

## **7.2 Część VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Demacylan przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **7.2.1 Część VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Przewlekła białaczka limfocytowa (ang. chronic lymphocytic leukemia, CLL) stanowi 22-30% wszystkich przypadków białaczek, a jej przewidywana częstość na świecie wynosi od <1 do 5,5 na 100 000 osób. CLL jest najbardziej rozpowszechniona w Australii, USA, Irlandii i Włoszech (Panovská A, et al. 2010).

Ostra białaczka limfocytowa (ang. acute lymphocytic leukemia, ALL) stanowi 12% wszystkich przypadków białaczek, a jej przewidywana częstość na świecie wynosi od 1- 4,75 na 100 000 osób. ALL jest najbardziej rozpowszechniona we Włoszech, USA, Szwajcarii i na Kostaryce. ALL jest chorobą występującą głównie w dzieciństwie, ale notuje się ją również u dorosłych. Stanowi 80% wszystkich białaczek u dzieci. Występuje nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet i częściej u osób rasy białej niż rasy czarnej (Redaelli A, 2005).

Ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina) jest rzadką chorobą – stanowi nieco mniej niż 1% wszystkich przypadków raka na świecie. Rocznie notuje się w przybliżeniu 1 przypadek na 25 000 osób. Zachorowania dotyczą najczęściej dwóch różnych grup wiekowych: młodych dorosłych (15-35 lat) i osób powyżej 55 lat.

W 2008 roku liczbę nowych przypadków chłoniaka nieziarniczego (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) na świecie szacowano na 356 000, a liczbę zgonów z jej przyczyny na 192 000. NHL jest ósmym najczęściej diagnozowanym rakiem u mężczyzn i jedenastym u kobiet. Choroba ta stanowi około 5,1% wszystkich przypadków raka i jest przyczyną 2,7% wszystkich zgonów z powodu raka. Obszarami, na których najczęściej notuje się NHL, są Ameryka Północna, Europa, Oceania i kilka krajów afrykańskich. NHL występuje częściej u mężczyzn (standaryzowany wobec wieku wskaźnik zapadalności na świecie 6,1/100 000) niż u kobiet (4,2/100 000). Częstość NHL zwiększyła się w wielu rozwiniętych ekonomicznie krajach w okresie od lat 1950-tych do 1990-tych, ale w ostatniej dekadzie nie notuje się dalszego wzrostu (Boffetta P, 2011).

Szpiczak mnogi jest rakiem występującym rzadziej u osób obu płci. Jego występowanie ocenia się w skali światowej na 86 000 przypadków rocznie. Szpiczak stanowi około 0,8% wszystkich nowozdiagnozowanych przypadków raka. Zgodnie z doniesieniami, w każdym roku umiera w wyniku tej choroby około 63 000 osób, co stanowi 0,9% zgonów z powodu raka. Rozpowszechnienie szpiczaka jest nierówne pod względem geograficznym – najczęściej notowany jest w przemysłowych regionach Australii i Nowej Zelandii, Europy i Ameryki Północnej. Wydaje się, że częstość występowania oraz śmiertelność jest stabilna w krajach azjatyckich, a w okresie dziesięcioleci zwiększa się powoli wśród osób rasy białej w krajach zachodnich (Becker N, 2011).

W 2008 roku rozpoznano na świecie łącznie 224 747 nowych przypadków raka jajnika, z czego 99 521 przypadków dotyczyło regionów bardziej rozwiniętych, zaś 125 226 przypadków krajów mniej rozwiniętych (Ferlay et al., 2010). Rak jajnika był siódmym pod względem częstości rakiem u kobiet na świecie i piątym wśród kobiet z rejonów bardziej rozwiniętych (Ferlay et al., 2010). Jego częstość ocenia się na 6,3 na 100 000 kobiet w skali świata i jest ona wyższa w krajach rozwiniętych (9,3) w porównaniu z innymi krajami (Ferlay et al., 2010). Wskaźnik częstości dla wybranych regionów, kontynentów i krajów przedstawiono w tabeli 2. Sięga on od 3,8 w Afryce południowej i zachodniej do 11,8 w rejonie północnej Europy. W skali kontynentów, rak jajnika występuje najczęściej w Europie (10,1), następnie w Ameryce Północnej (8,7), Australii z Nową Zelandią (7,8), Ameryce Południowej (6,2), Azji (5,1) i Afryce (4,2) (Sherri SL, 2012).

Rak piersi jest zdecydowanie najczęstszym nowotworem u kobiet. Szacuje się, że w 2008 zdiagnozowano 1,38 miliona nowych przypadków (23% wszystkich nowotworów), co w klasyfikacji ogólnej stawia go na

drugim miejscu (10,9% wszystkich nowotworów). Rak piersi jest nowotworem najczęściej występującym zarówno w rozwiniętych, jak i rozwijających się regionach świata, z około 690 000 nowych przypadków przypadającymi na każdy region (współczynnik populacyjny 1:4). Współczynnik częstości waha się od 19,3 na 100 000 kobiet w Afryce wschodniej do 89,7 na 100 000 kobiet w Europie zachodniej i jest znacznie większy niż 80 na 100 000 w rozwiniętych regionach świata (z wyjątkiem Japonii) i mały (mniejszy niż 40 na 100 000) w większości regionów rozwijających się.

Odsetek śmiertelności jest znacznie mniejszy (około 6-19 na 100 000) ze względu na większe przeżycie pacjentek z rakiem piersi w regionach rozwiniętych. Dlatego raka piersi klasyfikuje się jako piątą przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych (458 000 zgonów), ale nadal pozostaje on najczęstszą przyczyną zgonów u kobiet zarówno w rozwijających się (269 000 zgonów, 12,7% ogólnej liczby), jak i w rozwiniętych regionach, gdzie szacowana liczba zgonów (189 000) jest niemal równa szacowanej liczbie zgonów z powodu raka płuc (188 000) (Ferlay J. et al., 2008).

Po raku gruczołu krokowego, rak płuca jest najczęstszym rodzajem nowotworu u mężczyzn. Szacowane standaryzowane wobec wieku wskaźniki zachorowalności i śmiertelności w 2006 roku wynosiły, odpowiednio, 75,3 i 64,8 na 100 000 mężczyzn na rok oraz 18,3 i 15,1 na 100 000 kobiet na rok. Drobnokomórkowy rak płuca (ang. small-cell lung cancer, SCLC) stanowi 15-18% wszystkich przypadków. W ostatnich latach częstość SCLC zmniejszyła się. Rozwój tego raka jest ściśle powiązany z paleniem tytoniu (Sørensen M, 2010).

Guzy Ewinga, tzn. mięsak Ewinga i złośliwy obwodowy niedojrzały guz neuroektodermalny, są drugimi pod względem częstości pierwotnymi nowotworami złośliwymi kości u dzieci i młodzieży. Wskaźnik zachorowalności u dzieci rasy kaukaskiej w wieku <15 lat wynosi 3 na 1 milion (Paulussen M, 2001).

Nerwiak niedojrzały (neuroblastoma) występuje niemal wyłącznie u dzieci. W tej grupie pacjentów jest to trzeci po białaczce i guzach mózgu najczęściej notowany nowotwór i najczęstszy pozaczaszkowy guz lity. Wskaźnik zachorowalności zależy od wieku. Mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 17,3 miesiąca, a u 40% pacjentów nowotwór ten diagnozuje się przed upływem 1. roku życia. Nerwiak niedojrzały jest najczęściej występującym pozaczaszkowym guzem litym rozpoznawanym w pierwszych dwóch latach życia i najczęściej występującym rakiem u niemowląt w wieku do 12 miesięcy, u których wskaźnik zachorowalności jest prawie dwukrotnie większy niż dla białaczki (58 wobec 37 na milion niemowląt). Neuroblastoma (nerwiaka niedojrzałego) stwierdza się częściej u niemowląt rasy białej niż czarnej (1,7:1 dla chłopców i 1,9:1 dla dziewcząt), ale u starszych dzieci różnica wynikająca z rasy jest niewielka (jeśli w ogóle istnieje) (Shohet JM, 2012)

Opisywana częstość tocznia rumieniowatego układowego (ang. systemic lupus erythematosus, SLE) w populacji ogólnej wynosi od 20 do 150 przypadków na 100 000. U kobiet rozpowszechnienie sięga od 164 (rasa biała) do 406 (Afrykanki) na 100 000. Ze względu na możliwość rozpoznania choroby we wczesnym stadium, liczba przypadków niemal potroiła się w ostatnich 40 latach XX wieku. Szacowana częstość wynosi 1 do 25 na 100 000 w Ameryce Północnej, Ameryce Południowej, Europie i Azji (Schur PH et al., 2012).

Autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna jest częstą chorobą autoimmunologiczną u ludzi. Występuje trochę częściej u kobiet niż u mężczyzn i częściej u osób w średnim i starszym wieku.

Choroba Goodpasture'a występuje niezbyt często (0,5 do 1 przypadku na milion osób), nieznacznie częściej u mężczyzn. Wiek, w którym choroba rozpoczyna się, sięga od 10 do 90 lat z dwuszczytową dystrybucją przypadającą na około 30 do 60 lat (Alenzi FQ et al., 2012).

Ziarniniak Wegenera (ang. Wegener granulomatosis, WG) jest rzadką chorobą o nieustalonej jeszcze częstości. Rozpowszechnienie w USA szacuje się na 3 przypadki na 100 000 osób. Zachorowalność i rozpowszechnienie WG w Wielkiej Brytanii określa się na, odpowiednio, 10,2 i 250 przypadków na milion osób. Chorobę tę stwierdza się częściej u osób pochodzących z Europy północnej (90%), a rzadziej

u osób rasy czarnej.

W populacji europejskiej WG występuje nieco częściej u mężczyzn (stosunek mężczyźni: kobiety wynosi 1,5:1). U kobiet większe jest prawdopodobieństwo ograniczonej choroby. WG może rozpocząć się w dowolnym wieku, chociaż typowy wiek, w którym rozpoznaje się chorobę, to 35-55 lat. WG rzadko występuje u dzieci (Papadopoulos PJ, 2012).

### 7.2.2 Część VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Cyklofosfamid stosuje się w leczeniu różnych nowotworów. Należy do leków cytotoksycznych. Jego działanie polega na niszczeniu komórek nowotworowych. Cyklofosfamid stosuje się również w celu zmniejszenia nadmiernej aktywności układu odpornościowego przez zmniejszenie liczby komórek uczestniczących w stanie zapalnym.

Cyklofosfamid można podawać w monoterapii lub razem z innymi lekami.

Stosuje się go w:

- leczeniu różnych rodzajów białaczek;
- przygotowaniu do przeszczepienia szpiku kostnego w celu leczenia różnych rodzajów białaczek;
- leczeniu choroby Hodgkina, chłoniaka nieziarniczego i szpiczaka mnogiego;
- leczeniu raka jajnika z przerzutami, raka piersi, drobnokomórkowego raka płuca, mięsaka Ewinga (rodzaju raka kości);
- leczeniu wspomagającym raka piersi i drobnokomórkowego raka płuca;
- leczeniu zaawansowanego lub tworzącego przerzuty raka ośrodkowego układu nerwowego.

Cyklofosfamid stosuje się również w chorobach autoimmunologicznych, takich jak skórny toczень rumieniowaty, pewna postać niedokrwistości, choroba dotycząca nerek i płuca (choroba Goodpasture'a) oraz stanu charakteryzującego się stanem zapalnym naczyń (choroba Wegenera).

### 7.2.3 Część VI.2.3 Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Nie ma.

### 7.2.4 Część VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

**Tabela 7-5 Ważne rozpoznane zagrożenia**

Ryzyko	Co wiadomo	Zapobieganie
Zahamowanie czynności szpiku kostnego (leukopenia, neutropenia i małopłytkowość)	Cyklofosfamid może spowodować zmniejszenie liczby komórek krwi (zahamowanie czynności szpiku kostnego).	Można rozważyć zastosowanie czynników pobudzających hemopoezę (czynniki wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) w celu zmniejszenia ryzyka powikłań związanych z zahamowaniem czynności szpiku kostnego i (lub) ułatwienia dostarczenia zamierzonej dawki.
Zahamowanie czynności układu odpornościowego	Cyklofosfamid osłabia działanie układu odpornościowego.	U pacjentów z poważnym zahamowaniem czynności układu odpornościowego cyklofosfamid należy podawać (jeśli w ogóle) z niezbędną ostrożnością.
Zakażenia, posocznica i wstrząs septyczny	Cyklofosfamid może spowodować zmniejszenie liczby krwinek, zwiększając podatność organizmu na zakażenie, które może postępować do	Lekarz będzie ściśle kontrolował liczbę komórek krwi w trakcie leczenia. U pacjentów poddawanych wcześniej i (lub)

	ciężkich, czasami prowadzących do zgonu zakażeń, posocznicy i wstrząsu septycznego. Możliwe jest uczynnienie zakażeń utajonych.	obecnie chemioterapii i (lub) radioterapii należy spodziewać się znacznego zmniejszenia liczby krwinek. Należy unikać bliskiego kontaktu z osobami, które kaszlą, są przeziębione lub mają inne zakażenia. Zakażenia, które występują w trakcie stosowania cyklofosfamidu, w tym gorączkę neutropeniczną, należy odpowiednio leczyć.
Nefrotoksyczność, urotoksyczność, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego	Cyklofosfamid może spowodować ciężkie zakażenie pęcherza moczowego i ciężkie choroby nerek.	W celu zapobieżenia rozwojowi zapalenia pęcherza moczowego zaleca się przyjmowanie w trakcie stosowania cyklofosfamidu dużej ilości płynów w celu wymuszenia diurezy. Cyklofosfamid, zwłaszcza podawany we wstrzyknięciu w dużej dawce pojedynczej, należy podawać rano. Jeśli stosowane są duże dawki cyklofosfamidu, pacjent powinien otrzymywać 3 litry płynu co 24 godziny, jeśli to możliwe z mięsą. Należy również kontrolować osad moczu. W razie stwierdzenia krwotoczego zapalenia pęcherza moczowego należy natychmiast przerwać leczenie cyklofosfamidem. Jeśli standardowe leczenie okaże się nieskuteczne, może być konieczna operacja urologiczna.
Kardiotoksyczność	Leczenie cyklofosfamidem może być przyczyną chorób serca.	Ryzyko rozwoju chorób serca jest większe u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą serca, pacjentów poddawanych wcześniej napromienianiu okolicy serca i (lub) u pacjentów otrzymujących wcześniej lub jednocześnie inne leki o działaniu kardiotoksycznym. Konieczne jest uważnie kontrolowanie, czy u pacjentów nie występują objawy kardiotoksyczności, aby możliwe było wdrożenie w porę odpowiedniego postępowania.
Toksyczne działanie na płuca	W związku z leczeniem cyklofosfamidem opisywano choroby płuc. Mogą one wystąpić nawet po kilku latach od zakończenia terapii.	Nasilone działanie toksyczne na płuca może wynikać z łącznego działania cyklofosfamidu z takimi lekami, jak: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ amiodaron</li> <li>▪ G-CSF, GM-CSF (czynniki</li> </ul>

		<p>stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów); doniesienia wskazują na zwiększone ryzyko toksycznego działania na płuca u pacjentów otrzymujących cytotoksyczną chemioterapię, w skład której wchodzi cyklofosfamid i G-CSF lub GM-CSF.</p> <p>Należy uważnie kontrolować stan pacjentów otrzymujących takie połączenie leków, aby móc w porę wdrożyć odpowiednie postępowanie.</p>
Wtórne nowotwory	Leczenie cyklofosfamidem wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju w późniejszym czasie niektórych nowotworów, w tym raka pęcherza moczowego.	Należy uważnie kontrolować, czy u pacjentów otrzymujących cyklofosfamid nie rozwija się wtórny nowotwór, aby móc w porę wdrożyć odpowiednie postępowanie.
Hepatotoksyczność, wenookluzyjna choroba wątroby (choroba zarostowa żył wątrobowych)	Leczenie cyklofosfamidem może być przyczyną choroby wątroby.	Należy uważnie kontrolować, czy u pacjentów otrzymujących cyklofosfamid nie występują objawy działania toksycznego na wątrobę, aby móc w porę wdrożyć odpowiednie postępowanie.
Niepłodność	Cyklofosfamid może spowodować niepłodność.	Przed rozpoczęciem leczenia lekarz udzieli informacji na temat możliwości konserwacji nasienia.
Reakcje anafilaktyczne, wrażliwość krzyżowa na inne leki alkilujące	Możliwe jest wystąpienie reakcji anafilaktycznych, również zakończonych zgonem.	Nie stosować cyklofosfamidu u pacjentów z nadwrażliwością na cyklofosfamid lub którykolwiek z jego metabolitów.
Oslabienie gojenia się ran	Cyklofosfamid może zaburzać proces prawidłowego gojenia się ran.	W razie pogorszenia procesu gojenia się ran należy zastosować odpowiednie środki zaradcze.
Nudności i wymioty	Nudności i wymioty występują często podczas leczenia cyklofosfamidem.	W razie wystąpienia nudności i wymiotów należy zastosować odpowiednie środki zaradcze.
Zmniejszenie aktywacji cyklofosfamidu w wyniku interakcji z innymi lekami	Następujące leki mogą zmniejszać skuteczność cyklofosfamidu: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ aprepitant (lek przeciwwymiotny)</li> <li>▪ bupropion (lek przeciwdepresyjny)</li> <li>▪ busulfan, tiotepa (leki stosowane w leczeniu raka)</li> <li>▪ cyprofloksacyna, chloramfenikol (leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych)</li> <li>▪ flukonazol, itraconazol (leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych)</li> </ul>	U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid i leki, które zmniejszają jego aktywację, należy monitorować ewentualne zmniejszenie skuteczności terapeutycznej i konieczność dostosowania dawki.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prasugrel (lek zapobiegający krzepnięciu krwi)</li> <li>▪ sulfonamidy, takie jak sulfadiazyna, sulfasalazyna, sulfametoksazol (leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych)</li> <li>▪ ondansetron (lek przeciwwymiotny)</li> </ul>	
Zwiększenie stężenia cytotoksycznych metabolitów w wyniku interakcji z innymi lekami	<p>Następujące leki mogą zwiększyć toksyczność cyklofosfamidu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ allopuryinol (lek stosowany w leczeniu dny moczanowej)</li> <li>▪ azatiopryna (lek stosowany w celu zahamowania czynności układu odpornościowego)</li> <li>▪ wodzian chloralu (lek stosowany w leczeniu bezsenności)</li> <li>▪ cymetydyna (lek zmniejszający wydzielanie kwasu solnego w żołądku)</li> <li>▪ disulfiram (lek stosowany w leczeniu choroby alkoholowej)</li> <li>▪ aldehyd glicerynowy (stosowany w leczeniu kurzajek)</li> <li>▪ inhibitory proteazy (leki stosowane w leczeniu zakażeń wirusowych)</li> <li>▪ leki, które zwiększają aktywność enzymów wątrobowych, tj.: ryfampicyna (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych), karbamazepina, fenobarbital, fenytoina (leki przeciwpadaczkowe), ziele dziurawca (roślinny lek stosowany w leczeniu lekkiej depresji), kortykosteroidy (leki stosowane w leczeniu stanu zapalnego)</li> </ul>	Należy uważnie kontrolować, czy u pacjentów otrzymujących cyklofosfamid i wymienione leki nie występują objawy działania toksycznego, aby móc w porę wdrożyć odpowiednie postępowanie.
Łączne (nasilone) działanie toksyczne w wyniku interakcji z innymi lekami	<p>Jednoczesne lub sekwencyjne stosowanie cyklofosfamidu i innych leków o podobnej toksyczności może powodować sumowanie się (nasilenie) działania toksycznego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zwiększona toksyczność hematologiczna i (lub) zahamowanie czynności układu odpornościowego może wynikać z łącznego działania cyklofosfamidu z takimi lekami, jak: <ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibitory ACE (inhibitory ACE mogą powodować leukopenię)</li> <li>- natalizumab</li> <li>- paklitaksel (nasiloną hematotoksyczność opisywano w przypadkach, gdy cyklofosfamid podawany był po infuzji z</li> </ul> </li> </ul>	Jednoczesne lub sekwencyjne stosowanie cyklofosfamidu i innych leków lub terapii, które może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia lub nasilenie działań toksycznych (w znaczeniu interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych) wymaga uważnej, indywidualnej oceny spodziewanych korzyści i ryzyka.

	<p>paklitakselem)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tiazydowe leki moczopędne, np. hydrochlorotiazyd (notowano zwiększenie mielosupresji)</li> <li>- zydowudyna</li> <li>- klozapina</li> </ul>	
Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne oddzielenie się naskórka	W okresie po wprowadzeniu cyklofosfamidu do obrotu zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego oddzielenia się naskórka.	Nie stosować cyklofosfamidu u pacjentów z nadwrażliwością na cyklofosfamid lub którykolwiek z jego metabolitów.
Rabdomioliza (nieprawidłowy rozpad mięśni poprzecznie prążkowanych)	W okresie po wprowadzeniu cyklofosfamidu do obrotu zgłaszano bardzo rzadkie przypadki rabdomiolizy.	Podawanie cyklofosfamidu może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia lub nasilenie działań toksycznych, co wymaga uważnej, indywidualnej oceny spodziewanych korzyści i ryzyka.
Hiponatremia, zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)	W związku z podawaniem cyklofosfamidu zgłaszano występowanie hiponatremii powiązanej ze zwiększoną całkowitą objętością wody w organizmie, ostrego zatrucia wodnego oraz zespołu przypominającego SIADH (zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego).	Podawanie cyklofosfamidu może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia lub nasilenie działań toksycznych, co wymaga uważnej, indywidualnej oceny spodziewanych korzyści i ryzyka.
Niewydolność wielonarządowa	W okresie po wprowadzeniu cyklofosfamidu do obrotu zgłaszano bardzo rzadkie przypadki niewydolności wielonarządowej.	Podawanie cyklofosfamidu może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia lub nasilenie działań toksycznych, co wymaga uważnej, indywidualnej oceny spodziewanych korzyści i ryzyka.
Zaburzenia naczyniowe	Niektóre powikłania, tj. choroba zakrzepowo-zatorowa, wykrzepianie wewnątrznaczyniowe i zespół hemolityczno-mocznicy, mogą występować jako wynik choroby podstawowej, ale chemioterapia z zastosowaniem cytofosfamidu może zwiększyć ich częstość.	Podawanie cyklofosfamidu może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia lub nasilenie działań toksycznych, co wymaga uważnej, indywidualnej oceny spodziewanych korzyści i ryzyka.

**Tabela 7-6 Ważne potencjalne zagrożenia**

Ryzyko	Co wiadomo (w tym powód, dla którego uznaje się to za potencjalne zagrożenie)
Genotoksyczność (działanie toksyczne na płód)	Istnieją bardzo ograniczone dane na temat stosowania cyklofosfamidu w czasie ciąży u ludzi. Zgodnie z doniesieniami, stosowanie cyklofosfamidu w pierwszym trymestrze ciąży było przyczyną wielu ciężkich wad wrodzonych. Na podstawie wyników badań na zwierzętach, przypadków zgłoszonych u ludzi oraz mechanizmu działania cyklofosfamidu, jego stosowanie w okresie ciąży (zwłaszcza w pierwszym trymestrze) nie jest zalecane. W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć stosunek możliwych korzyści z leczenia wobec ryzyka dla płodu.

**7.2.5            Część VI.2.5    Podsumowanie dodatkowych działań dotyczących minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń**

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), w której zawarte są szczegółowe informacje przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych fachowych pracowników ochrony zdrowia, i dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń w celu ich zminimalizowania. Skróconą wersję ChPL w potocznym języku stanowi ulotka dla pacjenta. Metody przedstawione w obu dokumentach uznaje się za rutynowe sposoby minimalizacji ryzyka.

Dla tego leku nie ma dodatkowych metod minimalizacji ryzyka.

**7.2.6            Część VI.2.6    Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

Nie ma.

**7.2.7            Część VI.2.7    Podsumowanie zmian wprowadzanych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Nie ma.