

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cyclophosphamide Sandoz, 100 mg/mL, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy mililitr zawiera cyklofosfamid jednowodny w ilości odpowiadającej 100 mg cyklofosfamidu.

Każda fiolka zawierająca 5 mL koncentratu zawiera cyklofosfamid jednowodny w ilości odpowiadającej 500 mg cyklofosfamidu.

Każda fiolka zawierająca 10 mL koncentratu zawiera cyklofosfamid jednowodny w ilości odpowiadającej 1000 mg cyklofosfamidu.

Każda fiolka zawierająca 20 mL koncentratu zawiera cyklofosfamid jednowodny w ilości odpowiadającej 2000 mg cyklofosfamidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każdy mililitr produktu leczniczego Cyclophosphamide Sandoz zawiera 585 mg etanolu (alkoholu) i 192 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.

Klarowny roztwór w kolorze od bezbarwnego do bladożółtego, praktycznie bez widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zależnie od wskazania cyklofosfamid może być stosowany w monoterapii lub razem z innymi chemioterapeutykami. Produkt leczniczy Cyclophosphamide Sandoz jest wskazany do stosowania u osób dorosłych oraz dzieci w wieku powyżej 5 lat w leczeniu:

- przewlekłej białaczki limfocytowej (ang. *Chronic Lymphocytic Leukemia*, CLL)
- ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. *Acute Lymphocytic Leukemia*, ALL)
- kondycjonującym, poprzedzającym przeszczepienie szpiku kostnego w leczeniu ostrej białaczki limfoblastycznej, przewlekłej białaczki szpikowej i ostrej białaczki szpikowej w połączeniu z napromienianiem całego ciała lub z busulfanem
- chłoniaka Hodgkina, chłoniaka nieziarnicznego i szpiczaka mnogiego
- raka jajnika z przerzutami i raka piersi
- uzupełniającym raka piersi
- mięsaka Ewinga
- drobnokomórkowego raka płuca
- zaawansowanego lub tworzącego przerzuty nerwiaka zarodkowego (neuroblastoma)
- zagrażających życiu chorób autoimmunologicznych: postępujących postaci toczniowego zapalenia nerek i ziarniniakowatości Wegenera.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Cyklofosfamid powinien być podawany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej. Cyklofosfamid należy podawać wyłącznie w miejscach, gdzie dostępne są urządzenia umożliwiające regularne monitorowanie wskaźników klinicznych, biochemicznych i hematologicznych zarówno przed, jak i w trakcie oraz po podaniu, pod nadzorem specjalisty onkologa.

Dawkowanie

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

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

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

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

Decyzja o zastosowaniu cyklofosfamidu zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi schematów leczenia należy do lekarza.

Niżej podane dawki można traktować jako ogólne wytyczne:

Nowotwory hematologiczne i guzy lite

- a) leczenie ciągłe (codzienne):
3-6 mg/kg masy ciała (=120-240 mg/m² powierzchni ciała) we wstrzyknięciu dożylnym
- b) leczenie przerywane:
10-15 mg/kg masy ciała (=400-600 mg/m² powierzchni ciała) we wstrzyknięciu dożylnym, w odstępach od 2 do 5 dni
- c) leczenie przerywane z zastosowaniem dużej dawki:
20-40 mg/kg masy ciała (=800-1600 mg/m² powierzchni ciała) we wstrzyknięciu dożylnym, w odstępach 21 do 28 dni

Przygotowanie do przeszczepienia szpiku

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

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

Choroby autoimmunologiczne

500-1000 mg/m² powierzchni ciała na miesiąc.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby mogą wiązać się ze zmniejszoną aktywnością cyklofosfamidu. To z kolei może zmienić skuteczność leczenia cyklofosfamidem, i powinno być brane pod uwagę podczas ustalania dawki i interpretacji odpowiedzi pacjenta na wybraną dawkę (patrz punkt 4.4).

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

To w konsekwencji może spowodować zwiększenie jego toksyczności i powinno być brane pod uwagę podczas ustalania dawkowania u tych pacjentów (patrz punkt 4.4). Jeśli przesączanie kłębuszkowe wynosi mniej niż 10 mL/minutę, zaleca się zmniejszenie dawki o 50%.

Cyklofosfamid i jego metabolity można usunąć metodą dializy, chociaż mogą występować różnice w oczyszczaniu zależnie od użytego systemu do dializy. U pacjentów wymagających dializy należy rozważyć utrzymanie stałych odstępów pomiędzy podaniem cyklofosfamidu a dializą. Patrz punkt 4.4.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Cyclophosphamide Sandoz jest przeciwwskazany u dzieci w wieku poniżej 5 lat ze względu na obawy dotyczące bezpieczeństwa substancji pomocniczych. (Patrz punkt 4.3 Przeciwwskazania i punkt 4.4: „Produkt leczniczy Cyclophosphamide Sandoz zawiera glikol propylenowy” i „Produkt leczniczy Cyclophosphamide Sandoz zawiera etanol (alkohol)”).

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

Modyfikacja dawki ze względu na mielosupresję

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

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

W leczeniu skojarzonym może być konieczne dalsze zmniejszenie dawki.

Sposób podawania

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

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego

Osoby przygotowujące produkt leczniczy powinny nosić rękawiczki ochronne. Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia kontaktu produktu leczniczego z oczami. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią nie powinny mieć bezpośredniego kontaktu z tym produktem leczniczym.

Objętość rozpuszczalnika wymagana do rozcieńczenia produktu leczniczego Cyclophosphamide Sandoz, zawierającego cyklofosfamid, zależy od drogi podania.

Infuzja

Jeśli produkt leczniczy Cyclophosphamide Sandoz (zawierający cyklofosfamid) będzie stosowany w infuzji dożylniej, koncentrat o stężeniu 100 mg/mL należy rozcieńczyć odpowiednią objętością jednego z następujących rozcieńczalników:

- roztwór chlorku sodu o stężeniu 0,9%
- roztwór chlorku sodu o stężeniu 0,45%
- roztwór dekstrozy o stężeniu 5%
- roztwór zawierający dekstrozę w stężeniu 5% i chlorek sodu w stężeniu 0,9%

Bezpośrednie wstrzyknięcie

Jeśli produkt leczniczy Cyclophosphamide Sandoz (zawierający cyklofosfamid) będzie stosowany w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym, koncentrat o stężeniu 100 mg/mL należy rozcieńczyć do stężenia 20 mg/mL odpowiednią objętością jednego z następujących rozcieńczalników:

- roztwór chlorku sodu o stężeniu 0,9%
- roztwór chlorku sodu o stężeniu 0,45%
- roztwór dekstrozy o stężeniu 5%
- roztwór zawierający dekstrozę w stężeniu 5% i chlorek sodu w stężeniu 0,9%

Produkt leczniczy Cyclophosphamide Sandoz (zawierający cyklofosfamid) odtworzony w wodzie jest hipotoniczny i nie powinien być podawany w bezpośrednim wstrzyknięciu.

Dodatkowe instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Podanie dożylne

Preferowanym sposobem podania dożylnego jest infuzja.

Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, które wydają się być zależne od szybkości podawania (np. obrzęk twarzy, ból głowy, przekrwienie błony śluzowej nosa, odczucie pieczenia skóry głowy), cyklofosfamid należy podawać w powolnym wstrzyknięciu lub powolnej infuzji. Czas trwania infuzji (od 30 minut do 2 godzin) należy dostosować do objętości i rodzaju płynu użytego jako nośnik.

Produkty lecznicze do podawania dożylnego trzeba przed podaniem obejrzyć w kierunku obecności cząstek stałych i zmian zabarwienia, jeśli tylko pozwalają na to rodzaj roztworu i pojemnik.

Dalsze instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Cyclophosphamide Sandoz jest przeciwwskazany u pacjentów w wieku poniżej 5 lat, ze względu na zawartość substancji pomocniczych: etanolu i glikolu propylenowego, które są toksyczne ze względu na ograniczone możliwości metaboliczne w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Cyclophosphamide Sandoz jest również przeciwwskazany u osób:

- z nadwrażliwością na cyklofosfamid, którykolwiek z jego metabolitów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- z ostrym zakażeniem;
- z aplazją szpiku lub zahamowaniem czynności szpiku przed rozpoczęciem leczenia;
- z zakażeniem dróg moczowych;
- ostrymi zmianami w obrębie urotelium w wyniku chemioterapii cytotoksycznej lub radioterapii;
- z utrudnieniem odpływu moczu;
- karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość krzyżowa na inne leki alkilujące

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

Mielosupresja, zahamowanie czynności układu immunologicznego, zakażenia

Leczenie cyklofosfamidem może być przyczyną zahamowania czynności szpiku kostnego (niedokrwistości, leukopenii, neutropenii i małopłytkowości) i znaczącego zahamowania odpowiedzi immunologicznej, co może prowadzić do ciężkich, niekiedy śmiertelnych zakażeń, sepsy i wstrząsu septycznego. Zakażenia zgłaszane podczas stosowania cyklofosfamidu obejmują zapalenie płuc, a także inne zakażenia wywołane przez bakterie, grzyby, wirusy, pierwotniaki i pasożyty.

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

Zakażenia występujące podczas leczenia cyklofosfamidem, w tym gorączka neutropeniczna, muszą być odpowiednio leczone. W pewnych przypadkach neutropenii wskazane może być zapobieganie zakażeniom (według oceny lekarza prowadzącego). W razie gorączki neutropenicznej konieczne jest podawanie antybiotyków i (lub) leków przeciwgrzybiczych. Cyklofosfamid należy podawać z zachowaniem należytej ostrożności (lub nie należy go podawać wcale) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności szpiku kostnego i u pacjentów z ciężką immunosupresją.

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

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

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

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

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

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

Toksyczne działanie na drogi moczowe i nerki

Podczas leczenia cyklofosfamidem opisywano krwotoczne zapalenie pęcherza, zapalenie miedniczek nerkowych, zapalenie moczowodów i hematurię. Może również rozwinąć się owrzodzenie i (lub) martwica pęcherza, zwłóknienie i zwężenie pęcherza oraz wtórny nowotwór. Działanie toksyczne na układ moczowy może wymagać przerwania leczenia. Opisywano przypadki toksycznego działania na układ moczowy zakończone zgonem.

Działanie toksyczne na drogi moczowe może wystąpić podczas krótkotrwałego i długotrwałego stosowania cyklofosfamidu. Opisywano przypadki krwotocznego zapalenia pęcherza po podaniu

pojedynczych dawek cyklofosfamidu. W razie zwłóknienia, krwawienia lub rozwoju wtórnej zmiany nowotworowej konieczna może być cystektomia. Wcześniejsza lub jednoczesna radioterapia albo leczenie busulfanem może zwiększyć ryzyko krwotocznego zapalenia pęcherza wywołanego przez cyklofosfamid. Zapalenie pęcherza ma początkowo zwykle podłoże niebakteryjne. Może wystąpić wtórne zakażenie bakteryjne.

Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest wykluczenie lub korekta wszelkich niedrożności dróg moczowych. Patrz punkt 4.3. Należy regularnie oceniać osad moczu pod kątem obecności krwinek czerwonych i innych oznak toksycznego działania na układ moczowy i (lub) nerki. Odpowiednie leczenie mesną i (lub) znaczne nawodnienie w celu wymuszenia diurezy może znacząco zmniejszyć częstość występowania i nasilenie toksycznego działania na pęcherz moczowy. Ważne jest, aby pacjenci opróżniali pęcherz w regularnych odstępach czasu. Hematuria ustępuje zwykle w ciągu kilku dni po zaprzestaniu stosowania cyklofosfamidu, ale może się utrzymywać dłużej. Ciężkie krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego wymaga zazwyczaj przerwania leczenia cyklofosfamidem.

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

W związku z podawaniem cyklofosfamidu zgłaszano występowanie hiponatremii powiązanej ze zwiększoną całkowitą objętością wody w organizmie, ostrego zatrucia wodnego oraz zespołu przypominającego SIADH (ang. *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego). Notowano również przypadki śmiertelne.

Kardiotoksyczność, stosowanie u pacjentów z chorobami serca

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

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

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

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

Działanie toksyczne na płuca

W trakcie i po leczeniu cyklofosfamidem opisywano występowanie stanów zapalnych płuc i zwłóknienia płuc. Zgłaszano także występowanie choroby zarostowej żył płucnych i inne postacie toksycznego działania na płuca. Notowano przypadki toksycznego działania na płuca prowadzące do niewydolności oddechowej. Chociaż częstość związanych ze stosowaniem cyklofosfamidu działań toksycznych na płuca jest niewielka, to rokowania dla pacjentów, u których one wystąpią, są złe. Opóźnione wystąpienie stanu zapalnego płuc (ponad 6 miesięcy od początku leczenia cyklofosfamidem) wydaje się być związane ze szczególnie dużą śmiertelnością. Stan zapalny płuc może rozwinąć się nawet po upływie lat po leczeniu cyklofosfamidem. Ostre działanie toksyczne na płuca opisano po podaniu pojedynczej dawki cyklofosfamidu.

Wtórne nowotwory

Tak jak w przypadku wszystkich terapii cytotoksycznych, leczenie cyklofosfamidem powoduje ryzyko

powstania wtórnych nowotworów i zmian je poprzedzających.

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

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

Choroba wenookluzyjna wątroby

Zgłaszano przypadki choroby wenookluzyjnej wątroby (ang. *Veno-occlusive liver disease*, VOLD) u pacjentów przyjmujących cyklofosfamid, głównie u pacjentów w schemacie leczenia cytoredukcyjnego w ramach przygotowań do przeszczepu szpiku kostnego w skojarzeniu z napromienianiem całego ciała, busulfanem lub innymi lekami (patrz punkt 4.5). Po terapii cytoredukcyjnej objawy kliniczne rozwijają się zazwyczaj od 1 do 2 tygodni po przeszczepieniu i charakteryzują się nagłym zwiększeniem masy ciała, bolesnym powiększeniem wątroby, wodobrzuszem oraz hiperbilirubinemią i (lub) żółtaczką. Istnieją też doniesienia, że VOLD może rozwijać się stopniowo u pacjentów otrzymujących przez długi czas małe, immunosupresyjne dawki cyklofosfamidu. Jako powikłanie VOLD może rozwinąć się zespół wątrobowo-nerkowy i niewydolność wielonarządowa. Zgłoszono przypadek śmiertelny w następstwie VOLD związanej z przyjmowaniem cyklofosfamidu. Do czynników ryzyka predysponujących pacjenta do rozwoju VOLD należą: istniejące zaburzenia czynności wątroby, wcześniejsza radioterapia brzucha i niski stopień sprawności pacjenta. Istnieją doniesienia o zmniejszeniu częstości VOLD, jeśli zachowany jest odstęp co najmniej 24 godzin między ostatnim podaniem busulfanu a pierwszym podaniem cyklofosfamidu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Genotoksyczność

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

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

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

Płodność

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

Zaburzenie procesu gojenia się ran

Cyklofosfamid może zaburzać prawidłowy proces gojenia się ran.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Cyclophosphamide Sandoz jest przeciwwskazany u pacjentów w wieku poniżej 5 lat (patrz punkt 4.3). Produkt leczniczy Cyclophosphamide Sandoz zawiera zarówno etanol, jak i glikol propylenowy, które powodują toksyczność u pacjentów w wieku poniżej 5 lat w wyniku kumulacji tych substancji pomocniczych, ze względu na ograniczoną zdolność metaboliczną w tej grupie wiekowej (obie substancje pomocnicze konkurują o enzym dehydrogenazę alkoholową (ang. *alcohol dehydrogenase enzyme*, ADH)).

Środki ostrożności

Łysienie

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

Nudności i wymioty

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

Spożywanie alkoholu może nasilić wymioty i nudności wywołane działaniem cyklofosfamidu (patrz punkt 4.8).

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

Podawanie cyklofosfamidu może powodować zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Należy uwzględnić aktualne wytyczne dotyczące stosowania środków zapobiegających i łagodzących zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (patrz punkt 4.8).

Podanie poza żyłę

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

W razie przypadkowego podania cyklofosfamidu poza żyłę należy natychmiast przerwać infuzję, odessać wynaczyniony roztwór cyklofosfamidu, stosując kaniulę umieszczoną w miejscu podania i zastosować inne właściwe środki zaradcze. Następnie obszar należy przepłukać roztworem soli fizjologicznej, i pozwolić ręce lub nodze odpocząć.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

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

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

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

Stosowanie u pacjentów po usunięciu nadnerczy

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

Stosowanie u pacjentów z cukrzycą

Zaleca się również ostrożność u pacjentów z cukrzycą, ponieważ cyklofosfamid może wchodzić w interakcje z insuliną i innymi lekami obniżającymi poziom cukru (patrz również punkt 4.5).

Stosowanie u pacjentów po niedawno przebytej operacji

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

Produkt leczniczy Cyclophosphamide Sandoz zawiera etanol (alkohol)

Ten produkt leczniczy zawiera 585 mg alkoholu (etanolu) w każdym mililitrze. Ilość alkoholu w 1 mL tego produktu leczniczego jest równoważna 15 mL piwa lub 6 mL wina.

Alkohol w tym produkcie leczniczym może mieć wpływ na dzieci. Objawami mogą być: uczucie senności i zmiany zachowania. Może również wpływać na ich zdolność koncentracji i aktywność fizyczną.

Dawka 60 mg/kg mc. na dobę tego produktu leczniczego podana dorosłemu o masie ciała 70 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 351 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (ang. *blood alcohol concentration*, BAC) o około 58 mg/ 100 mL.

Dawka 60 mg/kg mc. na dobę tego produktu leczniczego podana dziecku w wieku 5 lat i o masie ciała 18 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 351 mg/kg mc., co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (BAC) o około 58 mg/ 100 mL. Dlatego produkt leczniczy jest przeciwwskazany u dzieci w wieku poniżej 5 lat (patrz punkt 4.3).

Dla porównania, u osoby dorosłej, pijącej kieliszek wina lub 500 mL piwa, stężenie alkoholu we krwi wyniesie prawdopodobnie około 50 mg/ 100 mL.

Jednoczesne podawanie z produktami leczniczymi zawierającymi np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

Ten produkt leczniczy jest zwykle podawany powoli przez 30 minut do 2 godzin, dlatego działanie alkoholu może być zmniejszone.

Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.7).

Alkohol w tym produkcie leczniczym może zmieniać działanie innych leków (patrz punkt 4.5)

Należy zachować ostrożność w przypadku kobiet w ciąży, pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, padaczką lub uzależnieniem od alkoholu.

Produkt leczniczy Cyclophosphamide Sandoz zawiera glikol propylenowy

Ten produkt leczniczy zawiera 192 mg glikolu propylenowego w każdym 1 mL. Z tego powodu produktu leczniczego nie należy stosować u dzieci wieku poniżej 5 lat (patrz punkt 4.3)

Chociaż nie wykazano toksycznego wpływu glikolu propylenowego na rozród i rozwój potomstwa u ludzi lub zwierząt, może on przenikać do płodu i do mleka matki. Dlatego też podanie glikolu propylenowego pacjentce w ciąży należy rozważyć w każdym przypadku indywidualnie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby powinni pozostawać pod kontrolą lekarza z powodu różnych działań niepożądanych przypisywanych glikolowi propylenowemu, takich jak zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.8)

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

U pacjentów otrzymujących złożone leczenie należy ściśle kontrolować występowanie objawów działania toksycznego, aby umożliwić szybką interwencję. Pacjentów leczonych cyklofosfamidem

i lekami, które zmniejszają jego aktywność, należy kontrolować czy nie występują oznaki zmniejszenia skuteczności terapeutycznej i czy nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Interakcje wpływające niekorzystnie na farmakokinetykę cyklofosfamidu i jego metabolitów

- Zmniejszenie aktywności cyklofosfamidu może zmienić jego skuteczność. Do substancji, które opóźniają aktywność cyklofosfamidu należą:
 - aprepitant
 - bupropion
 - busulfan: u pacjentów otrzymujących duże dawki cyklofosfamidu przed upływem 24 godzin od podania dużych dawek busulfanu notowano zmniejszoną eliminację cyklofosfamidu i wydłużenie jego okresu półtrwania. Podczas jednoczesnego stosowania zgłaszano zwiększenie częstości choroby wenookluzyjnej wątroby i zapalenia błon śluzowych (patrz punkty 4.2 i 4.4).
 - cyprofloksacyna: podawana przed leczeniem cyklofosfamidem (w celu kondycjonowania przed przeszczepieniem szpiku kostnego) może spowodować regresję choroby zasadniczej
 - chloramfenikol
 - azolowe leki przeciwgrzybicze (flukonazol, itraconazol): leki te hamują aktywność enzymów cytochromu P450. Po jednoczesnym zastosowaniu cyklofosfamidu i itraconazolu odnotowano zwiększoną ilość toksycznych produktów degradacji cyklofosfamidu
 - inhibitory izoenzymów CYP2B6 i CYP3A4 (newirapina, rytonawir): jednoczesne stosowanie może zmniejszać skuteczność cyklofosfamidu
 - prasugrel
 - sulfonamidy, np. sulfadiazyna, sulfametoksazol i sulfapyrydyna
 - tiotepa: podawana godzinę przed podaniem cyklofosfamidu podczas chemioterapii z zastosowaniem dużych dawek powodowała silne hamowanie bioaktywności cyklofosfamidu.
 - ondansetron: zgłaszano przypadki interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ondansetronem i dużymi dawkami cyklofosfamidu, których wynikiem było zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (AUC) dla cyklofosfamidu.
 - inhibitory izoenzymu CYP3A4 (grejpfrut (owoc lub sok)): jednoczesne stosowanie może zmniejszyć skuteczność lub zwiększyć toksyczność cyklofosfamidu
 - induktory izoenzymu CYP3A4 (ryfampicyna, ziele dziurawca): jednoczesne stosowanie może zmniejszyć skuteczność lub zwiększyć toksyczność cyklofosfamidu
- Zwiększenie stężenia cytotoksycznych metabolitów może spowodować:
 - allopurynol: zgłaszano nasilenie supresji szpiku kostnego
 - azatiopryna: zwiększone ryzyko hepatotoksyczności (martwica wątroby)
 - wodzian chloralu
 - cymetydyna
 - disulfiram
 - aldehyd glicerynowy
 - inhibitory proteaz: jednoczesne stosowanie inhibitorów proteaz może zwiększyć stężenie cytotoksycznych metabolitów. U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid, dokсорubicynę i etopozyd (CDE), zastosowanie inhibitorów proteazy częściej wiązało się z wystąpieniem zakażeń i neutropenii niż zastosowanie nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTI). Odnotowano zwiększoną częstość występowania zapalenia błon śluzowych podczas leczenia skojarzonego cyklofosfamidem (CDE) i sakwinawirem
 - induktory aktywności wątrobowych i pozawątrobowych enzymów mikrosomalnych (np. enzymy cytochromu P450): należy brać pod uwagę możliwość indukcji wątrobowych i pozawątrobowych enzymów mikrosomalnych w przypadku wcześniejszego lub jednoczesnego stosowania znanych ich induktorów, tj. ryfampicyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, ziele dziurawca, benzodiazepiny i glikokortykosteroidy
 - dabrafenib

Interakcje farmakodynamiczne i interakcje o nieznanym mechanizmie wpływające na zastosowanie cyklofosfamidu

Stosowanie cyklofosfamidu jednocześnie lub sekwencyjnie z innymi lekami o podobnej toksyczności może być przyczyną nasilenia działań toksycznych.

- Nasiloną hematotoksyczność i (lub) immunosupresja mogą wynikać z łącznego działania cyklofosfamidu i na przykład
 - inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE): inhibitory konwertazy angiotensyny mogą powodować leukopenię
 - natalizumabu
 - paklitakselu: zgłaszano nasilenie hematotoksyczności po podaniu cyklofosfamidu po wlewie paklitakselu.
 - tiazydowych leków moczopędnych (np. hydrochlorotiazydu): zgłaszano nasilenie supresji szpiku kostnego
 - zydowudyny
 - klozapiny
- Zwiększona kardiotoxyczność może wynikać z łącznego działania cyklofosfamidu i na przykład:
 - antracyklin
 - mitomycyny
 - cytarabiny
 - pentostatyny
 - napromieniania okolicy serca lub całego ciała w połączeniu ze stosowaniem dużych dawek cyklofosfamidu
 - trastuzumabu
- Nasilenie działania toksycznego na płuca może wynikać z łącznego działania cyklofosfamidu i na przykład
 - amiodaronu
 - G-CSF, GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów): doniesienia wskazują na zwiększone ryzyko toksycznego działania na płuca u pacjentów otrzymujących cytotoxyczną chemioterapię, w skład której wchodzi cyklofosfamid i G-CSF lub GM-CSF.
- Zwiększona nefrotoksyczność może wynikać z łącznego działania cyklofosfamidu z takimi lekami, jak:
 - amfoterycyna B
 - indometacyna: podczas jednoczesnego stosowania z indometacyną notowano ostre zatrucie wodne.

Inne interakcje

- Alkohol

U zwierząt z nowotworami, którym podawano etanol (alkohol) i jednocześnie doustnie, małe dawki cyklofosfamidu zaobserwowano jego zmniejszone działanie przeciwnowotworowe.

U niektórych pacjentów, alkohol może nasilić wymioty i nudności wywołane cyklofosfamidem.

Produkt leczniczy Cyclophosphamide Sandoz jest przeciwwskazany u pacjentów w wieku poniżej 5 lat ze względu na zawartość etanolu i glikolu propylenowego (patrz punkt 4.3).

- Etanercept

U pacjentów z ziarniniakowatością Wegenera, włączenie etanerceptu do standardowego leczenia, w skład którego wchodził cyklofosfamid, wiązało się z większą częstością występowania złośliwych guzów litych w innej lokalizacji niż na skórze.

- Metronidazol

U pacjenta przyjmującego cyklofosfamid i metronidazol odnotowano ostrą encefalopatię. Związek przyczynowy nie jest jasny.

W badaniach na zwierzętach, łączne podawanie cyklofosfamidu z metronidazolem związane było ze zwiększoną toksycznością cyklofosfamidu.

- Tamoksyfen

Jednoczesne stosowanie tamoksyfenu i chemioterapii może zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowozatorowych.

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

- Bupropion

Metabolizm cyklofosfamidu przez izoenzym CYP2B6 może hamować metabolizm bupropionu.

- Kumaryny

U pacjentów przyjmujących warfarynę i cyklofosfamid zgłaszano zarówno nasilenie, jak i osłabienie działania warfaryny.

- Cyklosporyna

U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid w połączeniu z cyklosporyną obserwowano zmniejszone stężenie cyklosporyny w surowicy krwi w porównaniu do pacjentów otrzymujących samą cyklosporynę. W wyniku tej interakcji może zwiększyć się częstość występowania choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft versus host disease*, GVHD).

- Depolaryzujące środki zwiotczające mięśnie

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

- Digoksyna, beta-acetylodigoksyna

Istnieją doniesienia o osłabionym wchłanianiu digoksyny i beta-acetylodigoksyny z tabletek podawanych w czasie leczenia cytotoksycznego.

- Szczepionki

Ponieważ cyklofosfamid działa immunosupresyjnie, można spodziewać się zmniejszonej odpowiedzi organizmu na szczepionkę. Stosowanie szczepionek zawierających żywe drobnoustroje może wywołać poszczepienne zakażenia.

- Werapamil

Notowano zaburzenia wchłaniania w jelitach doustnie podawanego werapamilu.

- Pochodne sulfonilomocznika

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

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

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

Antykoncepcja kobiet i mężczyzn

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę w trakcie leczenia i przez 12 miesięcy od jego zakończenia.

Mężczyźni nie powinni spłodzić dziecka w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy od jego zakończenia. Kobiety i mężczyźni aktywni seksualnie powinni w tym okresie stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Ciąża

Istnieją jedynie bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania cyklofosfamidu w czasie ciąży u ludzi. Po zastosowaniu cyklofosfamidu w pierwszym trymestrze ciąży odnotowano wiele ciężkich wad wrodzonych.

Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne i toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Biorąc pod uwagę przypadki zgłoszone u ludzi, wyniki badań na zwierzętach oraz mechanizm działania cyklofosfamidu, jego stosowanie w okresie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, nie jest zalecane.

W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć stosunek możliwych korzyści z leczenia wobec ryzyka dla płodu.

Karmienie piersią

Cyklofosfamid przenika do mleka ludzkiego i może powodować neutropenię, trombocytopenię, małe stężenie hemoglobiny i biegunkę u dzieci. Stosowanie cyklofosfamidu jest przeciwwskazane w trakcie karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Cyklofosfamid zaburza proces oogenezy i spermatogenezy. Może powodować bezpłodność u obu płci. Stosowanie cyklofosfamidu może spowodować przejściowy lub trwały brak miesiączki u kobiet i oligospermię lub azospermię u chłopców leczonych w okresie dojrzewania płciowego. U mężczyzn leczonych cyklofosfamidem może wystąpić oligospermia lub azospermia. Przed rozpoczęciem leczenia cyklofosfamidem kobiety i mężczyźni powinni zostać poinformowani o możliwości przechowywania i zachowania wartościowych komórek jajowych lub plemników pobranych przed leczeniem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U pacjentów leczonych cyklofosfamidem mogą wystąpić działania niepożądane (w tym nudności, wymioty, zawroty głowy, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia), które mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Produkt leczniczy Cyclophosphamide Sandoz zawiera substancję pomocniczą etanol (alkohol). Ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4). Decyzję o tym, czy pacjent może prowadzić lub obsługiwać maszyny należy podejmować indywidualnie.

4.8 Działania niepożądane

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

Klasyfikacja układów i narządów	Zalecany termin MedDRA	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia ¹ Zapalenie płuc ² Sepsa ¹	Często Niezbyst często Niezbyst często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Ostra białaczka ³ Zespół mielodysplastyczny Nowotwory wtórne Rak pęcherza moczowego Rak moczowodu Zespół lizy guza Chłoniak nieziarniczny Mięsak Rak nerkowokomórkowy Rak miedniczki nerkowej Rak tarczycy	Rzadko Rzadko Rzadko Rzadko Rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Mielosupresja ⁴ Leukopenia Neutropenia Gorączka neutropeniczna Małopłytkowość Niedokrwistość Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego Zespół hemolityczno-mocznicy Agranulocytoza Limfopenia Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Niezbyst często Niezbyst często Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Immunosupresja Reakcja anafilaktyczna/anafilaktoidalna Reakcja nadwrażliwości Wstrząs anafilaktyczny	Bardzo często Niezbyst często Niezbyst często Bardzo rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne	Zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. <i>syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH</i>)	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Anoreksja Odwodnienie Hiponatremia Zwiększone stężenie glukozy we krwi Zmniejszone stężenie glukozy we krwi	Niezbyst często Rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Neuropatia obwodowa Polineuropatia Neuralgia Drgawki Zawroty głowy Dysgeuzja Hipogeuzja Parestezje Neurotoksyczność ⁵ Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii ⁶ Encefalopatia	Niezbyst często Niezbyst często Niezbyst często Rzadko Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia oka	Niewyraźne widzenie Zaburzenia widzenia	Rzadko Rzadko

	Zapalenie spojówek Obrzęk oka ⁷ Nasilone łzawienie	Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana
Zaburzenia ucha i błędnika	Głuchota Szumy uszne	Niezbyt często Częstość nieznana
Zaburzenia serca	Kardiomiopatia Zapalenie mięśnia sercowego Niewydolność serca ⁸ Tachykardia Arytmia komorowa Arytmia nadkomorowa Migotanie komór Dławica piersiowa Zawał mięśnia sercowego Zapalenie osierdzia Migotanie przedsionków Tachykardia komorowa Wstrząs kardiogeny Wysięk osierdziowy Bradykardia Kołatanie serca Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie	Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często Rzadko Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienie skóry (zwłaszcza twarzy) Krwotok Choroba zakrzepowo-zatorowa Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie Zatorowość płucna Zakrzepica żylna Zapalenie naczyń krwionośnych Niedokrwienie obwodowe	Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ^{8,9}	Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. <i>Acute respiratory distress syndrome, ARDS</i>) Przewlekłe śródmiąższowe zwłóknienie płuc Obrzęk płuc Skurcz oskrzeli Duszność Niedotlenienie Kaszel Przekrwienie błony śluzowej nosa Ból jamy ustnej i gardła Wyciek z nosa Kichanie Choroba zarostowa żył płucnych Zarostowe zapalenie oskrzelików Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych Zapalenie płuc Wysięk opłucnowy	Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie błon śluzowych Krwotoczne zapalenie jelit Ostre zapalenie trzustki Wodobrzusze Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej Biegunka Wymioty	Często Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko

Schorzenia związane z ciążą i porodem oraz okołoporodowe	Przedwczesny poród	Częstość nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Upośledzenie spermatogenezy Zaburzenie owulacji (rzadko nieodwracalne) Brak miesiączki ¹³ Azoospermia/aspermia ¹³ Oligospermia ¹³ Niepłodność Niewydolność jajników Rzadkie miesiączkowanie Zanik jąder	Często Niezbyst często Rzadko Rzadko Rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Zgon wewnątrzmaciczny Wada rozwojowa płodu Opóźnienie wzrostu płodu Toksyczny wpływ na płód Działanie rakotwórcze na potomstwo	Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Dreszcze Astenia Złe samopoczucie Ból w klatce piersiowej Ból głowy Niewydolność wielonarządowa Reakcje w miejscu wstrzyknięcia/infuzji (zakrzep, martwica, zapalenie żyły, stan zapalny, ból, obrzęk, rumień)	Bardzo często Często Często Często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko
Badania	Zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego Zmiany w zapisie EKG Zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left Ventricular ejection fraction</i> , VEF) Zwiększenie masy ciała Zmniejszone stężenie żeńskich hormonów płciowych Zmniejszone stężenie estrogenu we krwi Zwiększone stężenie gonadotropin we krwi	Niezbyst często Niezbyst często Niezbyst często Niezbyst często Bardzo rzadko Niezbyst często Częstość nieznana Częstość nieznana

¹ zwiększone ryzyko wystąpienia i ciężkiego przebiegu zapalenia płuc (również zakończonych zgonem), innych zakażeń wywołanych przez bakterie, grzyby, wirusy, pierwotniaki i pasożyty; uczynnienie utajonych zakażeń, w tym wirusowego zapalenia wątroby, gruźlicy, zakażenia wywołanego przez wirusy JC (ang., John Cunningham virus) z postępującą wielogniskową leukoencefalopatią (również zakończoną zgonem), pneumocystozy (pneumocystis jiroveci), półpaśca, węgorzycy (strongyloides), sepsy i wstrząsu septycznego (również zakończonego zgonem).

² również przypadki zakończone zgonem

³ w tym ostra białaczka szpikowa, ostra białaczka promielocytowa

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

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

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

⁷ obserwowany w związku z reakcją alergiczną

⁸ również przypadki zakończone zgonem

⁹ chociaż częstość występowania toksycznego działania na płuca związana z cyklofosfamidem jest mała, ale rokowanie dla pacjentów, u których wystąpiło jest złe

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

¹¹ może postępować do wyłysienia

¹² dłoni i pięt

¹³ trwale

Uwaga

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

Pacjenci, którzy otrzymali za dużą dawkę, powinni być ściśle monitorowani w kierunku wystąpienia objawów działania toksycznego, zwłaszcza hematotoksyczności.

Nie jest znane specyficzne antidotum dla cyklofosfamidu.

Cyklofosfamid i jego metabolity można usunąć metodą dializy. Z tego powodu w przypadku podjętego w celach samobójczych lub przypadkowego przedawkowania lub zatrucia zaleca się szybkie wykonanie hemodializy.

W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe środki zaradcze, włączając stosowne, zgodne ze sztuką leczenie przeciwdziałające pojawiającej się infekcji, mielosupresji lub innego rodzaju działaniom toksycznym, o ile wystąpią.

Profilaktyka zapalenia pęcherza moczowego z zastosowaniem mesny może zapobiec lub zmniejszyć działanie urotoksyczne w przypadku przedawkowania cyklofosfamidu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące; leki przeciwnowotworowe. Leki alkilujące. Analogi iperytu azotowego. kod ATC: L01AA01

Wykazano cytotoxyczne działanie cyklofosfamidu w wielu typach nowotworów.

Cyklofosfamid wpływa prawdopodobnie na fazę G2 lub S cyklu komórkowego.

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

Podstawą immunosupresyjnego działania cyklofosfamidu jest hamowanie komórek B i limfocytów CD4+ oraz w mniejszym stopniu limfocytów CD8+. Ponadto zakłada się, że cyklofosfamid ma hamujący wpływ na supresor, który reguluje klasę przeciwciał IgG2.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

Wchłanianie

Po podaniu pozajelitowym cyklofosfamid jest wchłaniany szybko i niemal całkowicie.

Dystrybucja

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

Obecność cyklofosfamidu stwierdza się w płynie mózgowo-rdzeniowym i mleku kobiecym.

Cyklofosfamid i jego metabolity mogą przenikać przez barierę łożyskową.

Metabolizm

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

Eliminacja

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

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

Cyklofosfamid i jego metabolity wydalone są głównie przez nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

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

Toksyczność przewlekła

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

Mutagenność i rakotwórczość

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

Teratogenność

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol bezwodny
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka: 2 lata

Po pierwszym otwarciu:

Częściowo użytą fiolkę należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C. Produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 28 dni od pierwszego otwarcia. Wszelkie pozostałości produktu leczniczego należy usunąć.

Po rozcieńczeniu:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność rozcieńczonego roztworu zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela: Przechowywanie rozcieńczonych roztworów cyklofosfamidu

Rozcieńczalnik	Warunki przechowywania	
	Temperatura pokojowa (poniżej 25°C)	W lodówce (2°C - 8°C)
Roztwór chlorku sodu o stężeniu 9 mg/mL (0,9%)	do 12 godzin	do 3 dni
Roztwór chlorku sodu o stężeniu 4,5 mg/mL (0,45%)	do 12 godzin	do 3 dni

Roztwór dekstrozy o stężeniu 50 mg/mL (5%)	do 12 godzin	do 3 dni
Roztwór zawierający dekstrozę w stężeniu 50 mg/mL (5%) i chlorek sodu w stężeniu 9 mg/mL (0,9%)	do 12 godzin	do 3 dni

Z mikrobiologicznego punktu widzenia rozcieńczony produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli rozcieńczony produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik oraz zwykle czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu i pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej typu I i zabezpieczona aluminiowym uszczelnieniem z ciemnopomarańczową, plastikową nakładką typu *flip-off*.

Wielkości opakowań:

- 1 fiolka wielodawkowa zawierająca 5 mL koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, co odpowiada 500 mg cyklofosfamidu.
- 1 fiolka wielodawkowa zawierająca 10 mL koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, co odpowiada 1000 mg cyklofosfamidu.
- 1 fiolka wielodawkowa zawierająca 20 mL koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji, co odpowiada 2000 mg cyklofosfamidu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Środki ostrożności, które należy podjąć przed przygotowaniem lub podaniem produktu leczniczego

Osoby przygotowujące produkt leczniczy powinny nosić rękawiczki ochronne. Należy zachować ostrożność w celu uniknięcia kontaktu produktu leczniczego z oczami. Kobiety w ciąży lub karmiące piersią nie powinny mieć bezpośredniego kontaktu z tym produktem leczniczym.

Objętość rozpuszczalnika wymagana do rozcieńczenia produktu leczniczego Cyclophosphamide Sandoz, zawierającego cyklofosfamid, zależy od drogi podania.

Bezpośrednie wstrzyknięcie

Jeśli produkt leczniczy Cyclophosphamide Sandoz (zawierający cyklofosfamid) będzie stosowany w bezpośrednim wstrzyknięciu dożylnym, koncentrat o stężeniu 100 mg/mL należy rozcieńczyć do stężenia 20 mg/mL odpowiednią objętością jednego z następujących rozcieńczalników:

- roztwór chlorku sodu o stężeniu 0,9%

- roztwór chlorku sodu o stężeniu 0,45%
- roztwór dekstrozy o stężeniu 5%
- roztwór zawierający dekstrozę w stężeniu 5% i chlorek sodu w stężeniu 0,9%

Infuzja

Jeśli produkt leczniczy Cyclophosphamide Sandoz (zawierający cyklofosfamid) będzie stosowany w infuzji dożylniej, koncentrat o stężeniu 100 mg/mL należy rozcieńczyć odpowiednią objętością jednego z następujących rozcieńczalników:

- roztwór chlorku sodu o stężeniu 0,9%
- roztwór chlorku sodu o stężeniu 0,45%
- roztwór dekstrozy o stężeniu 5%
- roztwór zawierający dekstrozę w stężeniu 5% i chlorek sodu w stężeniu 0,9%

Produkt leczniczy Cyclophosphamide Sandoz (zawierający cyklofosfamid) odtworzony w wodzie jest hipotoniczny i nie powinien być podawany w bezpośrednim wstrzyknięciu.

Podanie dożylne

Preferowanym sposobem podania dożylnego jest infuzja.

Decyzja o zastosowaniu cyklofosfamidu zgodnie z obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi schematów leczenia należy do lekarza.

Przykładowe objętości koncentratu cyklofosfamidu i rozcieńczalników potrzebne do uzyskania stężenia w zakresie od 20 mg/mL (do bezpośredniego wstrzyknięcia) do 0,4 mg/mL (do infuzji) podano w poniższej tabeli jako wskazówki dla dawki 100 mg.

Tabela: Przykłady objętości do rozcieńczania cyklofosfamidu

Dawka	Wstrzyknięcie bezpośrednie (20 mg/mL)	Infuzja (0,4 mg/mL)
Dawka 100 mg	1 mL (100 mg/mL) koncentratu + 4 mL rozcieńczalnika	1 mL (100 mg/mL) koncentratu + 250 mL rozcieńczalnika

Przygotowanie rozcieńczenia do infuzji lub wstrzyknięcia

Krok 1

Wymaganą liczbę fiolek z koncentratem cyklofosfamidu do sporządzania roztworu do infuzji pozostawić na 5 minut w temperaturze 20-25°C.

Każdy mililitr produktu leczniczego zawiera 100 mg cyklofosfamidu.

W celu uzyskania dawki odpowiedniej dla pacjenta może być konieczne użycie więcej niż jednej fiołki zawierającej koncentrat cyklofosfamidu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 100 mg/mL. Należy w warunkach aseptycznych pobrać wymaganą ilość koncentratu cyklofosfamidu do sporządzania roztworu do infuzji za pomocą skalibrowanej strzykawki. Na przykład dawka 1000 mg cyklofosfamidu wymaga pobrania 10,00 mL koncentratu.

Krok 2

W przypadku bezpośredniego wstrzyknięcia rozcieńczyć pobrany koncentrat do stężenia 20 mg/mL, pobierając odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9%, roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,45%, roztworu dekstrozy o stężeniu 5% lub roztworu zawierającego dekstrozę w stężeniu 5% i chlorek sodu w stężeniu 0,9%.

W przypadku infuzji wymaganą objętość koncentratu cyklofosfamidu do sporządzania roztworu do infuzji należy wstrzyknąć do worka z płynem do wlewów dożylnych, zawierającego roztwór chlorku sodu o stężeniu 0,9%, roztwór chlorku sodu o stężeniu 0,45%, roztwór dekstrozy o stężeniu 5%,

roztwór zawierający dekstrozę w stężeniu 5% i chlorek sodu w stężeniu 0,9%. Otrzymany roztwór do infuzji powinien mieć minimalne stężenie 0,4 mg/mL.

Krok 3

Usunąć strzykawkę i kołyszac, ręcznie wymieszać zawartość worka infuzyjnego lub butelki.

Krok 4

Podobnie jak w przypadku wszystkich produktów leczniczych do podawania pozajelitowego, otrzymany roztwór do infuzji należy przed podaniem ocenić wzrokowo w kierunku obecności cząstek stałych i zmian zabarwienia, na ile pozwalają na to roztwór i pojemnik. Po rozcieńczeniu roztwór jest klarowny i bezbarwny do jasnożółtego. Należy stosować wyłącznie klarowne roztwory. Ponieważ roztwór do infuzji jest przesycony, z czasem może ulegać krystalizacji. W takim przypadku roztworu nie można używać i należy go usunąć.

Krok 5

Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, które wydają się być zależne od szybkości podawania (np. obrzęk twarzy, ból głowy, przekrwienie błony śluzowej nosa, pieczenie skóry głowy), cyklofosamid należy wstrzykiwać lub podawać w infuzji bardzo powoli. Czas trwania infuzji (od 30 minut do 2 godzin) powinien być dostosowany do objętości i rodzaju podawanego płynu nośnikowego.

Przygotowanie i stosowanie produktu leczniczego Cyclophosphamide Sandoz musi odbywać się zgodnie z zasadami i przepisami dotyczącym stosowania leków cytostatycznych. Rozcieńczanie należy w miarę możliwości przeprowadzać w komorze bezpieczeństwa z laminarnym przepływem powietrza. Osoba przygotowująca produkt leczniczy musi nosić maskę ochronną i rękawice ochronne. W przypadku rozlania roztworu powierzchnię należy dokładnie spłukać wodą.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa
tel. 22 209 70 00

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO