

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Циклофосфамид Сандоз 100 mg/ml концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор  
Cyclophosphamide Sandoz 100 mg/ml concentrate for solution for injection/infusion

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml съдържа циклофосфамид монохидрат (cyclophosphamide monohydrate), съответстващ на 100 mg циклофосфамид (cyclophosphamide).

Всеки флакон от 5 ml съдържа циклофосфамид монохидрат, съответстващ на 500 mg циклофосфамид.

Всеки флакон от 10 ml съдържа циклофосфамид монохидрат, съответстващ на 1 000 mg циклофосфамид.

Всеки флакон от 20 ml съдържа циклофосфамид монохидрат, съответстващ на 2 000 mg циклофосфамид.

Помощни вещества с известно действие

Всеки ml Циклофосфамид Сандоз съдържа 585 mg етанол (алкохол) и 192 mg пропиленгликол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен до светложълт разтвор. Практически свободен от видими частици.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1 Терапевтични показания**

Циклофосфамид може да се използва самостоятелно или в комбинация с други химиотерапевтични средства, в зависимост от показанията. Циклофосфамид е показан при лечение на възрастни и деца от 5-годишна възраст за лечение на:

- Хронична лимфоцитна левкемия (ХЛЛ)
- Остра лимфоцитна левкемия (ОЛЛ)
- Като подготвителна терапия при костномозъчна трансплантация, при лечението на остра лимфобластна левкемия, хронична миелогенна левкемия и остра миелогенна левкемия, в комбинация с лъчетерапия на цялото тяло или бусулфан
- Лимфом на Ходжкин, неходжкинов лимфом и мултиплен миелом
- Метастатичен рак на яйчниците и гърдите
- Адювантно лечение на рак на гърдата
- Сарком на Юинг
- Дребноклетъчен рак на белите дробове
- Авансирал или метастатичен невробластом
- Животозастрашаващи аутоимунни заболявания: тежки прогресиращи форми на лупус еритематозус нефрит и грануломатоза на Вегенер.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Циклофосфамид трябва да се прилага само от медицински специалист с опит в противораковата химиотерапия. Циклофосфамид трябва да се прилага само в болнични заведения, където може да се осъществява редовен контрол на клиничните, биохимичните и хематологичните параметри преди, по време и след приложението и по указанията на специалисти в областта на онкологията.

#### Дозировка

Дозировката трябва да се определи индивидуално за всеки пациент. Дозите и продължителността на лечение и/или интервалите на лечение зависят от терапевтичните показания, използваната схема на комбинирана химиотерапия, общото здравословно състояние на пациента и функцията на органите, както и от резултатите от лабораторни изследвания (и по-специално от проследяване на броя на кръвните клетки).

При комбинация с други цитостатици с подобна токсичност, може да се наложи намаляване на дозата или удължаване на интервалите без лечение.

Може да се обмисли употребата на лекарствени средства, стимулиращи хемопоезата (колония стимулиращ фактор и лекарства, стимулиращи еритропоезата), за да се намали риска от усложнения, свързани с миелосупресия и/или за да се помогне за ускоряване на усвояването на предвидената доза.

Преди, по време на или непосредствено след приложението, трябва да се приеме или приложи чрез инфузия, достатъчно количество течност, за да се стимулира диурезата, с цел да се намали риска от токсичност по отношение на уринарния тракт. Затова циклофосфамид трябва да се прилага сутрин. Вижте точка 4.4.

**Отговорност на лекаря е да вземе решение за употребата на циклофосфамид съгласно ръководствата за оперативно лечение.**

Посочените по-долу дози могат да се разглеждат като общи препоръки:

#### Хематологични и солидни тумори

- а. За ежедневно лечение:  
3 – 6 mg/kg телесно тегло (= 120 – 240 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност), инжектирани интравенозно
- б. За интермитентно лечение:  
10 – 15 mg/kg телесно тегло (= 400 – 600 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност), инжектирани интравенозно, с интервали без терапия от 2 до 5 дни.
- в. За интермитентно лечение с високи дози:  
20 – 40 mg/kg телесно тегло (= 800 – 1 600 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност), инжектирани интравенозно, с интервали без терапия от 21 до 28 дни.

#### Като подготовка за трансплантация на костен мозък

2 дни 60 mg/kg или 4 дни 50 mg/kg телесно тегло, инжектирани интравенозно.

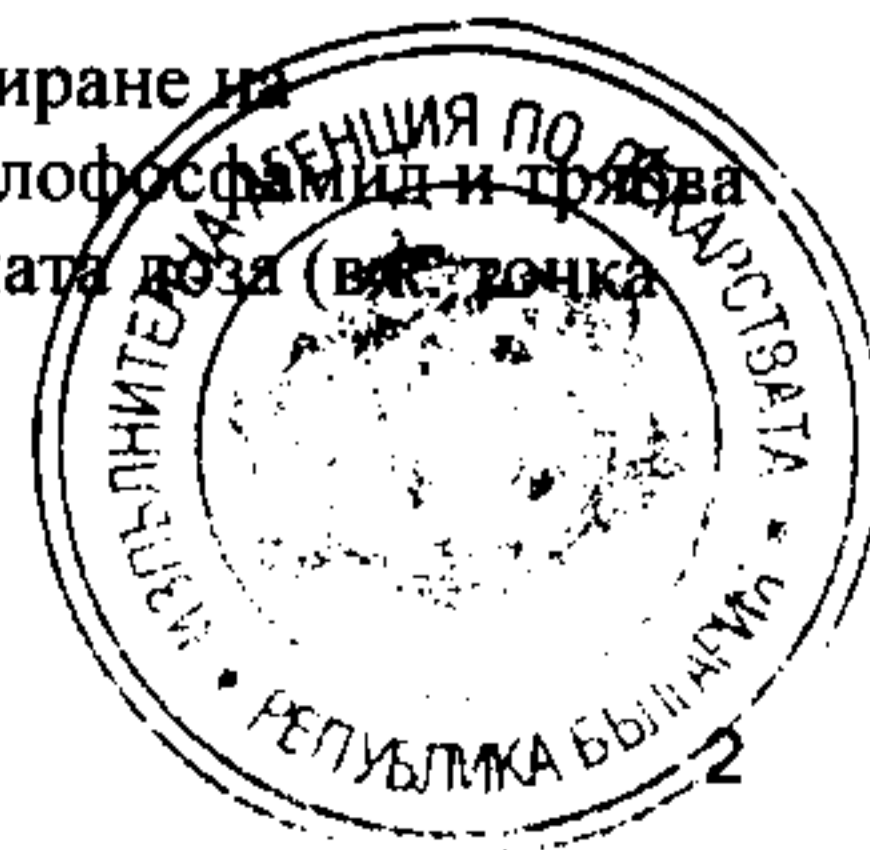
Ако се прилага режим бусулфан-циклофосфамид (Bu/Cy), първата доза циклофосфамид трябва да се приложи най-малко 24 часа след последната доза бусулфан (вж. точки 4.4 и 4.5).

#### Автоимунни заболявания

На месец 500 – 1 000 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност.

#### Пациенти с чернодробно увреждане

Тежкото чернодробно увреждане може да бъде свързано с намалено активиране на циклофосфамид. Това може да промени ефективността на лечението с циклофосфамид и трябва да се има предвид при избора на дозата и оценката на отговора към избраната доза (вж. точка 4.4).



Дозата трябва да бъде намалена при пациенти с тежко чернодробно увреждане. Намаляване на дозата с 25% се препоръчва при пациенти със серумни концентрации на билирубин от 3,1 – 5 mg/100 ml (= 0,053 – 0,086 mmol/l).

#### Пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане, особено при пациенти с тежко бъбречно увреждане, намалената бъбречна екскреция може да доведе до повишаване на плазмените нива на циклофосфамид и неговите метаболити. Това може да доведе до повишена токсичност и трябва да се има предвид при определяне на дозата при такива пациенти (вж. точка 4.4). Препоръчва се намаляване на дозата с 50% при скорост на гломерулната филтрация под 10 ml/минута.

Циклофосфамид и неговите метаболити могат да се диализират, въпреки че може да има разлики в клирънса в зависимост от използваната диализна система. При пациенти, които се нуждаят от диализа, трябва да се има предвид постоянен интервал между приложението на циклофосфамид и циклите на диализа. Вижте точка 4.4.

#### Старческа възраст

При пациенти в старческа възраст, мониторингът за токсичност и необходимостта от корекция на дозата трябва да отразява по-високата честота на намалена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция или на други органи и съпътстващи заболявания или друга лекарствена терапия при тази популация.

#### Педиатрична популация

Циклофосфамид Сандоз не трябва да се използва при деца на възраст под 5 години от съображения за безопасност относно помощните вещества. (Вж. точка 4.3 „Противопоказания“ и точка 4.4: „Циклофосфамид Сандоз съдържа пропиленгликол“ и „Циклофосфамид Сандоз съдържа етанол (алкохол)“.)

Циклофосфамид е прилаган при деца. Профилът на безопасност на циклофосфамид при педиатрични пациенти е подобен на този в популацията при възрастни.

#### Модификация на дозата поради миелосупресия

По време на лечението с циклофосфамид трябва редовно да се извършва изследване на броя левкоцити и тромбоцити. Препоръчва се дозата да се коригира, ако е необходимо, ако признаците на миелосупресия станат забележими.

Моля, вижте таблицата по-долу. Седиментът на урината трябва също да се проверява редовно за наличие на еритроцити.

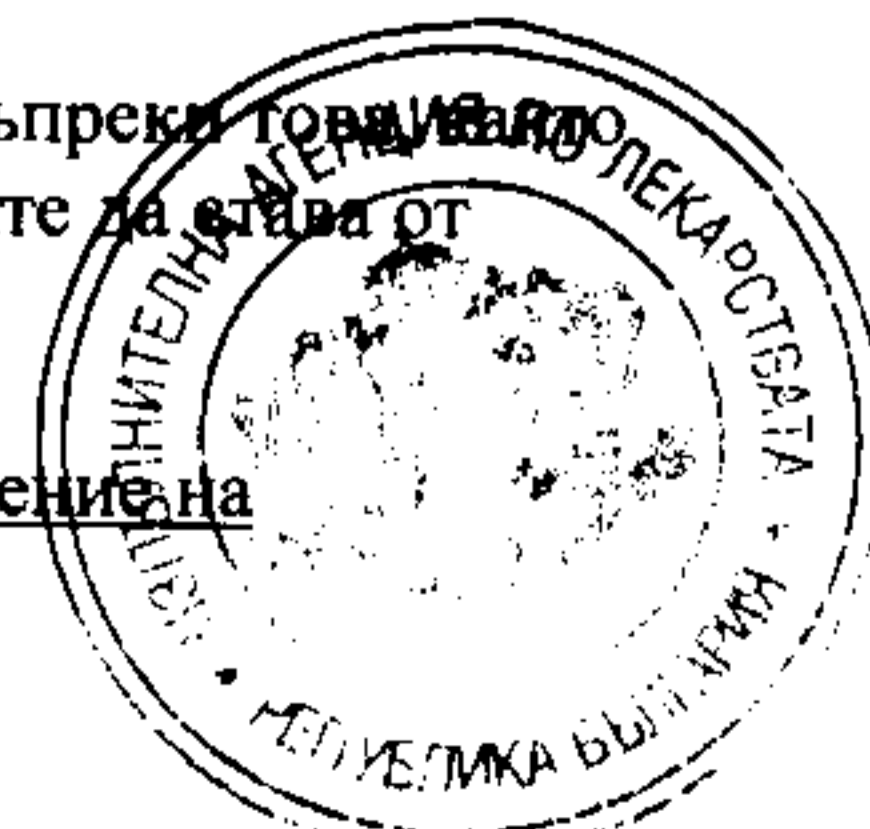
Брой левкоцити/ $\mu$ l	Брой тромбоцити/ $\mu$ l	Доза
> 4 000	> 100 000	100% от планираната доза
2 500 – 4 000	50 000 – 100 000	50 % от планираната доза
< 2 500	< 50 000	Дозата да се пропусне, докато стойностите се нормализират или се вземе индивидуално решение

При комбинирана терапия може да се наложи да се обмисли допълнително намаляване на дозата.

#### Начин на приложение

Циклофосфамид е инертен до активирането му от чернодробните ензими. Въпреки това, при всички цитостатични средства, се препоръчва разреждането на разтворите да става от специално обучен персонал в предназначенията за целта помещения.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт



Хората, работещи с продукта, трябва да използват предпазни ръкавици. Необходими са мерки, за да се избегне попадане на капки от продукта в очите. С продукта не трябва да работят жени, които са бременни или които кърмят.

Обемът на разреждащия разтвор за разреждане на Циклофосфамид Сандоз, съдържащ циклофосфамид, зависи от начина на приложение, който ще бъде използван.

#### Инфузия:

Ако Циклофосфамид Сандоз (съдържащ циклофосфамид) ще се използва като i.v. инфузия, 100 mg/ml концентрат трябва да се разтвори с подходящ обем от следните разтворители:

- 0,9% натриев хлорид разтвор
- 0,45% натриев хлорид разтвор
- 5% декстроза
- 5% декстроза и 0,9% натриев хлорид разтвор

#### Директно инжектиране:

Ако Циклофосфамид Сандоз (съдържащ циклофосфамид) ще се използва за директно (i.v.) инжектиране, 100 mg/ml концентрат трябва да се разтвори до концентрация от 20 mg/ml с подходящ обем от следните разтворители:

- 0,9% натриев хлорид разтвор
- 0,45% натриев хлорид разтвор
- 5% декстроза
- 5% декстроза и 0,9% натриев хлорид разтвор

**Циклофосфамид Сандоз (съдържащ циклофосфамид), реконституиран във вода, е хипотоничен и не трябва да се инжектира директно.**

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

#### Интравенозно (i.v.) приложение

Интравенозното приложение е за предпочитане да се осъществява като инфузия.

За да се намали вероятността от проява на нежелани реакции, които са свързани със скоростта на приложение (напр. лицев оток, главоболие, назална конгестия, парене на скалпа), циклофосфамид трябва да се прилага много бавно като инжекция или инфузия.

Продължителността на инфузията (варираща от 30 минути до 2 часа) трябва да е подходяща за обема и вида на течния носител, който ще се прилага като инфузия.

Лекарствените продукти за интравенозно приложение трябва да се проверяват визуално за наличие на частици и обезцветяване преди приложение, когато разтворът и контейнерът позволяват.

За допълнителни указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Циклофосфамид Сандоз е противопоказан при пациенти на възраст под 5 години, понеже съдържа помощните вещества етанол и пропиленгликол, които може да са токсични поради ограничения метаболитен капацитет в тази възрастова група (вж. точка 4.4).

Циклофосфамид Сандоз е противопоказан също при пациенти с:

- свръхчувствителност към циклофосфамид, към някои от неговите метаболити или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- остри инфекции;



- костномозъчна аплазия или потискане на костния мозък преди лечението;
- инфекции на пикочните пътища;
- остра уротелиална токсичност след цитотоксична химиотерапия или лъчетерапия;
- обструкция в изтичането на урината;
- кърмене (вж. точка 4.6).

Циклофосфамид не трябва да се използва при лечение на заболявания, които не са злокачествени, с изключение на имunosупресия при животозастрашаващи състояния.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### **Предупреждения**

##### Анафилактични реакции, кръстосана чувствителност с други алкилиращи средства

Съобщава се за анафилактични реакции, включително такива с фатален изход, във връзка с циклофосфамид. Съобщава се за възможна кръстосана чувствителност с други алкилиращи средства.

##### Миелосупресия, имunosупресия, инфекции

Лечението с циклофосфамид може да причини миелосупресия (анемия, левкопения, неутропения и тромбоцитопения) и значително потискане на имунния отговор, което може да доведе до сериозни, понякога фатални инфекции, сепсис и септичен шок. Съобщаваните инфекции при прилагане на циклофосфамид включват пневмония, както и други бактериални, гъбични, вирусни, протозойни и паразитни инфекции.

Може да се реактивират латентни инфекции. Има съобщения за реактивиране на различни бактериални, гъбични, вирусни, протозойни и паразитни инфекции.

Инфекции, възникващи по време на лечение с циклофосфамид, включително неутропенична треска, трябва да бъдат лекувани по подходящ начин. Антимикробната профилактика може да бъде показана в някои случаи на неутропения (по преценка на лекуващия лекар). В случай на неутропенична треска, трябва да се прилагат антибиотици и/или антимикотици.

Циклофосфамид трябва да се използва с повишено внимание (или да не се използва) при пациенти с тежко увреждане на функцията на костния мозък и при пациенти с тежка имunosупресия.

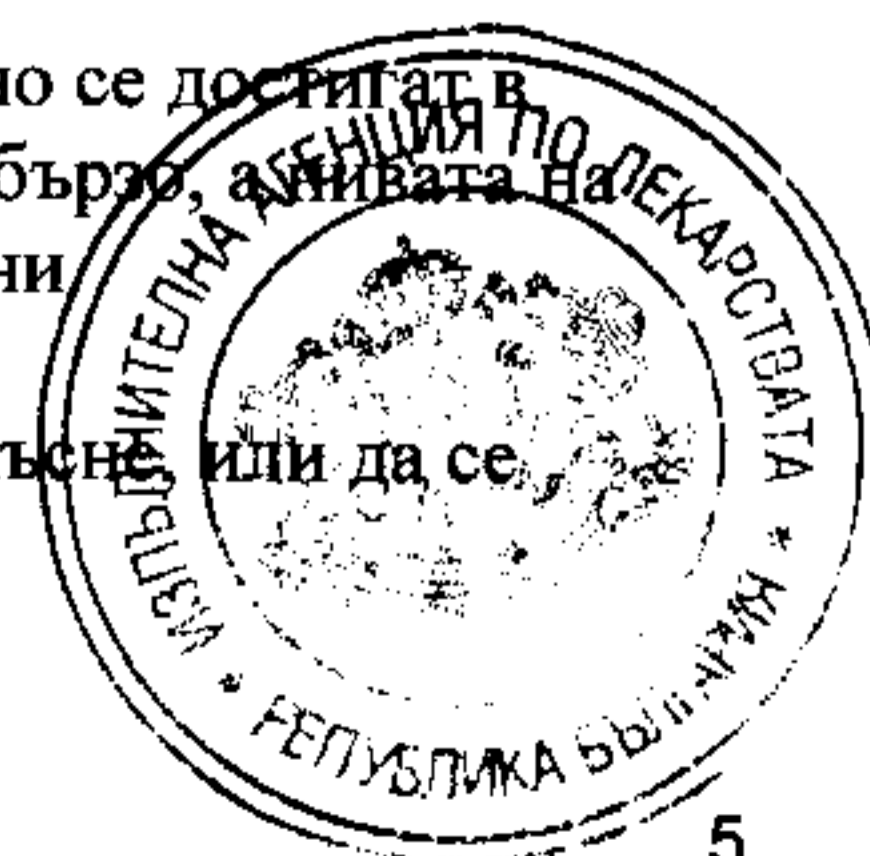
Необходимо е внимателно хематологично мониториране за всички пациенти по време на лечението. Хематологичните параметри трябва да се проверяват преди всяко приложение и редовно по време на лечението. Може да се наложи по-често наблюдение, ако броят на левкоцитите спадне под 3 000 клетки/микролитър (клетки/ $\text{mm}^3$ ). Препоръчва се корекция на дозата поради миелосупресия (вж. точка 4.2).

Освен ако не е крайно необходимо, циклофосфамид не трябва да се прилага при пациенти с брой на левкоцитите под 2 500 клетки/микролитър (клетки/ $\text{mm}^3$  и/или брой на тромбоцитите под 50 000 клетки/микролитър (клетки/ $\text{mm}^3$ ).

По принцип, намаляването на броя на периферните кръвни клетки и тромбоцитите, както и времето, необходимо за възстановяване, може да се увеличат с повишаване на дозите циклофосфамид.

Най-ниските стойности (надир) на левкоцитите и тромбоцитите обикновено се достигат в седмици 1 и 2 от лечението. Костният мозък се възстановява сравнително бързо, а периферни кръвни клетки се нормализират, като правило, след около 20 дни.

Лечение с циклофосфамид не трябва да се назначава или трябва да се прекъсне или да се намали дозата при пациенти, които имат или развият сериозна инфекция.



Тежка миелосупресия трябва да се очаква, особено при пациенти, предварително и/или едновременно лекувани с химиотерапия и/или лъчетерапия.

#### Токсичност на уринарния тракт и нефротоксичност

Хеморагичен цистит, пиелит, уретерит и хематурия са били съобщавани при лечение с циклофосфамид. Възможно е да се развият язва/некроза на пикочния мехур, фиброза/контрактура и вторичен рак. Уротоксичността може да стане причина за прекъсване на лечението. Има съобщения за случаи на уротоксичност с фатален изход.

Уротоксичността може да се прояви, както при краткосрочна, така и при дългосрочна употреба на циклофосфамид. Има съобщения за хеморагичен цистит след приложение на еднократни дози циклофосфамид. Поради фиброза, кървене или вторично злокачествено заболяване може да се наложи извършването на цистектомия. Предишна или едновременна лъчетерапия или лечение с бусулфан може да повишат риска от предизвикан от циклофосфамид хеморагичен цистит. Циститът, по принцип, първоначално е абактериален. В последствие може да се развие вторична бактериална колонизация.

Преди началото на лечението е необходимо да се изключат или отстранят обструкции на пикочните пътища. Вижте точка 4.3. Уринарният седимент трябва да се проверява редовно за наличие на еритроцити или други признаци на уро/нефротоксичност. Подходящо лечение с месна (mesna) и/или да се осигури обилна хидратация за предизвикване на диуреза, за да може да се намали значително честотата и тежестта на токсичността спрямо пикочния мехур. Важно е да се осигури редовно изпразване на пикочния мехур на пациента. Хематурията обикновено преминава за няколко дни след като лечението с циклофосфамид се спре, но може да персистира. Обикновено се налага спиране на лечението с циклофосфамид в случай на тежък хеморагичен цистит.

Лечението с циклофосфамид също така се свързва с нефротоксичност, включително бъбречна тубулна некроза.

Хипонатриемия, свързана с повишаване на общото количество вода в организма, остра водна интоксикация и синдром, наподобяващ СНСАДХ (синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон) са били докладвани във връзка с приложението на циклофосфамид. Съобщавани са случаи с фатален изход.

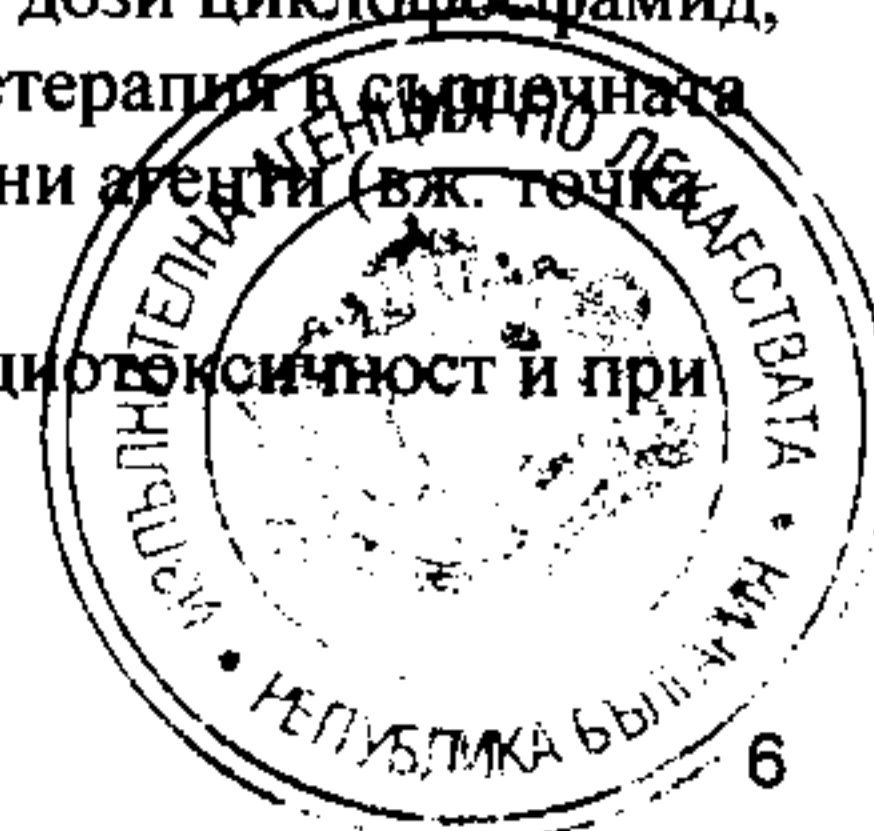
#### Кардиотоксичност, употреба при пациенти със сърдечни заболявания

Миокардит и миоперикардит, които могат да бъдат придружени от значителен перикарден излив и сърдечна тампонада, са били съобщавани при лечение с циклофосфамид и са довели до тежка, понякога фатална застойна сърдечна недостатъчност. Хистопатологично изследване е показало предимно развитие на хеморагичен миокардит. Има съобщения за хемоперикардит, който вторично се развива след хеморагичен миокардит и некроза на миокарда. Има съобщения за остра сърдечна токсичност при прилагане на еднократни дози по-ниски от 20 mg/kg циклофосфамид.

След излагане на схеми на лечение, които включват циклофосфамид, са съобщавани суправентрикуларни аритмии (включително предсърдно мъждене и трептене), както и за камерни аритмии (включително тежко удължаване на QT интервала, свързано с камерна тахиаритмия) при пациенти със или без други признаци на кардиотоксичност.

Рискът от кардиотоксичност, свързана с циклофосфамид, в резултат на лечението с циклофосфамид може, например, да се повиши след прилагане на високи дози циклофосфамид, при пациенти в старческа възраст, както и при пациенти с предишна лъчетерапия в същевременно област и/или предишно или едновременно лечение с други кардиотоксични агенти (вж. точка 4.5.)

Особено внимание е необходимо при пациенти с рискови фактори за кардиотоксичност и при пациенти с предшестващо сърдечно заболяване.



### Белодробна токсичност

Пневмонит и белодробна фиброза са наблюдавани по време на и след лечение с циклофосфамид. Белодробна венооклузивна болест и други форми на белодробна токсичност, са били също съобщавани. Има съобщения за белодробна токсичност, водеща до дихателна недостатъчност. Въпреки че честотата на свързаната с циклофосфамид белодробна токсичност е ниска, прогнозата на засегнатите пациенти е лоша. Късното начало на пневмонит (повече от 6 месеца след началото на лечението с циклофосфамид) изглежда, че е свързано с особено висока смъртност. Пневмонит може да се развие дори години след лечението с циклофосфамид. Има съобщения за остра белодробна токсичност след приложение на единична доза циклофосфамид.

### Вторични злокачествени заболявания

Както при всички цитотоксични терапии, лечението с циклофосфамид включва риск от вторични тумори и техни прекурсори, като късни последици.

Повишава се рискът от рак на пикочните пътища, както и рискът от миелодиспластични промени, част от които прогресират до остри левкемии. Други злокачествени заболявания, докладвани след употребата на циклофосфамид или схеми на дозиране с циклофосфамид, включват лимфом, рак на щитовидната жлеза и саркоми.

В някои случаи, вторичните злокачествени заболявания са се развили няколко години след като лечението с циклофосфамид е било прекратено. Злокачествени заболявания са съобщавани също след експозиция на плода в утробата.

Рискът от рак на пикочния мехур може да бъде значително намален чрез профилактика за хеморагичен цистит.

### Венооклузивна болест на черния дроб (ВОбЧД)

Венооклузивна болест на черния дроб (ВОбЧД) се съобщава при пациенти, лекувани с циклофосфамид, предимно при пациенти, получаващи циторедуктивен режим при подготовка за трансплантация на костен мозък, в комбинация с облъчване на цялото тяло, бусулфан или други средства (вж. точка 4.5). След циторедуктивна терапия, клиничният синдром обикновено се развива 1 до 2 седмици след трансплантацията и се характеризира с внезапно повишаване на телното, болезнена хепатомегалия, асцит и хипербилирубинемия/жълтеница. Освен това, има съобщения за постепенно развитие на ВОбЧД при пациенти, получаващи продължително време ниски дози имunosупресивни дози циклофосфамид.

Като усложнения от ВОбЧД може да се развият хепаторенален синдром и полиорганна недостатъчност. Има съобщения за свързана с циклофосфамид ВОбЧД с фатален изход. Рискови фактори, предразполагащи пациентите за развитие на ВОбЧД, включват предишно нарушение на чернодробната функция, предишна лъчетерапия на корема, както и тези с нисък резултат за ефективност.

Съобщава се, че честотата на ВОбЧД е по-ниска, ако се спазва интервал от 24 часа след последното приложение на бусулфан и първото приложение на циклофосфамид (вж. точки 4.2 и 4.5).

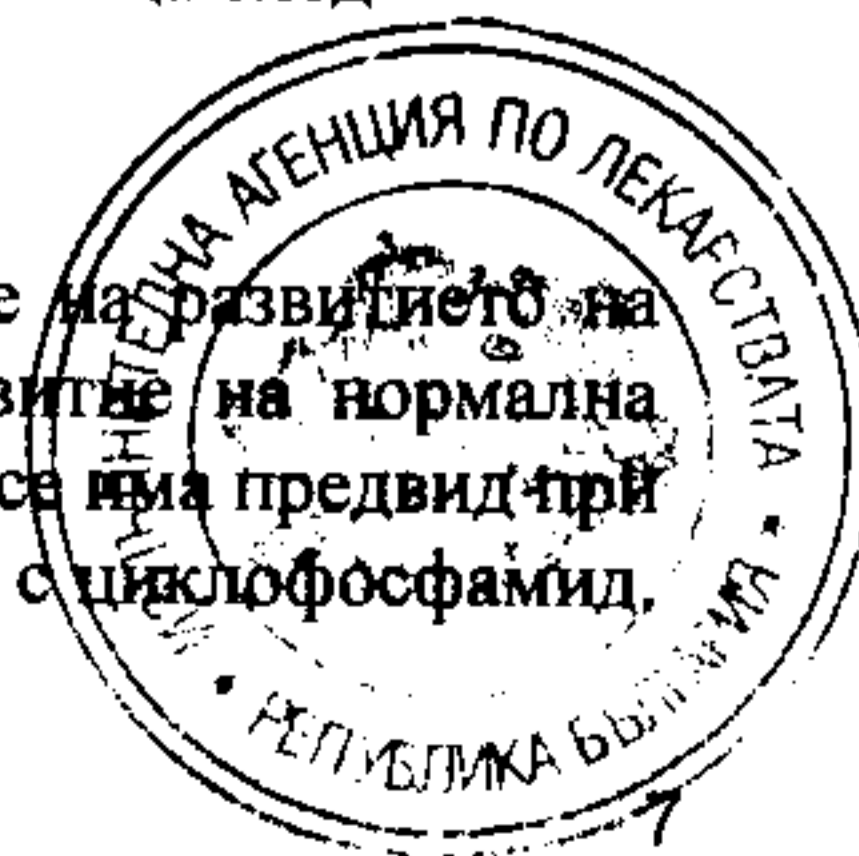
### Генотоксичност

Циклофосфамид е генотоксичен и мутагенен, както при соматични, така и при мъжките и женските зародишни клетки. Затова жените не трябва да забременяват, а мъжете не трябва да създават деца по време на лечението с циклофосфамид.

Жените не трябва да забременяват по време на лечението и за период от 12 месеца след прекратяване на терапията.

Мъжете не трябва да създават деца по време на лечението и за период от 6 месеца след прекратяване на терапията.

Проучванията при животни показват, че експозицията на ооцити по време на развитието на фоликулите може да доведе до понижена честота на имплантация и развитие на нормална бременност, както и до повишен риск от малформации. Този ефект трябва да се има предвид при планиране на забременяване или при бременност след спиране на лечението с циклофосфамид.



Точната продължителност на развитие на фоликулите при хора не е известна, но може да бъде по-дълга от 12 месеца. Сексуално активните жени и мъже трябва да използват ефективни методи за контрацепция през това време (вж. точка 4.6).

#### Фертилитет

Циклофосфамид повлиява оогенезата и сперматогенезата. Той може да причини стерилитет и при двата пола. Жените и мъжете, лекувани с циклофосфамид, трябва да бъдат информирани за възможността за криоконсервация на ооцити и сперма преди започване на лечението (вж. точка 4.6).

#### Нарушаване на заздравяването на рани

Циклофосфамид може да наруши нормалното заздравяване на рани.

#### Педиатрична популация

Циклофосфамид Сандоз е противопоказан при пациенти на възраст под 5 години (вж. точка 4.3). Циклофосфамид Сандоз съдържа етанол и пропиленгликол, които може да доведат до токсичност при пациенти под 5-годишна възраст, в резултат на акумулирането на тези помощни вещества, поради ограничения метаболитен капацитет в тази възрастова група (двете помощни вещества се конкурират за ензима алкохол дехидрогеназа (alcohol dehydrogenase enzyme (ADH))).

#### **Предпазни мерки**

##### Алоpecia

Има съобщения за алоpecia, като тя може да се прояви по-често с повишаване на дозата. Алоpeciaта може да прогресира до плешивост. Може да се очаква косата да се възстанови след прекратяване на лечението с лекарството или дори в хода на самото лечение, въпреки че новата коса може да бъде различна по структура и цвят (вж. точка 4.8).

##### Гадене и повръщане

Приложението на циклофосфамид може да предизвика гадене и повръщане. Трябва да се имат предвид съвременните ръководства за употреба на антиеметици за предотвратяване и облекчаване на гаденето и повръщането.

Консумацията на алкохол може да засили гаденето и повръщането, предизвикани от циклофосфамид (вж. точка 4.8).

##### Стоматит

Приложението на циклофосфамид може да причини стоматит (перорален мукозит). Трябва да се имат предвид съвременните ръководства за профилактика и облекчаване на стоматит (вж. точка 4.8).

##### Паравенозно приложение

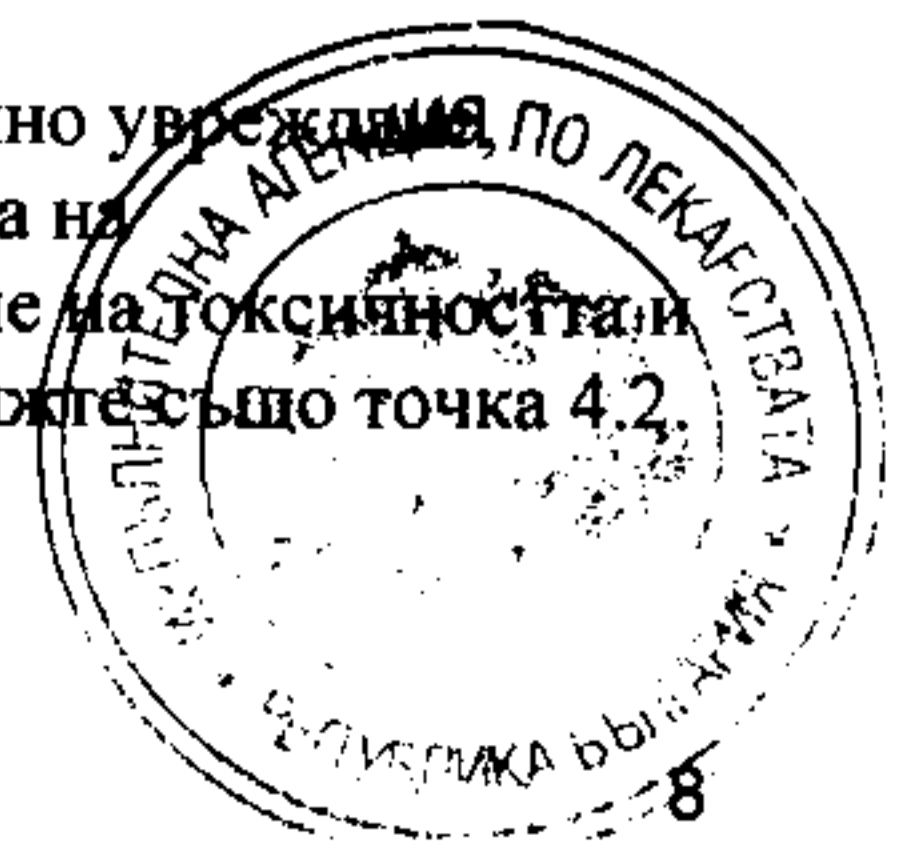
Цитостатичният ефект на циклофосфамид се проявява след неговото активиране, което се осъществява главно в черния дроб. Следователно рискът от увреждане на тъкан от случайно паравенозно приложение е нисък.

В случай на инцидентно паравенозно приложение на циклофосфамид, инфузията трябва да се спре веднага, попадналия извън кръвоносния съд разтвор на циклофосфамид трябва да се аспирира с канюла от мястото и да се предприемат други подходящи мерки. Засегнатото място трябва след това да се промие с физиологичен солен разтвор, като ръката или крака трябва да почиват.

##### Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане, особено при пациенти с тежко бъбречно увреждане, намалената бъбречна екскреция може да доведе до повишени плазмени нива на циклофосфамид и неговите метаболити. Това може да доведе до повишаване на токсичността и трябва да се вземе предвид при определяне на дозата при тези пациенти. Вижте също точка 4.2.

##### Употреба при пациенти с чернодробно увреждане





Тежкото чернодробно увреждане може да се свързва с намален ефект на циклофосфамид. Това може да промени ефективността на лечението с циклофосфамид и трябва да се вземе предвид при избора на дозата и при интерпретиране на отговора към избраната доза. Вижте точка 4.2. Поради порфигенния ефект на циклофосфамид, пациентите с остра порфирия трябва да се лекуват внимателно.

#### Употреба при пациенти след адrenaлектомия

При пациенти с надбъбречна недостатъчност може да се наложи увеличение на дозата при кортикостероид-заместителна терапия, когато те са изложени на повишена токсичност, дължаща се на цитостатици, включително циклофосфамид.

#### Употреба при пациенти със захарен диабет

Препоръчва се повишено внимание също и при пациенти със захарен диабет, тъй като циклофосфамид може да взаимодейства с инсулин и други хипогликемични средства (вж. също точка 4.5).

#### Употреба при пациенти, които наскоро са претърпели операция

По принцип, цитостатиците (включително циклофосфамид) не трябва да се прилагат при пациенти, които са оперирани преди по-малко от 10 дни.

#### Циклофосфамид Сандоз съдържа етанол (алкохол)

Този лекарствен продукт съдържа 585 mg етанол (алкохол) във всеки ml. Количеството в 1 ml от това лекарство е еквивалентно на 15 ml бира или 6 ml вино.

Алкохолът в този продукт вероятно може да повлияе на деца. Тези ефекти може да включват усещане за сънливост и промени в поведението. Алкохолът може да повлияе способността за концентрация и участие във физически действия.

Доза от 60 mg/kg/ден от това лекарство, приложена на възрастен с телесно тегло 70 kg ще доведе до експозиция на 351 mg/kg етанол, което може да доведе до повишени нива на алкохол в кръвта около 58 mg/100 ml.

Доза от 60 mg/kg/ден от това лекарство, приложена на дете на 5-годишна възраст с телесно тегло 18 kg ще доведе до експозиция на 351 mg/kg етанол, което може да доведе до повишени нива на алкохол в кръвта около 58 mg/100 ml. Затова този лекарствен продукт е противопоказан при деца под 5-годишна възраст (вж. точка 4.3).

В сравнение, възрастен, който е изпил чаша вино или 500 ml бира, нивата на алкохол в кръвта е вероятно да са около 50 mg/100 ml.

Едновременният прием с лекарства, съдържащи пропиленгликол или етанол може да доведе до акумулиране на етанол и да индуцира нежелани реакции, особено при млади деца с нисък или неразвит метаболитен капацитет.

Понеже това лекарство обикновено се прилага бавно в продължение на 30 минути до 2 часа, ефектът на алкохола може да се понижи.

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да наруши Вашата способност да шофирате или да използвате машини (вж. точка 4.7).

Количеството алкохол в този лекарствен продукт може да промени действието на други лекарства (вж. точка 4.5).

Да се има предвид при бременни жени, пациенти с чернодробно заболяване, епилепсия или хора, страдащи от алкохолизъм.

#### Циклофосфамид Сандоз съдържа пропиленгликол



Този лекарствен продукт съдържа 192 mg пропиленгликол във всеки ml. Затова този лекарствен продукт е противопоказан при деца под 5-годишна възраст (вж. точка 4.3).

Въпреки че за пропиленгликол не е доказано, че може да причини репродуктивна токсичност или токсичност за развитието при животни или хора, той може да достигне плода и се открива в млякото/кърмата. Поради това, приложението на пропиленгликол при бременни жени, трябва да се обмисля за всеки отделен случай.

Необходимо е медицинско наблюдение при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция, поради съобщаване на различни нежелани събития като бъбречна дисфункция (остра тубулна некроза), остра бъбречна недостатъчност и чернодробна дисфункция, които се свързват с пропиленгликол (вж. точки 4.2 и 4.8).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

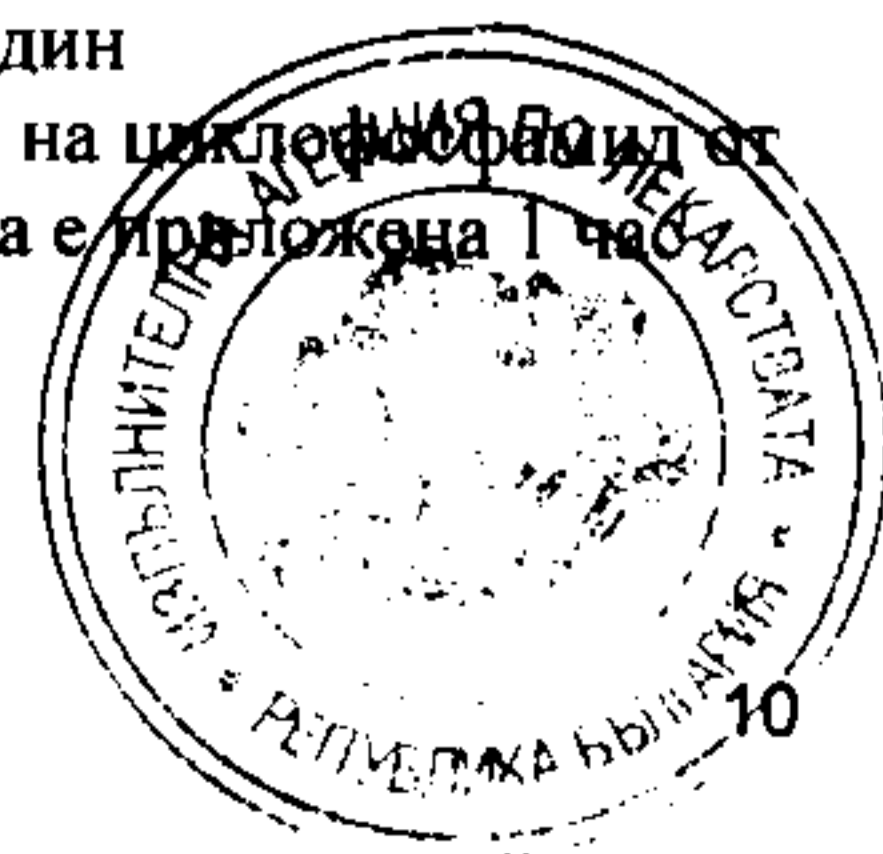
Циклофосфамид е неактивен, но се метаболизира в черния дроб, главно от CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 и 3A4, до два активни метаболита.

Планираното едновременно приложение или последователно приложение на други вещества или лечения с циклофосфамид, които могат да повишат вероятността от и тежестта на токсичните ефекти (посредством фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия) изискват внимателна индивидуална оценка на очакваните ползи и рискове.

Пациентите, при които се използват подобни комбинации, трябва да се наблюдават внимателно за признаци на токсичност, с цел да се предприемат навременни мерки. Пациентите, лекувани с циклофосфамид и лекарствени средства, които намаляват неговата активност, трябва да се проследяват за възможно понижаване на терапевтичната ефективност и необходимостта от корекция на дозата.

#### **Взаимодействия, повлияващи отрицателно фармакокинетиката на циклофосфамид и неговите метаболити**

- Намаленото активиране на циклофосфамид може да промени ефективността на лечението с циклофосфамид. Вещества, които забавят активирането на циклофосфамид включват:
  - Апрепитант
  - Бупропион
  - Бусулфан: съобщава се за понижено елиминиране на циклофосфамид и удължаване на времето на елиминационен полуживот при пациенти, които са получили висока доза циклофосфамид в рамките на по-малко от 24 часа след висока доза бусулфан. Съобщава се за повишена честота на чернодробно венооклузивно заболяване и мукозит при едновременно приложение (вж. точки 4.2 и 4.4).
  - Ципрофлоксацин: когато се прилага преди лечение с циклофосфамид (използван в условия на кондициониране преди трансплантация на костен мозък), ципрофлоксацин може да причини регресия на основното заболяване.
  - Хлорамфеникол
  - Азолови антимиотици (флуконазол, итраконазол): Известно е, че азоловите антимиотици инхибират ензимите на цитохром P450. Съобщава се за повишени количества токсични продукти от разграждането на циклофосфамид в комбинация с итраконазол.
  - Инхибитори на CYP2B6 и CYP3A4 (невирапин, ритонавир): едновременното приложение може да намали ефикасността на циклофосфамид
  - Празугрел
  - Сулфонамиди, напр. сулфадиазин, сулфаметоксазол и сулфапиридин
  - Тиотепа: има съобщения за силно инхибиране на биоактивацията на циклофосфамид от тиотепа при високодозови схеми на химиотерапия, когато тиотепа е приложена 1 час преди циклофосфамид.



- Ондансетрон: Има съобщения за фармакокинетично взаимодействие между ондансетрон и високи дози циклофосфамид, водещо до намаляване на AUC на циклофосфамид.
- Инхибитори на CYP3A4 (грейпфрут (плодове или сок)): едновременното приложение може да намали ефикасността или да увеличи токсичността на циклофосфамид.
- Индуктори на CYP3A4 (рифампицин, жълт кантарион): едновременното приложение може да намали ефикасността или да увеличи токсичността на циклофосфамид.
- Повишена концентрация на цитотоксични метаболити може да се появи при:
  - Алопуринол: съобщава се за увеличаване на потискането на костния мозък.
  - Азатиоприн: повишен риск от хепатотоксичност (чернодробна некроза)
  - Хлоралхидрат
  - Циметидин
  - Дисулфирам
  - Глицералдехид
  - Протеазни инхибитори: едновременната употреба на протеазни инхибитори може да повиши концентрацията на цитотоксичните метаболити. Установено е, че употребата на схеми на лечение, базирани на протеазни инхибитори, е свързана с по-висока честота на инфекции и неутропения при пациенти, приемащи циклофосфамид, доксорубицин и етопозид (ЦДЕ), отколкото при схеми на дозиране базирани на NNRTI. Съобщава се за повишена честота на мукозит при комбинирано лечение с циклофосфамид (ЦДЕ) и саквинавир.
  - Индуктори на човешките хепатални и екстрахепатални микрозомални ензими (напр. цитохром P450 ензимите): Потенциалът за индукция на хепатални и екстрахепатални микрозомални ензими трябва да се има предвид при предшестващо или при едновременно лечение с вещества, за които е известно, че предизвикват повишена активност на тези ензими като рифампин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, жълт кантарион, бензодиазепини и кортикостероиди.
  - Дабрафениб

Фармакодинамични взаимодействия и взаимодействия с неизвестен механизъм, повлияващи употребата на циклофосфамид

Комбинирана или последваща употреба на циклофосфамид и други средства със сходна токсичност може да доведе до комбинирани (повишени) токсични ефекти.

- Повишената хематотоксичност и/или имunosупресия може да са в резултат от комбинирания ефект на циклофосфамид и, например
  - АСЕ инхибитори: АСЕ инхибиторите може да причинят левкопения.
  - Натализумаб
  - Паклитаксел: Съобщава се за повишена хематотоксичност, когато циклофосфамид е прилаган след инфузия на паклитаксел.
  - Тиазидни диуретици (напр. хидрохлортиазид): Съобщава се за повишаване на потискането на костния мозък.
  - Зидовудин
  - Клозапин
- Повишената кардиотоксичност може да е резултат от комбиниран ефект от циклофосфамид и, например
  - Антрациклини
  - Митомицин
  - Цитарабин
  - Пентостатин
  - Лъчева терапия на сърдечната област или облъчване на цялото тяло в комбинация с високи дози циклофосфамид
  - Трастузумаб
- Повишената белодробна токсичност може да бъде резултат от комбиниран ефект на циклофосфамид и, например



- Амидарон
  - G-CSF, GM-CSF (granulocyte colony-stimulating factor, гранулоцит колония стимулиращ фактор, granulocyte macrophage colony-stimulating factor, гранулоцит макрофагеален колония стимулиращ фактор): съобщенията предполагат повишен риск от белодробна токсичност при пациенти, лекувани с цитостатична химиотерапия, включваща циклофосфамид и G-CSF или GMCSF.
- Повишената нефротоксичност може да бъде резултат от комбинирания ефект на циклофосфамид и, например
    - Амфотерицин В
    - Индометацин: има съобщения за остра водна интоксикация при едновременно приложение с индометацин.

#### Други взаимодействия

- Алкохол

При животни с тумори е наблюдавано понижаване на антитуморната активност при прием на етанол (алкохол) и едновременен прием на ниска доза циклофосфамид перорално. При някои пациенти, алкохолът може да повиши гаденето и повръщането, предизвикани от циклофосфамид. Циклофосфамид Сандоз е противопоказан при пациенти на възраст под 5 години поради съдържанието на етанол и пропиленгликол (вж. точка 4.3).

- Етанерцепт

При пациенти с грануломатоза на Вегенер, добавянето на етанерцепт към стандартно лечение, включващо циклофосфамид, е било свързано с по-висока честота на не-кожни солидни злокачествени тумори.

- Метронидазол

Съобщава се за остра енцефалопатия при пациенти, получаващи циклофосфамид и метронидазол. Причинно-следствената връзка не е ясна.

В проучвания при животни, комбинацията от циклофосфамид с метронидазол е била свързана с повишена токсичност на циклофосфамид.

- Тамоксифен

Едновременната употреба на тамоксифен и химиотерапия може да повиши риска от развитие на тромбоемболични усложнения.

#### Взаимодействия, повлияващи фармакокинетиката и/или действието на други лекарства

- Бупропион

Метаболизмът на циклофосфамид от CYP2B6 може да инхибира метаболизма на бупропион.

- Кумарини

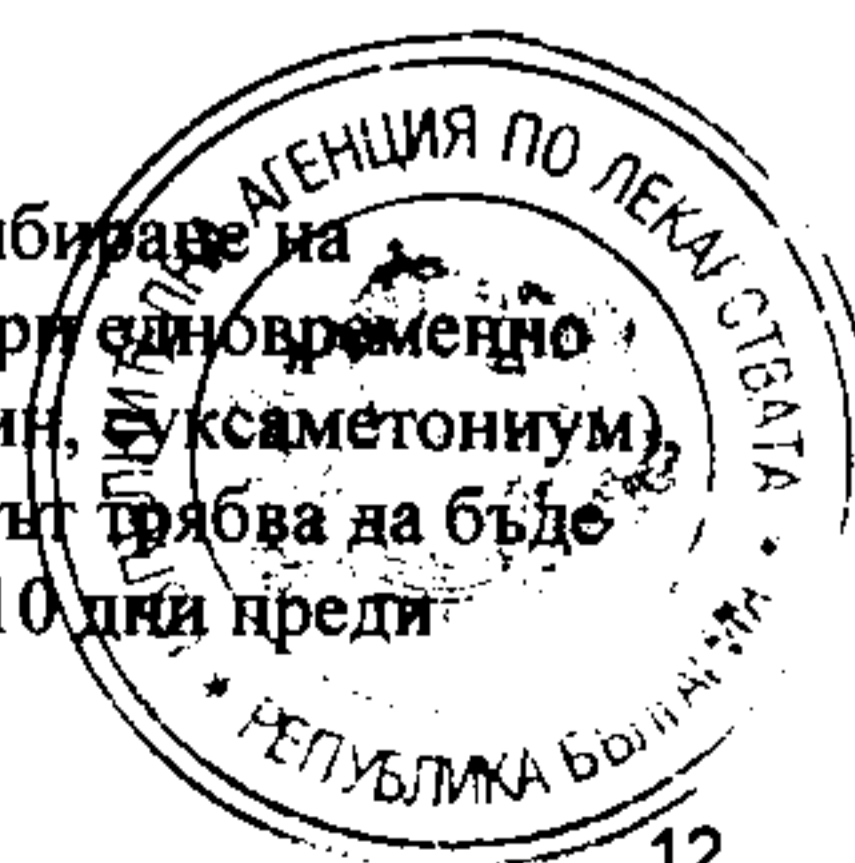
Съобщава се, както за повишаване, така и за намаляване на ефектите на варфарин при пациенти, приемащи варфарин и циклофосфамид.

- Циклоспорин

Наблюдавани са по-ниски серумни концентрации на циклоспорин при пациенти, приемащи комбинация на циклофосфамид и циклоспорин, в сравнение с тези пациенти, които приемат само циклоспорин. Такова взаимодействие може да доведе до повишена честота на реакция на присадката срещу приемника (graft versus host disease (GVHD)).

- Деполяриращи миорелаксанти

Лечението с циклофосфамид причинява значително и продължително инхибиране на активността на холинестеразата. Може да се появи продължителна апнея при едновременно приложение на деполяриращи мускулни релаксанти (напр. сукцинилхолин, **Суксаметониум**) в резултат на понижаване на нивата на псевдохолинестераза. Анестезиологът трябва да бъде предупреден, ако пациентът е бил лекуван с циклофосфамид в рамките на 10 дни преди въвеждане в обща анестезия.



- Дигоксин, β- ацетилдигоксин

Има съобщения за нарушена абсорбция на дигоксин и β- ацетилдигоксин таблетки по време на едновременно прилагане с цитотоксично лечение.

- Ваксини

Поради имunosупресивните ефекти на циклофосфамид, може да се очаква намаляване на отговора към ваксиниране. Използването на живи ваксини може да доведе до предизвикана от ваксината инфекция.

- Верапамил

Съобщава се за нарушена чревна абсорбция при перорален прием на верапамил.

- Сулфониурейни производни

Нивото на кръвна захар може да спадне, ако циклофосфамид и сулфониурейни производни се използват едновременно.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал

Момичета, лекувани с циклофосфамид по време на предпубертета, обикновено развиват нормални вторични полови характеристики и имат редовна менструация.

Момичета, лекувани с циклофосфамид по време на предпубертета, в следствие са заченали.

Момичета, лекувани с циклофосфамид, които са запазили функцията на яйчниците след завършване на лечението, са изложени на повишен риск от развитие на преждевременна менопауза (спиране на менструацията преди 40-годишна възраст).

##### Контрацепция при мъже и жени

Жените не трябва да забременяват по време на лечението и за период от 12 месеца след прекратяване на лечението.

Мъжете не трябва да стават бащи по време на лечението и за период от 6 месеца след прекратяване на лечението.

Сексуално активните жени и мъже трябва да използват ефективни методи за контрацепция през това време.

##### Бременност

Има много ограничени данни за употребата на циклофосфамид при бременни жени. Има съобщения за сериозни множествени вродени отклонения след употребата през първия триместър.

Проучванията при животни са показали тератогенност и друга репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Имайки предвид данните от съобщения при хора, проучванията върху животни и механизма на действие на циклофосфамид, не се препоръчва да се употребява по време на бременност, особено през първия триместър.

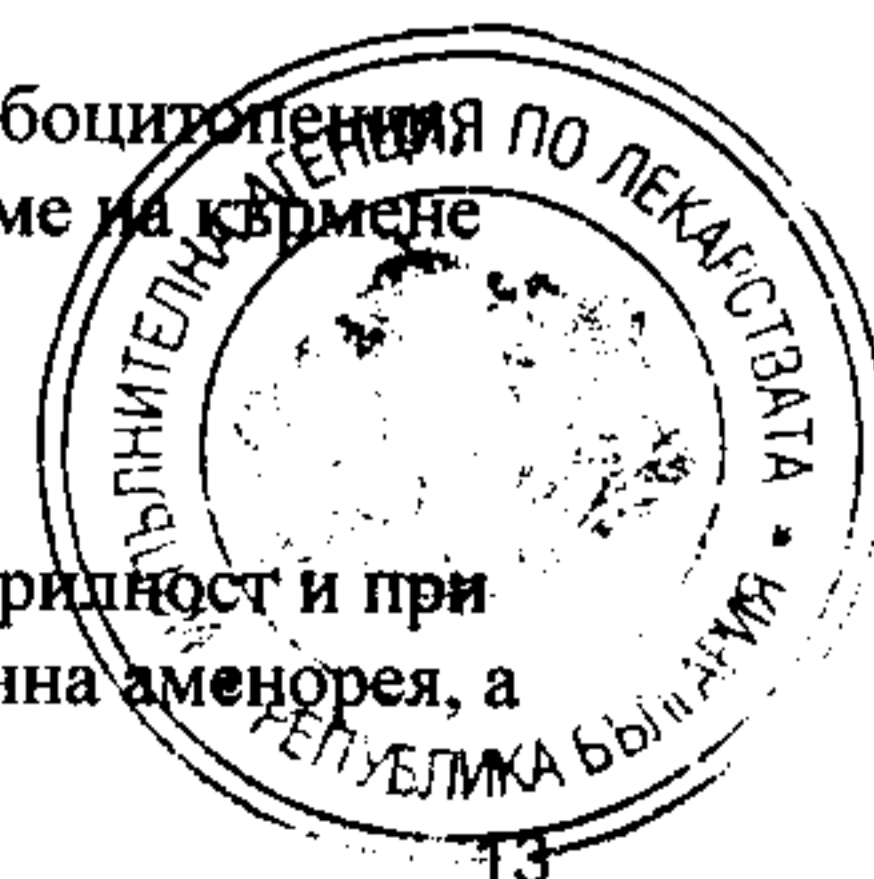
При всеки отделен случай потенциалната полза от лечението трябва да се прецени спрямо потенциалния риск за плода.

##### Кърмене

Циклофосфамид се екскретира в кърмата и може да причини неутропения, тромбоцитопения, нисък хемоглобин и диария при деца. Циклофосфамид е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

##### Фертилитет

Циклофосфамид повлиява оогенезата и сперматогенезата. Може да причини стерилност и при двата пола. При жените циклофосфамид може да причини преходна или постоянна аменорея, а



момчетата, лекувани с циклофосфамид по време на предпубертета, може да развият олигоспермия или азооспермия. Мъжете, лекувани с циклофосфамид, може да развият олигоспермия или азооспермия. Преди започване на лечение при жени и мъже с циклофосфамид, те трябва да бъдат информирани за възможността да съхранят жизнеспособни яйцеклетки или сперматозоиди преди лечението.

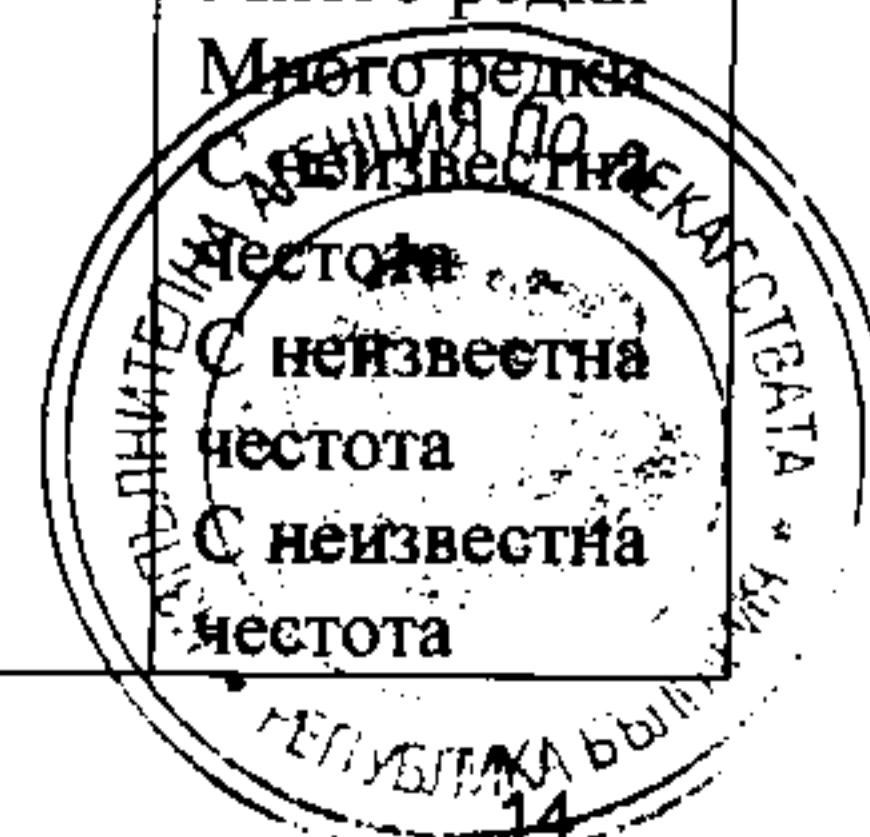
#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При пациенти, подложени на лечение с циклофосфамид, може да се появят нежелани реакции (включващи гадене, повръщане, замаяност, замъглено виждане, нарушения на зрението), които може да повлияят способността за шофиране или работа с машини. Циклофосфамид Сандоз съдържа помощно вещество етанол (алкохол). Количеството алкохол в това лекарство може да повлияе на способността за шофиране или работа с машини (вж. точка 4.4). Решението за шофиране или работа с машини трябва да е на база индивидуална оценка.

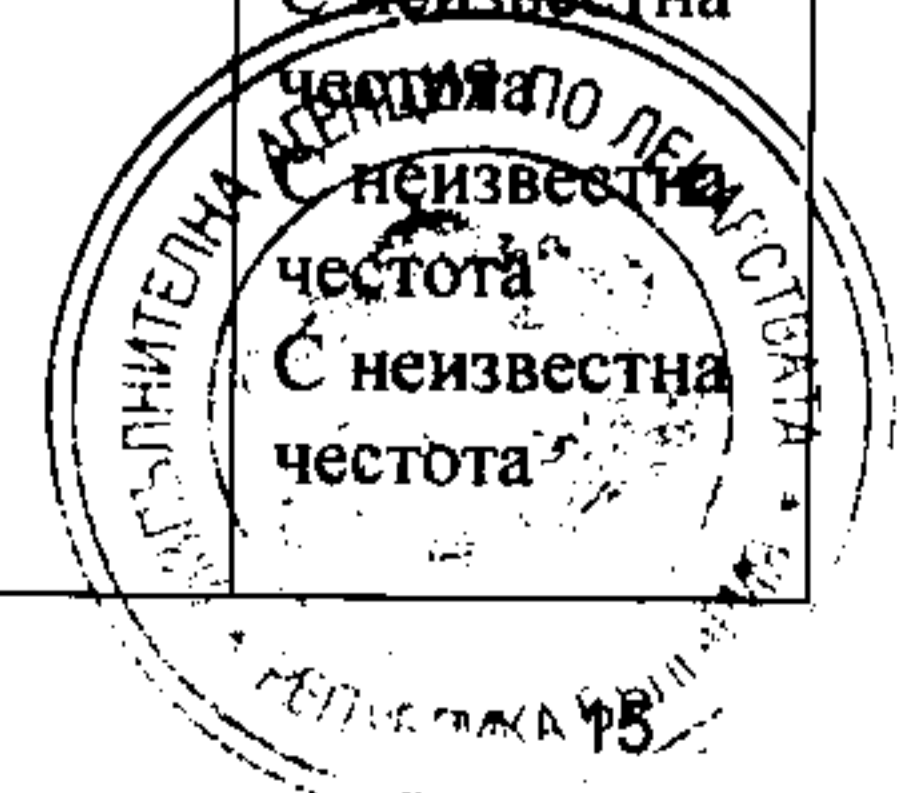
#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите реакции, съобщени в таблицата по-долу, е извлечена от клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит и е определена като е използвана следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота.

Системо-органен клас (СОК)	Препоръчителен термин по MedDRA	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекции <sup>1</sup> Пневмония <sup>2</sup> Сепсис <sup>1</sup>	Чести Нечести Нечести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Остра левкемия <sup>3</sup> Миелодиспластичен синдром Вторични злокачествени заболявания Рак на пикочния мехур Рак на уретера Синдром на туморен лизис Неходжкинов синдром  Сарком  Бъбречно-клетъчен карцином  Рак на бъбречното легенче  Рак на щитовидната жлеза	Редки Редки Редки Редки Редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Миелосупресия <sup>4</sup> Левкопения Неутропения Фебрилна неутропения Тромбоцитопения Анемия Дисеминирана вътресъдова коагулация Хемолитично-уремичен синдром Агранулоцитоза  Лимфопения  Понижен хемоглобин	Много чести Много чести Много чести Чести Нечести Нечести Много редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота



Нарушения на имунната система	Имуносупресия Анафилактична/Анафилактоидна реакция Реакция на свръхчувствителност Анафилактичен шок	Много чести Нечести Нечести Много редки
Нарушения на ендокринната система	СНСАДХ (синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон)	Редки
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия Дехидратация Хипонатриемия Повишена глюкоза в кръвта  Понижена глюкоза в кръвта	Нечести Редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота
Психични нарушения	Състояние на объркване	Много редки
Нарушения на нервната система	Периферна невропатия Полиневропатия Невралгия Конвулсии Замаяност Дисгеузия Хипогеузия Парестезия Невротоксичност <sup>5</sup>  Синдром на обратима задна левкоенцефалопатия <sup>6</sup> Енцефалопатия	Нечести Нечести Нечести Редки Редки Много редки Много редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
Нарушения на очите	Замъглено зрение Зрително увреждане Конюнктивит Оток на окото <sup>7</sup> Повишена лакримация	Редки Редки Много редки Много редки С неизвестна честота
Нарушения на ухото и лабиринта	Глухота Шум в ушите	Нечести С неизвестна честота
Сърдечни нарушения	Кардиомиопатия Миокардит Сърдечна недостатъчност <sup>8</sup> Тахикардия Камерна аритмия Суправентрикуларна аритмия Камерно мъждене Стенокардия Миокарден инфаркт Перикардит Предсърдно мъждене  Камерна тахикардия  Кардиогенен шок  Перикарден излив  Брадикардия	Нечести Нечести Нечести Нечести Редки Редки Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота

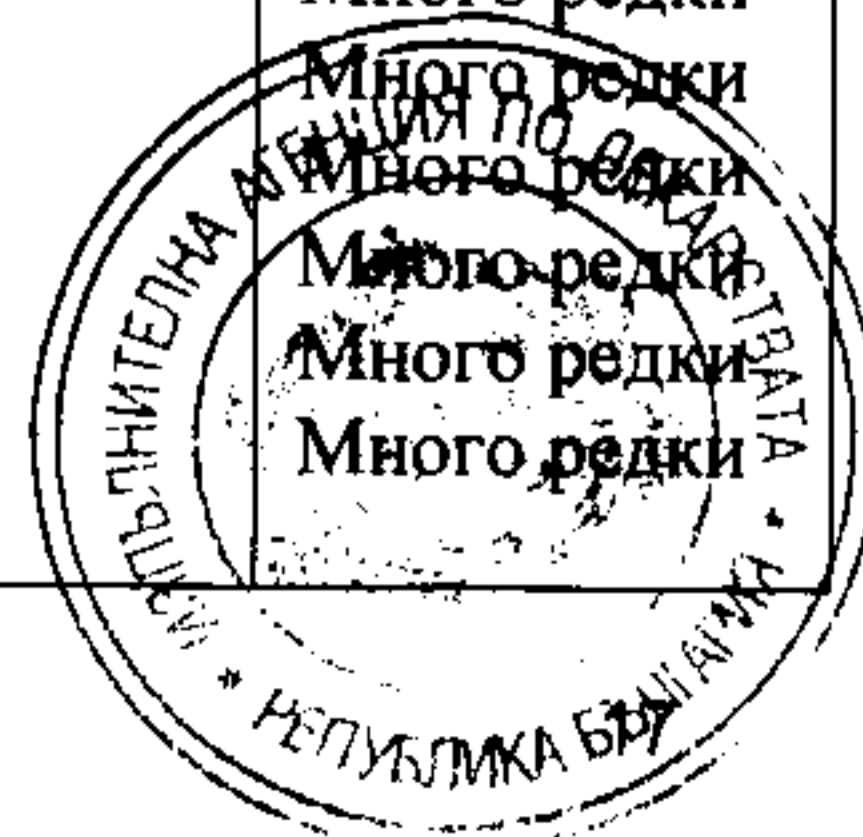


	Палпитации Удължен QT на електрокардиограма	С неизвестна честота С неизвестна честота
Съдови нарушения	Зачервяване Кръвоизлив Тромбоемболия Хипертония Хипотония Белодробна емболия  Венозна тромбоза  Васкулит  Периферна исхемия	Нечести Редки Много редки Много редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения <sup>8,9</sup>	Синдром на остър респираторен дистрес (СОРД) Хронична белодробна интерстициална фиброза Белодробен оток Бронхоспазъм Диспнея Хипоксия Кашлица Назална конгестия  Орофарингеална болка  Ринорея  Кихане  Белодробна венооклузивна болест  Облитеративен бронхиолит  Алергичен алвеолит  Пневмонит  Плеврален излив	Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Възпаление на лигавицата Хеморагичен ентероколит Остър панкреатит Асцит Стоматит Диария Повръщане Запек Гадене Коремна болка  Възпаление на паротидните слюнчени жлези  Стомашно чревен кръвоизлив	Чести Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки Много редки С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота

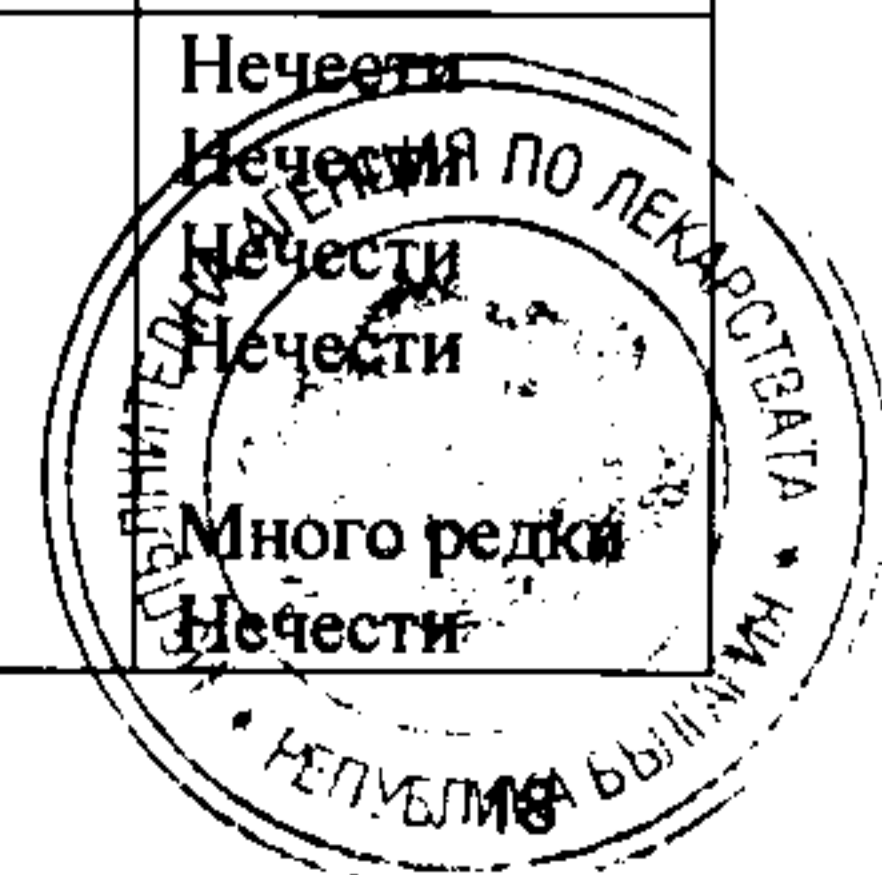




	<p>Възпаление на цекума</p> <p>Колит</p> <p>Ентерит</p>	<p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p>
Хепатобилиарни нарушения	<p>Нарушена чернодробна функция</p> <p>Хепатит</p> <p>Венооклузивно чернодробно заболяване</p> <p>Хепатомегалия</p> <p>Жълтеница</p> <p>Холестатичен хепатит</p> <p>Хепатотоксичност<sup>10</sup></p>	<p>Чести</p> <p>Редки</p> <p>Много редки</p> <p>Много редки</p> <p>Много редки</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p>
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<p>Алопеция<sup>11</sup></p> <p>Обрив</p> <p>Дерматит</p> <p>Обезцветяване на ноктите</p> <p>Обезцветяване на кожата<sup>12</sup></p> <p>Синдром на Stevens-Johnson</p> <p>Токсична епидермална некролиза</p> <p>Лъчева еритема</p> <p>Прурит (включително възпалителен сърбеж)</p> <p>Еритема мултиформе</p> <p>Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (синдром ръка-крак)</p> <p>Уртикария</p> <p>Еритем</p> <p>Оток на лицето</p> <p>Хиперхидроза</p>	<p>Много чести</p> <p>Редки</p> <p>Редки</p> <p>Редки</p> <p>Редки</p> <p>Много редки</p> <p>Много редки</p> <p>Много редки</p> <p>Много редки</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p>
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<p>Рабдомиолиза</p> <p>Спазми</p> <p>Склеродермия</p> <p>Мускулни спазми</p> <p>Миалгия</p> <p>Артралгия</p>	<p>Много редки</p> <p>Много редки</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p>
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<p>Цистит</p> <p>Микрохематурия</p> <p>Хеморагичен цистит</p> <p>Макрохематурия</p> <p>Субуретален кръвоизлив</p> <p>Оток на стената на пикочния мехур</p> <p>Фиброза и склероза на пикочния мехур</p> <p>Бъбречно увреждане</p> <p>Повишен креатинин в кръвта</p> <p>Бъбречна тубулна некроза</p> <p>Нарушение на бъбречните тубули</p>	<p>Много чести</p> <p>Много чести</p> <p>Чести</p> <p>Чести</p> <p>Много редки</p> <p>Много редки</p> <p>Много редки</p> <p>Много редки</p> <p>Много редки</p>



	<p>Токсична нефропатия</p> <p>Хеморагичен уретерит</p> <p>Контрактура на пикочния мехур</p> <p>Нефрогенен безвкусен диабет</p> <p>Атипични епителни клетки на пикочния мехур</p> <p>Повишен уреен азот в кръвта</p>	<p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p>
Състояния, свързани с бременността, родовия и послеродовия период	Преждевременно раждане	С неизвестна честота
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	<p>Нарушение на сперматогенезата</p> <p>Нарушение на овулацията (рядко необратимо)</p> <p>Аменорея<sup>13</sup></p> <p>Азооспермия/аспермия<sup>13</sup></p> <p>Олигоспермия<sup>13</sup></p> <p>Безплодие</p> <p>Недостатъчност на яйчниците</p> <p>Олигоменорея</p> <p>Атрофия на тестисите</p>	<p>Чести</p> <p>Нечести</p> <p>Редки</p> <p>Редки</p> <p>Редки</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p>
Вродени, фамилни и генетични нарушения	<p>Вътрематочна смърт</p> <p>Фетална малформация</p> <p>Забавяне на растежа на плода</p> <p>Фетална токсичност</p> <p>Канцерогенен ефект върху потомството</p>	<p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<p>Треска</p> <p>Втрисане</p> <p>Астения</p> <p>Неразположение</p> <p>Болка в гърдите</p> <p>Главоболие</p> <p>Полиорганна недостатъчност</p> <p>Реакции на мястото на инжектиране/инфузия (тромбоза, некроза, флебит, възпаление, болка, оток, еритем)</p>	<p>Много чести</p> <p>Чести</p> <p>Чести</p> <p>Чести</p> <p>Редки</p> <p>Много редки</p> <p>Много редки</p> <p>Много редки</p>
Изследвания	<p>Повишена кръвна лактат дехидрогеназа</p> <p>Повишен С-реактивен протеин</p> <p>Промени в ЕКГ</p> <p>Намалена фракция на изтласкване на лявата камера (LVEF)</p> <p>Наддаване на тегло</p> <p>По-ниски нива на женските полови хормони</p>	<p>Нечести</p> <p>Нечести</p> <p>Нечести</p> <p>Нечести</p> <p>Много редки</p> <p>Нечести</p>



	Понижени нива на естроген в кръвта	С неизвестна честота
	Повишени нива на гонадотропин в кръвта	С неизвестна честота

<sup>1</sup> повишен риск от пневмония и обостряне на пневмония (включително с фатален изход), други бактериални, гъбични, вирусни, протозойни и паразитни инфекции; реактивиране на латентни инфекции, включително вирусен хепатит, туберкулоза, JC вирус с прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (включително с фатален изход), *pneumocystis jiroveci*, херпес зостер, *strongyloides*, сепсис и септичен шок (включително с фатален изход).

<sup>2</sup> включително с фатален изход

<sup>3</sup> включително остра миелоидна левкемия, остра промиелоцитна левкемия

<sup>4</sup> проявена като недостатъчност на костния мозък, панцитопения, неутропения, агранулоцитоза, гранулоцитопения, тромбоцитопения (усложнение от кървене), левкопения, анемия

<sup>5</sup> проявена като миелопатия, периферна невропатия, полиневропатия, невралгия, дизестезия, хипоестезия, парестезия, тремор, дистеузия, хипогеузия, паросмия.

<sup>6</sup> проявена като главоболие, променено психично функциониране, припадъци и абнормно зрение от замъгленост до загуба на зрение

<sup>7</sup> Наблюдава се във връзка с алергична реакция

<sup>8</sup> Включително с фатален изход

<sup>9</sup> Въпреки, че честотата на белодробна токсичност, свързана с циклофосфамид е ниска, прогнозата за засегнатите пациенти е лоша.

<sup>10</sup> Чернодробна недостатъчност, чернодробна енцефалопатия, асцит, хепатомегалия, жълтеница, повишен билирубин в кръвта, повишени чернодробни ензими (ASAT, ALAT, ALP, гама-GT)

<sup>11</sup> Може да прогресира до оплешивяване

<sup>12</sup> На дланите и петите

<sup>13</sup> Персистиращи

#### Забележка:

Някои усложнения като тромбоемболия, дисеминирана интраваскуларна коагулация и хемолитично-уремичен синдром могат да се появят в резултат на подлежащото заболяване, но честотата на тези усложнения може да се увеличи поради химиотерапията с Циклофосфамид Сандоз.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев” № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### **4.9 Предозиране**

Сериозните последици от предозиране включват прояви на дозозависими токсични ефекти като миелосупресия, уротоксичност, кардиотоксичност (включително сърдечна недостатъчност), венооклузивно чернодробно заболяване и стоматит. Вижте точка 4.4.

Пациентите, които са били предозирани, трябва внимателно да бъдат наблюдавани за развитие на токсични ефекти и по-специално на хематотоксичност.

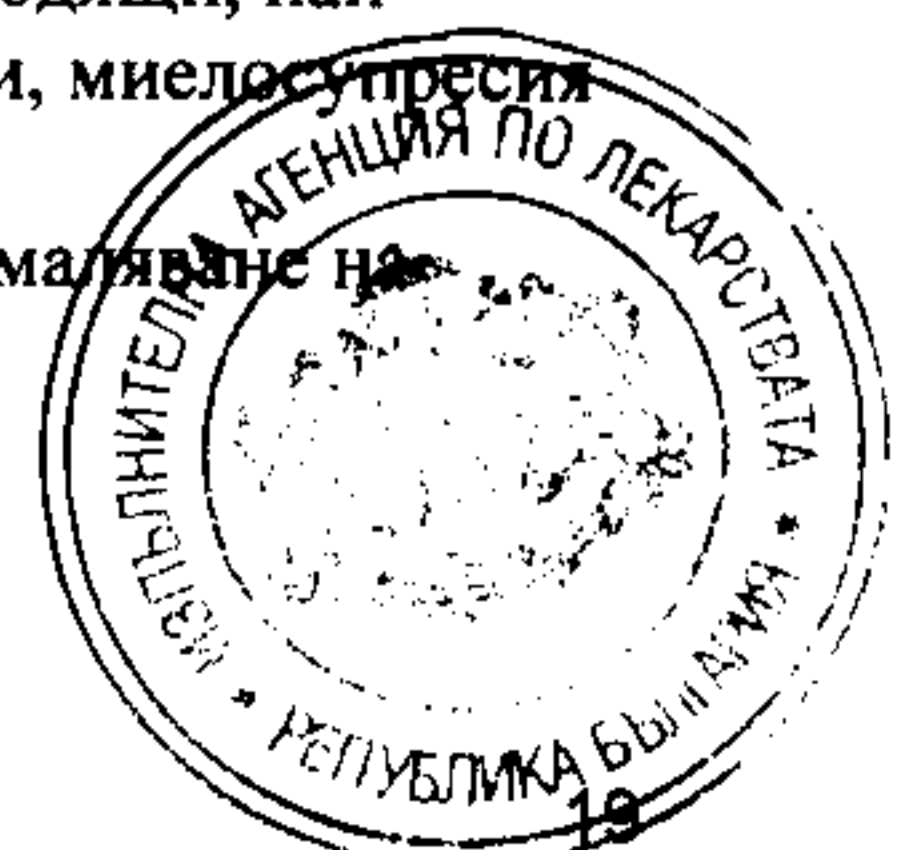
Няма специфичен антидот при предозиране с циклофосфамид.

Циклофосфамид и неговите метаболити могат да бъдат отстранени чрез диализа. Затова е показана спешна хемодиализа при лечение на всяко предозиране със суицидна цел, случайно предозиране или интоксикация.

Предозирането трябва да се овладее с поддържащи мерки, включително подходящи, най-съвременни методи за лечение на всички едновременно възникнали инфекции, миелосупресия или други токсични ефекти, в случай, че се появят.

Профилактика на цистит с месна може да помогне за предотвратяване или намаляване на уротоксичните ефекти в случай на предозиране с циклофосфамид.

#### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**



## 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични и имуномодулиращи средства; Антинеопластични средства. Алкилиращи агенти. Аналози на азотния иприт, АТС код: L01AA01.

Циклофосфамид е доказал, че има цитостатичен ефект при много видове тумори.

Циклофосфамид участва вероятно в S- или G<sub>2</sub>-фазата на клетъчния цикъл.

Остава да се докаже дали цитостатичният ефект зависи изцяло от алкилирането на ДНК или други механизми имат роля, като инхибиране на процесите на трансформация на хроматин или инхибиране на ДНК полимеризи. Метаболитът акролеин няма антинеопластична активност, но е отговорен за неблагоприятния уротоксичен ефект.

Имуносупресивният ефект на циклофосфамид се основава на факта, че циклофосфамид има инхибиращ ефект върху В-клетките, CD4+ Т-клетките и в по-малка степен върху CD8+ Т-клетките. В допълнение се приема, че циклофосфамид има инхибиращ ефект върху супресора, който регулира клас IgG2 антитела.

Кръстосана резистентност, особено при структурно близки цитотоксични агенти, напр. ифосфамид, както и други алкилиращи средства, не може да се изключи.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Циклофосфамид се прилага като неактивно предлекарство, което се активира в черния дроб.

### Абсорбция

Циклофосфамид се абсорбира бързо и почти напълно от местата на парентерално приложение.

### Разпределение

По-малко от 20% от циклофосфамид се свързва с плазмените протеини. Свързването с протеините на метаболитите на циклофосфамид е по-високо, но по-малко от 70%. До каква степен активните метаболити се свързват с протеина, не е известно.

Циклофосфамид се открива в цереброспиналната течност и кърмата. Циклофосфамид и метаболитите му могат да преминат през плацентата.

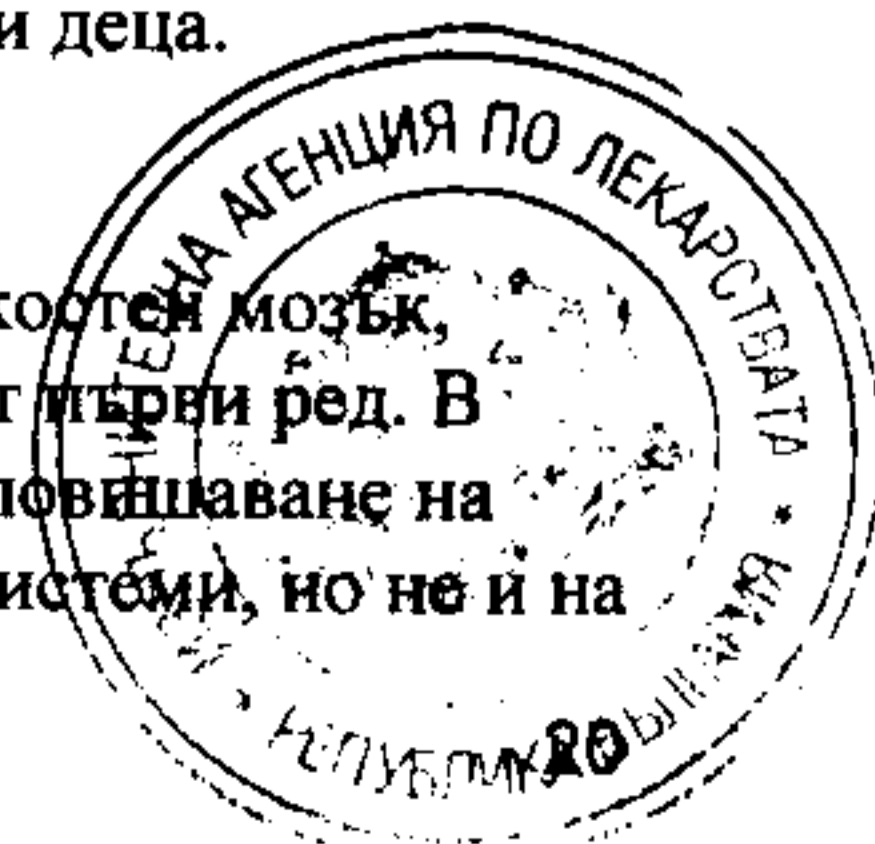
### Метаболизъм

Циклофосфамид се активира в черния дроб до активните метаболити 4-хидроксициклофосфамид и алдофосфамид (тавтомерна форма на 4-хидроксициклофосфамид) чрез фаза I метаболизъм от цитохром P450 (CYP) ензими. Различни CYP изоензими допринасят за биоактивирането на циклофосфамид, включително CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 и 3A4, от които 2B6 проявява най-високата 4-хидроксилазна активност. Детоксикацията се извършва предимно чрез глутатион-S-трансферази (GSTA1, GSTP1) и алкохол дехидрогеназа (ALDH1, ALDH3). Два до четири часа след прилагане на циклофосфамид, плазмените концентрации на активните метаболити са максимални, след което настъпва бързо намаляване на плазмените концентрации.

### Елиминиране

Плазменият полуживот на циклофосфамид е около 4 до 8 часа при възрастни и деца. Плазменият полуживот на активните метаболити не е известен.

След прилагане на високи i.v. дози в рамките на алогенна трансплантация на костен мозък, плазмената концентрация на чист циклофосфамид следва линейна кинетика от първи ред. В сравнение с конвенционалната терапия при лечението с циклофосфамид има повишаване на неактивните метаболити, което показва насищане на активиращите ензимни системи, но не и на



етапите от метаболизма, водещи до неактивни метаболити. По време на терапия с високи дози циклофосфамид в продължение на няколко дни, има понижаване в площта под кривата на плазмена концентрация-време на изходното съединение, вероятно поради автоиндукция на активността на микрозомния метаболизъм.

Циклофосфамид и неговите метаболити се екскретират предимно чрез бъбреците.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Остра токсичност

Острата токсичност на циклофосфамид е сравнително ниска. Това е демонстрирано при изпитвания с мишки, морски свинчета, зайци и кучета.

#### Хронична токсичност

Хроничното приложение на токсични дози е довело до чернодробни лезии, проявени като мастна дегенерация, следвана от некроза. Чревната лигавица не е била засегната. Прагът за хепатотоксичните ефекти е бил 100 mg/kg при зайци и 10 mg/kg при кучета.

#### Мутагенност и канцерогенност

Мутагенните ефекти на циклофосфамид са демонстрирани в различни *in-vitro* и *in-vivo* изпитвания. Хромозомни аберации след приложение на циклофосфамид са наблюдавани също при хора. Канцерогенните ефекти на циклофосфамид са демонстрирани при проучвания върху животни при плъхове и мишки.

#### Тератогенност

Тератогенните ефекти на циклофосфамид са демонстрирани при различни животни (мишки, плъхове, зайци, резус маймуни и кучета). Циклофосфамид може да причини скелетни, тъканни, както и други малформации.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Етанол, безводен  
Пропиленгликол

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

### 6.3 Срок на годност

Неотворен флакон: 2 години

След първото отваряне:

Всеки частично използван флакон трябва да се съхранява в хладилник при температура от 2°C до 8°C. Продуктът трябва да се използва в рамките на 28 дни след първото отваряне. Всяко останало количество от продукта трябва да се изхвърли.

След разтваряне:

Химичната и физична стабилност при употреба на разределения разтвор е демонстрирана съгласно таблицата по-долу.

Таблица: Съхранение на циклофосфамид разредени разтвори



Разредител	Съхранение	
	При стайна температура (под 25°C)	В хладилник (2°C - 8°C)
9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид	до 12 часа	до 3 дни
4,5 mg/ml (0,45%) натриев хлорид	до 12 часа	до 3 дни
50 mg/ml (5%) декстроза	до 12 часа	до 3 дни
50 mg/ml (5%) декстроза и 9 mg/ml (0,9%) натриев хлорид	до 12 часа	до 3 дни

От микробиологична гледна точка, разреденият лекарствен продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето за съхранение и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не трябва да са по-дълги от 24 часа при 2°C – 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

#### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

За условията на съхранение след разреждане и първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

#### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от безцветно стъкло тип I с бромобутилова гумена запушалка тип I, запечатан с алуминиева обкатка с тъмно оранжева пластмасова отчупваща се капачка.

Опаковки:

- 1 многодозов флакон, съдържащ 5 ml концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор, еквивалентен на 500 mg циклофосфамид.
- 1 многодозов флакон, съдържащ 10 ml концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор, еквивалентен на 1 000 mg циклофосфамид.
- 1 многодозов флакон, съдържащ 20 ml концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор, еквивалентен на 2 000 mg циклофосфамид.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

#### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Циклофосфамид е инертен, докато се активира от чернодробните ензими. Въпреки това, както при всички цитостатични средства, се препоръчва разтварянето да се извършва от обучен персонал, в определеното за целта място.

*Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети преди работа със или приложение на лекарствения продукт*

Лицето, което работи с продукта, трябва да носи защитни ръкавици. Трябва да се внимава продуктът да не попадне в очите. Продуктът не трябва да се приготвя от жени, които са бременни или кърмят.

Обемът разтвор, необходим за разреждане на Циклофосфамид Сандоз, съдържащ циклофосфамид, зависи от начина на приложение, който ще бъде използван.



**Директна инжекция:**

Ако Циклофосфамид Сандоз (съдържащ циклофосфамид) ще бъде използван като директна (i.v.) инжекция, 100 mg/ml концентрат трябва да се разтвори до концентрация от 20 mg/ml с подходящ обем от следните разредители:

- 0,9% натриев хлорид разтвор
- 0,45% натриев хлорид разтвор
- 5% декстроза
- 5% декстроза и 0,9% натриев хлорид разтвор

**Инфузия:**

Ако Циклофосфамид Сандоз (съдържащ циклофосфамид) ще бъде използван като i.v. инфузия, 100 mg/ml концентрат трябва да се разрежи с подходящ обем от следните разредители:

- 0,9% натриев хлорид разтвор
- 0,45% натриев хлорид разтвор
- 5% декстроза
- 5% декстроза и 0,9% натриев хлорид разтвор

**Циклофосфамид Сандоз (съдържащ циклофосфамид), реконституиран във вода, е хипотоничен и не трябва да се инжектира директно.**

**Интравенозна (i.v.) употреба**

Препоръчва се интравенозното прилагане да се извършва като инфузия.

Отговорност на лекуващия лекар е да реши как да бъде приложен циклофосфамид съгласно действащите ръководства за лечение.

Примерни обеми циклофосфамид концентрат и разредител, необходими за разреждане до концентрация в диапазон от 20 mg/ml (за директна инжекция) и 0,4 mg/ml (за инфузия) са дадени в таблицата по-долу като ръководство за доза от 100 mg.

**Таблица: Примерни обеми за разреждане на циклофосфамид**

Доза	За директна инжекция (20 mg/ml)	За инфузия (0,4 mg/ml)
За 100 mg доза	1 ml (100 mg/ml) концентрат + 4 ml разредител	1 ml (100 mg/ml) концентрат + 250 ml разредител

**Разреждане за инфузия или инжекция**

**Стъпка 1**

Оставете необходимия брой флакони циклофосфамид концентрат за инфузионен разтвор при температура 20–25°C за 5 минути преди употреба.

Всеки ml от лекарствения продукт съдържа 100 mg циклофосфамид.

Може да е необходим повече от един флакон циклофосфамид 100 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор за достигане на необходимата доза за пациента. В асептични условия изтеглете необходимото количество циклофосфамид концентрат за инфузионен разтвор като използвате калибрирана спринцовка. Например, за доза от 1 000 mg циклофосфамид ще бъде необходимо да се изтегли количество 10,00 ml от концентрата.

**Стъпка 2**

За директна инжекция разредете изтегленото количество от концентрата до концентрация от 20 mg/ml чрез добавяне на подходящ обем от 0,9% натриев хлорид разтвор, 0,45% натриев хлорид разтвор, 5% декстроза или 5% декстроза и 0,9% натриев хлорид разтвор.



За инфузия, необходимият обем циклофосфамид концентрат за инфузионен разтвор трябва да се инжектира в i.v. сак с 0,9% натриев хлорид разтвор, 0,45% натриев хлорид разтвор, 5% декстроза или 5% декстроза и 0,9% натриев хлорид разтвор за инфузия. Полученият разтвор за инфузия трябва да е с минимална концентрация 0,4 mg/ml.

#### *Стъпка 3*

Отстранете спринцовката и смесете съдържанието на инфузионния сак или бутилка ръчно с люлеещо се движение.

#### *Стъпка 4*

Както при всички парентерални продукти, полученият разтвор за инфузия трябва да се провери визуално за наличие на частици и промяна в цвета преди прилагане, когато разтворът и контейнерът позволяват. След разреждане разтворът е бистър и безцветен до леко жълт. Само бистър разтвор трябва да се използва. Тъй като разтворът е много наситен, понякога той може да кристализира с времето. В този случай, разтворът не трябва да се използва и трябва да се изхвърли.

#### *Стъпка 5*

За да се намали вероятността от поява на нежелани реакции, които изглеждат зависими от скоростта на приложение (напр. оток на лицето, главоболие, назална конгестия, усещане за парене на скалпа), циклофосфамид трябва да се приложи като инжекция или инфузия много бавно. Продължителността на инфузията (в диапазон от 30 минути до 2 часа) трябва да е подходяща за обема и вида на носещата течност, която ще се влива.

Правилата и регулациите за работа с цитостатици по правило трябва да се спазват при работа с или разреждане на Циклофосфамид Сандоз. Разреждането трябва, доколкото е възможно, да се извърши в безопасен бокс с *ламинарен въздушен поток*. Лицето, което работи с продукта трябва да носи защитна маска и защитни *ръкавици*. В случай на разлив, мястото трябва да се изплакне обилно с вода.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57,  
SI-1000 Ljubljana  
Словения

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рег. №

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:  
Дата на последно подновяване:

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

12/2023

