

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Циклофосфамид, 200 мг, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: циклофосфамид.

Каждый флакон содержит 200 мг циклофосфамида (в виде моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Лиофилизированная масса или порошок, или смесь порошка и лиофилизированной массы от белого до белого с серовато-желтоватым или желтоватым оттенком цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Циклофосфамид показан к применению у взрослых и детей.

Циклофосфамид может применяться как в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами, так и в качестве монотерапии при следующих заболеваниях:

- острый лимфобластный или хронический лимфоцитарный лейкоз, миелоидный/миелогенный лейкоз;
- злокачественные лимфомы: болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома;
- множественная миелома;
- метастазирующие и неметастазирующие злокачественные солидные опухоли: рак яичников, мелкоклеточный рак легкого, нейробластома, саркома Юинга;
- адъювантная терапия рака молочной железы после резекции опухоли или мастэктомии;
- паллиативная терапия метастатического рака молочной железы;
- герминогенные опухоли, саркома мягких тканей, ретикулосаркома;
- лечение реакции отторжения трансплантата;
- кондиционирование перед аллогенной трансплантацией костного мозга:
 - при тяжелой апластической анемии в качестве монотерапии или в комбинации с антиtimoцитарным глобулином;
 - острый миело- или лимфобластный лейкоз в комбинации с общим облучением тела

или бусульфаном;

- хронический миелолейкоз в комбинации с общим облучением тела или бусульфаном;
- прогрессирующие аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, псориатический артрит, системная красная волчанка (в том числе тяжелые формы волчаночного нефрита), склеродермия, системные васкулиты (например, с нефротическим синдромом), некоторые виды гломерулонефрита (например, с нефротическим синдромом), миастения *gravis*, аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром холодовой агглютинации, гранулематоз Вегенера).

Применение препарата Циклофосфамид при лечении волчаночного нефрита и гранулематоза Вегенера должно происходить под наблюдением лечащего врача, имеющего опыт работы с этими заболеваниями и препаратом Циклофосфамид.

Примечание: если при применении препарата Циклофосфамид развивается цистит с микро- или макрогематурией, лечение препаратом Циклофосфамид следует отменить до нормализации состояния.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Циклофосфамид должен назначаться врачом, имеющим опыт применения других противоопухолевых препаратов.

Режим дозирования

Рекомендации по дозированию, в основном, применимы при назначении циклофосфамида в качестве монотерапии.

Для каждого пациента решение о дозировании принимается индивидуально. Если не предписано иное, рекомендуются следующие режимы дозирования:

- для непрерывного лечения у взрослых и детей в суточной дозе от 3 до 6 мг/кг массы тела (эквивалентно от 120 до 240 мг/м² площади поверхности тела (ППТ)) ежедневно;
- для периодического лечения у взрослых и детей в дозе от 10 до 15 мг/кг массы тела (эквивалентно от 400 до 600 мг/м² ППТ) с интервалами от 2 до 5 дней;
- для периодического лечения у взрослых и детей в высоких дозах, например, от 20 до 40 мг/кг массы тела (эквивалентно от 800 до 1600 мг/м² ППТ) и в более высоких дозах (например, для кондиционирования перед трансплантацией костного мозга) с интервалами от 21 до 28 дней.

Индукция ремиссии и консолидирующая терапия острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ)

Циклофосфамид используется для лечения детей и взрослых в зависимости от группы риска в различных вариантах комплексной полихимиотерапии. В типичных случаях доза

препарата для индукции ремиссии и проведения консолидирующей терапии у взрослых составляет 650 мг/м² ППТ циклофосфамида внутривенно, например, в комбинации с цитарабином и меркаптопурином (протокол немецкого многоцентрового исследования лечения ОЛЛ у взрослых пациентов, 1978 – 1983 годы). Более детальные инструкции по подбору дозы препарата представлены в специализированной литературе.

Хронический лимфоцитарный лейкоз

600 мг/м² ППТ циклофосфамида внутривенно на 6 день в комбинации с винкристином и преднизолоном или 400 мг/м² ППТ циклофосфамида внутривенно в дни с 1 по 5 также в комбинации с винкристином и преднизолоном один раз в 3 недели.

Лимфома Ходжкина

650 мг/м² ППТ циклофосфамида внутривенно в день 1 и день 8 в комбинации с винкристином, прокарбазином и преднизолоном («протокол COPP»).

Неходжкинская лимфома

Циклофосфамид может применяться для лечения неходжкинской лимфомы (НХЛ) в зависимости от гистологического типа и стадии заболевания в качестве средства монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Ниже представлены стандартные схемы лечения НХЛ низкой и средней/высокой степени злокачественности.

НХЛ низкой степени злокачественности

600 – 900 мг/м² ППТ циклофосфамида внутривенно в день 1 в качестве средства монотерапии или в комбинации с кортикостероидами; повторять каждые 3 – 4 недели.

НХЛ средней или высокой степени злокачественности

750 мг/м² ППТ циклофосфамида внутривенно в день 1 в комбинации с доксорубицином, винкристином и преднизолоном («протокол СНОР»); повторять каждые 3 – 4 недели.

Множественная миелома

1000 мг/м² ППТ циклофосфамида внутривенно в день 1 в комбинации с преднизолоном; повторять каждые 3 недели.

Так называемый «протокол VBMCP», как указано ниже, является примером полихимиотерапии с доказанной эффективностью при лечении плазмоцитомы:

400 мг/м² ППТ циклофосфамида внутривенно в день 1 в комбинации с мелфаланом, кармустином, винкристином и преднизолоном; повторять каждые 5 недель.

Рак молочной железы

Циклофосфамид используется в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами в рамках адъювантной и паллиативной терапии рака молочной железы.

Ниже представлены примеры двух протоколов полихимиотерапии с доказанной эффективностью:

«Протокол CMF»: 600 мг/м² ППТ циклофосфида внутривенно в день 1 и день 8 в комбинации с метотрексатом и 5-фторурацилом; повторять каждые 3 – 4 недели.

«Протокол CAF»: 500 мг/м² ППТ циклофосфида внутривенно в день 1 в комбинации с доксорубицином и 5-фторурацилом; повторять каждые 3 – 4 недели.

Распространенный рак яичников

750 мг/м² ППТ циклофосфида внутривенно в день 1 в комбинации с цисплатином; повторять каждые 3 недели.

500 – 600 мг/м² ППТ циклофосфида внутривенно в день 1 в комбинации с карбоплатином; повторять каждые 4 недели.

Мелкоклеточный рак легкого

Циклофосфамид используется в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. Так называемый «протокол SAV», как указано ниже, является примером эффективной схемы полихимиотерапии: 1000 мг/м² ППТ циклофосфида внутривенно в день 1 в комбинации с доксорубицином и винкристином; повторять каждые 3 недели.

Саркома Юинга

«Протокол VACA» Международного исследования, как указано ниже, является примером полихимиотерапии, эффективной при саркоме Юинга:

500 мг/м² ППТ циклофосфида внутривенно один раз в неделю в комбинации с доксорубицином, винкристином и актиномицином Д. Более детальная информация представлена в специализированной медицинской литературе.

Остеосаркома

Циклофосфамид применяется при проведении неоадьювантной (предоперационной) и адьювантной (послеоперационной) терапии в составе комплексной полихимиотерапии. Следующий протокол, разработанный при проведении многоцентрового исследования остеосаркомы (MIOS), является примером адьювантной терапии: 600 мг/м² ППТ циклофосфида внутривенно один раз в сутки в течение двух дней на 2-ой, 13-ой, 26-ой и 42-ой неделях лечения в комбинации с блеомицином, актиномицином Д, доксорубицином, цисплатином и метотрексатом. Более детальная информация представлена в специализированной медицинской литературе.

Нейробластома

В зависимости от стадии заболевания и возраста пациента циклофосфамид используется в различных протоколах химиотерапии. «Протокол ОРЕС», как указано ниже, является примером комбинированной терапии распространенной нейробластомы:

600 мг/м² ППТ циклофосфида внутривенно в день 1 в комбинации с винкристином, цисплатином и тенипозидом; повторять каждые 3 недели. Более детальная информация представлена в специализированной медицинской литературе.

Кондиционирование перед аллогенной трансплантацией костного мозга при остром миелоидном и остром лимфобластном лейкозе

60 мг/кг массы тела циклофосфида внутривенно один раз в день в течение 2 последовательных дней в комбинации с тотальным облучением тела или использованием бусульфана.

Выбор подходящего средства для комбинированной терапии с циклофосфамидом требует специальных знаний, так как в некоторых случаях результаты лечения могут значительно различаться при применении различных комбинаций препаратов в зависимости от основного заболевания и его стадии.

Кондиционирование перед аллогенной трансплантацией костного мозга при хроническом миелоидном лейкозе

60 мг/кг массы тела циклофосфида внутривенно один раз в день в течение 2 последовательных дней в комбинации с тотальным облучением тела или применением бусульфана.

При хроническом миелоидном лейкозе применение обеих комбинаций с циклофосфамидом приводит к сходным результатам лечения.

Кондиционирование перед аллогенной трансплантацией костного мозга при тяжелой апластической анемии

Представленные ниже инструкции по выбору дозы препарата применимы к случаям кондиционирования без облучения всего организма, которое обычно не выполняется при тяжелой апластической анемии:

50 мг/кг массы тела циклофосфида внутривенно один раз в день в течение 4 последовательных дней в качестве средства монотерапии или в комбинации с антитимоцитарным глобулином.

В случае анемии Фанкони суточная доза препарата должна быть снижена с 50 до 35 мг/кг массы тела циклофосфида внутривенно один раз в сутки в течение 4 последовательных дней.

Тяжелые, прогрессирующие формы волчаночного нефрита и гранулематоза Вегенера

При внутривенном введении первоначальная доза составляет 500 – 1000 мг/м² ППТ внутривенно.

Длительность лечения

В случае прерывистого режима циклы терапии можно повторять каждые 3 – 4 недели.

Длительность лечения и/или интервалы зависят от показаний, схемы комбинированной терапии, общего состояния здоровья пациента, лабораторных показателей, а также восстановления количества клеток крови.

Особые группы пациентов

Пациенты с миелосупрессией

Количество лейкоцитов (мкл)	Количество тромбоцитов (мкл)	Дозы циклофосфамида
> 4000	> 100000	100 % от планируемой дозы
4000 – 2500	100000 – 50000	50 % от планируемой дозы
< 2500	< 50000	Откладывание до нормализации или решение по отдельному случаю

Комбинированное применение с другими миелосупрессивными средствами может потребовать коррекции дозы. Особо рекомендуется изменение доз цитотоксических средств до адекватного минимального значения. В случаях одновременно назначаемых цитотоксических препаратов следует использовать таблицу, в которой представлены коррекции доз в зависимости от соответствующих количеств клеток крови в начале цикла.

Пациенты пожилого возраста и ослабленные пациенты

Как правило, выбор доз для пожилых пациентов следует осуществлять с осторожностью, принимая во внимание более частое снижение функции печени, почек или сердца, а также сопутствующие заболевания и применение других лекарственных препаратов. Вследствие этого необходимо более тщательное наблюдение за токсическим действием препарата и коррекция дозы в случае необходимости.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек, в частности, у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, пониженное выведение циклофосфамида с мочой может привести к увеличению уровня циклофосфамида и его метаболитов в плазме крови. Это может привести к повышению токсичности и должно учитываться при подборе дозы для таких пациентов.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (скорости клубочковой фильтрации ниже 10 мл в минуту) рекомендуется снижение дозы на 50 %.

Циклофосфамид и его метаболиты выводятся при диализе, несмотря на возможные различия в клиренсе в зависимости от используемой диализной системы. У пациентов,

которым необходим диализ, следует предусмотреть соответствующий интервал между применением циклофосфамида и проведением диализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Тяжелая печеночная недостаточность требует снижения дозы. При сывороточной концентрации билирубина от 3,1 до 5 мг/100 мл (0,053 – 0,086 ммоль/л или 53 – 86 мкмоль/л) рекомендуется снижение дозы на 25 %.

Дети

Исходя из общепринятых планов лечения, у детей и подростков следует применять дозы, аналогичные тем, которые рекомендованы для взрослых.

Рабдомиосаркома у детей

Циклофосфамид применяется в различных протоколах комплексной полихимиотерапии, в зависимости от стадии заболевания и гистологического типа опухоли. В типичных случаях доза препарата для пациентов с заболеванием в стадии III (остаточная макроскопическая опухоль после операции) и IV (отдаленные метастазы) составляет 10 мг/кг массы тела циклофосфамида внутривенно в течение 3 последовательных дней, курс многократно повторяется в комбинации с винкристином и актиномицином Д («протокол VAC» международного исследования-II рабдомиосаркомы). Более детальная информация представлена в специализированной медицинской литературе.

Способ применения

Раствор предназначен для внутривенного применения, которое желательно осуществлять в виде инфузий.

Продолжительность введения может варьировать от 30 минут до 2 часов в зависимости от объема.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Применение гемопоэз-стимулирующих агентов (колониестимулирующих факторов и эритропоэз-стимулирующих агентов) может рассматриваться как снижающее риск развития осложнений, связанных с подавлением функции костного мозга, и/или способствующее переходу на планируемую дозу.

До начала терапии необходимо исключить закупорку мочевыводящих путей, воспаление и инфекцию мочевого пузыря и электролитный дисбаланс (см. раздел 4.4).

Пациенты не должны употреблять грейпфруты или грейпфрутовый сок, так как это может снизить эффективность циклофосфида.

Во время терапии препаратом Циклофосфамид необходимо проводить анализ крови и мочевого осадка (см. раздел 4.4).

Необходимо отслеживать своевременный прием противорвотных препаратов и поддерживать правильную гигиену полости рта.

Во время применения или сразу после применения препарата требуется прием или вливание достаточного количества жидкости для форсирования диуреза с целью снижения риска уротоксичности (см. раздел 4.4). В силу вышесказанного, циклофосфамид следует применять утром.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к циклофосфамиду или его метаболитам, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелые нарушения функции костного мозга (миелосупрессия, особенно у пациентов, которым назначали цитотоксические средства и/или лучевую терапию).
- Воспаление мочевого пузыря (цистит).
- Обструкция мочевыводящих путей.
- Период кормления грудью (см. раздел 4.6).
- Выраженный инфекционный процесс.

До начала проведения кондиционирования циклофосфамидом перед аллогенной трансплантацией костного мозга следует тщательно оценить наличие общих противопоказаний для выполнения аллогенной трансплантации костного мозга, таких как возраст старше 50 – 60 лет, контаминация костного мозга метастазами злокачественной (эпителиальной) опухоли и недостаточная совместимость с донором по системе HLA при хроническом миелоидном лейкозе.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Факторы риска для проявлений токсичности циклофосфида и их отдаленных последствий, описанные здесь и в других разделах, могут являться противопоказаниями, если препарат Циклофосфамид не применяется для лечения состояний, угрожающих жизни. В таких ситуациях в каждом конкретном случае необходима оценка соотношения риска и ожидаемой пользы.

Как и все противоопухолевые средства, препарат Циклофосфамид, как правило, следует применять с осторожностью у ослабленных и пожилых пациентов, которые ранее получали лучевую терапию. Кроме того, следует тщательно контролировать состояние пациентов с ослабленной иммунной системой, сахарным диабетом, хроническими

заболеваниями печени или почек, с предшествующим заболеванием сердца. У пациентов с сахарным диабетом в период лечения циклофосфамидом следует также тщательно контролировать метаболизм глюкозы.

Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с острой порфирией, так как циклофосфамид обладает порфиrogenным эффектом.

Миелосупрессия, иммуносупрессия, инфекции

- Лечение препаратом Циклофосфамид может вызывать миелосупрессию и значительное подавление иммунного ответа.
- Миелосупрессия, индуцированная циклофосфамидом, может вызывать лейкопению, нейтропению, тромбоцитопению (что связано с более высоким риском кровотечения) и анемию.
- Тяжелая иммуносупрессия приводила к серьезным инфекциям, иногда с летальным исходом. Сообщалось также о сепсисе и септическом шоке. Инфекции, которые были зарегистрированы в связи с применением циклофосфамида, включали пневмонию, а также другие бактериальные, грибковые, вирусные, протозойные и паразитарные инфекции.
- Возможна реактивация латентных инфекций. Сообщалось о реактивации различных бактериальных, грибковых, вирусных, протозойных и паразитарных инфекций.
- При инфекциях следует проводить соответствующую терапию.
- В некоторых случаях при нейтропении может быть показана противомикробная профилактика, которая проводится по решению лечащего врача.
- При развитии нейтропенической лихорадки следует назначать антибиотики и/или противогрибковые средства.
- Следует с осторожностью применять циклофосфамид (или совсем не применять) у пациентов с тяжелым нарушением функции костного мозга и у пациентов с тяжелой иммуносупрессией.
- У пациентов с тяжелой имевшейся или развившейся инфекцией лечение циклофосфамидом не следует назначать, либо следует прервать, либо снизить дозу препарата.
- В принципе, при повышении дозы циклофосфамида количество клеток в периферической крови и тромбоцитов может уменьшаться быстрее, а время, которое требуется для восстановления, может увеличиваться.
- При уменьшении количества лейкоцитов и количества тромбоцитов надир обычно достигаются на 1 и 2 неделях лечения. Костномозговое кроветворение

восстанавливается относительно быстро, и количество клеток периферической крови нормализуется, как правило, приблизительно через 20 дней.

- Следует ожидать развитие тяжелой миелосупрессии, особенно у пациентов, ранее получавших и/или получающих одновременную химиотерапию и/или радиотерапию.
- В процессе лечения всем пациентам требуется тщательный гематологический мониторинг:
 - количество лейкоцитов следует определять перед каждым введением дозы и регулярно во время лечения (с интервалом от 5 до 7 дней в начале лечения и каждые 2 дня, если количество клеток упало ниже 3000 клеток/микролитр (клеток/мм³)). При длительной терапии, как правило, достаточным является мониторинг с интервалом 14 дней;
 - количество тромбоцитов и содержание гемоглобина следует определять перед каждым введением дозы и в соответствующие интервалы после введения.

Мочевыводящие пути и нефротоксичность

- В связи с терапией циклофосфамидом были зарегистрированы геморрагический цистит, пиелит, уретрит и гематурия. Возможно развитие язвенного поражения мочевого пузыря/некроза, фиброза/контрактуры, вторичной малигнизации.
- При уротоксичности может потребоваться обязательное прерывание лечения.
- Вследствие развития фиброза, кровотечения или вторичной малигнизации может потребоваться цистэктомия.
- Сообщалось о случаях уротоксичности с летальным исходом.
- Уротоксичность может наблюдаться при кратковременном и при длительном применении препарата Циклофосфамид. Сообщалось о развитии геморрагического цистита после однократного введения циклофосфамида.
- Предшествующее или сопутствующее облучение, или терапия бусульфаном могут повышать риск циклофосфамид-индуцированного геморрагического цистита.
- В начальной стадии цистит, как правило, является асептическим. Может последовать вторичная бактериальная колонизация.
- Перед началом лечения необходимо исключить или скорректировать любую обструкцию мочевого тракта (см. раздел 4.3).
- Следует регулярно проводить анализ осадка мочи на присутствие эритроцитов или других признаков уро/нефротоксичности.
- Циклофосфамид следует применять с осторожностью (либо вообще не следует применять) у пациентов с активными инфекциями мочевыводящих путей.

- Адекватная терапия препаратом месна и/или интенсивная гидратация для обеспечения форсированного диуреза могут существенно уменьшить частоту и тяжесть токсических реакций со стороны мочевого пузыря. Важно удостовериться, что пациенты регулярно опустошают мочевой пузырь во время терапии.
- Гематурия обычно разрешается в течение нескольких дней после прекращения лечения циклофосфамидом, но может и сохраняться. При возникновении цистита с микро- или макрогематурией во время терапии, терапию следует прекратить до нормализации состояния.
- Обычно при тяжелых формах геморрагического цистита необходимо прекратить лечение препаратом.
- Применение циклофосфамида также было связано с нефротоксичностью, включая тубулярный некроз.
- Гипонатриемия, связанная с увеличением содержания общей воды в организме, острой водной интоксикацией и с синдромом, сходным с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ), была зарегистрирована в связи с применением циклофосфамида. Имеются сообщения о летальных исходах.

Кардиотоксичность: применение у пациентов с заболеваниями сердца

- Миокардит и миоперикардит, которые могут сопровождаться перикардialным выпотом и тампонадой сердца, были зарегистрированы на фоне терапии циклофосфамидом и приводили к тяжелой застойной сердечной недостаточности, иногда с летальным исходом.
- Гистопатологическое исследование в основном продемонстрировало геморрагический миокардит. Гемоперикард возникал вторично по отношению к геморрагическому миокардиту и миокардиальному некрозу.
- Зарегистрирована острая кардиотоксичность при применении циклофосфамида в однократной дозе менее 20 мг/кг.
- После применения схем лечения, которые включали циклофосфамид, были зарегистрированы суправентрикулярные аритмии (в том числе фибрилляция и трепетание предсердий), а также желудочковые аритмии (в том числе выраженное удлинение интервала QT, связанное с желудочковыми тахиаритмиями) у пациентов с и без других признаков кардиотоксичности.
- Возможно повышение риска кардиотоксичности циклофосфамида, например, после применения циклофосфамида в высоких дозах у пациентов пожилого возраста и у пациентов с предшествующей лучевой терапией в области сердца и/или с

предшествующей или одновременной терапией другими кардиотоксическими средствами (см. раздел 4.5).

- Особая осторожность необходима у пациентов с факторами риска развития кардиотоксичности и у пациентов с уже существующим заболеванием сердца.

Легочная токсичность

- Во время и после лечения циклофосфамидом были зарегистрированы пневмонит и легочный фиброз. Также сообщалось о веноокклюзионной болезни легких и других формах легочной токсичности. Зарегистрирована легочная токсичность, приводящая к дыхательной недостаточности.
- Хотя частота случаев легочной токсичности, обусловленных применением циклофосфамида, низкая, прогноз для пациентов с этим состоянием неблагоприятный.
- Позднее возникновение пневмонита (более 6 месяцев после начала лечения циклофосфамидом), вероятно, связано с особенно высоким уровнем смертности. Пневмонит может развиваться даже через несколько лет после лечения циклофосфамидом.
- Острая легочная токсичность была зарегистрирована после однократной дозы циклофосфамида.

Вторичная малигнизация

- Как и при любой цитотоксической терапии, лечение циклофосфамидом сопряжено с риском образования вторичных опухолей и предопухолевых состояний, как отдаленного последствия.
- Существует повышенный риск рака мочевого тракта и миелодиспластических состояний, в некоторых случаях прогрессирующих до острой лейкемии. Другими злокачественными новообразованиями, о которых сообщалось после применения циклофосфамида или схем лечения, включающих циклофосфамид, были лимфомы, рак щитовидной железы и саркомы.
- В некоторых случаях вторичные злокачественные новообразования развивались через несколько лет после отмены лечения циклофосфамидом. Также сообщалось о развитии злокачественной опухоли после внутриутробного воздействия.
- Риск рака мочевого пузыря может быть значительно уменьшен, если проводить профилактику геморрагического цистита.

Веноокклюзионная болезнь печени

- У пациентов, получающих циклофосфамид, сообщалось о веноокклюзионной болезни печени (ВОБП).

- Циторедуктивная терапия в рамках подготовки к трансплантации костного мозга, состоящая из циклофосфида в сочетании с общим облучением тела, бусульфаном или другими препаратами, как оказалось, является основным фактором риска возникновения ВОБП (см. раздел 4.5). При циторедуктивной терапии клинический синдром обычно развивается через 1 – 2 недели после трансплантации и характеризуется внезапным увеличением массы тела, болезненной гепатомегалией, асцитом и гипербилирубинемией/желтухой.
- Также сообщалось, что у пациентов, получающих длительную низкодозовую иммуносупрессивную терапию циклофосфамидом, ВОБП развивается постепенно.
- Как осложнение ВОБП, возможно развитие гепаторенального синдрома и полиорганной недостаточности. Сообщалось о летальном исходе ВОБП.
- Факторы повышения риска развития ВОБП в связи с высокодозовой циторедуктивной терапией включают:
 - уже существующее нарушение функции печени;
 - предшествующая лучевая терапия в области живота;
 - низкие показатели эффективности.

Генотоксичность

- Циклофосфамид проявляет генотоксичность и мутагенность в отношении и соматических, и половых мужских и женских клеток. Вследствие этого, женщинам следует избегать беременности, а мужчинам – зачатия детей во время терапии циклофосфамидом.
- Кроме того, мужчины должны избегать зачатия в течение первых 6 месяцев после окончания терапии.
- Данные, полученные в исследованиях на животных, показывают, что воздействие на яйцеклетки в течение фолликулярной фазы развития может привести к уменьшению степени имплантации и вынашивания беременности и повышению риска мальформаций. Этот эффект следует учитывать при вспомогательной репродукции или планируемой беременности после отмены терапии циклофосфамидом. Точная продолжительность развития фолликулов у человека неизвестна, но может составлять более 12 месяцев.
- Сексуально активные женщины и мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции в течение этого периода времени (см. раздел 4.6).

Влияние на фертильность

- Циклофосфамид нарушает оогенез и сперматогенез. Он может вызвать бесплодие у пациентов обоего пола.

- По-видимому, развитие бесплодия, зависит от дозы циклофосфамида, продолжительности лечения и состояния половой функции во время терапии.
- Бесплодие, обусловленное циклофосфамидом, у некоторых пациентов может быть необратимым.

Пациенты женского пола

- Аменорея преходящая или постоянная, связанная с уменьшением продукции эстрогенов и повышением секреции гонадотропинов, развивается у значительной части женщин, получавших лечение циклофосфамидом.
- В частности, у женщин старшего возраста аменорея может быть постоянной.
- В связи с лечением циклофосфамидом также сообщалось об олигоменорее.
- У девочек, получавших циклофосфамид во время препубертатного периода, вторичные половые признаки развивались, как правило, нормально, и устанавливалась регулярная менструация.
- У девочек, которые получали лечение циклофосфамидом в течение препубертатного периода, впоследствии наступала беременность.
- Девочки, получавшие лечение циклофосфамидом, у которых была сохранена функция яичников после завершения лечения, имели повышенный риск развития преждевременной менопаузы (прекращение менструаций до 40 лет).

Пациенты мужского пола

- Мужчинам перед началом лечения циклофосфамидом рекомендуется принять решение о консервации спермы.
- У мужчин, получавших лечение циклофосфамидом, может развиваться олигоспермия или азооспермия, которая в норме связана с повышением секреции гонадотропина, при этом секреция тестостерона находится на нормальном уровне.
- У этих пациентов, как правило, не нарушаются потенция и либидо.
- У мальчиков, получавших лечение циклофосфамидом в течение препубертатного периода, развитие вторичных половых признаков может происходить нормально, но возможна олигоспермия или азооспермия.
- Возможна некоторая степень атрофии яичек.
- У некоторых пациентов циклофосфамид-индуцированная азооспермия является обратимой, хотя и может сохраняться в течение нескольких лет после окончания терапии.
- Мужчины с временно возникшим бесплодием вследствие лечения циклофосфамидом впоследствии восстанавливали способность к зачатию.

Анафилактические реакции, перекрестная чувствительность с другими алкилирующими средствами

В связи с применением циклофосфида сообщалось о развитии анафилактических реакций, в том числе с летальным исходом.

Сообщалось о возможной перекрестной чувствительности с другими алкилирующими средствами.

Ухудшение заживления ран

Циклофосфамид способен нарушать заживление ран.

Алопеция

- Сообщалось, что при увеличении дозы алопеция становилась более выраженной.
- Алопеция может прогрессировать до полной потери волос.
- Волосы, как ожидается, вырастают после лечения препаратом или даже при продолжении лечения, но могут отличаться по текстуре и цвету.

Тошнота и рвота

- Применение циклофосфида может вызывать тошноту и рвоту.
- Для профилактики и лечения тошноты и рвоты следует принимать во внимание имеющиеся в настоящее время рекомендации по использованию антиэметических средств.
- Употребление алкоголя может усиливать тошноту и рвоту, индуцированную циклофосфамидом.

Стоматит

- Применение циклофосфида может вызывать стоматит (оральный мукозит).
- Следует принимать во внимание имеющиеся в настоящее время рекомендации по мерам профилактики и лечения стоматита.

Околососудовые инъекции

- Цитотоксический эффект циклофосфида проявляется только после его активации, которая происходит главным образом в печени. Поэтому риск повреждения тканей при случайной околососудовой инъекции является низким.
- При случайной околососудовой инъекции циклофосфида инфузию следует немедленно прекратить, а раствор циклофосфида, который попал в окружающие ткани (экстравакулярно), аспирировать с помощью иглы. При необходимости можно принимать и другие меры.

Применение у пациентов с адреналэктомией

Пациентам с надпочечниковой недостаточностью может потребоваться увеличение дозы заместительной кортикостероидной терапии в условиях стресса, сопровождающего токсичность циклофосфамида или других цитотоксических препаратов.

У пациентов с нарушением функции печени или почек дозу циклофосфамида следует уменьшать (см. раздел 4.2).

Применение циклофосфамида у пациентов перед трансплантацией костного мозга должно проводиться только в отделениях онкологии и гематологии, в которых имеется персонал с соответствующим опытом и возможности для проведения аллогенной трансплантации костного мозга.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Планируемое совместное или последовательное применение других веществ или лекарственных средств, которые могут повышать вероятность развития или тяжесть токсических эффектов (вследствие фармакодинамических или фармакокинетических взаимодействий) требует тщательной индивидуальной оценки ожидаемой пользы и рисков. У пациентов, получающих такие комбинации, должен проводиться тщательный мониторинг признаков токсичности с тем, чтобы обеспечить своевременное принятие необходимых мер. У пациентов, получающих циклофосфамид и средства, которые снижают его активацию, следует контролировать возможное снижение терапевтической эффективности и необходимость коррекции дозы.

Взаимодействие с отрицательным влиянием на фармакокинетику циклофосфамида и его метаболитов

Пониженная активация циклофосфамида может повлиять на эффективность лечения циклофосфамидом. К веществам, которые задерживают активацию циклофосфамида, относятся:

- апрепитант;
- бупропион;
- бусульфан: сообщалось о пониженном клиренсе циклофосфамида и увеличении периода полувыведения у пациентов, получающих высокие дозы циклофосфамида менее чем через 24 часа после высокой дозы бусульфана;
- ципрофлоксацин: помимо сниженной активации циклофосфамида также сообщалось о рецидивах основного заболевания при применении ципрофлоксацина до начала лечения циклофосфамидом (кондиционирование перед аллогенной трансплантацией костного мозга);
- хлорамфеникол;

- флуконазол;
- итраконазол;
- прасугрель;
- сульфаниламиды;
- тиотепа: сообщалось о случаях сильного подавления биоактивации циклофосфида тиотепой в схемах химиотерапии с высокими дозами при применении тиотепы за один час до циклофосфида;
- ингибиторы CYP2B6 и CYP3A4 (невирапин, ритонавир): совместное применение может снизить эффективность циклофосфида;
- ондансетрон: сообщалось о фармакокинетическом взаимодействии ондансетрона с высокими дозами циклофосфида, приводящем к снижению AUC циклофосфида;
- грейпфрут (фрукты или сок), рифампицин, Зверобой продырявленный – совместное применение с ингибиторами или индукторами CYP3A4 может снизить эффективность или повысить токсичность циклофосфида.

Увеличение концентрации цитотоксических метаболитов, приводящее к учащению и усугублению нежелательных реакций, может иметь место при применении:

- аллопуринола;
- хлоральгидрата;
- циметидина;
- дисульфирама;
- глицеринового альдегида;
- индукторов микросомальных ферментов печени человека (например, ферменты семейства цитохрома P450): потенциал для индукции микросомальных ферментов печени и внепеченочных ферментов должен учитываться в случае предыдущего или сопутствующего лечения веществами, которые индуцируют повышенную активность таких ферментов, например рифампицином, фенobarбиталом, карбамазепином, дифенином, зверобоем и кортикостероидами;
- ингибиторов протеазы: сопутствующее применение ингибиторов протеазы может привести к увеличению концентрации цитотоксических метаболитов. Было установлено, что использование ингибиторов протеазы связано с более высокой частотой развития инфекций и нейтропении у пациентов, получающих циклофосфамид, доксорубин и этопозид (CDE), по сравнению с режимами терапии, включающими применение нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ).

Фармакодинамические взаимодействия и действие неизвестного механизма, негативным образом влияющее на применение циклофосфида

Комбинированное или последующее применение циклофосфида и других средств с аналогичной токсичностью может оказать совокупное (повышенное) токсическое действие.

- Повышенная гематоксичность и/или иммуносупрессия может стать результатом совместного действия циклофосфида и, например:
 - ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ): ингибиторы АПФ могут вызывать лейкопению;
 - натализумаба;
 - паклитаксела: сообщалось о случаях повышенной гематоксичности в тех случаях, когда циклофосфид применялся после инфузий паклитаксела;
 - тиазидных диуретиков;
 - зидовудина;
 - клозапина.
- Повышенная кардиотоксичность может стать результатом совместного действия циклофосфида и, например:
 - антрациклинов;
 - цитарабина;
 - пентостатина;
 - лучевой терапии в области сердца;
 - трастузумаба;
 - миомицина.
- Повышенная легочная токсичность может стать результатом совместного действия циклофосфида и, например:
 - амiodарона;
 - гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ): в сообщениях говорится о повышенном риске легочной токсичности у пациентов, проходивших цитотоксическую химиотерапию, включающую циклофосфид и Г-КСФ или ГМ-КСФ.
- Повышенная нефротоксичность может стать результатом совместного действия циклофосфида и, например:
 - амфотерицина В;

- индометацина: сообщалось о случаях острой гипергидратации при сопутствующем применении индометацина.
- Повышение других типов токсичности:
 - азатиоприн: повышенный риск гепатотоксичности (некроз печени);
 - бусульфан: сообщалось об увеличении частоты возникновения облитерирующего эндофлебита печеночных вен и мукозита;
 - ингибиторы протеазы: повышенная частота возникновения мукозита;
 - аллопуринол и гидрохлортиазид: усиление миелосупрессивного действия.

Прочие виды взаимодействия

Алкоголь

Пониженная антиопухолевая активность наблюдалась у животных-опухоленосителей во время употребления этанола (алкоголя) и сопутствующего орального применения циклофосфамида в невысоких дозах.

У некоторых пациентов алкоголь может усиливать рвоту и тошноту, индуцированную приемом циклофосфамида.

Этанерцепт

У пациентов с гранулематозом Вегенера добавление этанерцепта в стандартную схему лечения, включающую циклофосфамид, ассоциировалось с ростом количества случаев некожных солидных злокачественных опухолей.

Метронидазол

Сообщалось об острой энцефалопатии у пациента, получавшего циклофосфамид и метронидазол. Причинная связь не ясна.

В исследовании на животных комбинация циклофосфамида с метронидазолом связывалась с увеличением токсичности циклофосфамида.

Тамоксифен

Совместное применение тамоксифена и проведение химиотерапии может увеличить риск развития тромбозомболических осложнений.

Взаимодействие с другими препаратами, влияющее на фармакокинетику и/или действие других препаратов

Бупропион

Метаболизм циклофосфамида ферментом CYP2B6 может подавлять метаболизм бупропиона. Эффективность бупропиона падает из-за подавления его активации.

Кумарины

У пациентов, получавших варфарин и циклофосфамид, сообщалось о случаях как усиления (увеличение риска кровотечения), так и снижения (антикоагулятивных

свойств) действия варфарина.

Циклоспорин

У пациентов, получавших циклофосфамид в сочетании с циклоспорином, наблюдались более низкие концентрации циклоспорина в сыворотке крови по сравнению с пациентами, получавшими только циклоспорин. Взаимодействие данных препаратов может привести к увеличению случаев возникновения реакции «трансплантат против хозяина».

Деполяризирующие миорелаксанты

Лечение циклофосфамидом вызывает выраженное и стойкое угнетение активности холинэстеразы. При сопутствующем применении деполяризирующих миорелаксантов (например, сукцинилхолина) может наблюдаться пролонгирование апноэ. Если пациент получал лечение циклофосфамидом в течение 10 дней до общей анестезии, об этом следует предупредить анестезиолога.

Дигоксин, бета-ацетилдигоксин

Согласно полученным сообщениям, лечение с применением цитотоксических средств ухудшает абсорбцию дигоксина и таблеток бета-ацетилдигоксина в кишечнике, что уменьшает терапевтический эффект дигоксина и бета-ацетилдигоксина.

Вакцины

Иммуносупрессивное действие циклофосфамида может приводить к ослаблению эффективности иммунизации. При использовании вакцин, содержащих живые вирусы, циклофосфамид усиливает репликацию вируса и нежелательные реакции вакцинации.

Производные сульфонилмочевины

При параллельном введении понижение концентрации глюкозы в крови может быть более интенсивным.

Верапамил

Сообщалось, что применение цитотоксических средств ухудшает всасывание в кишечнике верапамила перорального введения, что может ухудшать терапевтическую эффективность верапамила.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Циклофосфамид проникает через плацентарный барьер. Циклофосфамид может обладать генотоксическим действием, и его применение беременными женщинами может навредить развитию плода. Вследствие этого циклофосфамид не следует применять при беременности.

При наличии жизненно необходимых показаний в первом триместре беременности необходима медицинская консультация по поводу потенциальной опасности для плода и прерывания беременности.

После первого триместра беременности, если лечение не может быть отложено, проведение химиотерапии циклофосфамидом может быть начато после информирования пациентки о незначительном, но возможном риске возникновения тератогенных эффектов и потенциальной опасности для плода: применение циклофосфамида во время беременности может вызвать самопроизвольный аборт, замедленный рост плода и фетотоксические проявления у новорожденных, в том числе лейкопению, анемию, панцитопению, тяжелую гипоплазию костного мозга и гастроэнтерит.

Сообщалось о пороках развития у детей, родившихся у матерей, которые получали лечение циклофосфамидом в течение первого триместра беременности. При этом также сообщалось о рождении здоровых детей без пороков развития у женщин, получавших лечение циклофосфамидом в течение первого триместра беременности.

Женщинам рекомендуется избегать беременности во время терапии циклофосфамидом и в течение 6 месяцев после завершения курса терапии. В случае возникновения беременности во время лечения циклофосфамидом, необходимо получение консультации генетика.

Данные, полученные в ходе исследований на животных, указывают на то, что повышенный риск прерывания беременности и пороков развития плода может сохраняться после прекращения применения циклофосфамида до тех пор, пока существуют овоциты/фолликулы, которые подвергались действию циклофосфамида во время любой из фаз их созревания (см. раздел 4.4).

Лактация

Циклофосфамид проникает в грудное молоко. Сообщалось о случаях нейтропении, тромбоцитопении, низкого гемоглобина и диареи у детей, находившихся на грудном вскармливании у женщин, проходивших лечение циклофосфамидом. На время лечения циклофосфамидом следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Половозрелые пациенты должны использовать контрацепцию во время терапии и как минимум в течение 6 месяцев после завершения терапии циклофосфамидом (см. раздел 4.4).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Учитывая возможность возникновения нежелательных реакций при применении

циклофосфида, например, головокружение, спутанность сознания, тошнота, рвота, которые могут приводить к недостаточности кровообращения, врачу следует принять решение о возможности пациента управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции представлены по органам и системам в классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный классификация	Нежелательная реакция	Частота
<i>Инфекции и инвазии</i>	Инфекции ¹	Часто
	Пневмонии ²	Нечасто
	Сепсис ¹	Нечасто
	Септический шок	Очень редко
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	Вторичные опухоли ⁴	Редко
	Острая лейкемия ³	Редко
	Миелодиспластический синдром	Редко
	Рак мочевого пузыря	Редко
	Рак уретры	Редко
	Синдром лизиса опухоли	Очень редко
	Лимфомы	Неизвестно
	Прогрессирование основных злокачественных заболеваний	Неизвестно
	Саркомы	Неизвестно
	Почечно-клеточный рак	Неизвестно
	Переходно-клеточный рак почечной лоханки	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Рак щитовидной железы	Неизвестно
	Канцерогенные эффекты у потомства	Неизвестно
	Миелосупрессия	Очень часто
	Лейкопения	Очень часто
	Нейтропения	Очень часто

	Тромбоцитопения	Очень часто
	Агранулоцитоз	Очень часто
	Анемия	Очень часто
	Панцитопения	Очень часто
	Снижение гемоглобина	Очень часто
	Фебрильная нейтропения	Часто
	Нейтропеническая лихорадка	Часто
	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание	Очень редко
	Гемолитико-уремический синдром	Очень редко
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Гранулоцитопения	Неизвестно
	Лимфопения	Неизвестно
	Иммуносупрессия	Очень часто
	Реакции гиперчувствительности	Нечасто
<i>Эндокринные нарушения</i>	Анафилактический шок	Очень редко
	Анафилактические/анафилктоидные реакции ²	Очень редко
	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ)	Очень редко
	Водная интоксикация	Неизвестно
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Анорексия	Часто
	Дегидратация	Редко
	Гипонатриемия	Очень редко
	Задержка жидкости	Очень редко
	Изменения концентрации глюкозы в крови (повышение или понижение)	Неизвестно
<i>Психические нарушения</i>	Нарушение сознания	Очень редко
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Периферическая нейропатия	Нечасто
	Полинейропатия	Нечасто
	Невралгия	Нечасто
	Головокружение	Редко
	Судороги	Очень редко
	Энцефалопатия	Очень редко
	Парестезия	Очень редко

	Изменение вкусовой чувствительности	Очень редко
	Нейротоксичность	Неизвестно
	Дистевзия	Неизвестно
	Гипогевзия	Неизвестно
	Печеночная энцефалопатия	Неизвестно
	Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии	Неизвестно
	Миелопатия	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Дизестезия	Неизвестно
	Гипестезия	Неизвестно
	Тремор	Неизвестно
	Паросмия	Неизвестно
	Расплывчатость зрения	Редко
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	Зрительные нарушения	Очень редко
	Конъюнктивит	Очень редко
	Отек век	Очень редко
	Усиление слезоотделения	Неизвестно
	Глухота	Нечасто
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Шум в ушах	Неизвестно
	Ослабление слуха	Неизвестно
	Кардиомиопатия	Нечасто
	Миокардит	Нечасто
	Сердечная недостаточность (включая отдельные случаи с летальным исходом)	Нечасто
	Тахикардия	Нечасто
	Аритмия	Редко
	Желудочковая аритмия (в том числе желудочковая тахикардия и желудочковая фибрилляция)	Редко
	Наджелудочковая аритмия	Редко
	Фибрилляция предсердий	Очень редко
	Остановка сердца	Очень редко
	Инфаркт миокарда	Очень редко
	Перикардит	Очень редко

	Кардиогенный шок	Неизвестно
	Перикардialный выпот/тампонада сердца	Неизвестно
	Кровоизлияние в миокард	Неизвестно
	Левожелудочковая недостаточность	Неизвестно
	Брадикардия	Неизвестно
	Сердечная аритмия	Неизвестно
	Удлинение интервала QT на ЭКГ	Неизвестно
	Уменьшение сердечного выброса	Неизвестно
	Кардит	Неизвестно
	Учащенное сердцебиение	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Ощущение тепла	Нечасто
	Снижение артериального давления	Нечасто
	Тромбоэмболия	Очень редко
	Гипертензия	Очень редко
	Гипотензия	Очень редко
	Легочная эмболия	Неизвестно
	Венозный тромбоз	Неизвестно
	Васкулит	Неизвестно
	Периферическая ишемия	Неизвестно
	Гиперемия	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Пневмонит ⁴	Редко
	Острый респираторный синдром	Неизвестно
	Хронический интерстициальный легочный фиброз	Неизвестно
	Отек легких	Неизвестно
	Легочная гипертензия	Неизвестно
	Бронхоспазм	Неизвестно
	Одышка	Неизвестно
	Гипоксия	Неизвестно
	Кашель	Неизвестно
	Неустановленные нарушения функции легких	Неизвестно
	Заложенность носа	Неизвестно

	Дискомфорт в носовой полости	Неизвестно
	Боль в ротоглотке	Неизвестно
	Выделения из носа	Неизвестно
	Чиханье	Неизвестно
	Веноокклюзионная болезнь легких	Неизвестно
	Облитерирующий бронхиолит	Неизвестно
	Внутрибольничная пневмония	Неизвестно
	Аллергический альвеолит	Неизвестно
	Плевральный выпот	Неизвестно
	Остановка дыхания	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Стоматит	Часто
	Диарея	Часто
	Рвота	Часто
	Запор	Часто
	Тошнота	Часто
	Геморрагический энтероколит	Очень редко
	Острый панкреатит	Очень редко
	Асцит	Очень редко
	Изъязвление слизистой оболочки	Очень редко
	Желудочно-кишечное кровотечение	Очень редко
	Боли в животе	Неизвестно
	Воспаление околоушных желез	Неизвестно
	Колит	Неизвестно
	Энтерит	Неизвестно
	Аппендицит	Неизвестно
	Тифлит	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Нарушение функции печени	Часто
	Веноокклюзионная болезнь печени ⁴	Редко
	Повышение содержания билирубина в крови	Редко
	Повышение активности печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ),	Редко

	гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ), щелочная фосфатаза)	
	Активизация вирусного гепатита	Очень редко
	Увеличение печени	Очень редко
	Желтуха	Очень редко
	Гепатит	Неизвестно
	Холестатический гепатит	Неизвестно
	Цитолитический гепатит	Неизвестно
	Холестаз	Неизвестно
	Печеночная энцефалопатия	Неизвестно
	Гепатотоксичность с печеночной недостаточностью	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Алоpecia	Очень часто
	Экзантема	Редко
	Дерматит	Редко
	Изменение цвета кожи ладоней, ступней и ногтей	Редко
	Синдром Стивенса-Джонсона	Очень редко
	Токсический эпидермальный некролиз	Очень редко
	Многоформная эритема	Очень редко
	Лучевое поражение кожи	Неизвестно
	Лучевой ожог	Неизвестно
	Зуд (включая зудящее воспаление)	Неизвестно
	Покраснение кожи	Неизвестно
	Токсическая сыпь	Неизвестно
	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	Неизвестно
	Крапивница	Неизвестно
	Образование волдырей	Неизвестно
	Покраснение кожи	Неизвестно
	Отек лица	Неизвестно
	Гипергидроз	Неизвестно
	Рабдомиолиз	Неизвестно
	Склеродермия	Неизвестно

<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	Мышечные судороги	Неизвестно
	Миалгия	Неизвестно
	Артралгия	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Цистит	Очень часто
	Микрогематурия	Очень часто
	Геморрагический цистит (в том числе отдельные случаи с летальным исходом)	Часто
	Макрогематурия	Часто
	Субуротелиальное кровотечение	Очень редко
	Отек стенки мочевого пузыря	Очень редко
	Интерстициальное воспаление с фиброзом и склерозом мочевого пузыря	Очень редко
	Почечная недостаточность	Очень редко
	Повышение уровня креатинина	Очень редко
	Канальцевый некроз	Очень редко
	Заболевание почечных канальцев	Неизвестно
	Токсическая нефропатия	Неизвестно
	Геморрагический уретрит	Неизвестно
	Язвенный цистит	Неизвестно
	Контрактура мочевого пузыря	Неизвестно
	Нефрогенный несахарный диабет	Неизвестно
	Атипичные клетки эпителия мочевого пузыря	Неизвестно
	Увеличение крови в моче	Неизвестно
	Нарушение функции почек	Неизвестно
<i>Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния</i>	Преждевременные роды	Неизвестно
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Нарушение сперматогенеза	Часто
	Нарушение овуляции	Нечасто
	Аменорея ⁵	Редко
	Азооспермия ⁵	Редко
	Олигоспермия ⁵	Редко
	Нарушение функции яичников	Неизвестно

	Бесплодие	Неизвестно
	Недостаточность функции яичников	Неизвестно
	Дискомфорт при овуляции	Неизвестно
	Олигоменорея	Неизвестно
	Атрофия яичек	Неизвестно
	Уменьшение содержания эстрогена в крови	Неизвестно
	Повышение содержания гонадотропина в крови	Неизвестно
<i>Врожденные, семейные и генетические нарушения</i>	Внутриутробная гибель плода	Неизвестно
	Деформации плода	Неизвестно
	Задержка роста плода	Неизвестно
	Фетотоксичность (в том числе миелосупрессия/гастроэнтерит)	Неизвестно
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Лихорадка	Очень часто
	Озноб	Часто
	Астения	Часто
	Усталость	Часто
	Дискомфорт	Часто
	Воспаление слизистых оболочек	Часто
	Боль в грудной клетке	Редко
	Головная боль	Очень редко
	Боли	Очень редко
	Полиорганная недостаточность	Очень редко
	Флебит	Очень редко
	Отек	Неизвестно
	Гриппоподобные реакции	Неизвестно
	Общая психическая лабильность	Неизвестно
	Медленное заживление ран	Неизвестно
	Реакции в месте введения (тромбоз, некроз, воспаление, боль, опухоль, покраснение кожи)	Неизвестно
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Гиперурикемия, обусловленная синдромом лизиса опухоли	Очень редко

	Повышение содержания лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в крови	Неизвестно
	Повышение содержания С-реактивного белка	Неизвестно

¹ включая реактивацию других латентных бактериальных, грибковых, вирусных, протозойных и паразитарных инфекций: включая вирусный гепатит, туберкулез, JC вирус с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией (в том числе с летальными исходами), *Pneumocystis jiroveci*, *Herpes zoster*, *Strongyloides*, сепсис и септический шок (в том числе с летальными исходами)

² включая летальные исходы

³ включая острую миелоидную лейкемию и острую промиелоцитарную лейкемию

⁴ при высокодозной терапии: очень часто

⁵ стойкое проявление

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: + 7 (800) 550–99–03.

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru.

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>.

4.9. Передозировка

Симптомы

К серьезным проявлениям передозировки относятся проявления дозозависимой токсичности, такие как миелосупрессия, уротоксичность, кардиотоксичность (включая сердечную недостаточность), вено-окклюзионная болезнь печени, стоматит.

Лечение

Пациенты с передозировкой препарата должны быть тщательно обследованы на развитие токсичности, особенно гематотоксичности.

Специфический антидот для циклофосфамида неизвестен.

Циклофосфамид и его метаболиты поддаются диализу. В этой связи для лечения суицидальной или случайной передозировки или интоксикации показан быстрый гемодиализ.

В случае передозировки применение препарата Циклофосфамид следует прекратить и принять поддерживающие меры, включая соответствующее лечение любой сопутствующей инфекции, миелосупрессии или других токсических явлений, известных научному сообществу.

Профилактика цистита с применением лекарственных препаратов, содержащих месну в качестве активного вещества, может быть оправдана с целью предотвращения или ограничения развития уротоксических эффектов при передозировке циклофосфамидом. Месна должна быть введена сразу после явления передозировки циклофосфамидом. Для профилактики геморрагического цистита месна может быть введена внутривенно в течение 24 – 48 часов.

Примечание:

При случайной околовенозной инъекции должным образом приготовленного раствора циклофосфамида, как правило, отсутствует риск цитотоксически связанных повреждений тканей, поскольку наибольшая цитотоксическая активность происходит после биоактивации циклофосфамида, которая главным образом происходит в печени. Однако если происходит экстравазация, инфузию следует немедленно прекратить, раствор циклофосфамида, попавший во внесосудистое пространство, отсасывается с помощью аспиратора, конечность пациента иммобилизуется и промывается солевым раствором.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые препараты; алкилирующие средства; аналоги азотистого иприта.

Код АТХ: L01AA01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Циклофосфамид является противоопухолевым препаратом класса оксафосфоринов, химически близким к азотистому иприту.

Циклофосфамид неактивен *in vitro*, он активируется в организме в основном в печени под действием микросомальных ферментов в результате преобразования в 4-гидроксициклофосфамид, который существует в равновесии со своим таутомером

альдофосфамидом. Эти таутомеры подвергаются частично спонтанному, частично ферментативному преобразованию в неактивные и активные метаболиты (в частности, фосфорамидный иприт и акролеин).

Цитотоксичный эффект циклофосфида основан на взаимодействии его алкилирующих метаболитов с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК). Алкилирование приводит к разрыву цепей и образованию перекрестных связей между цепями ДНК, а также между белками и цепями ДНК. В результате происходит замедление продвижения клеток в фазу G2 клеточного цикла. Цитотоксичный эффект не является специфичным в отношении конкретной фазы клеточного цикла, он действует на всем его протяжении. Акролеин не обладает противоопухолевой активностью, тем не менее, он является причиной нежелательных реакций в отношении мочевыводящих путей. Также существует предположение об иммуносупрессивном эффекте циклофосфида.

Невозможно исключить перекрестную резистентность, в частности, со структурно родственными противоопухолевыми лекарственными препаратами, например, ифосфамидом, а также с другими алкилирующими агентами.

5.2. Фармакокинетические свойства

Наблюдаются биоэквивалентные уровни препарата в крови после внутривенного и перорального введения.

Абсорбция

Циклофосфамид почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта.

Распределение

Содержание циклофосфида и его метаболитов в плазме крови после однократного внутривенного введения циклофосфида с радиоактивной меткой существенно снижается в течение 24 часов, хотя некоторые количества могут быть обнаружены в плазме крови до 72 часов.

Биотрансформация

В условиях *in vitro* циклофосфамид неактивен. Биотрансформация происходит только в организме.

У пациентов с нарушением функции печени наблюдается замедление биотрансформации циклофосфида. В случае патологического снижения холинэстеразной активности отмечается увеличение периода полувыведения из сыворотки крови.

Циклофосфамид выявлялся в спинномозговой жидкости и грудном молоке. Циклофосфамид и его метаболиты проникают через плацентарный барьер.

Элиминация

Средний период полувыведения циклофосфамида из сыворотки крови составляет примерно 7 часов у взрослых и примерно 4 часа у детей.

Для циклофосфамида не характерно значимое связывание с белками. Тем не менее, связывание его метаболитов с белками плазмы крови составляет примерно 50 %.

Циклофосфамид и его метаболиты экскретируются преимущественно почками. Пациентам с почечной недостаточностью требуется коррекция дозы. Стандартной рекомендацией является снижение дозы на 50 % у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин.

У пациентов с уровнем билирубина в сыворотке крови от 3,1 до 5 мг/100 мл рекомендуется снижение дозы на 25 %.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

После внутривенного введения высоких доз циклофосфамида перед аллогенной трансплантацией костного мозга концентрация нативного циклофосфамида в плазме крови характеризуется линейной кинетикой первого порядка. Интраиндивидуальное распределение дозы, вызванное фактором свертывания крови VIII, не влияет на параметры фармакокинетики нативного циклофосфамида. Менее 15 % от введенной дозы экскретируется в виде неизмененного препарата с мочой. Тем не менее, по сравнению с стандартной терапией циклофосфамидом, наблюдается повышение уровня неактивных метаболитов, что указывает на насыщение активирующих ферментных систем, но не этапов метаболизма, приводящих к образованию неактивных метаболитов. На протяжении многодневной высокодозной терапии циклофосфамидом значения площади под кривой зависимости концентрации исходного вещества в плазме от времени снижаются, что, вероятно, обусловлено аутоиндукцией микросомального метаболизма.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике (2 – 8 °С) в оригинальной упаковке (флакон в пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 200 мг циклофосамида во флаконы из бесцветного стекла I гидролитического класса вместимостью 10 мл или 20 мл, герметично укупоренные пробками резиновыми на основе бутилкаучука или бромбутилкаучука, обжатые алюминиевыми колпачками или колпачками комбинированными из алюминия и пластмассы.

На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги для высокохудожественных изданий или самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 5 флаконов помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров

По 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок с флаконами вместе с 5 – 10 листками-вкладышами помещают в коробку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Инструкция по приготовлению раствора для внутривенного введения

Восстановленные и разбавленные растворы следует применять сразу после разведения.

Для приготовления раствора для внутривенного введения препарат растворяют в соответствующем количестве 0,9 % раствора натрия хлорида:

– флакон препарата Циклофосфамид 200 мг – 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида.

Препарат растворяется быстрее, если после добавления растворителя флаконы интенсивно встряхивают. Если препарат сразу и полностью не растворяется, рекомендуется оставить флакон на несколько минут.

Раствор предназначен для внутривенного применения, которое желательно осуществлять в виде инфузий. Для кратковременного внутривенного введения приготовленный раствор препарата Циклофосфамид добавляют к раствору Рингера, 0,9 % раствору натрия хлорида или раствору декстрозы, доводя общий объем в соответствии с рекомендациями врача, например, до 500 мл.

Восстановленный раствор должен представлять собой прозрачную жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

Особые указания по хранению

Даже кратковременное хранение при температуре выше 25 °С приводит к расплавлению циклофосфамида. В этом случае порошок переходит в жидкую фазу, выглядит как прозрачная или желтая вязкая жидкость, может быть в виде капель. Применение флаконов с расплавленным содержимым не допускается.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, эт. 1, пом. 14А.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АльТро»

107078, г. Москва, ул. Новорязанская, д. 18, стр. 21, эт. 1, пом. 14А.

Телефон: +7 (909) 906–28–04

Электронная почта: g.farmakonadzor@yandex.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Циклофосфамид доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.