

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ciclofosfamidă Accord 200 mg/ml concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml concentrat conține ciclofosfamidă monohidrat echivalent cu ciclofosfamidă 200 mg.

Un flacon de 1 ml de concentrat conține ciclofosfamidă monohidrat echivalent cu ciclofosfamidă 200 mg.

Un flacon de 2,5 ml de concentrat conține ciclofosfamidă monohidrat echivalentă cu ciclofosfamidă 500 mg.

Un flacon de 5 ml de concentrat conține ciclofosfamidă monohidrat echivalentă cu ciclofosfamidă 1000 mg.

Un flacon de 10 ml de concentrat conține ciclofosfamidă monohidrat echivalentă cu ciclofosfamidă 2000 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

1 ml de concentrat conține 34 mg de propilenglicol (E1520) și 620 mg de etanol (alcool).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă (concentrat steril)

O soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ciclofosfamidă este utilizată în combinație cu regimuri de chimioterapie sau singură, în funcție de indicație. Ciclofosfamidă Accord este indicat în tratamentul:

- Leucemie limfocitară cronică (LLC)
- Leucemie limfocitară acută (LLA)
- Ca tratament de condiționare prealabil unui transplant de măduvă osoasă, în tratamentul leucemiei limfocitare 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

Ciclofosfamidă Accord trebuie utilizat doar de clinicieni cu experiență în administrarea chimioterapiei.

Ciclofosfamidă Accord 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 specialist în oncologie.

Doze

Dozele trebuie adaptate individual. 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, Ciclofosfamidă Accord trebuie administrată dimineța. 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

- Pentru tratamentul continuu:
3 – 6 mg/kg corp (= 120 – 240 mg/m² din aria suprafeței corporale), prin injecție intravenoasă
- 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.
- Pentru tratamentul intermitent cu doze mari:
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-ciclofosfamidă (Bu/Cy), prima doză de ciclofosfamidă 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 Ciclofosfamidă Accord 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 plasmatiche crescute ale ciclofosfamidei și ale metaboliților 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 metaboliții 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 potrivit între administrarea Ciclofosfamidă Accord și dializă. Vezi pct. 4.4.

Ajustarea dozei din cauza mielosupresiei

În timpul tratamentului cu ciclofosfamidă, 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 (microlitru)	Număr de trombocite (microlitru)	Doză
mai mult de 4000	mai mult de 100 000	100% din doza planificată
2500 - 4000	50 000 - 100 000	50% din doza planificată
mai puțin de 2500	mai puțin de 50 000	Se omite până când valorile se normalizează sau se decide individual

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

Vârstnici

La pacienții vârstnici, monitorizarea pentru depistarea toxicităților și necesitatea ajustării dozei trebuie să ia în considerare incidența mai mare a scăderii funcției hepatice, renale, cardiace sau a altui organ și a bolilor concomitente sau a tratamentului cu alte medicamente.

Copii și adolescenți

Ciclofosfamida a fost administrată la copii. Profilul de siguranță al ciclofosfamidei la pacienții copii și adolescenți este similar cu cel al populației adulte.

Mod de administrare

Ciclofosfamida este inertă până când este activată de enzimele din ficat. Cu toate acestea, la fel ca în cazul tuturor medicamentelor citotoxice, se recomandă ca diluarea 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.

Administrare intravenoasă

Produsele medicamentoase pentru utilizare intravenoasă trebuie să fie inspectate vizual pentru detectarea particulelor și a decolorării înainte de administrare, ori de câte ori soluția și recipientul permit acest lucru.

Perfuzie:

Administrarea intravenoasă trebuie efectuată de preferință sub formă de perfuzie.

În cazul în care soluția urmează să fie utilizată pentru perfuzie intravenoasă, Ciclofosamidă Accord se diluează până la o concentrație minimă de 2 mg per ml prin utilizarea oricăruia dintre următorii diluanți:

- 0,9% Clorură de sodiu injectabilă,
- 45% clorură de sodiu injectabilă,
- 5% glucoză injectabilă,
- 5% Glucoză și 0,9% Clorură de sodiu injectabilă.

Injectie directă:

În cazul în care soluția urmează să fie utilizată pentru injecție directă, Ciclofosamidă Accord se diluează până la o concentrație minimă de 20 mg per ml, utilizând oricare dintre următorii diluanți:

- 0,9% Clorură de sodiu injectabilă,
- 45% clorură de sodiu injectabilă,
- 5% glucoză injectabilă
- 5% Glucoză și 0,9% Clorură de sodiu injectabilă

Nu folosiți apă sterilă pentru preparate injectabile pentru diluare, deoarece rezultă o soluție hipotonă și nu trebuie injectată direct.

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 trebuie să fie adecvată pentru volumul și pentru tipul de soluție de transport care va fi perfuzată.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Ciclofosamidă Accord nu trebuie prescris pacienților în următoarele cazuri:

- 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
- alăptare (vezi pct. 4.6)

Ciclofosamidă Accord nu trebuie utilizat în abordarea terapeutică a bolilor nemaligne, cu excepția imunosupresiei în situații care pun viața în pericol.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

ATENȚIONĂRI

Reacții anafilactice, sensibilitate încrucișată cu alți agenți alchilanti

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

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 parazitice.

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. Ciclofosfamida se poate administra cu precauția necesară 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, ciclofosfamida 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 sindromul secreției inadecvate a hormonului antidiuretic (SIADH). Au fost raportate cazuri cu evoluție letală.

Cardiotoxicitate, utilizarea la pacienți cu afectare cardiacă

În timpul tratamentului cu ciclofosamidă 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 ca o consecință a 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 ciclofosamidă, 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 ciclofosamidă 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 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 ciclofosamidă 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 ciclofosamidă) pare a fi asociat cu o mortalitate deosebit de ridicată. Pneumonita se poate dezvolta chiar și la mai mulți ani de la tratamentul cu ciclofosamidă. Au existat rapoarte privind toxicitatea pulmonară acută după o doză unică de ciclofosamidă.

Afecțiuni maligne secundare

La fel ca în cazul tuturor tratamentelor citotoxice, tratamentul cu ciclofosamidă 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 ciclofosamidă includ limfoame, cancer tiroidian și sarcoame.

În unele cazuri, a doua afecțiune malignă s-a dezvoltat la câțiva ani după întreruperea tratamentului cu ciclofosamidă. 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 (BHVO)

Boala hepatică veno-ocluzivă a fost raportată la pacienți cărora li s-a administrat ciclofosamidă. Cel mai important factor în cazul bolii veno-ocluzive este terapia citoreductivă care este folosită 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 predispun 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 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 eficiente 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 antiemetice 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 metabolitelor 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 adrenalectomie

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.

O doză maximă de 60 mg/kg din acest medicament administrată la un adult cu greutatea de 70 kg ar duce la expunerea la 186 mg/kg de etanol, ceea ce poate determina o creștere a concentrației de alcool în sânge (CAS) de aproximativ 31 mg/100 ml.

Pentru comparație, pentru un adult care bea un pahar de vin sau 500 ml de bere, CAS este probabil să fie de aproximativ 50 mg/100 ml.

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

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 ciclofosfamidă 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 metabolitelor săi

- Activarea redusă a ciclofosfamidei poate altera eficacitatea tratamentului cu ciclofosfamidă. 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 ciclofosfamidă 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 ciclofosfamidă (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 ciclofosfamidă 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
 - Glicerinaldehidă
 - Inductori ai enzimelor microzomale hepatice și extrahepatice umane (de ex. enzimele citocromului P450): potențialul pentru creșterea posibilă a activității acestor enzime trebuie luat în considerare în cazul tratamentului anterior sau concomitent cu substanțe cunoscute pentru inducerea unei activități crescute a acestor enzime, cum ar fi rifampicină, fenobarbital, carbamazepină, fenitoină, sunătoare, benzodiazepine și corticosteroizi.
 - 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.
 - 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
 - Pentostatina
 - 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 ciclofosamidă 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 ciclofosamidă în doze mici.
La unii pacienți, alcoolul poate crește incidența vărsăturilor și greții induse de ciclofosamidă.
- Etanercept
La pacienții cu granulomatoză Wegener, adăugarea etanerceptului la tratamentul standard, care include ciclofosamidă, a fost asociată cu o incidență mai mare a afecțiunilor maligne solide necutanate.
- Metronidazol
La un pacient tratat cu ciclofosamidă și metronidazol a fost raportată encefalopatie acută. Relația cauzală nu este clară. Într-un studiu efectuat pe animale, asocierea dintre ciclofosamidă 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 ciclofosamidă, au fost raportate efecte atât crescute, cât și scăzute ale warfarinei.
- Ciclosporină
La pacienții cărora li se administrează tratamentul de asociere cu ciclofosamidă 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-contra-gazdă (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.

Excipienți:

Administrarea concomitentă cu orice substrat pentru alcool dehidrogenază, cum ar fi etanolul, poate induce reacții adverse grave la nou-născuți.

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

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 nu se recomandă utilizarea acesteia în timpul sarcinii, în special în primul trimestru.

În fiecare caz în parte, beneficiul potențial al tratamentului trebuie să fie pus în balanță cu riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Ciclofosfamida trece în laptele matern. Neutropenie, trombocitopenie, hemoglobină scăzută și diaree au fost observate la copiii ale căror mame au fost tratate cu ciclofosfamidă și au continuat să alăpteze. Alăptarea nu este permisă în timpul tratamentului cu ciclofosfamidă (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Ciclofosfamida influențează ovogeneza și spermatogeneza. Poate cauza sterilitate la ambele sexe. La femei, ciclofosfamida 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 de doctor 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. Frecvența reacțiilor adverse este definită 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 $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută.

Infecții și infestări

Frecvente: Infecții¹

Mai puțin frecvente: Pneumonie², sepsis¹

Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)

Rare: Leucemie acută³, sindrom mielodisplazic, neoplasme maligne secundare, cancer vezical, cancer ureteral

Foarte rare: Sindrom de liză tumorală

Cu frecvență necunoscută: Limfom non-Hodgkin, sarcom, carcinom cu celule renale, cancer la nivelul pelvisului renal, cancer tiroidian

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte frecvente: Mielosupresie⁴, leucopenie, neutropenie

Frecvente: Neutropenie febrilă

Mai puțin frecvente: Trombocitopenie, anemie

Foarte rare: Coagulare diseminată intravasculară, sindrom hemolitic uremic

Cu frecvență necunoscută: Agranulocitoză, limfopenie, creșterea hemoglobinei

Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte frecvente: Imunosupresie

Mai puțin frecvente: Reacție anafilactică/anafilactoidă, reacție de hipersensibilitate

Foarte rare: Șoc anafilactic

Tulburări endocrine

Rare: SIADH (sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic)

Cu frecvență necunoscută: Intoxicație acută cu apă

Tulburări metabolice și de nutriție

Mai puțin frecvente: Anorexie

Rare: Deshidratare

Foarte rare: Hiponatremie

Cu frecvență necunoscută: Creșterea glicemiei, scăderea glicemiei

Tulburări psihice

Foarte rare: Stare de confuzie

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: Neuropatie periferică, polineuropatie, nevralgie

Rare: Convulsie, amețelă

Foarte rare: Disgeuzie, hipogeuzie, parestezie

Cu frecvență necunoscută: Neurotoxicitate⁵, sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă⁶, encefalopatie

Tulburări oculare

Rare: Vedere neclară

Foarte rare: Tulburări de vedere, conjunctivită, edem ocular⁷

Cu frecvență necunoscută: Hiperlacrimație

Tulburări acustice și vestibulare

Mai puțin frecvente: Surzenie

Cu frecvență necunoscută: Tinnitus

Tulburări cardiace

Mai puțin frecvente: Insuficiență cardiacă⁸, cardiomiopatie, miocardită, tahicardie

Rare: Aritmie ventriculară, aritmie supraventriculară

Foarte rare: Fibrilație ventriculară, angină, infarct miocardic, pericardită, fibrilație atrială, stop cardiac

Cu frecvență necunoscută: Tahicardie ventriculară, soc cardiogen, efuziune pericardiacă, insuficiență ventriculară stângă, hemoragie intramiocardică difuză, palpitații, bradicardie, prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente: Hiperemie

Rare: Hemoragie

Foarte rare: Tromboembolie, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială

Cu frecvență necunoscută: Embolie pulmonară, tromboză venoasă, vasculită, ischemie periferică

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale^{8,9}

Foarte rare: Sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA), fibroză interstițială pulmonară cronică, edem pulmonar, bronchospasm, dispnee, hipoxie, tuse

Cu frecvență necunoscută: Boală veno-ocluzivă pulmonară, alveolită alergică, pneumonită, congestie nazală, durere orofaringiană, rinoree, strănut, bronșiolită obliterantă, efuziune pleurală

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: Inflamația mucoasei

Foarte rare: Enterocolită hemoragică, pancreatită acută, ascită, stomatită, diaree, vărsături, constipație, greață

Cu frecvență necunoscută: Hemoragie gastrointestinală, cecită, colită, enterită, durere abdominală, inflamație a glandelor salivare parotide

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: Anomalii ale funcției hepatice

Rare: Hepatită

Foarte rare: Boală hepatică veno-ocluzivă, hepatomegalie, icter, activarea hepatitei virale

Cu frecvență necunoscută: Hepatită colestatică, hepatotoxicitate¹⁰, hepatită citolitică

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: Alopecie¹¹

Rare: Erupecie cutanată tranzitorie, dermatită, decolorarea unghiilor, decolorarea pielii¹²

Foarte rare: Sindromul Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, reapariția dermatitei la un pacient iradiat anterior, prurit (inclusiv mâncărime din cauza inflamației), dermatită toxică

Cu frecvență necunoscută: Eritemul multiform, sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (sindromul mână-picior), urticaria, eritem, edem facial, hiperhidroză

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Foarte rare: Rabdomioliză, crampe

Cu frecvență necunoscută: Sclerodermie, spasme musculare, mialgie, artralgie

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte frecvente: Cistită, microhematurie

Frecvente: Cistită hemoragică, macrohematurie

Foarte rare: Hemoragie suburetrală, edem al peretelui vesical, fibroză și scleroză vezicală, insuficiență renală, creșterea valorilor creatininei din sânge, necroză tubulară renală, cistită ulcerativă

Cu frecvență necunoscută: Tulburare tubulară renală, nefropatie toxică, uretrită hemoragică, contractură vezicală, diabet insipid nefrogen, celule epiteliale atipice ale vezicii urinare, creșterea valorilor azotului ureic din sânge

Condiții în legătură cu sarcina, cu perioada puerperală și perinatală

Cu frecvență necunoscută: Travaaliu prematur

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente: Afectarea spermatogenezei

Mai puțin frecvente: Tulburare de ovulație (rareori ireversibilă)

Rare: Amenoree¹³, azoospermie/aspermie¹³, oligospermie¹³

Cu frecvență necunoscută: Infertilitate, insuficiență ovariană, oligomenoree, atrofie testiculară

Afecțiuni congenitale, familiale și genetice

Cu frecvență necunoscută: Moarte intrauterină, malformație fetală, întârzierea dezvoltării fetale, toxicitate fetală, efect carcinogen asupra progeniturilor

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Febră

Frecvente: Frisoane, astenie, indispoziție

Rare: Durere toracică

Foarte rare: Cefalee, durere, insuficiență a mai multor organe, reacții la locul injectiei/perfuziei (tromboză, necroză, flebită, inflamație, durere, umflătură, eritem)

Cu frecvență necunoscută: Edem, boală asemănătoare gripei

Investigații

Mai puțin frecvente: Creșterea valorilor lactat dehidrogenazei din sânge, creșterea valorilor proteinei C-reactive, modificări EKG, scăderea fracției de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS), niveluri mai scăzute de hormoni sexuali feminini

Foarte rare: Creștere în greutate

Cu frecvență necunoscută: Scăderea valorilor estrogenului din sânge, creșterea valorilor gonadotropinei din sânge

¹Un risc crescut de pneumonii și o creștere a severității 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, glutamil transferaza).

¹¹Poate evolua către calviție.

¹²A palmelor sau călcâielor.

¹³Persistentă.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al ciclofosfamidei la pacienții copii și adolescenți este similar cu cel al populației adulte.

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 Accord.

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 la:

Agencia Națională 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, urotixicitate, 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 urotoxice 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.

Distribuție

Ciclofosfamida se leagă de proteinele plasmatică 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 plasmatică ale metaboliților activi sunt maxime, după care urmează o scădere rapidă a concentrațiilor plasmatică.

Eliminare

Timul 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 ciclofosamidă, există o creștere a concentrației metaboliților inactivi, ceea ce indică saturația sistemelor enzimatic de activare, însă nu a stadiilor de metabolizare din care rezultă metaboliții inactivi. În timpul tratamentului cu ciclofosamidă în doză mare cu durată 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 prin rinichi.

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.

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.

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.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Propilenglicol (E1520)
Macrogol
Monothioglycerol
Etanol, anhidru

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis:

18 luni.

După deschidere:

După prima utilizare, păstrați flaconul cu doze multiple parțial utilizat în ambalajul original la 2°C - 8°C timp de până la 28 de zile.

Aruncați porțiunea neutilizată după 28 de zile.

După diluare:

Stabilitatea chimică și fizică a soluției diluate a fost demonstrată timp de 7 zile la 2°C - 8°C (ferit de lumină) și 24 de ore la 20°C - 25°C (lumină normală din încăpere), folosind diluanții menționați în pct. 4.2.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul diluat trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să fie mai lungi de 24 de ore la 2°C - 8°C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C–8°C).

Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere sau diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon tubular de 2 ml din sticlă de tip I, incoloră, transparentă, cu dop din cauciuc clorobutil și sigiliu flip-off simplu de culoare albastră, care conține 1 ml de concentrat.

Flacon tubular de 5 ml din sticlă de tip I, incoloră, transparentă, cu dop din cauciuc clorobutil și sigiliu flip-off simplu de culoare galbenă, care conține 2,5 ml de concentrat.

Flacon tubular de 5 ml din sticlă de tip I, incoloră, transparentă, cu dop din cauciuc clorobutil și sigiliu flip-off simplu de culoare albastră, care conține 5 ml de concentrat.

Flacon tubular de 10 ml din sticlă de tip I, incoloră, transparentă, cu dop din cauciuc clorobutil și sigiliu flip-off simplu de culoare albastră, care conține 10 ml de concentrat.

Ambalaj cu 1 flacon
Ambalaj cu 5 flacoane
Ambalaj cu 6 flacoane
Ambalaj cu 10 flacoane

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Manipulare

Ciclofosfamida este un agent citostatic. Prin urmare, prepararea și manipularea Ciclofosfamidă Accord trebuie să fie întotdeauna în conformitate cu măsurile de siguranță pentru manipularea agenților citotoxici. Medicamentul nu trebuie manipulat de femeile însărcinate sau care alăptează.

Ciclofosfamidă Accord este o soluție sterilă, limpede, incoloră, gata de diluare, cu o concentrație de 200 mg/ml de ciclofosfamidă.

Ciclofosfamidă injectabilă

Concentrație	Prezentarea flaconului
200 mg/1 ml	Flacon 2 ml
500 mg/2,5 ml	Flacon 5 ml
1000 mg/ 5 ml	Flacon 5 ml
2000 mg/10 ml	Flacon 10 ml

Instrucțiuni pentru diluare

1. Folosiți o tehnică aseptică în timpul diluării Ciclofosfamidă Accord pentru administrare intravenoasă.

2. Volumul corespunzător de soluție de Ciclofosamidă Accord trebuie diluat până la o concentrație minimă de 2 mg per ml (dacă este pentru perfuzie intravenoasă) sau 20 mg per ml (dacă este pentru injectare intravenoasă directă) cu diluanții enumerați la punctul 4.2.
3. Medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru detectarea particulelor și a decolorării înainte de administrare. În cazul în care se observă particule, nu se administrează.
4. Flacoanele sau materialele goale (seringi, ace etc.) care au fost utilizate pentru diluare și administrare, trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15486/2024/01-16

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Mai 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2024