorujete částice, nepodávejte.
4. Prázdné injekční lahvičky nebo materiály (injekční stříkačky, jehly atd.), které byly použity k ředění a podávání, musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Taśmowa 7
02-677 Varšava
Polsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/015/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE /PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 5. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 5. 2024