

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ciclofosfamidă Dr. Reddy's 500 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Ciclofosfamidă Dr. Reddy's 1000 mg/2 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Ciclofosfamidă Dr. Reddy's 2000 mg/4 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml de concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține 500 mg de ciclofosfamidă.

Ciclofosfamidă Dr. Reddy's 500 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Un flacon de 1 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține ciclofosfamidă monohidrat echivalent cu 500 mg ciclofosfamidă anhidră.

Excipient(tî) cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține 65 vol% etanol anhidru, adică 513,5 mg per flacon.

Ciclofosfamidă Dr. Reddy's 1000 mg/2 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Un flacon de 2 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține ciclofosfamidă monohidrat echivalentă cu 1000 mg ciclofosfamidă anhidră.

Excipient(tî) cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 2 ml conține 65 vol% etanol anhidru, adică 1027 mg per flacon.

Ciclofosfamidă Dr. Reddy's 2000 mg/4 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Un flacon de 4 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă conține ciclofosfamidă monohidrat echivalentă cu 2000 mg ciclofosfamidă anhidră.

Excipient(tî) cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 4 ml conține 65 vol% etanol anhidru, adică 2054 mg per flacon.

Când este diluată pentru utilizare intravenoasă, soluția pentru administrare conține 20 mg ciclofosfamidă per ml.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră până la galbenă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ciclofosfamida poate fi utilizată în monoterapie sau în asociere cu alți agenți chimioterapeutici, în funcție de indicație.

Ciclofosfamida este indicată numai la adulți, în tratamentul pentru:

- leucemie limfocitară cronică (LLC)
- leucemie limfocitară acută (LLA)
- ca tratament de condiționare prealabil unui transplant de măduvă osoasă, în tratamentul leucemiei limfoblastice acute, leucemiei mielogene cronice și leucemiei mielogene acute, în asociere cu iradierea corporală totală sau cu busulfan.
- limfom Hodgkin, limfom non-Hodgkin și mielom multiplu
- cancer ovarian și mamar metastazic
- tratament adjuvant al cancerului mamar
- sarcom Ewing
- cancer pulmonar cu celule mici
- neuroblastom avansat sau metastazic
- boli autoimune cu potențial letal: forme progresive severe ale nefritei lupice și ale granulomatozei Wegener.

4.2 Doze și mod de administrare

Ciclofosfamida trebuie utilizată doar de clinicieni cu experiență în administrarea chimioterapiei antineoplazice. Ciclofosfamida trebuie administrată numai în cadrul unităților care fac posibilă monitorizarea regulată a parametrilor clinici, biochimici și hematologici înainte de administrare, în timpul administrării și după aceasta și sub supravegherea unui serviciu oncologic specializat.

Doze

Numai pentru adulți: Dozele trebuie adaptate individual pentru fiecare pacient. Dozele și durata tratamentului și/sau intervalele între cure depind de indicația terapeutică, de schema unui tratament de asociere, de starea generală de sănătate și de funcția organelor pacientului și de rezultatele parametrilor de laborator (în special monitorizarea celulelor sanguine).

În asociere cu alte citostatice cu toxicitate similară, poate fi necesară o reducere a dozei sau o prelungire a intervalelor între cure.

Utilizarea agenților de stimulare a hematopoiezei (factori de stimulare a coloniilor și agenți de stimulare a eritropoiezei) poate fi luată în considerare pentru reducerea riscului de complicații mielosupresive și/sau ca ajutor în facilitarea administrării dozei prevăzute.

Înainte de administrare, în timpul administrării și imediat după aceasta, trebuie să se administreze cantități adecvate de lichide, pe cale orală sau prin perfuzie, pentru forțarea diurezei în scopul reducerii riscului de toxicitate asupra aparatului urinar. De aceea, ciclofosfamida trebuie administrată dimineața. Vezi pct. 4.4.

Medicul are responsabilitatea de a decide cu privire la utilizarea ciclofosfamidei în conformitate cu recomandările privind tratamentul operator.

Dozele de mai jos pot fi considerate recomandări generale:

Tumori hematologice și solide

- a. Pentru tratamentul continuu:
3 – 6 mg/kg corp (= 120 – 240 mg/m² din aria suprafeței corporale), prin injecție intravenoasă
- b. Pentru tratamentul intermitent:
10 – 15 mg/kg corp (= 400 – 600 mg/m² din aria suprafeței corporale), prin injecție intravenoasă, cu intervale de 2 până la 5 zile.
- c. Pentru tratamentul intermitent cu dozemari:
20 – 40 mg/kg corp (= 800 – 1600 mg/m² din aria suprafeței corporale), prin injecție intravenoasă, cu intervale de 21 până la 28 de zile.

Ca pregătire pentru un transplant de măduvă osoasă

60 mg/kg corp timp de 2 zile sau 50 mg/kg corp timp de 4 zile, prin injecție intravenoasă.

Dacă se utilizează o schemă busulfan-ciclofosamidă (Bu/Cy), prima doză de ciclofosamidă trebuie administrată cu cel puțin 24 de ore după ultima doză de busulfan (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Boli autoimune

500 – 1000 mg/m² din aria suprafeței corporale pe lună.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică severă poate fi asociată cu o activare scăzută a ciclofosfamidei. Aceasta poate altera eficacitatea tratamentului cu ciclofosamidă și trebuie luată în considerare în selectarea dozei și în interpretarea răspunsului la doza selectată. (Vezi pct. 4.4).

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă, doza trebuie redusă. La pacienții cu concentrații ale bilirubinei serice de 3,1 – 5 mg/100 ml (= 0,053 – 0,086 mmol/l), se recomandă o reducere a dozei cu 25%.

Pacienți cu insuficiență renală

În cazul pacienților cu insuficiență renală, în special în cazul pacienților cu insuficiență renală severă, excreția renală scăzută poate duce la concentrații plasmatice crescute ale ciclofosfamidei și ale metabolizilor acesteia. Acest lucru poate duce la o toxicitate crescută și trebuie luat în considerare în stabilirea dozei la acești pacienți. (Vezi pct. 4.4). Pentru o rată de filtrare glomerulară de sub 10 ml/minut, se recomandă o reducere a dozei cu 50%.

Ciclofosfamida și metabolizii acesteia sunt dializabili, deși pot exista diferențe în ceea ce privește clearance-ul, în funcție de sistemul de dializă utilizat. La pacienții care necesită dializă, trebuie luată în considerare utilizarea unui interval consistent între administrarea ciclofosfamidei și dializă. Vezi pct. 4.4.

Vârstnici

La pacienții vârstnici, monitorizarea pentru depistarea toxicităților și necesitatea ajustării dozei trebuie să reflecte incidența mai mare a scăderii funcției hepatice, renale, cardiace sau a altui organ și bolile concomitente sau tratamentul cu alte medicamente.

Copii și adolescenți

Ciclofosfamida este contraindicată la copii și la adolescenți (<18 ani), deoarece sunt disponibile medicamente alternative pe bază de ciclofosamidă care nu conțin alcool (vezi pct. 4.3).

Ajustarea dozei din cauza mielosupresiei

În timpul tratamentului cu ciclofosamidă, trebuie să se efectueze cu regularitate analiza numărului de leucocite și de trombocite. Dacă semnele mielosupresiei devin evidente, se recomandă ajustarea dozei după caz.

Consultați tabelul de mai jos. De asemenea, sedimentul urinar trebuie verificat cu regularitate pentru a depista prezența eritrocitelor.

Număr de leucocite/ μ l	Număr de trombocite/ μ l	Doză
> 4000	> 100000	100% din doza recomandată
2500 – 4000	50000 – 100000	50% din doza recomandată
< 2500	< 50000	Omiteți până când valorile revin la normal sau decideți în fiecare caz individual

În cazul tratamentului de asociere, pot fi luate în considerare reduceri suplimentare ale dozei.

Mod de administrare

Ciclofosfamida este inertă până când este activată de enzimele hepatice. Cu toate acestea, la fel ca în cazul tuturor medicamentelor citotoxice, se recomandă ca reconstituirea să fie efectuată de personal instruit, într-o zonă desemnată.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau de administrarea medicamentului

Persoanele care manipulează medicamentul trebuie să poarte mănuși de protecție. Trebuie procedat cu atenție pentru a se evita contactul materialului cu ochii. Materialul nu trebuie manipulat de femei gravide sau care alăptează.

Alegerea solventului pentru reconstituirea ciclofosfamidei depinde de calea de administrare utilizată.

Perfuzie:

Dacă soluția va fi utilizată pentru perfuzia i.v., Ciclofosamidă Dr. Reddy's trebuie diluată suplimentar, înainte de perfuzare, în soluție perfuzabilă de glucoză 5% (50 mg/ml), soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% masă/volum și glucoză 5% masă/volum sau soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,45%.

Injectie directă:

Dacă soluția va fi utilizată pentru injecție directă, Ciclofosamidă Dr. Reddy's trebuie reconstituit prin adăugarea de soluție de clorură de sodiu 0,9% sterilă.

Rețineți că doar Ciclofosfamida Dr. Reddy's reconstituită în soluție de clorură de sodiu 0,9% sterilă este adecvată pentru injecția în bolus.

Pentru instrucțiuni detaliate privind reconstituirea, consultați pct. 6.6.

Administrare intravenoasă

Administrarea intravenoasă trebuie efectuată, de preferință, sub formă de perfuzie.

Pentru a reduce probabilitatea de reacții adverse dependente de viteza de administrare (de ex. edem facial, cefalee, congestie nazală, senzație de arsură la nivelul scalpului), ciclofosfamida trebuie injectată sau perfuzată foarte lent. Durata perfuziei (între 30 de minute și 2 ore) trebuie să fie adecvată pentru volumul și pentru tipul de soluție de transport care va fi perfuzată.

Înainte de administrare, medicamentele pentru administrare intravenoasă trebuie inspectate vizual, dacă soluția și recipientul permit acest lucru, pentru a depista particulele în suspensie și schimbarea culorii.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la ciclofosamidă, la oricare dintre metaboliții săi sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- infecții acute
- aplazie medulară sau depresie medulară anterioară tratamentului
- infecție a tractului urinar
- toxicitate urotelială acută din cauza chimioterapiei citotoxice sau din cauza radioterapiei
- obstrucție a debitului urinar
- sarcină (vezi pct. 4.6)
- alăptare (vezi pct. 4.6)
- copii și adolescenți, deoarece sunt disponibile medicamente alternative pe bază de ciclofosamidă care nu conțin alcool.
- persoane asiatice cu genotip ALDH2 mutant, deoarece la acești pacienți nu a fost stabilit un raport pozitiv între beneficiu și risc

Ciclofosfamida nu trebuie utilizată în abordarea terapeutică a afecțiunilor nemaligne, cu excepția imunosupresiei în situații cu potențial letal.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

ATENȚIONĂRI

Reacții anafilactice, sensibilitate încrucișată cu alți agenți alchilanți

Au fost raportate reacții anafilactice, inclusiv cu evoluție letală, la administrarea de ciclofosfamidă. A fost raportată o posibilă reacție de sensibilitate încrucișată cu alți agenți alchilanți.

Mielosupresie, imunosupresie, infecții

Tratamentul cu ciclofosfamidă poate provoca mielosupresie (anemie, leucopenie, neutropenie și trombocitopenie) și supresia semnificativă a răspunsului sistemului imunitar, care poate duce la infecții, sepsis și șoc septic severe, uneori letale. Infecțiile raportate cu ciclofosfamidă includ pneumonii, precum și alte infecții bacteriene, fungice, virale, cu protozoare și parazite.

Se pot reactiva infecțiile latente. Reactivarea a fost raportată în cazul infecțiilor cu diferite bacterii, fungi, virusuri, protozoare și paraziți.

Infecțiile care apar în timpul tratamentului cu ciclofosfamidă, inclusiv febra neutropenică, trebuie tratate corespunzător. Profilaxia antimicrobiană poate fi indicată în anumite cazuri de neutropenie (în funcție de decizia medicului curant). În cazul febrei neutropenice, pot fi administrate antibiotice și/sau antimicotice. Ciclofosfamidă se poate administra cu precauția necesară (sau deloc) la pacienții cu *insuficiență funcțională severă a măduvei osoase* și la pacienții cu imunosupresie severă.

Monitorizarea hematologică atentă în timpul tratamentului este necesară pentru toți pacienții. Parametrii hematologici trebuie verificați înainte de fiecare administrare și cu regularitate în timpul tratamentului. Poate fi necesară monitorizarea mai frecventă, dacă numărul leucocitelor scade sub 3000 de celule/microlitru (celule/mm³). Se recomandă ajustarea dozei în cazul apariției mielosupresiei (vezi pct. 4.2).

Cu excepția cazului în care este esențială, ciclofosfamidă nu trebuie administrată la pacienții cu un număr de leucocite sub 2500 celule/microlitru (celule/mm³) și/sau cu un număr de trombocite sub 50000 celule/microlitru (celule/mm³).

În principiu, scăderea numărului de celule și trombocite din sângele periferic, precum și perioada necesară pentru refacerea acestuia, pot crește odată cu creșterea dozelor de ciclofosfamidă.

Limitele inferioare ale scăderii numărului de leucocite și de trombocite sunt atinse în general în prima și în a doua săptămână de tratament. Măduva osoasă se reface relativ repede, iar nivelurile celulelor din sângele periferic revin la normal, de regulă, după aproximativ 20 de zile.

Este posibil ca tratamentul cu ciclofosfamidă să nu fie indicat sau să fie întrerupt sau ca doza să fie redusă la pacienții care au sau care dezvoltă o infecție gravă.

Mielosupresia severă trebuie luată în considerare în special la pacienții tratați anterior cu și/sau cărora li se administrează chimioterapie concomitentă și/sau radioterapie.

Toxicitate asupra tractului urinar și toxicitate renală

În timpul tratamentului cu ciclofosfamidă au fost raportate cazuri de cistită hemoragică, pielită, ureterită și hematurie. Este posibil ca pacienții să dezvolte ulceratie/necroză vezicală, fibroză/contractură și cancer secundar. Urotoxicitatea poate impune întreruperea tratamentului. Au fost raportate cazuri de urotoxicitate cu evoluție letală.

Urotoxicitatea poate apărea după administrarea ciclofosfamidei pe o perioadă scurtă sau lungă de timp. A fost raportată cistita hemoragică în urma administrării ciclofosfamidei în doze unice. Cistectomia poate deveni necesară din cauza fibrozei, sângerării sau afecțiunilor maligne secundare. Radioterapia sau administrarea de busulfan, anterioare sau concomitente, pot crește riscul de cistită hemoragică

indusă de ciclofosfamidă. În general, cistita este abacteriană inițial. Ulterior poate apărea colonizarea bacteriană secundară.

Înainte de începerea tratamentului, trebuie exclusă sau corectată orice obstrucție a tractului urinar. Vezi pct. 4.3. De asemenea, sedimentul urinar trebuie verificat cu regularitate pentru a depista prezența eritrocitelor și a altor semne de uro-/nefrotoxicitate. Tratamentul adecvat cu Mesna și/sau hidratarea abundentă pentru forțarea diurezei pot reduce semnificativ frecvența și severitatea toxicității vezicale. Este important să vă asigurați că pacientul micșionează la intervale regulate. Hematuria este remisă în general în câteva zile de la oprirea tratamentului cu ciclofosfamidă, însă este posibil să persiste. Cistita hemoragică severă necesită în general întreruperea tratamentului cu ciclofosfamidă.

De asemenea, ciclofosfamida a fost asociată cu nefrotoxicitate, inclusiv necroză tubulară renală.

La administrarea ciclofosfamidei au fost raportate cazuri de hiponatremia asociată cu creșterea volumului total de apă din organism, intoxicația acută cu apă și un sindrom asemănător cu SIADH (sindromul secreției inadecvate a hormonului antidiuretic). Au fost raportate cazuri cu evoluție letală.

Cardiotoxicitate, utilizarea la pacienți cu afectare cardiacă

În timpul tratamentului cu ciclofosfamidă au fost raportate miocardită și miopericardită, care pot fi însoțite de efuziune pericardică semnificativă și tamponadă cardiacă, acestea ducând la insuficiență cardiacă congestivă severă, uneori letală. Examinarea histopatologică a evidențiat în primul rând miocardită hemoragică. Hemopericardul a fost raportat secundar miocarditei hemoragice și necrozei miocardice. A fost raportată toxicitate cardiacă acută în urma administrării ciclofosfamidei în doze unice scăzute de până la 20 mg/kg.

În urma expunerii la scheme de tratament care au inclus ciclofosfamidă, au fost raportate aritmii supraventriculare (inclusiv fibrilație atrială și flutter atrial), precum și aritmii ventriculare (inclusiv prelungirea severă a intervalului QT asociată cu tahiaritmie ventriculară) la pacienți cu sau fără alte semne de cardiotoxicitate.

Riscul de cardiotoxicitate asociată ciclofosfamidei ca rezultat al tratamentului cu ciclofosfamidă poate, de exemplu, să fie crescut în urma administrării ciclofosfamidei în doze ridicate, la pacienții vârstnici și la pacienții cu radioterapie anterioară a regiunii cardiace și/sau tratament anterior sau concomitent cu alți agenți cardiotoxici. Vezi pct. 4.5.

Este necesară o precauție deosebită la pacienții cu factori de risc pentru cardiotoxicitate și la pacienții cu boală cardiacă preexistentă.

Toxicitate pulmonară

În timpul și ulterior tratamentului cu ciclofosfamidă au fost raportate pneumonita și fibroza pulmonară. De asemenea, au fost raportate boala veno-ocluzivă pulmonară și alte forme ale toxicității pulmonare. A fost raportată toxicitate pulmonară care a dus la insuficiență respiratorie. Deși incidența toxicității pulmonare asociate cu ciclofosfamida este redusă, prognosticul pentru pacienții afectați este scăzut. Debutul târziu al pneumonitei (la mai mult de 6 luni de la începerea tratamentului cu ciclofosfamidă) pare a fi asociat cu o mortalitate deosebit de ridicată. Pneumonita se poate dezvolta chiar și la mai mulți ani de la tratamentul cu ciclofosfamidă. Au existat rapoarte privind toxicitatea pulmonară acută după o doză unică de ciclofosfamidă.

Afectiuni maligne secundare

La fel ca în cazul tuturor tratamentelor citotoxice, tratamentul cu ciclofosfamidă implică riscul apariției de neoplazii secundare și a precursorilor acestora, ca sechele.

Riscul de a dezvolta cancer de tract urinar, precum și riscul de modificări mielodisplazice cu potențial evolutiv către leucemii acute este crescut. Alte afecțiuni maligne raportate după utilizarea ciclofosfamidei sau a schemelor de tratament care includ ciclofosfamidă includ limfoame, cancer tiroidian și sarcoame.

În unele cazuri, a doua afecțiune malignă s-a dezvoltat la câțiva ani după întreruperea tratamentului cu ciclofosfamidă. De asemenea, au fost raportate afecțiuni maligne în urma expunerii *in utero*.

Riscul de cancer vezical poate fi redus semnificativ prin profilaxia cistitei hemoragice.

Boala hepatică veno-ocluzivă

Boala hepatică veno-ocluzivă (BHVO) a fost raportată la pacienți cărora li s-a administrat ciclofosfamidă, în special la pacienții cărora li s-a administrat o schemă citoreductivă în pregătirea unui transplant de măduvă osoasă în asociere cu iradierea corporală totală, busulfan sau alți agenți (vezi pct. 4.5). După tratamentul citoreductiv, sindromul clinic apare în mod tipic între 1 și 2 săptămâni de la transplant și este caracterizat prin creșterea bruscă în greutate, hepatomegalie dureroasă, ascită și hiperbilirubinemie/icter. Cu toate acestea, a fost raportată dezvoltarea treptată a BHVO la pacienții cărora li s-a administrat ciclofosfamidă în doze imunosupresive scăzute pe termen lung.

Ca o complicație a BHVO, se pot dezvolta sindromul hepatorenal și insuficiența mai multor organe. Au fost raportate cazuri cu evoluție letală de BHVO asociată cu ciclofosfamidă. Factorii de risc care predispon un pacient la dezvoltarea BHVO includ perturbări preexistente ale funcției hepatice, radioterapie anterioară a abdomenului și un scor de performanță scăzut.

S-a raportat scăderea incidenței BHVO dacă se respectă un interval de cel puțin 24 de ore între ultima administrare a busulfanului și prima administrare a ciclofosfamidei (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Genotoxicitate

Ciclofosfamidă este genotoxică și mutagenă, atât în celulele somatice, cât și în celulele germinale masculine și feminine. Prin urmare, femeile nu trebuie să rămână gravide, iar bărbații nu trebuie să conceapă în timpul tratamentului cu ciclofosfamidă.

Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului și pe o perioadă de 12 luni de la întreruperea tratamentului.

Bărbații nu trebuie să conceapă în timpul tratamentului și pe o perioadă de 6 luni de la întreruperea tratamentului.

Datele din studiile efectuate pe animale indică faptul că expunerea ovocitelor în timpul dezvoltării foliculare poate avea ca rezultat scăderea ratei de implantare și de sarcini viabile și un risc crescut de malformații. Acest efect trebuie luat în considerare dacă se are în vedere fertilizarea *in vitro* sau o sarcină după întreruperea tratamentului cu ciclofosfamidă. Durata exactă a dezvoltării foliculare la oameni nu este cunoscută, însă poate fi mai lungă decât 12 luni. Femeile și bărbații activi sexual trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în aceste perioade (vezi pct. 4.6).

Fertilitatea

Ciclofosfamidă influențează ovogeneza și spermatogeneza. Acest lucru poate duce la sterilitate la ambele sexe. Bărbații tratați cu ciclofosfamidă trebuie să fie informați despre conservarea spermei înainte de tratament (vezi pct. 4.6).

Afectarea vindecării plăgilor

Ciclofosfamidă poate afecta procesul de vindecarea a rănilor.

PRECAUȚII

Alopecie

Alopecia a fost raportată mai frecvent la utilizarea dozelor crescute. Alopecia poate evolua către calviție. Este de așteptat ca părul să crească la loc după tratament sau chiar în timpul tratamentului, însă poate fi diferit ca textură sau culoare.

Greață și vărsături

Administrarea ciclofosfamidei poate duce la greață și vărsături. Trebuie să se ia în considerare recomandările actuale privind utilizarea antiemeticelelor pentru prevenirea și ameliorarea greței și vărsăturilor.

Consumul de alcool poate crește incidența vărsăturilor și greței induse de ciclofosfamidă.

Stomatită

Administrarea ciclofosfamidei poate duce la stomatită (mucozită orală). Trebuie să fie luate în considerare recomandările actuale privind măsurile pentru prevenirea și ameliorarea stomatitei.

Administrare paravenoasă

Efectul citostatic al ciclofosfamidei apare după activarea acesteia, care se produce în principal la nivelul ficatului. De aceea, riscul de leziuni tisulare ca urmare a administrării paravenoase accidentale este scăzut.

În caz de administrare paravenoasă accidentală a ciclofosfamidei, perfuzia trebuie oprită imediat, soluția de ciclofosfamidă extravasculară trebuie aspirată cu canula fixată și trebuie să se instituie măsurile adecvate. După aceea, zona trebuie clătită cu soluție fiziologică salină, iar brațul sau piciorul lăsat să se odihnească.

Administrarea la pacienți cu insuficiență renală

În cazul pacienților cu insuficiență renală, în special în cazul pacienților cu insuficiență renală severă, excreția renală scăzută poate duce la niveluri plasmatiche crescute ale ciclofosfamidei și ale metabolizilor acesteia. Acest lucru poate duce la o toxicitate crescută și trebuie luat în considerare în stabilirea dozei la acești pacienți. Vezi pct. 4.2.

Administrarea la pacienți cu insuficiență hepatică

Insuficiența hepatică severă poate fi asociată cu un efect scăzut al ciclofosfamidei. Acest lucru poate influența negativ eficacitatea tratamentului cu ciclofosfamidă și trebuie luat în considerare în selectarea dozei și interpretarea răspunsului la doza selectată. Vezi pct. 4.2. Din cauza efectului porfirogen al ciclofosfamidei, pacienții cu porfirie acută trebuie tratați cu precauție.

Administrarea la pacienți cu adenectomie

Pacienții cu insuficiență suprarenaliană pot necesita o creștere a dozei de substituție cu corticoizi atunci când sunt expuși stresului provocat de toxicitatea citostaticelor, inclusiv ciclofosfamidă.

Administrarea la pacienți cu diabet zaharat

Se recomandă precauție în cazul pacienților cu diabet zaharat, deoarece ciclofosfamida poate interacționa cu insulina și alți agenți hipoglicemici (vezi și pct. 4.5).

Administrarea la pacienți care au suferit intervenții chirurgicale recente

În general, citostaticele (printre care și ciclofosfamida) nu trebuie administrate la pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală cu mai puțin de 10 zile în urmă.

Copii și adolescenți

Din cauza conținutului de alcool, această soluție concentrată de ciclofosfamidă nu trebuie administrată la copii și adolescenți.

Excipienți:

Ciclofosfamidă Dr. Reddy's 500 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Acest medicament conține etanol anhidru (alcool) 65% din volum, adică 513,5 mg per flacon, echivalent cu 13 ml de bere sau 6 ml de vin.

Ciclofosfamidă Dr. Reddy's 1000 mg/2 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Acest medicament conține etanol anhidru (alcool) 65% din volum, adică 1027 mg per flacon, echivalent cu 26 ml de bere sau 11 ml de vin.

Ciclofosfamidă Dr. Reddy's 2000 mg/4 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Acest medicament conține etanol anhidru (alcool) 65% din volum, adică 2054 mg/flacon, echivalent cu 52 ml de bere sau 21 ml de vin.

Pentru comparare, în cazul în care un adult bea un pahar cu vin sau 500 ml de bere, alcoolemia va fi de aproximativ 50 mg/100 ml.

Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin, de exemplu, propilenglicol sau etanol poate duce la acumularea de etanol și poate induce reacții adverse, în mod special la copiii mici cu o capacitate de metabolizare redusă sau imatură.

Deoarece acest medicament este administrat de regulă lent, într-o perioadă de 2 ore, efectele determinate de alcool pot fi mai scăzute.

Dăunător pentru cei care suferă de alcoolism.

De luat în considerare în cazul grupurilor cu risc crescut, cum ar fi pacienții cu boală hepatică sau epilepsie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ciclofosfamida este inactivă, însă este metabolizată la nivelul ficatului, în special de CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 și 3A4, în doi metaboliți activi.

Administrarea concomitentă sau succesivă a ciclofosfamidei cu alte substanțe sau tratamente care pot crește probabilitatea sau severitatea efectelor toxice (din cauza interacțiunilor farmacodinamice sau farmacocinetice) necesită evaluarea individuală atentă a beneficiului așteptat și a riscurilor.

Pacienții tratați cu asemenea asocieri trebuie monitorizați îndeaproape pentru a depista semnele de toxicitate și a permite intervenția din timp. Pacienții aflați sub tratament cu ciclofosamidă și agenți care reduc activarea acesteia trebuie monitorizați pentru a depista o potențială diminuare a eficacității și necesitatea ajustării dozei.

Interacțiuni care afectează negativ farmacocinetica ciclofosfamidei și a metaboliților săi

- Activarea redusă a ciclofosfamidei poate altera eficacitatea tratamentului cu ciclofosamidă. Substanțele care întârzie activarea ciclofosfamidei includ:
 - Aprepitant
 - Bupropion
 - Busulfan: au fost raportate scăderea eliminării și prelungirea timpului de înjumătățire ale ciclofosfamidei la pacienții cărora li s-a administrat ciclofosamidă în doze mari la mai puțin de 24 de ore după busulfan în doze mari. La administrarea concomitentă, au fost raportate incidența crescută a bolii hepatice veno-ocluzive și mucozitei (vezi pct. 4.2 și 4.4).
 - Ciprofloxacină: când se administrează înainte de tratamentul cu ciclofosamidă (utilizată ca tratament de condiționare prealabil unui transplant de măduvă osoasă), ciprofloxacina poate duce la regresia bolii subiacente.
 - Cloramfenicol
 - Antimicotice azolice (fluconazol, itraconazol): Antimicoticele azolice sunt cunoscute pentru inhibarea enzimelor citocromului P450. S-a raportat existența produșilor de degradare toxici ai ciclofosfamidei în cantități crescute la asocierea cu itraconazol.
 - Inhibitori ai CYP2B6 și CYP3A4 (nevirapin, ritonavir): administrarea concomitentă poate reduce eficacitatea ciclofosfamidei.
 - Prasugrel
 - Sulfonamide, de ex. sulfadiazină, sulfametoxazol și sulfapiridină
 - Thiotepa: a fost raportată o inhibare puternică a bioactivării ciclofosfamidei de către thiotepa în schemele chimioterapeutice cu doze mari, atunci când thiotepa a fost administrată cu 1 oră înaintea ciclofosfamidei.
 - Ondansetron: Au existat rapoarte privind o interacțiune farmacocinetică între ondansetron și ciclofosfamida în doze mari, fapt ce a determinat scăderea ASC a ciclofosfamidei.
 - Grepfrut (fruct sau suc), rifampicină, sunătoare: Administrarea concomitentă cu inhibitorii sau inductorii CYP3A4 poate reduce eficacitatea sau poate crește toxicitatea ciclofosfamidei.
- O creștere a concentrației metaboliților citotoxici poate apărea în asociere cu:
 - Alopurinol: a fost raportată o creștere a supresiei măduvei osoase.
 - Azatioprină: risc crescut de hepatotoxicitate (necroză hepatică).
 - Cloralhidrat
 - Cimetidină
 - Disulfiram
 - Gliceraldehidă

- Inhibitori de protează: utilizarea concomitentă a inhibitorilor de protează poate crește concentrația metaboliților citotoxici. S-a arătat că utilizarea schemelor bazate pe inhibitori de protează este asociată cu o incidență mai mare a infecțiilor și neutropeniei la pacienții tratați cu ciclofosfamidă, doxorubicină și etoposid (CDE) decât utilizarea unei scheme bazate pe inhibitori non-nucleozidici ai transcriptazei inverse (INNTI). În tratamentul asociat cu ciclofosfamidă (CDE) și saquinavir s-a raportat incidența crescută a mucozitei.
- Inductori ai enzimelor microzomale hepatice și extrahepatice umane (de ex. enzimele citocromului P450): Potențialul pentru inducerea enzimelor microzomale hepatice și extrahepatice trebuie luat în considerare în cazul tratamentului anterior sau concomitent cu substanțe cunoscute pentru inducerea unei activități crescute a acestor enzime, cum ar fi rifampină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină, sunătoare, benzodiazepine și corticosteroizi.
- Dabrafenib

Interacțiuni farmacodinamice și interacțiuni cu mecanism necunoscut care afectează utilizarea ciclofosfamidei

Utilizarea în asociere sau ulterioară a ciclofosfamidei cu alte medicamente cu toxicități similare poate duce la cumulara efectelor toxice.

- Hematotoxicitatea accentuată și/sau imunosupresia pot prezenta un efect combinat al ciclofosfamidei cu, de exemplu
 - Inhibitori ECA: Inhibitorii ECA pot provoca leucopenie.
 - Natalizumab
 - Paclitaxel: S-a raportat hematotoxicitate crescută la administrarea ciclofosfamidei după perfuzia cu paclitaxel.
 - Diuretice tiazidice (de ex. hidroclorotiazidă): S-a raportat o creștere a supresiei măduvei osoase.
 - Zidovudină
 - Clozapină
- Cardiotoxicitatea crescută poate reprezenta un efect combinat al ciclofosfamidei cu, de exemplu
 - Antracicline
 - Mitomicină
 - Citarabină
 - Pentostatină
 - Radioterapia zonei cardiace sau iradierea corporală totală în asociere cu ciclofosfamida în doze mari
 - Trastuzumab
- Toxicitatea pulmonară crescută poate reprezenta un efect combinat al ciclofosfamidei cu, de exemplu
 - Amiodaronă
 - G-CSF, GM-CSF (factorul stimulator al coloniilor de granulocite, factorul stimulator al coloniilor de granulocite-macrofage): rapoartele sugerează un risc crescut de toxicitate pulmonară la pacienții tratați cu chimioterapie citotoxică ce include ciclofosfamidă și G-CSF sau GM-CSF.
- Nefrotoxicitatea poate reprezenta un efect combinat al ciclofosfamidei cu, de exemplu
 - Amfotericina B
 - Indometacin: în urma administrării concomitente de indometacin, a fost raportată intoxicația acută cu apă.

Alte interacțiuni

- Alcool etilic
La animalele cu tumori a fost observată o reducere a activității antitumorale în timpul consumului de etanol (alcool) concomitent cu administrarea orală de ciclofosfamidei în doze mici. La unii pacienți, alcoolul poate crește incidența vărsăturilor și greței induse de ciclofosfamidă.
- Etanercept

La pacienții cu granulomatoză Wegener, adăugarea etanerceptului la tratamentul standard, care include ciclofosfamidă, a fost asociată cu o incidență mai mare a afecțiunilor maligne solide necutanate.

- **Metronidazol**
La un pacient tratat cu ciclofosfamidă și metronidazol a fost raportată encefalopatie acută. Relația cauzală nu este clară.
Într-un studiu efectuat pe animale, asocierea dintre ciclofosfamidă și metronidazol a fost corelată cu o creștere a toxicității ciclofosfamidei.
- **Tamoxifen**
Utilizarea concomitentă a tamoxifenului și chimioterapiei poate crește riscul de complicații tromboembolice.

Interacțiuni care afectează farmacocinetica și/sau acțiunea altor medicamente

- **Bupropion**
Metabolizarea ciclofosfamidei de către CYP2B6 poate inhiba metabolizarea bupropionului.
- **Cumarine**
La pacienții tratați cu warfarină și ciclofosfamidă, au fost raportate efecte atât crescute, cât și scăzute ale warfarinei.
- **Ciclosporină**
La pacienții cărora li se administrează tratamentul de asociere cu ciclofosfamidă și ciclosporină au fost observate concentrații serice mai scăzute ale ciclosporinei decât la pacienții care au luat doar ciclosporină. Această interacțiune poate duce la o incidență crescută a bolii grefă-contragazdă (BGcG).
- **Miorelaxante depolarizante**
Tratamentul cu ciclofosfamidă determină o inhibare semnificativă și persistentă a activității colinesterazei. La administrarea concomitentă a miorelaxantelor depolarizante (de ex. succinilcolină, suxametoniu) poate apărea apneea prelungită, ca urmare a scăderii nivelului de pseudocolinesterază. Dacă un pacient a fost tratat cu ciclofosfamidă în intervalul de 10 zile ce precedă o anestezie generală, anestezistul trebuie informat.
- **Digoxină, β-acetildigoxină**
A fost raportată absorbția redusă a comprimatelor de digoxină și β-acetildigoxină în timpul unui tratament citotoxic concomitent.
- **Vaccinuri**
Este de așteptat ca efectele imunosupresive ale ciclofosfamidei să reducă răspunsul la vaccinare. Utilizarea vaccinurilor vii poate duce la infecție indusă de vaccin.
- **Verapamil**
A fost raportată scăderea absorbției intestinale a verapamilului administrat pe cale orală.
- **Derivate de sulfoniluree**
La utilizarea concomitentă a ciclofosfamidei și derivatelor de sulfoniluree este posibil să apară scăderea glicemiei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Fetele tratate cu ciclofosfamidă în perioada prepubertară dezvoltă în general caracteristici sexuale secundare normale și au cicluri menstruale regulate.

Fetele tratate cu ciclofosfamidă în perioada prepubertară au putut rămâne însărcinate ulterior.

Fetele tratate cu ciclofosfamidă la care s-a păstrat funcția ovariană după încheierea tratamentului prezintă un risc crescut de instalare prematură a menopauzei (oprirea ciclurilor menstruale înaintea vârstei de 40 de ani).

Contracepția la bărbați și femei

Femeile nu trebuie să rămână gravide în timpul tratamentului și pe o perioadă de 12 luni de la întreruperea tratamentului.

Bărbații nu trebuie să conceapă în timpul tratamentului și pe o perioadă de 6 luni de la întreruperea tratamentului.

Femeile și bărbații activi sexual trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în aceste perioade.

Sarcina

Există date foarte limitate cu privire la utilizarea ciclofosfamidei la femeile gravide. Există rapoarte privind apariția unor aberații congenitale multiple după utilizarea în primul trimestru de sarcină. Studiile efectuate pe animale au demonstrat teratogenitate și alte toxicități asupra aparatului reproducător (vezi pct. 5.3).

Luând în considerare datele din rapoartele de caz privitoare la utilizarea la om, studiile pe animale și mecanismul de acțiune al ciclofosfamidei, precum și disponibilitatea opțiunilor alternative de tratament, utilizarea soluției etanolică de ciclofosfamidă este contraindicată în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Ciclofosfamidă trece în laptele matern și poate duce la neutropenie, trombocitopenie, scăderea hemoglobinei și diaree la copil. Ciclofosfamidă este contraindicată în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Ciclofosfamidă influențează ovogeneza și spermatogeneza. Poate cauza sterilitate la ambele sexe. La femei, ciclofosfamidă poate determina amenoree tranzitorie sau permanentă, iar la băieții tratați cu ciclofosfamidă în perioada prepubertară, la oligospermie sau azoospermie. Bărbații tratați cu ciclofosfamidă pot dezvolta oligospermie sau azoospermie. Înainte de tratamentul cu ciclofosfamidă, bărbații trebuie să fie informați cu privire la posibilitatea de conservare și păstrarea viabilă a spermei colectate înainte de tratament.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții cărora li se administrează ciclofosfamidă pot manifesta reacții adverse (inclusiv greață, vărsături, amețeală, vedere neclară, tulburări de vedere) care pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Decizia de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje trebuie luată după caz.

4.8 Reacții adverse

Frecvența reacțiilor adverse raportate în tabelul de mai jos este derivată din studiile clinice și din experiența ulterioară punerii pe piață și sunt definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$) și $< 1/10000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută.

Clasa de aparate, sisteme și organe (ASO)	Termenul MedDRA recomandat	Frecvență
Infecții și infestări	Infecții ¹ Pneumonie ² Sepsis ¹	Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	Leucemie acută ³ Sindrom mielodisplazic Neoplasme secundare Cancer vezical	Rare Rare Rare Rare

	Cancer ureteral Sindrom de liză tumorală Limfom non-Hodgkin Sarcom Carcinom cu celule renale Cancer pelvin renal Cancer tiroidian	Rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice	Mielosupresie ⁴ Leucopenie Neutropenie Neutropenie febrilă Trombocitopenie Anemie Coagulare diseminată intravasculară Sindrom hemolitic uremic Agranulocitoză Limfopenie Creșterea hemoglobinei	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar	Imunosupresie Reacție anafilactică/anafilactoidă Reacție de hipersensibilitate Șoc anafilactic	Foarte frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare
Tulburări endocrine	SIADH (sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic)	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Anorexie Deshidratare Hiponatremie Creșterea glicemiei Scăderea glicemiei	Mai puțin frecvente Rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări psihice	Stare de confuzie	Foarte rare
Tulburări ale sistemului nervos	Neuropatie periferică Polineuropatie Nevralgie Convulsie Amețeală Disgeuzie Hipogeuzie Parestezie Neurotoxicitate ⁵ Sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă ⁶ Encefalopatie	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare Rare Foarte rare Foarte rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări oculare	Vedere neclară Tulburări de vedere Conjunctivită Edem ocular ⁷ Hiperlacrimație	Rare Rare Foarte rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută
Tulburări acustice și vestibulare	Hipoacuzie Tinitus	Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută
Tulburări cardiace	Cardiomiopatie Miocardită Insuficiență cardiacă ⁸ Tahicardie Aritmie ventriculară Aritmie supraventriculară Fibrilație ventriculară Angină	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Rare Rare Foarte rare Foarte rare

	Infarct miocardic Pericardită Fibrilație atrială Tahicardie ventriculară Șoc cardiogen Efuziune pericardică Bradicardie Palpitații Prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă	Foarte rare Foarte rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări vasculare	Hiperemie Hemoragie Tromboembolie Hipertensiune arterială Hipotensiune arterială Embolie pulmonară Tromboză venoasă Vasculită Ischemie periferică	Mai puțin frecvente Rare Foarte rare Foarte rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale ^{8,9}	Sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) Fibroză interstițială pulmonară cronică, Edem pulmonar Bronhospasm Dispnee Hipoxie Tuse Congestie nazală Durere orofaringiană Rinoree Strănut Boală veno-ocluzivă pulmonară Bronșiolită obliterantă Alveolită alergică Pneumonită Efuziune pleurală	Foarte rare Foarte rare Foarte rare Foarte rare Foarte rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Inflamația mucoasei Enterocolită hemoragică Pancreatită acută Ascită Stomatită Diaree Vărsături Constipație Greață Durere abdominală Inflamația glandelor parotide Hemoragie gastrointestinală Tiflită Colită Enterită	Frecvente Foarte rare Foarte rare Foarte rare Foarte rare Foarte rare Foarte rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări hepatobiliare	Anomalii ale funcției hepatice Hepatită Boală hepatică veno-ocluzivă Hepatomegalie Icter Hepatită colestatică	Frecvente Rare Foarte rare Foarte rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută

	Hepatotoxicitate ¹⁰	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie ¹¹ Erupție cutanată tranzitorie Dermatită Decolorarea unghiilor Decolorarea pielii ¹² Sindromul Stevens-Johnson Necroliză epidermică toxică Eritem de iradiere Prurit (inclusiv mâncărime din cauza inflamației) Eritem polimorf Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (sindromul mână-picior) Urticarie Eritem Edem facial Hiperhidroză	Foarte frecvente Rare Rare Rare Rare Foarte rare Foarte rare Foarte rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Rabdomioliză Crampe Sclerodermie Spasme musculare Mialgie Artralgie	Foarte rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cistită Microhematurie Cistită hemoragică Macrohematurie Hemoragie suburetrală Edem al peretelui vezical Fibroză și scleroză vezicală Insuficiență renală Creșterea valorilor creatininei din sânge Necroză tubulară renală Tulburare tubulară renală Nefropatie toxică Ureterită hemoragică Contractură vezicală Diabet insipid nefrogen Celule epiteliale atipice ale vezicii urinare Creșterea valorilor azotului ureic din sânge	Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Foarte rare Foarte rare Foarte rare Foarte rare Foarte rare Foarte rare Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Condiții în legătură cu sarcina, cu perioada puerperală și perinatală	Travaliu prematur	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Afectarea spermatogenezei Tulburare de ovulație (rareori ireversibilă) Amenoree ¹³ Azoospermie/aspermie ¹³ Oligospermie ¹³ Infertilitate Insuficiență ovariană Oligomenoree Atrofie testiculară	Frecvente Mai puțin frecvente Rare Rare Rare Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută

Afecțiuni congenitale, familiale și genetice	Moarte intrauterină Malformație fetală Întârzierea dezvoltării fetale Leziuni fetale Efect carcinogen asupra progeniturilor	Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră Frisoane Astenie Indispoziție Durere toracică Cefalee Insuficiență a mai multor organe Reacții la locul injecției/perfuziei (tromboză, necroză, flebită, inflamație, durere, umflătură, eritem)	Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Rare Foarte rare Foarte rare Foarte rare
Investigații diagnostice	Creșterea valorilor lactat dehidrogenazei din sânge Creșterea valorilor proteinei C-reactive Modificări EKG Scăderea FEVS Creștere în greutate Scăderea valorilor hormonilor sexuali feminini Scăderea valorilor estrogenului din sânge Creșterea valorilor gonadotropinei din sânge	Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare Mai puțin frecvente Cu frecvență necunoscută Cu frecvență necunoscută

¹Un risc crescut de pneumonii și severitatea acestora (inclusiv cu evoluție letală), alte infecții bacteriene, fungice, virale, cu protozoare și parazitice; reactivarea infecțiilor latente, inclusiv hepatită virală, tuberculoză, virusul JC cu leucoencefalopatie multifocală progresivă (inclusiv cu evoluție letală), *pneumocystis jiroveci*, herpes Zoster, *strongyloides*, sepsis și șoc septic (inclusiv cu evoluție letală).

²Inclusiv cu evoluție letală.

³Inclusiv leucemie mieloidă acută, leucemie promielocitară acută.

⁴Manifestată ca insuficiență a măduvei osoase, pancitopenie, neutropenie, agranulocitoză, granulocitopenie, trombocitopenie (complicată prin sângerare), leucopenie, anemie.

⁵Manifestată ca mielopatie, neuropatie periferică, polineuropatie, nevralgie, disestezie, hipoestezie, parestezie, tremor, disgeuzie, hipogeuzie, parosmie.

⁶Manifestată ca cefalee, stare mintală alterată, convulsii și vedere anormală, de la încețoșare până la pierderea vederii.

⁷Observat în legătură cu o reacție alergică.

⁸Inclusiv cu evoluție letală.

⁹Deși incidența toxicității pulmonare asociată ciclofosfamidei este mică, prognosticul pentru pacienții afectați este slab.

¹⁰Insuficiență hepatică, encefalopatie hepatică, ascită, hepatomegalie, icter, creșterea valorilor bilirubinei din sânge, creșterea valorilor enzimelor hepatice (ASAT, ALAT, ALP, Gamma-GT).

¹¹Poate evolua către calviție.

¹²A palmelor sau călcâielor.

¹³Persistentă.

Observații:

Anumite complicații, precum tromboembolii, coagulare intravasculară diseminată și sindrom uremic hemolitic, pot apărea ca rezultat al tulburărilor subiacente, însă frecvența acestor complicații poate crește din cauza chimioterapiei cu ciclofosamidă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Consecințele grave ale supradozajului includ manifestări ale toxicităților dependente de doză, precum mielosupresie, urotixitate, cardiotoxicitate (inclusiv insuficiență cardiacă), boală hepatică veno-ocluzivă și stomatită. Vezi pct. 4.4.

Pacienții cărora li s-a administrat o supradoză trebuie să fie monitorizați îndeaproape pentru dezvoltarea toxicităților și în special a hematotoxicității.

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu ciclofosamidă.

Ciclofosfamida și metaboliții săi sunt dializabili. Prin urmare, hemodializa rapidă este indicată în tratamentul oricărei supradoze suicidare sau accidentale sau al unei intoxicații.

Supradozajul trebuie să fie gestionat cu măsuri simptomatice, inclusiv tratamentul adecvat, de ultimă oră, pentru orice infecție concomitentă, mielosupresie sau altă toxicitate, în cazul apariției acestora. Profilaxia cistitei cu mesna poate ajuta la prevenirea sau reducerea efectelor urot toxice în cazul supradozajului cu ciclofosamidă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice și imunomodulatoare, antineoplazice, agenți alchilanți, analogi ai derivaților de azot din muștar, codul ATC: L01AA01.

S-a demonstrat că ciclofosfamida are un efect citostatic în multe tipuri de tumori.

Ciclofosfamida acționează probabil în faza S sau G2 a ciclului celular.

Rămâne de demonstrat dacă efectul citostatic este dependent în întregime de alchilarea ADN-ului sau de alte mecanisme, precum inhibarea proceselor de transformare a cromatinei sau inhibarea polimerazelor ADN. Metabolitul acroleină nu are activitate antineoplazică, însă este responsabil pentru efectul advers urotoxic.

Efectul imunosupresiv al ciclofosfamidei se bazează pe faptul că ciclofosfamida are un efect de inhibare asupra limfocitelor B, limfocitelor T CD4+ și, într-o mai mică măsură, asupra limfocitelor T CD8+. În plus, se presupune că ciclofosfamida are un efect de inhibare asupra supresorului care reglează clasa de anticorpi IgG2.

Nu poate fi exclusă rezistența încrucișată, în special cu agenții citotoxici înrudiți structural, de ex. ifosfamidă, precum și alți agenți alchilanți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Ciclofosfamida se administrează ca precursor inactiv de medicament, care este activat în ficat.

Absorbție

Ciclofosfamida este absorbită rapid și aproape complet din locurile de administrare parenterale.

Distributie

Ciclofosfamida se leagă de proteinele plasmatice în proporție de mai puțin de 20%. Metaboliții ciclofosfamidei se leagă de proteine într-o proporție mai mare, însă sub 70%. Nu este cunoscută proporția în care se leagă de proteine metaboliții activi.

Ciclofosfamida se regăsește în lichidul cefalorahidian și laptele matern. Ciclofosfamida și metaboliții săi pot traversa placentă.

Metabolizare

Ciclofosfamida este activată la nivelul ficatului în metaboliții activi 4-hidroxi-ciclofosfamidă și aldofosfamidă (formă tautomerică a 4-hidroxi-ciclofosfamidei) prin metabolizarea de primă fază de către enzimele citocromului P450 (CYP). Diferite izoenzime CYP contribuie la bioactivarea ciclofosfamidei, inclusiv CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 și 3A4, iar 2B6 prezintă cea mai intensă activitate a 4-hidroxilazei. Detoxificarea se efectuează cu preponderență prin intermediul glutatation-S-transferazelor (GSTA1, GSTP1) și alcool dehidrogenazei (ALDH1, ALDH3). Între două și patru ore de la administrarea ciclofosfamidei, concentrațiile plasmatice ale metaboliților activi sunt maxime, după care urmează o scădere rapidă a concentrațiilor plasmatice.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al ciclofosfamidei este între 4 și 8 ore la adulți și copii. Nu sunt cunoscuți timpii de înjumătățire plasmatică ai metaboliților activi.

În urma administrării i.v. în doze mari, în contextul transplantului de măduvă osoasă alogenă, concentrația plasmatică a ciclofosfamidei pure urmează cinetica liniară de prim ordin. Comparativ cu tratamentul convențional cu ciclofosfamidă, există o creștere a concentrației metaboliților inactivi, ceea ce indică saturația sistemelor enzimatice de activare, însă nu a stadiilor de metabolizare din care rezultă metaboliții inactivi. În timpul tratamentului cu ciclofosfamidă în doză mare cu durata de câteva zile, există o scădere a ariilor de sub curba concentrație plasmatică-timp a compusului-mamă, probabil din cauza auto-inducerii activității de metabolizare microzomală.

Ciclofosfamida și metaboliții săi se excretă în principal pe cale renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

Toxicitatea acută a ciclofosfamidei este relativ mică. Acest lucru a fost demonstrat în studiile efectuate pe șoareci, cobai, iepuri și câini. Valoarea LD₅₀ după o injecție i.v. unică a fost de 160 mg/kg la șobolan, 400 mg/kg la șoarece și cobai, 130 mg/kg la iepure și 400 mg/kg la câine.

Toxicitate cronică

Administrarea cronică în doze toxice a dus la leziuni hepatice, manifestate ca degenerescență grasă urmată de necroză. Mucoasa intestinală nu a fost afectată. Pragul de hepatotoxicitate a fost de 100 mg/kg la iepure și 10 mg/kg la câine.

Mutagenitate și carcinogenitate

Efectele mutagene ale ciclofosfamidei au fost demonstrate în diverse teste *in vitro* și *in vivo*. De asemenea, la oameni au fost observate aberații cromozomiale apărute după administrarea ciclofosfamidei. Pacienții maturi sexual trebuie să ia măsuri contraceptive în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 luni de la oprirea tratamentului (vezi pct. 4.4. Atenționări și precauții).

Efectele carcinogene ale ciclofosfamidei au fost demonstrate în studiile efectuate pe animale, la șobolani și șoareci.

Teratogenitate

Efectele teratogene ale ciclofosfamidei au fost demonstrate la diverse animale (șoareci, șobolani, iepuri, maimuțe rhesus și câini). Ciclofosfamida poate duce la malformații ale scheletului, țesuturilor, precum și alte malformații. Experiența administrării la om indică un risc crescut de malformații atunci când ciclofosfamida este utilizată în timpul primelor trei luni de sarcină. Nu există studii cu privire la posibilele efecte pe termen lung la copiii expuși în timpul celui de-al doilea sau al treilea trimestru.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Etanol anhidru

6.2 Incompatibilități

Alcoolul benzilic crește viteza de degradare a ciclofosfamidei.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După diluare:

Injectie directă:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la 25°C și de 6 zile la 2°C până la 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, durata și condițiile de păstrare înaintea administrării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la 2°C–8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Pentru perfuzie intravenoasă

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la 25°C și 6 zile la 2°C–8°C când este diluată cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,45%; 24 de ore la 25°C și 36 de ore la 2°C–8°C când este diluată cu soluție perfuzabilă de glucoză 5% (50 mg/ml); și 24 de ore la 25°C și 36 de ore la 2°C–8°C când este diluată cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% w/v și glucoză 5% w/v

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, durata și condițiile de păstrare înaintea administrării reprezintă responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească 24 de ore la 2°C–8°C, cu excepția cazului în care diluția a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Diluant	Depozitare	
	Temperatura camerei	La frigider
Soluție diluată pentru injecție intravenoasă directă (20 mg/ml)		
Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9%	până la 24 de ore	până la 6 zile
Soluții diluate pentru perfuzie intravenoasă (2 mg/ml)		
Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,45%	până la 24 de ore	până la 6 zile
Soluție perfuzabilă de glucoză 5% (50 mg/ml)	până la 24 de ore	până la 36 de ore
Soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9% masă/volum și glucoză 5% masă/volum	până la 24 de ore	până la 36 de ore

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C–8°C).

Pentru condițiile de depozitare după diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ciclofosfamidă Dr. Reddy's 500 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă este disponibilă în mărimile de ambalaj:

1, 6, 10 sau 50 flacoane tubulare de 2 ml din sticlă de tip I transparentă incoloră, conținând 500 mg/ml de ciclofosfamidă, închise cu dopuri din cauciuc acoperit cu teflon și sigilate cu capsă de aluminiu flip off de culoare roșie.

Ciclofosfamidă Dr. Reddy's 1000 mg/2 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă este disponibilă în mărimile de ambalaj:

1, 6, 10 sau 50 flacoane tubulare de 2 ml din sticlă de tip I transparentă incoloră, conținând 1000 mg/2 ml de ciclofosfamidă, închise cu dopuri din cauciuc acoperit cu teflon și sigilate cu capsă de aluminiu flip off de culoare gri.

Ciclofosfamidă Dr. Reddy's 2000 mg/4 ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă este disponibilă în mărimile de ambalaj:

1, 6, 10 sau 50 flacoane tubulare de 5 ml din sticlă de tip I transparentă incoloră, conținând 2000 mg/4 ml de ciclofosfamidă, închise cu dopuri din cauciuc acoperit cu teflon și sigilate cu capsă de aluminiu flip off de culoare violet.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Alegerea diluantului pentru reconstituirea Ciclofosfamidă Dr. Reddy's depinde de calea de administrare utilizată.

Pentru injecție intravenoasă directă

Extrageți cantitatea prescrisă de Ciclofosfamidă Dr. Reddy's din flacon cu o seringă și adăugați-o la cantitatea necesară de soluție de clorură de sodiu 0,9% sterilă, pentru a obține o concentrație finală de 20 mg/ml de ciclofosfamidă.

Tabelul 1: Diluare pentru injecție intravenoasă directă

Concentrație	Volumul de Ciclofosfamidă Dr. Reddy's concentrată care va fi extras	Diluati cu clorură de sodiu 0,9% până la volumul final	Concentrația de ciclofosfamidă
500 mg/ml	1 ml	25 ml	20 mg/ml
1000 mg/2 ml	2 ml	50 ml	
2000 mg/4 ml	4 ml	100 ml	

Pentru perfuzie intravenoasă

Extrageți cantitatea prescrisă de Ciclofosfamidă Dr. Reddy's din flacon cu o seringă și diluați-o pentru a obține o concentrație finală de 2 mg/ml cu oricare dintre următorii diluanți:

- Soluție perfuzabilă cu glucoză 5% (50 mg/ml)
- Soluție perfuzabilă cu clorură de sodiu 0,9% w/v și glucoză 5% w/v
- Soluție perfuzabilă cu clorură de sodiu 0,45%

Tabelul 2: Diluare pentru perfuzie intravenoasă

Concentrație	Volumul de Ciclofosfamidă Dr. Reddy's concentrată care va fi extras	Diluati cu diluantul până la volumul final	Concentrația de ciclofosfamidă
500 mg/ml	1 ml	250 ml	2 mg/ml
1000 mg/2 ml	2 ml	500 ml	
2000 mg/4 ml	4 ml	1000 ml	

Soluția trebuie administrată cât mai rapid posibil după reconstituire.

Înainte de administrare, medicamentele pentru administrare parenterală trebuie inspectate vizual, dacă soluția și flaconul permit acest lucru, pentru a depista particulele în suspensie și schimbarea culorii.

Ciclofosfamidă Dr. Reddy's nu conține niciun conservant antimicrobian; de aceea, trebuie procedat cu atenție pentru a asigura caracterul steril al soluțiilor preparate. Utilizați tehnica aseptica.

În timpul reconstituirii sau manipularii ciclofosfamidei, trebuie să fie respectate regulile și reglementările pentru manipularea citostaticelor. În măsura în care este posibil, reconstituirea trebuie efectuată într-un *cabinet de siguranță biologică cu flux de aer laminar*. Persoana care manipulează medicamentul trebuie să poarte mască și *mănuși de protecție*. În caz de vărsare, zona trebuie spălată foarte bine cu apă.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Dr. Reddy's Laboratories România S.R.L.
Str. Nicolae Caramfil nr. 71-73, etaj 5, spațiul 10
Sector 1, București
România

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14350/2022/01-02-03-04
14351/2022/01-02-03-04
14352/2022/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2022