

ml
gms

**ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ**

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Демацилан 500 mg прашок за раствор за инјектирање/инфузија
Демацилан 1000 mg прашок за раствор за нјектирање/инфузија
Демацилан 2000 mg прашок за раствор за нјектирање/инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала прашок за раствор за инјектирање/инфузија содржи 534,5 mg циклофосфамид монохидрат еквивалентен на 500 mg циклофосфамид.

Една вијала прашок за раствор за инјектирање/инфузија содржи 1069 mg циклофосфамид монохидрат еквивалентен на 1000 mg циклофосфамид.

Една вијала прашок за раствор за инјектирање/инфузија содржи 2138 mg циклофосфамид монохидрат еквивалентен на 2000 mg циклофосфамид.

Јачина после реконституција: 20 mg циклофосфамид (безводен)/ml раствор (за волуменот за реконституција, видете дел 6.6).

Ексципиенси:

За целосната листа на ексципиенси видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Прашок за раствор за инјектирање/инфузија
Бел кристален прашок

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Циклофосфамид може да се користи сам или во комбинација со други хемотераписки лекови, во зависност од индикацијата. Циклофосфамид е индициран за третман на:

- Хронична лимфоцитна леукемија (CLL).
- Акутна лимфозитна леукемија (ALL).
- Како кондиционирање за трансплантација на коскена срцевина, во третманот на акутна лимфобластна леукемија, хронична миелогена леукемија и акутна миелогена леукемија во комбинација со зрачење на целото тело или бусулфан.
- Hodgkin-ов лимфом, Non-Hodgkin-ов лимфом и мултипли миелом.
- Метастатски карцином на овариум и дојка.
- Адјувантен третман на карцином на дојка.
- Ewing-ов сарком.
- Ситно целуларен канцер на белите дробови.



ml

- Напреднат или метастатски неуробластом.
- Витално-загрозувачко автоимуно заболување: тешки прогресивни форми на лупус нефритис и Wegener-ова грануломатоза.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија треба да се користи само од клиничари со искуство во употреба на канцер хемотерапија. Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија треба да се администрира само кога има услови за регуларен мониторинг на клиничките, биохемиските и хематолошките параметри пред, за време и после администрацијата на лекот и под контрола на специјалистичко онколошки сервис.

Дозирање

Дозите мора индивидуално да се прилагодат. Дозите и времетраењето на третманот и/или терапевтските интервали зависат од терапевтската индикација, протоколот на комбинираната терапија, општата состојба на пациентот и функцијата на органите како и од резултатите од лабораторискиот мониторинг (посебно мониторингот на крвните клетки).

Во комбинација со други цитостатици со слична токсичност, може да биде потребно намалување на дозата или продолжување на интервалите без терапија.

Треба да се има во предвид употреба на хематопоеетски стимулирачки агенси (colony-stimulating фактори и агенси стимулатори на еритропоезата) со цел да се намали ризикот од миелосупресивни компликации и/или да ја олесни администрацијата на потребните дози.

Пред, во тек и непосредно по администрацијата на лекот, за форсирање на диурезата треба да се обезбеди внес на адекватна количина на течности или да се инфундираат со цел да се намали ризикот од токсичност на уринарниот тракт. Поради тоа, Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија треба да се администрира наутро. Видете дел 4.4.

Во рамките на одговорностите на лекарот е одлуката за употреба на циклофосфамид согласно оперативните терапевтски водичи.

Дозите наведени подолу, може да се користат како општи водичи:

Хематолошки и solid тумори

- а. За дневен третман:
3-6 mg/kg телесна тежина ($=120-240 \text{ mg/m}^2$ телесна површина),
инјектирани интравенски.
- б. За интермитентен третман:
10-15 mg/kg телесна тежина ($=400-600 \text{ mg/m}^2$ телесна површина),
инјектирани интравенски со интервали без терапија од 2 до 5 дена.
- в. За високо дозажен интермитентен третман:
20-40 mg/kg телесна тежина ($=800-1600 \text{ mg/m}^2$ телесна површина),
инјектирани интравенски со интервали без терапија од 21 до 28 дена.



Како припрема за трансплантација на коскена срцевина

2 дена 60 mg/kg или 4 дена 50 mg/kg телесна тежина инјектирани интравенски. Доколку се применува busulfan-cyclophosphamide (Bu/Cy) режим, првата доза на циклофосфамид мора да се администрира најмалку 24 часа по последната доза на бусулфан (видете дел 4.4 и 4.5).

Аутоимуни заболувања

Месечно 500-1000 mg/m² телесна површина.

Пациенти со нарушување на хепаталната функција

Сериозно нарушување на хепаталната функција може да биде асоцирано со намалена активација на циклофосфамид. Ова може да ја промени ефективността на третманот со циклофосфамид, и треба да се земе во предвид при одредување на соодветната доза и при интерпретирањето на одговорот кон одбраната доза. Вообичаено се препорачува за 25% редукција на дозата во случај на вредности на серумски билирубин меѓу 3.1 - 5 mg/100 ml (= 0.053-0.086 mmol/l) кај пациенти со нарушена хепатална функција.

Пациенти со нарушена бубрежна функција

Кај пациенти со нарушена бубрежна функција, особено кај пациенти со сериозно нарушување на бубрежната функција, намалената ренална екскреција може да резултира со зголемено ниво на циклофосфамид и неговите метаболити во плазма. Ова може да доведе до зголемена токсичност и треба да се земе во предвид при одредување на дозата кај таквите пациенти. Вообичаено се препорачува 50% редукција на дозата за стапка на гломеруларна филтрација под 10 ml/минута.

Циклофосфамид и неговите метаболити се дијализабилни, иако може да постојат разлики во клиренсот, во зависност од системот за дијализа што се користи. Кај пациенти кај кои е потребна дијализа, времето помеѓу администрацијата на циклофосфамид и дијализата треба да биде конзистентно (видете дел 4.4).

Постари лица

Кај постари пациенти, циклофосфамид треба да се користи со особена претпазливост, поради честото постоење на намалена хепатална, бубрежна или срцева функција, и други пропратни заболувања или терапија со други лекови кај оваа популација. Поради тоа, може да биде неопходно често следење за присуство на токсичност, како и прилагодување на дозата кај овие пациенти.

Педијатриска популација

Циклофосфамид е администриран кај деца. Безбедносниот профил на циклофосфамид кај педијатриската популација е сличен на оној кај возрасните пациенти.

Модификација на дозата поради миелосупресија

Во текот на третманот со циклофосфамид, потребна е регуларна контрола на бројот на леукоцити и тромбоцити. Се препорачува прилагодување на дозата ако се појават манифестни знаци на миелосупресија.



Ве молиме видете ја долната табела. Седиментот во урина треба редовно да се проверува поради присуство на еритроцити.

Број на леукоцити/ μ l	Број на тромбоцити/ μ l	Доза
> 4000	>100 000	100% од планираната доза
2500-4000	50 000-100 000	50% од планираната доза
< 2500	< 50 000	Одлагање до нормализација или индивидуална одлука

Во комбинирана терапија може да се смета на додатно намалување на дозата.

Начин на администрација

Циклофосфамид е инертен додека не се активира од страна на хепаталните ензими. Сепак, како и со другите цитотоксични агенси, препорачливо е реконституцијата да ја направи обучен персонал, на соодветно место наменето за таа цел.

Изборот на растворот за реконституција на Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија зависи од начинот на администрација кој ќе се користи.

Инфузија

Ако растворот се користи за IV инфузија, Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија се реконституира со додавање на стерилна вода за инјекции или 0,9% стерилен раствор на натриум хлорид.

Реконституираниот Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија треба додатно да се дилуира пред инфундирањето во 5% раствор на декстроза или 0,9% раствор на натриум хлорид.

Директна инјекција

Ако растворот се користи за директна инјекција, Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија се реконституира со додавање на 0,9% стерилен раствор на натриум хлорид.

Ве молиме имајте во предвид дека само Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија реконституиран во 0,9% стерилен раствор на натриум хлорид е погоден за болус инјекција.

Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија реконституиран во вода е хипотоничен и не треба да се користи за директно инјектирање.

За деталните инструкции за реконституирање видете дел 6.6.

Интравенска употреба

Интравенската администрација најдобро е да се спроведува како инфузија.



За да се намалат несаканите реакции кои зависат од брзината на администрација (на пр. отекување на лицето, главоболка, назална конгестија, чешање на скалпот), циклофосфамид треба да се инјектира или инфундира многу бавно. Времетраењето на инфузијата (во ранг од 30 минути до 2 часа) треба да биде адекватно на волуменот и типот на течноста која се инфундира.

Пред интравенската употреба, супстанцијата мора да биде комплетно растворена.

Лековите за интравенска употреба секогаш мора визуелно да се проверат за присуство на честички и дисколорација пред нивната администрација.

4.3 Контраиндикации

- хиперсензитивност кон циклофосфамид, или било кој од неговите метаболити;
- акутни инфекции;
- аплазија на коскената срж или депресија на коскената срж пред започнување на третманот;
- инфекции на уринарниот тракт;
- акутна уротелијална токсичност од цитотоксична хемотерапија или радијациона терапија;
- обструкција на уринарните патишта;
- доење (видете дел 4.6).

Циклофосфамид не треба да се користи за третман на не-малигни заболувања, освен за имуносупресија во витално-загрозувачки ситуации.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Анафилактични реакции, вкрстена сензитивност со други алкилирачки агенси
Пријавени се анафилактични реакции, вклучително и тие со фатален исход, асоцирани со употреба на циклофосфамид.
Пријавена е можна вкрстена сензитивност со други алкилирачки агенси.

Миелосупресија, имуносупресија, инфекции

Третманот со циклофосфамид може да предизвика миелосупресија (анемија, леукопенија, неутропенија и тромбоцитопенија) и значителна супресија на имуниот одговор, што може да резултира со тешки, понекогаш и фатални инфекции, сепса и септичен шок. Инфекции пријавени при терапија со циклофосфамид, вклучуваат пневмонии како и други бактериски, фунгални, вирусни, паразитски инфекции и инфекции со протозои.

Латентните инфекции може да бидат реактивирани. Пријавена е реактивација за различни бактериски, фунгални, вирусни, паразитски инфекции и инфекции со протозои.

Инфекциите кои ќе се јават во текот на третманот со циклофосфамид, вклучувајќи и неутропенична треска, мора да бидат соодветно третирани. Во



одредени случаи на неутропенија може да биде индицирана антимикробна профилакса, по одлука на лекарот. Во случај на неутропенична треска мора да се дадат антибиотици и/или антифунгални агенси. Циклофосфамид мора да се администрира со посебна претпазливост кај пациенти со тешки *функционални оштетувања на коскената срж* и кај пациенти со тешка имуносупресија.

Неопходен е хематолошки мониторинг за сите пациенти за време на третманот. Хематолошките параметри треба да се проверуваат пред секоја администрација и редовно за време на терапијата. Почест мониторинг може да биде потребен ако бројот на леукоцитите се намали под 3000 клетки/микролитар (клетки/ mm^3). Препорачливо е прилагодување на дозата поради миелосупресијата (видете дел 4.2).

Освен ако не е неопходно, циклофосфамид не треба да се администрира кај пациенти со број на леукоцити под 2500 клетки/микролитар (клетки/ mm^3 и/или број на тромбоцити под 50 000 клетки/микролитар (клетки/ mm^3)).

Во принцип, бројот на крвните клетки и тромбоцитите во периферната крв може да се намали побрзо, и времето потребно за нормализација може да се зголеми со зголемување на дозата на циклофосфамид.

Надирите на намалување на бројот на леукоцитите и тромбоцитите вообичаено се постигнува во првата и во втората недела од третманот. Коскената срж се опоравува релативно брзо, и концентрациите на крвните клетки во периферната крв се нормализираат по околу 20 дена.

Третманот со циклофосфамид може да не биде индициран или треба да се прекине, или дозата да се намали, кај пациенти кај кои ќе се развијат тешки инфекции.

Тешка миелосупресија мора да се очекува, особено кај пациенти претходно третирани со и/или истовремена хемотерапија и/или радиотерапија.

Уринарен тракт и ренална токсичност

При терапија со циклофосфамид пријавени се хеморагичен цистит, пиелит, уретритис и хематурија. Може да се развијат улцерација/некроза, фиброза/контрактура на мочниот меур и секундарни малигнитети.

Уротоксичноста може да налага прекин на третманот. Пријавени се случаи на уротоксичност со фатален исход.

Уротоксичност може да се јави при краткотраен и при долгорочен третман со циклофосфамид. Пријавен е хеморагичен цистит по еднократна доза на циклофосфамид. Како последица од фиброза, крварење, или секундарен малигнитет, може да биде неопходна цистектомија.

Претходна или конкомитантна радијација или третман со бусулфан, може да го зголеми ризикот од хеморагичен цистит индуциран од циклофосфамид.

Вообичаено, иницијално циститот е абактериски. Може да следи секундарна бактериска колонизација.

Пред започнување со третманот неопходно е да се исклучат или да се третираат опструкции на уринарниот тракт (видете дел 4.3).



Уринарниот седимент треба редовно да се проверува за присуство на еритроцити и други знаци на уро/нефротоксичност.

Соодветен третман со месна и/или засилена хидратација за форсирана диуреза може значително да ја редуцира фреквенцијата и сериозноста од токсичност на мочниот меур. Значајно е редовно празнење на мочниот меур.

Хематуријата вообичаено се повлекува неколку дена по прекин на терапијата со циклофосфамид, но може да перзистира. Доколку се јави цистит со микроили макрохемаурија, третманот треба да се прекине сè додека оваа состојба не се нормализира.

Циклофосфамид исто така е асоциран со нефротоксичност, вклучувајќи тубуларна некроза.

Пријавена е хипонатремија, асоцирана со зголемена вкупна вода во телото, акутна водна интоксикација и синдром сличен на SIADH (синдром на несоодветна секреција на антидиуретичен хормон), поврзано со администрацијата на циклофосфамид. Пријавени се фатални исходи.

Кардиотоксичност: употреба кај пациенти со срцево заболување

Со терапијата со циклофосфамид асоцирани се миокардитис и миоперикардитис, кои може да бидат придружени со перикардијална ефузија и срцева тампонада, и имаат доведено до тежок, понекогаш и фатален конгестивен срцев застој.

Хистопатолошкиот преглед примарно има покажано хеморагичен миокардитис. Секундарно на хеморагичниот миокардитис и миокардијалната некроза појавена е ефузија на крв во перикардот. Акутна кардиотоксичност е пријавена по единечна доза на циклофосфамид пониска од 20 mg/kg.

По терапевтски режими што вклучуваат циклофосфамид, пријавени се суправентрикуларни аритмии (вклучувајќи атријална фибрилација и треперење), како и вентрикуларни аритмии (вклучувајќи сериозна QT пролонгација асоцирана со вентрикуларни тахиаритмии), кај пациенти со или без други знаци на кардиотоксичност.

Ризикот од кардиотоксичност од циклофосфамид може да биде зголемен, на пример по високи дози циклофосфамид кај постари пациенти, и кај пациенти кои претходно биле на радиотерапија на регионот на срцето и/или претходен или конкомитантен третман со други кардиотоксични агенси (видете дел 4.5). Пациентите со ризик фактори за кардиотоксичност и пациентите со претходно постоечко срцево заболување треба да се третираат со особено внимание.

Пулмонална токсичност:

Пријавени се пневмонит и пулмонална фиброза за време и по третман со циклофосфамид. Исто така, пријавени се пулмонално вено-оклузивно заболување и други форми на пулмонална токсичност. Пријавена е пулмонална токсичност што може да доведе до респираторна депресија.

Иако инциденцата на пулмонална токсичност индуцирана од циклофосфамид е ниска, сепак прогнозата за афектираните пациенти е лоша.

Задоцнет пневмонит (повеќе од 6 месеци по започнување со третманот со циклофосфамид) се чини дека е асоциран со особено висок степен на



морталитет. Пневмонит може да се појави дури и неколку години по почеток на третманот со циклофосфамид.
Пријавена е акутна пулмонална токсичност по единечна доза циклофосфамид.

Секундарни малигнитети

Како и кај сите цитотоксични терапии, третманот со циклофосфамид носи ризик од развој на секундарни тумори и нивни прекурсори како задоцнета последица.

Постои зголемен ризик од појава на карцином на уринарниот тракт и миелодиспластични промени кои во некои случаи прогредираат во акутна леукемија. Други малигни состојби кои се пријавени по употреба на циклофосфамид, или терапевтски режими со циклофосфамид, вклучуваат лимфоми, канцер на тироидната жлезда и саркоми.

Во некои случаи, секундарниот малигнитет развиен неколку години по третманот со циклофосфамид бил прекинат. Исто така, пријавен е малигнитет по *in utero* изложување.

Ризикот од канцер на мочниот меур може значително да се редуцира преку превенција на хеморагичен цистит.

Вено-оклузивно хепатално заболување

Кај пациенти кои примаат циклофосфамид пријавено е вено-оклузивно хепатално заболување (VOLD).

Постојат докази дека циторедуктивна терапија, која се состои од циклофосфамид во комбинација со целосна телесна радијација, бусулфан или други агенси, која се користи пред трансплантација на коскената срцевина, претставува главен ризик фактор за VOLD (видете дел 4.5). По циторедуктивна терапија, вообичаено клиничкиот синдром се развива по 1 до 2 недели по трансплантацијата и се карактеризира со ненадејно зголемување на телесната тежина, болна хепатомегалија, асцит и хипербилирубинемија / жолтица.

Меѓутоа, исто така е пријавено VOLD кое постепено се развива кај пациенти кои се на долгорочна имunosупресивна терапија со ниски дози циклофосфамид.

Како компликација на VOLD може да се развие хепаторенален синдром и прекин на функцијата на повеќе органи. Пријавени се случаи на VOLD, асоцирани со циклофосфамид со фатален исход.

Фактори асоцирани со зголемен ризик од развој на VOLD во асоцијација со високо-дозажна циторедуктивна терапија вклучуваат:

- претходно постоечко хепатално нарушување;
- претходна радиотерапија на абдоменот и
- лош општ статус.

Регистрирано е намалување на инциденцата на VOLD ако временскиот интервал бил најмалку 24 часа помеѓу последната администрација на бусулфан и првата администрација на циклофосфамид (видете дел 4.2 и 4.5).

Генотоксичност

Циклофосфамид е генотоксичен и мутаген агенс за соматските клетки, како и за машките и женски полови клетки. Поради тоа, жените не треба да забременуваат и мажите не смеат да зачнуваат деца за време на третманот со циклофосфамид.



Жените не смеат да забременуваат во текот на третманот и во тек на 12 месеци по прекинувањето на терапијата.
Мажите не смеат да зачнуваат деца во текот на третманот и 6 месеци после завршувањето на третманот.

Податоците од анималните студии покажуваат дека експозицијата на ооцити за време на фоликуларен развој може да резултира со намалена стапка на имплантации и остварени бремености, како и зголемен ризик од малформации. Овој ефект треба да се земе во предвид доколку е планирана бременост или вештачко оплодување по прекин на третманот со циклофосфамид. Точното траење на фоликуларниот развој кај луѓето не е познато, но може да биде подолго од 12 месеци.
Сексуално активните жени и мажи треба да употребуваат ефективен метод на контрацепција во овој период (видете дел 4.6.).

Фертилитет

Циклофосфамид интерферира со оогенезата и сперматогенезата. Може да предизвика стерилност кај двата пола. Мажите третирани со циклофосфамид се советуваат да побараат консултација за зачувување на сперма пред започнување со терапијата (видете дел 4.6).
Дали ќе се развие стерилност зависи од дозата на циклофосфамид, времетраењето на терапијата и гонадалната функција за време на третманот.

Нарушено заздравување на рани

Циклофосфамид може да влијае на нормалното заздравување на раните.

ПРЕТПАЗЛИВОСТ

Алопеција

Пријавена е алопеција, која може да се зголеми со зголемување на дозите. Алопецијата може да прогредира во ќелавост. Може да се очекува повторен раст на косата по прекин на третманот со лекот или дури за време на континуиран третман, но може да има разлики во бојата или текстурата.

Мачнина и повраќање

Администрацијата на циклофосфамид може да предизвика мачнина и повраќање. Треба да се земат во предвид моменталните водичи за употреба на антиеметични агенси за превенција и спречување на мачнина и повраќање. Конзумацијата на алкохол може да придонесе за циклофосфамид-индуцираните наузеа и повраќање.

Стоматитис

Администрацијата на циклофосфамид може да предизвика стоматитис (перорален мукозитис). Треба да се земат предвид моменталните водичи за мерки за превенција и спречување на стоматитис.

Паравенозна администрација

Цитотоксичниот ефект на циклофосфамид се јавува само по негова активација, што се случува главно во хепарот. Поради тоа, ризикот од повреда на ткивото од случајно паравенозно инјектирање е низок.



При случајно паравенозно инјектирање на циклофосфамид, инфузијата треба веднаш да биде прекината и екстраваскуларниот раствор на циклофосфамид треба да се аспирира со канила како и да се спроведат сите други соодветни мерки. Површината треба да се исчисти со физиолошки раствор, а екстремитетите треба да бидат во мирување.

Употреба кај пациенти со бубрежни оштетувања

Кај пациентите со бубрежни оштетувања, посебно кај пациентите со тешки бубрежни оштетувања, намалената ренална екскреција може да резултира со зголемено плазматско ниво на циклофосфамид и неговите метаболити. Ова може да резултира со зголемена токсичност и треба да се има во предвид при одредувањето на дозата кај овие пациенти (видете дел 4.2).

Пациенти со хепатални оштетувања

Тешките хепатални оштетувања може да бидат пропратени со намален ефект на циклофосфамид. Ова може негативно да ја промени ефикасноста на третманот со циклофосфамид и треба да се има во предвид при селекција на дозите и интерпретацијата на одговорот на селектираната доза (видете дел 4.2). Поради порфирирогениот ефект на циклофосфамид, пациентите со акутна порфирија треба да се претпазливост да се третираат.

Употреба кај пациенти со адреналектомија

Кај пациентите со адренална инсуфициенција кога се изложени на стрес од токсичност на циклофосфамид или други цитотоксични агенси, може да биде неопходно зголемување на дозата на супституциони кортикоиди.

Употреба кај пациенти со дијабетес мелитус

Се советува претпазливост кај пациентите со дијабетес мелитус, бидејќи циклофосфамид може да реагира со инсулинот и другите хипогликемични агенси (видете дел 4.5).

Употреба на циклофосфамид кај пациенти кои неодамна биле подложени на хируршки зафат

Генерално, цитостатиките (меѓу кои и циклофосфамид) не треба да се администрираат кај пациенти кои биле подложени на хируршка интервенција најмалку 10 дена пред тоа.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракција

Циклофосфамид е неактивен, но се метаболизира во црниот дроб, главно преку CYP2A4, 2B6, 2C9, 2C19 и 3A4 во два активни метаболити.

За планирана ко-администрација или последователната администрација на други супстанции или третмани што може да ја зголемат веројатноста или сериозноста на токсичните ефекти (преку фармакокинетски или фармакодинамски интеракции) неопходна е внимателна индивидуална проценка на очекуваниот бенефит во однос на ризиците.

Пациентите кои примаат такви комбинации мора да се следат за знаци на токсичност, за да може навремено да се интервенира. Пациентите третирани



со циклофосфамид и агенси што ја намалуваат неговата активација треба да се следат за потенцијална редукција на терапевтската ефективност и потребата за прилагодување на дозата.

Интеракции со негативен ефект врз фармакокинетските особини на циклофосфамид и неговите метаболити

- Редуцираната активација на циклофосфамид може да ја намали ефективноста на третманот со циклофосфамид. Супстанции што ја редуцираат активацијата на циклофосфамид вклучуваат:
 - Апрепитант
 - Бупропион
 - Бусулфан: Дополнително на редуцираната активација на циклофосфамид, покажано е дека клиренсот на циклофосфамид е редуциран и полу-животот е пролонгиран кај пациенти кои примаат високи дози циклофосфамид помалку од 24 часа после висока доза на бусулфан. Со истовремена употреба била забележана зголемена инциденца на хепатално вено-оклузивно заболување и мукозитис (видете дел 4.2 и 4.4)
 - Ципрофлоксацин: Дополнително на редуцираната активација на циклофосфамид (користен како кондициона терапија пред трансплантација на коскена срцевина), пријавен е релапс на постоечкото заболување во случај кога ципрофлоксацин се користи пред третманот со циклофосфамид.
 - Хлорамфеникол
 - Азолни-антимикотици (флуконазол, итраконазол): азолните антимикотици се познати инхибитори на цитохром P 450 ензимите. Зголемена количина на токсични деградациони продукти на циклофосфамид се регистрирани во комбинација со итраконазол.
 - CYP2B6 и CYP3A4 инхибитори (невирапин, ритонавир): коадминистрацијата може да ја намали ефикасноста на циклофосфамид.
 - Прасугрел
 - Сулфонамиди, пр. сулфадиазин, сулфаметоксазол и сулфапиридин.
 - Тиотепа: пријавена е јака инхибиција на биоактивацијата на циклофосфамид при хемотераписки режим со високи дози, во случај кога тиотепа бил администриран еден час пред циклофосфамид.
 - Ондансетрон: пријавени се фармакокинетски интеракции помеѓу ондансетрон и високи дози на циклофосфамид кои резултирале со намалени вредности на AUC на циклофосфамид.
 - Грејпфрут (сок или плод), рифампицин, кантарион: коадминистрација со CYP3A4 инхибитори или индуктори може да ја намали ефикасноста или да ја зголеми токсичноста на циклофосфамид.
- Зголемени концентрации на цитотоксичните метаболити може да се јават со:
 - Алопуринол: регистрирана е зголемена супресија на коскената срж.
 - Азатиоприн: зголемен ризик од хепатотоксичност (хепатална некроза).
 - Хлорал хидрат
 - Циметидин



- Дисулфирам
- Глицералдеhid
- Протеаза инхибитори: истовремената употреба на протеаза инхибитори може да ја зголеми концентрацијата на цитотоксични метаболити. Покажано е дека употребата на режими базирани на протеаза инхибитор е асоцирана со повисока инциденца на инфекции и неутропенија кај пациенти кои примаат циклофосфамид, доксорубин и етопозид (CDE), во споредба со NNRTI-базиран режим. Зголемена инциденца на мукозитис е регистрирана при комбинирана терапија со циклофосфамид (CDE) и саквинавир.
- Индуктори на хуманите хепатални и екстрахепаталните микрозомални ензими (пр. цитохром P450 ензимите): мора да се земе предвид можноста за хепатална или екстрахепатална индукција на микрозомалните ензими, во случај на претходен или конкомитантен третман со супстанции за кои е познато дека индуцираат зголемена активност на тие ензими, како што се рифампин, фенobarбитон, карбамазепин, фенитоин, кантарион, бензодиазепини и кортикостероиди.
- Дабрафениб.

Фармакодинамски интеракции и интеракции со непознат механизам кои негативно влијаат на употребата на циклофосфамид

Комбинирана или последователна употреба на циклофосфамид и други агенси со слична токсичност може да предизвикаат комбинирани (зголемени) токсични ефекти.

- Може да се јави зголемена хематотоксичност и/или имunosупресија доколку циклофосфамид се комбинира со следниве агенси:
 - АКЕ инхибитори: АКЕ инхибиторите може да предизвикаат леукопенија.
 - Натализумаб
 - Паклитаксел: пријавена е зголемена хематотоксичност кога циклофосфамидот е администриран после инфузија со паклитаксел.
 - Тијазидни диуретици (пр. хидрохлортиазид): регистрирана е зголемена супресија на коскената срж.
 - Зидовудин
 - Клозапин
- Може да дојде до зголемена кардиотоксичност доколку циклофосфамид се комбинира со следниве агенси:
 - Антрациклини
 - Митомицин
 - Цитарабин
 - Пентостатин
 - Радиотерапија на срцевиот регион или зрачење на целото тело во комбинација со високи дози на циклофосфамид.
 - Трастузумаб
- Може да дојде до зголемена пулмонална токсичност доколку циклофосфамид се комбинира со следниве агенси:
 - Амiodарон



- G-CSF, GM-CSF (гранулоцитен колоно-стимулирачки фактор, гранулоцитно-макрофаген колоно-стимулирачки фактор): Според одредени извештаи постои зголемен ризик од пулмонална токсичност кај пациенти третирани со цитотоксична хемотерапија со циклофосфамид и G-CSF или GM-CSF.
- Може да дојде до зголемена нефротоксичност доколку циклофосфамид се комбинира со следниве агенсии:
 - Амфотерицин Б
 - Индометацин: Пријавена е акутна водна интоксикација при конкомитантна употреба на индометацин.

Други интеракции:

- Алкохол

Забележана е редуцирана антитуморска активност кај животни со тумор, при истовремена употреба на ниски дози перорален циклофосфамид и етанол (алкохол).

Кај некои пациенти, алкохолот може да ги потенцира мачнината и повраќањето индуцирани од циклофосфамид.

- Етанерцепт

Кај пациенти со Вегенерова грануломатоза, додавањето на етанерцепт на стандардниот третман со циклофосфамид бил асоциран со повисока инциденца на не-кожни цврсти малигнитети.

- Метронидазол

Пријавена е акутна енцефалопатија кај пациент кој примал циклофосфамид и метронидазол. Причината за тоа не е јасна.

Во студија со животни, покажано е дека комбинацијата на циклофосфамид со метронидазол е асоцирана со зголемена токсичност на циклофосфамид.

- Тамоксифен

Истовремената употреба на тамоксифен за време на хемотерапија може да го зголеми ризикот од тромбоемболични компликации.

Интеракции кои влијаат врз фармакокинетиката и/или дејството на други лекови

- Бупропион

Метаболизмот на циклофосфамид преку CYP2B6 може да го инхибира метаболизмот на бупропион.

- Кумарини

Пријавено е зголемување (зголемен ризик од крварење) и намалување (намалена антикоагулација) на ефектот на варфарин кај пациенти кои примаат варфарин и циклофосфамид.

- Циклоспорин

Забележани се пониски концентрации на циклоспорин во серум кај пациенти кои примаат комбинација на циклофосфамид и циклоспорин, во споредба со пациенти кои примаат само циклоспорин. Оваа интеракција



може да резултира со заболувањето графт-наспроти-домаќин (graft versus host disease-GVHD).

- **Деполаризирачки мускулни релаксанти**

Третманот со циклофосфамид предизвикува забележителна и перзистентна инхибиција на холинестеразата. Доколку истовремено се аплицираат деполаризирачки мускулни релаксанти (пр. succinylcholine) може да дојде до пролонгирана апнеа. Треба да се предупреди анестезиологот доколку пациентот бил третиран со циклофосфамид 10 дена пред да прими општа анестезија.

- **Дигоксин, бета-ацетилдигоксин**

Се покажало дека цитотоксичниот третман ја нарушува апсорпцијата на дигоксин и бета-ацетилдигоксин таблети.

- **Вакцини**

Поради имunosупресивниот ефект на циклофосфамид може да се очекува пациентот да покаже намален одговор кон одредени вакцини: инјектирањето на живи вакцини може да доведе до инфекција индуцирана од вакцината.

- **Верапамил**

Регистрирано е нарушување на интестиналната апсорпција на перорално администриран верапамил.

- **Деривати на сулфонилуреа**

Може да дојде до намалување на нивото на шеќер во крвта ако истовремено се користат деривати на сулфонилуреа и циклофосфамид.

4.6 Фертилитет, бременост и доење

Жени со потенцијал за раѓање

Кај девојчиња третирани со циклофосфамид за време на претпубертетот секундарните полови карактеристики најчесто се развиваат нормално, и имаат редовни менструални циклуси.

Девојчиња третирани со циклофосфамид за време на претпубертет, последователно останале бремени.

Кај девојчиња третирани со циклофосфамид, со зачувана функција на овариумите по завршување со третманот, постои зголемен ризик од предвремена менопауза (прекин на менструалните циклуси пред 40-годишна возраст).

Контрацепција кај мажи и жени

Жените не треба да забременуваат во текот на третманот и 12 месеци по прекинување на терапијата.

Мажите не треба да зачнуваат деца во текот на третманот и 6 месеци после прекинувањето на терапијата.



Сексуално активните жени и мажи треба да користат ефикасни методи на контрацепција во текот на овие временски периоди.

Бременост

Достапни се само лимитирани податоци за употреба на циклофосфамид кај бремени жени. Има пријави за сериозни мултипли конгенитални аберации по употреба во првиот триместар.

Анималните студии покажале тератогеност и друга репродуктивна токсичност (видете дел (5.3)).

Имајќи ги во вид податоците од приказите на изолирани случаи кај хумана популација, анималните студии и механизмот на дејство на циклофосфамид, неговата употреба, посебно во текот на првиот триместар, не се препорачува.

Кај секој индивидуален случај треба да се процени потенцијалната корист за мајката во однос на потенцијалниот ризик по фетусот.

Доење

Циклофосфамид се излучува во мајчиното млеко и може да предизвика неутропенија, тромбоцитопениа, ниско ниско ниво на хемоглобин и дијареа кај детето. Поради тоа, циклофосфамид е контраиндициран во текот на доењето (видете дел 4.3).

Ферилитет

Циклофосфамид интерферира со оогенезата и сперматогенезата. Може да предизвика стерилност кај двата пола. Кај жени циклофосфамид може да предизвика транзиторна или перманентна аменореа, а кај децата третирани со циклофосфамид во текот на препубертетот, олигоспермија или азоспермија. Кај мажите третирани со циклофосфамид може да се развие олигоспермија или азоспермија. Пред третманот со циклофосфамид кај мажи, тие треба да се информираат за можноста за конзервирање на сперма пред започнување на третманот.

4.7 Влијание врз способност за возење или ракување со машини

Пациентите кои се подложени на третман со циклофосфамид може да имаат несакани дејства (вклучувајќи мачнина, повраќање, замаеност, заматен вид, визуелни нарушувања) кои може да влијаат на способноста за возење или ракување со машини. Одлуката дали да се управува со моторно возило или да се ракува со машини треба индивидуално да се донесе.

4.8 Несакани дејства

Фрекфенциите на несаканите дејства наведени во табелата подолу се добиени од клиничките испитувања и од постмаркетиншките искуства и се дефинирани со следната конвенција:

Многу чести ($\geq 1/10$),

Чести ($\geq 1/100 < 1/10$),

Помалку чести ($\geq 1/1000 < 1/100$),

Ретки ($\geq 1/10000 < 1/1000$),

Многу ретки ($< 1/10000$),

Непозната фрекфенција на јавување (не може да се процени од достапните податоци).



Орган ситем класа (SOC)	Несакан ефект	Фреквенција
Инфекции и инфестации	Инфекции ¹ Пневмонии ² Сепса ¹	Чести Помалку чести Помалку чести
Бенигни, малигни и неспецифицирани неоплазми (вклучително цисти и полипи)	Акутна леукемија ³ Миелодиспластичен синдром Секундарни тумори ⁴ Канцер на мочен меур Канцер на уретер Синдром на лиза на тумор Non-Hodgki-ов лимфом Сарком Карцином на бубрежни клетки Ренален пелвичен карцином Канцер на тироидна жлезда	Ретки Ретки Ретки Ретки Ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Миелосупресија Леукопенија Неутропенија Фебрилна неутропенија Тромбоцитопенија Анемија Дисеминирана интраваскуларна коагулација Хемолитичен уремичен синдром Агранулоцитоза Лимфопенија Намалено ниво на хемоглобин	Многу чести Многу чести Многу чести Чести Помалку чести Помалку чести Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Нарушувања на имуниот систем	Имуносупресија Анафилактична/анафилктоидна реакција Хиперсензитивни реакции Анафилактичен шок	Многу чести Помалку чести Помалку чести Многу ретки
Ендокрини нарушувања	Синдром на неадекватна секреција на АДХ (SIADH)	Ретки
Метаболни и нутритивни нарушувања	Анорексија Дехидратација Хипонатремија Зголемено ниво на глукоза во крв Намалено ниво на глукоза во крв	Помалку чести Ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота
Психијатриски нарушувања	Конфузна состојба	Многу ретки



Нарушувања на нервен систем	Периферна невропатија Полиневропатија Невралгија Конвулзии Замаеност Промени во чувството за вкус Намалено чувство за вкус Парестезии Невротоксичност ⁵ Синдром на реверзибилна постериорна леукоенцефалопатија Синдром на енцефалопатија ⁶	Помалку чести Помалку чести Помалку чести Ретки Ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Нарушувања на окото	Заматен вид Нарушување на видот Конјуктивитис Едем на око ⁷ Зголемена лакримација	Ретки Ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота
Нарушувања на увото и лабиринтот	Глувост Тинитус	Помалку чести Непозната честота
Срцеви нарушувања	Кардиомиопатија Миокардитис Срцева слабост ⁸ Тахикардија Вентрикуларна аритмија Суправентрикуларна аритмија Вентрикуларна фибрилација Ангина Миокарден инфаркт Перикардитис Атријална фибрилација Вентрикуларна тахикардија Кардиоген шок Перикардијална ефузија Брадикардија Палпитации Пролонгиран QT-интервал на електрокардиограм	Помалку чести Помалку чести Помалку чести Помалку чести Ретки Ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Васкуларни нарушувања	Чувство на топлина Хеморагија Тромбоемболизам Хипертензија Хипотензија Белодробен емболизам Венска тромбоза Васкулитис Периферна исхемија	Помалку чести Ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота



Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања ⁸⁹	Акутен респираторен дистрес синдром Хронична интерстицијална пулмонална фиброза Белодробен едем Бронхоспазам Диспнеа Хипоксија Кашлица Назална конгестија Орофарингеална болка Ринореа Кивање Белодробно вено-оклузивно заболување Бронхиолитис облитеранс Алергиски алвеолитис Пневмонит Плеврална ефузија	Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Гастроинтестинални нарушувања	Мукозна инфламација Хеморагичен ентероколитис Акутен панкреатит Асцит Стоматитис Дијареја Повраќање Опстипација Мачнина Абдоминална болка Инфламација на паротидна жлезда Гастроинтестинална хеморагија Цецитис Колитис Ентеритис	Чести Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Хепатобилијарни нарушувања	Хепатални функц. нарушувања Хепатитис Вено-оклузивно црнодробно зболување Хепатомегалија Жолтица Холестатски хепатитис Хепатотоксичност ¹⁰	Чести Ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота
Кожни и субкутани нарушувања	Алопеција ¹¹ Раш Дерматитис Дисколорација на ноктите Дисколорација на кожата ¹² Stevens-Johnson-ов синдром Токсична епидермална некролиза Радијационен еритем Пруритус (вклучувајќи јадеж поради воспаление)	Многу чести Ретки Ретки Ретки Ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки



	Мултиформен еритем Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезија (рака-нога синдром) Уртикарија Еритем Оток на лицето Хиперхидроза	Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Мускулно-скелетни пореметувања и пореметувања на сврзно ткиво	Рабдомиолиза Грчеви Склеродерма Мускулни грчеви Мијалгија Артралгија	Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Ренални и уринарни нарушувања	Цистит Микрохематурија Хеморагичен цистит Макрохематурија Субуротелијално крварење Едем на сидот од мочниот меур Фиброза и склероза на мочниот меур Бубрежни оштетувања Зголемено ниво на креатинин во крв Ренална тубуларна некроза Ренални тубуларни нарушувања Токсична нефропатија Хеморагичен уретритис Контрактура на мочниот меур Нефроген дијабетес инсипидус Атипични епителни клетки на мочниот меур Зголемена уреа во крвта	Многу чести Многу чести Чести Чести Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Состојби за време на бременост, пуерпериум и перинатални состојби	Предвремено породување	Непозната честота
Нарушувања на репродуктивниот систем и на дојките	Нарушувања на сперматогенезата Нарушувања на овулацијата (ретко иреверзибилни) Аменореа ¹³ Азооспермија/асперима ¹³ Олигоспермија ¹³ Неплодност Оваријална инсуфициенција Олигоменореа Тестикуларна атрофија	Чести Помалку чести Ретки Ретки Ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Конгенитални, фамилијарни и генетски пореметувања	Интраутерина смрт на фетусот Фетални малформации Ретардација на раст на фетусот Оштетувања на фетусот Карциноген ефект кај новородените	Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота



Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Треска Морници Астенија Замор Градна болка Главоболка Мултиорганска инсуфициенција Реакции на местото на инјектирање/инфундирање (тромбоза, некроза, флебитис, воспаление, болка, оток, еритем)	Многу чести Чести Чести Чести Ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки
Испитувања	Зголемено ниво на лактат дехидрогеназа во крв Зголемено ниво на С-реактивен протеин Промени во ЕКГ Намалена LVEF Зголемена телесна тежина Ниско ниво на женски полови хормони Намалено ниво на естроген во крвта Зголемено ниво на гонадотропин во крвта	Помалку често Помалку често Помалку често Помалку често Многу ретки Помалку често Непозната честота Непозната честота

¹Зголемен ризик и тежина за развој на пнеумонитис (вклучувајќи фатален исход), други бактериски, фунгални, вирусни, протозоални и паразитски инфекции; реактивација на латентни инфекции, вклучително вирусен хепатит, туберкулоза, JC вирус со прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (вклучувајќи и случаи со фатални исходи), *Pneumocystis jiroveci*, Herpes zoster, *Strongyloides*, сепса и септичен шок (вклучително случаи со фатални исходи).

²вклучувајќи фатални исходи

³вклучувајќи акутна миелоидна леукемија и акутна промиелоцитна леукемија

⁴манифестна како инсуфициенција на коскената срж, панцитопенија, неутропенија, агранулоцитоза, гранулоцитопенија, тромбоцитопенија (комплицирана со крварења), леукопенија, анемија

⁵манифестна како миелопатија, периферна невропатија, полиневропатија, невралгија, дисестезија, хипоестезија, парестезии, тремор, дисгезија, хипогезија, паросмиа.

⁶манифестна како главоболка, нарушена ментална функција, грчеви и абнормален вид од замаглен вид до губиток на видот.

⁷Регистрирана во врска со алергиска реакција

⁸Вклучувајќи фатален исход

⁹Додека инциденцата на циклофосфамид-асоцираната белодробна токсичност е ниска, прогнозата за афектираните пациенти е лоша.

¹⁰Хепатална инсуфициенција, хепатална енцефалопатија, асцит, хепатомегалија, жолтица, зголемен билирубин во крвта, зголемени хепатални ензими (ASAT, ALAT, ALP, gamma-GT).

¹¹Може да прогредира до слепило

¹²На дланките и петиците

¹³Перзистентно

Забелешка



Некои компликации како што се тромбоемболизам, дисеминирана интраваскуларна коагулација и хемолитичко уремичен синдром може да се јават како резултат на постоечкото заболување, но фреквенцијата на овие компликации може да се зголеми поради хемотерапијата со Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија.

Пријавување на несаканите дејства

Пријавувањето на несаканите дејства по ставањето на лекот во промет е од посебна важност. Тоа овозможува континуиран миниторинг на односот ризик/корист од употребата на лекот. Здравствените работници треба да ги пријавуваат сите суспектни несакани реакции до националниот систем за фармаковигиланца.

4.9 Предозирање

Сериозни последици од предозирање со циклофосфамид се манифестации на дозно-зависни токсичности како миелосупресија, уротоксичност, кардиотоксичност (вклучувајќи срцев застој), вено-оклузивно хепатално заболување и стоматитис (видете дел 4.4).

Пациентите кај кои има предозирање треба да бидат следени за развој на токсичности, особено хематотоксичност.

Не постои специфичен антидот за циклофосфамид.

Циклофосфамид и неговите метаболити се дијализабилни. Поради тоа, брзо спроведена хемодијализа е индицирана при суицидално или ненамерно предозирање.

При предозирање треба да се преземат супуртивни мерки, вклучувајќи соодветен, најнов третман за инфекции кои истовремено се присутни, миелосупресија или други токсичности.

Профилакса на цистит со месна може да се користи со цел превенција или лимитирање на уротоксичните ефекти од предозирањето со циклофосфамид (Видете дел 4.4).

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

Фармакотерапевтска група: Антинеопластични и имуномодулаторни лекови; антинеопластични лекови. Алкилирачки агенси. Азотни аналози
ATC код: L01AA01

За циклофосфамид е покажано дека поседува цитотоксични ефекти во однос на повеќе туморски типови.

Циклофосфамид делува на S- или G2-фазата од клеточниот циклус.

Останува нејасно дали цитостатскиот ефект е целосно зависен од алкилацијата на DNA или и други механизми како што се инхибиција на процесот на трансформација на хроматин или инхибиција на DNA полимеразата, може да имаат значајна улога. Метаболитот акролеин нема антинеопластична активност, но е одговорен за несаканиот уротоксичен ефект.

Имуносупресивниот ефект на циклофосфамид се базира на фактот што циклофосфамид има инхибиторен ефект на b-клетките, CD4+ T-клетките и во помал опсег на CD8+-T-клетките. Освен тоа, се смета дека циклофосфамид



поседува и инхибиторен ефект на супресорот кој ја регулира IgG2 класата на антитела.

Вкрстената резистентност, посебно со структурно сличните цитотоксични агенси, пр. ифосфамид, како и другите алкилирачки агенси, не може да се исклучи.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Циклофосфамид се администрира како неактивен лек кој се активира во црниот дроб.

Апсорпција

Циклофосфамид брзо и речиси комплетно се апсорбира од местата на парентерална администрација.

Дистрибуција

Помалку од 20% од циклофосфамидот се врзува за плазматските протеини. Врзувањето за плазматските протеини на неговите метаболити е поголемо но помало од 70%. До кој опсег се врзуваат активните метаболити за плазматските протеини не е познато.

Циклофосфамид поминува во цереброспиналната течност и мајчиното млеко. Циклофосфамид и неговите метаболити ја поминуваат плацентата.

Метаболизам

Циклофосфамид се активира во црниот дроб до неговите активни метаболити 4-хидрокси-циклофосфамид и алдофосфамид (таутомерна форма на 4-хидрокси-циклофосфамид) преку фаза-I метаболизам преку цитохром P450 (CYP) ензимите. Различни CYP изоензими придонесуваат на биоактивацијата на циклофосфамид, вклучувајќи ги CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 во кои манифестираат највисока 4-хидроксилаза активност. Детоксификацијата главно се остварува преку глутатион-S-трансферазите (GSTA1, GSTP1 и алкохолната дехидрогеназа (ALDH1, ALDH3). Два до четири часа по администрацијата на циклофосфамид, плазматските концентрации на активните метаболити се максимални, после што следи брзо намалување на плазматските концентрации.

Елиминација

Плазматскиот полуживот на циклофосфамид изнесува 4 до 8 часа кај возрасни и деца. Плазматскиот полуживот на активниот метаболит не е познат.

После администрација на висока IV доза во рамките на алогената трансплантација на коскена срж, плазматските концентрации на чистиот циклофосфамид ја следат линеарната кинетика од прв ред. Во споредба со конвенционалната терапија со циклофосфамид, има зголемување на неактивните метаболити, што укажува на сатурација на активните ензимски системи, но не на стадиумите на метаболизам кои доведуваат до неактивни метаболити. Во текот на циклусот на високо дозажна терапија со циклофосфамид во тек на повеќе дена, доаѓа до намалување на вредностите на површината под крива на плазматските концентрации на матичната молекула, најверојатно поради авто индукцијата на микрозомалната метаболна активност.



Циклофосфамид и неговите метаболити примарно се екскретираат преку бубрезите.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Акутна токсичност

Акутната токсичност на циклофосфамид е релативно ниска. Ова е покажано во студиите спроведени кај глвци, морски прасиња, зајаци и кучиња.

Хронична токсичност

Хроничната администрација на токсични дози доведува до хепатални лезии кои се манифестираат преку дегенерација следена со некроза. Интестиналната мукоза не е засегната. Прагот на хепатотоксични ефекти е 100 mg/kg кај зајаци и 10 mg/kg кај куче.

Мутаген и канцероген потенцијал

Во бројни *in vitro* и *in vivo* тестови покажан е мутагениот потенцијал на циклофосфамид. По употреба на циклофосфамид кај луѓето пронајдени се хромозомски аберации.

Канцерогеноста на циклофосфамид е покажана во студии со стаорци и глвци.

Репродуктивна токсичност

Тератогениот ефект на циклофосфамид е покажан кај различни видови животни, вклучувајќи глвци, стаорци, зајаци, резус мајмуни и кучиња. Циклофосфамид може да предизвика скелетни, ткивни и други малформации.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Ексципиенси

Нема

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на употреба

2 години од датумот на производство.

Хемиската и физичката стабилност на подготвениот реконституиран раствор е докажана за 24 часа на температура од 2°C до 8°C.

Од микробиолошка гледна точка, реконституираниот раствор треба веднаш да се употреби, освен ако реконституцијата не е направена во контролирани и валидирани асептични услови. Ако не се искористи веднаш, времето и условите на чување на припремениот раствор се одговорност на корисникот и нормално не треба да биде подолго од 24 часа на температура од 2°C до 8°C.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

За условите на чување после реконституцијата на медицинскиот производ, видете дел 6.3



6.5 Пакување (природа и содржина на пакувањето)

1 бистра, безбојна 50 ml тип-I-стаклена вијала која содржи 500 mg циклофосфамид, затворена со бромобутил гумен затворац и обезбедена со flip-off систем со црвено PP копче.

1 бистра, безбојна 100 ml тип-I-стаклена вијала која содржи 1000 mg циклофосфамид, затворена со бромобутил гумен затворац и обезбедена со flip-off систем со зелено PP копче.

1 бистра, безбојна 100 ml тип-I-стаклена вијала која содржи 2000 mg циклофосфамид, затворен со бромобутил гумен затворац и обезбедена со flip-off систем со жолто-кафеаво PP копче.

Вијалите се спакувани со или без заштитна обвивка (Onco-Safe). Onco-Safe не доаѓа во контакт со медицинскиот производ и овозможува додатна заштита при транспорт, што ја зголемува безбедноста на медицинскиот и фармацевтскиот персонал.

6.6 Упатство за употреба/пакување

За секои 100 mg циклофосфамид, мора да се додаде 5 ml растворувач за реконституција.

Изборот на дилуентот за реконституција на Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија зависи од начинот на администрација.

Директна инјекција

Ако растворот се користи за директна инјекција, Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија се реконституира со додавање на 0,9% стерилен раствор на натриум хлорид.

Инфузија

Ако растворот се користи за IV инфузија, Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија се реконституира со додавање на стерилна вода за инјекции или 0,9% стерилен раствор на натриум хлорид.

Следните количини на вода за инјектирање или 0,9% натриум хлорид се додаваат на вијалата која содржи Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија:

Вијала од 500 mg: 25 ml

Вијала од 1000 mg: 50 ml

Вијала од 2000 mg: 100 ml

Инјектирањето на растворувачот во вијалата создава абнормално висок притисок, кој исчезнува откако втората стерилна игла ќе се вметне во гумениот затворац на вијалата. Прашокот лесно се раствора со лесно промешување на вијалата, создавајќи бистар раствор.

Ако прашокот не се раствори веднаш, се советува растворот да се остави неколку минути. Растворот треба да се администрира колку што е можно побрзо после реконституција.



Yml

После реконституцијата, растворот е бистар и безбоен до светло жолт.

Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија реконституиран во вода за инјекции има осмоларност од 92 mOsm/kg.

Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија реконституиран во 0,9% натриум хлорид има осмоларност од 353 mOsm и pH од 4,6.

Интравенска употреба

Интравенската администрација треба да се преферира да се дава како инфузија.

Инфузија

Реконституираниот Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија треба додатно да се дилуира во 5% декстроза или 0,9% раствор на натриум хлорид пред инфузијата.

Директна инјекција

Ве молиме имајте во предвид дека Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија реконституиран во 0,9% стерилен натриум хлорид е погоден за болус инјектирање.

Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија реконституиран во вода е хипотоничен и не треба директно да се инјектира.

При реконституција и ракување со Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија мора да се почитуваат правилата и регулативите за ракување со цитостатици. Реконституцијата треба да се направи доколку е тоа можно во *laminar air flow safety* кабинет. Персоналот кој што ракува со производот мора да носи заштитна маска и заштитни ракавици. Во случај на просипување, површината мора да се испере со вода. Ако Демацилан прашок за раствор за инјектирање/инфузија се чува (пр. при транспортот) на температура која ја надминува максималната температура, циклофосфамид може да се растопи. Вијалите за инјектирање кои содржат растопен циклофосфамид може визуелно да се препознаат. Циклофосфамид е бел прашок. Растопениот циклофосфамид е бистра или жолтеникава вискозна течност (најчесто како капки во вијалата). Вијалите за инјектирање кои содржат растопен циклофосфамид не треба да се употребуваат.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Лек Скопје Дооел, Перо Наков бр.33, Скопје, Р.Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април, 2016 година.



Yml