

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

Циклофоцил, 200 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения
Циклофоцил, 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения
Циклофоцил, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: циклофосфамид

Циклофоцил, 200 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

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

Циклофоцил, 500 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 500 мг циклофосфамида (в виде моногидрата).

Циклофоцил, 1000 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения

Каждый флакон содержит 1000 мг циклофосфамида (в виде моногидрата).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

Белый или почти белый кристаллический порошок.

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

Препарат Циклофоцил 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 антитромбоцитарным 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 Циклофоцил при лечении волчаночного нефрита и гранулематоза Вегенера должно происходить под наблюдением лечащего врача, имеющего опыт работы с этими заболеваниями и препаратом Циклофоцил.

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Циклофоцил 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 иначе, 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/м^2 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/м^2 ППТ циклофосфамида внутривенно на 6 день в комбинации с винкристином и преднизолоном или 400 мг/м^2 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/м^2 ППТ циклофосфамида внутривенно в день 1 и день 8 в комбинации с винкристином, прокарбазином и преднизолоном («протокол COPP»).

Неходжкинская лимфома

Циклофосфамид может использоваться 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 представлена стандартная схема лечения НХЛ низкой и средней/высокой степени злокачественности:

НХЛ низкой степени злокачественности

$600\text{--}900 \text{ мг/м}^2$ 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/м^2 ППТ циклофосфамида внутривенно в день 1 в комбинации с доксорубицином, винкристином и преднизолоном («протокол СНОР»); повторять каждые 3–4 недели.

Множественная миелома

1000 мг/м^2 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 плазмцитомы:

400 мг/м^2 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 циклофосфамида 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 циклофосфамида внутривенно в день 1 в комбинации с доксорубицином и 5-фторурацилом; повторять каждые 3–4 недели.

Распространенный рак яичников

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

500–600 мг/м² ППТ циклофосфамида 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 циклофосфамида 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 циклофосфамида внутривенно один раз в неделю в комбинации с доксорубицином, и винкристином и актиномицином Д. Более детальная информация представлена в специализированной медицинской литературе.

Остеосаркома

Циклофосфамид используется при проведении неоадъювантной (предоперационной) и адъювантной (послеоперационной) терапии в составе комплексной полихимиотерапии. Следующий протокол, разработанный при проведении многоцентрового исследования остеосаркомы (MIOS), является примером адъювантной терапии: 600 мг/м² ППТ циклофосфамида 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 циклофосфамида внутривенно в день 1 в комбинации с винкристином, цисплатином и тенипозидом; повторять каждые 3 недели. Более детальная информация представлена в специализированной медицинской литературе.

Рабдомиосаркома у детей

Циклофосфамид используется 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 D («протокол VAC» международного исследования-II рабдомиосаркомы). 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 циклофосфамида 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 использовании 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 циклофосфамида внутривенно один раз в день в течение 2 последовательных дней в комбинации с тотальным облучением тела или использованием бусульфана.

При хроническом миелоидном лейкозе использование 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с миелосупрессией

Количество лейкоцитов (мкл)	Количество тромбоцитов (мкл)	Дозы циклофосфида
> 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, пожалуйста, используйте таблицу, в которой представлена коррекция доз в зависимости от соответствующих количеств клеток крови в начале цикла.

Пациенты с нарушением функции печени

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 %.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек, в частности, у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, пониженное выведение циклофосфида с мочой может привести к увеличению уровня циклофосфида 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.

Пожилые 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.

Дети и подростки

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

Способ применения

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

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

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

Применение гемопоз-стимулирующих агентов (колониестимулирующих факторов и эритропоз-стимулирующих агентов) может рассматриваться как снижение риска 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 циклофосфамида.

Во время терапии препаратом Циклофоцил 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. В силу вышесказанного, циклофосфамид следует применять утром (см. раздел 4.4.).

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

Длительность лечения

В случае прерывистого режима циклы терапии можно повторять каждые 3–4 недели. Длительность лечения и/или интервалы зависят от показания, схемы комбинированной терапии, общего состояния здоровья пациента, лабораторных показателей, а также восстановления количества клеток крови.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к циклофосфамиду или его метаболитам.
- Тяжелые нарушения функции костного мозга (миелосупрессия, особенно у пациентов, которым назначали цитотоксические средства и/или лучевую терапию).
- Воспаление мочевого пузыря (цистит).
- Обструкция мочевыводящих путей.
- Беременность и период кормления грудью.
- 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

С осторожностью

Заболевания сердца или существующие факторы риска развития кардиотоксичности; острая порфирия; острые инфекции мочевыводящих путей; тяжелые нарушения функции костного мозга; тяжелая иммуносупрессия; сахарный диабет; ослабленные пациенты; пожилой возраст; хронические заболевания печени, почек.

Особые указания

Факторы риска для проявлений токсичности циклофосфамида и их отдаленных последствий, описанные здесь и в других разделах, могут являться противопоказаниями, если препарат Циклофоцил 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 Циклофоцил, как правило, следует применять с осторожностью у ослабленных и пожилых пациентов, которые ранее получали лучевую терапию. Кроме того, следует тщательно контролировать состояние больных 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 порфирогенным эффектом.

Миелосупрессия, иммуносупрессия, инфекции

- Лечение препаратом Циклофоцил 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 достигается 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 Циклофоцил. 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 повышением содержания общей воды в организме, острой водной интоксикацией и с синдромом, сходным с СНСАДГ (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона), 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 циклофосфида 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 циклофосфида, например, после применения циклофосфида 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 циклофосфида, 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 циклофосфида.

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 циклофосфамида 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, однако, 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 (см. раздел 4.6.)

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

Околоуенозные инъекции

- Цитотоксический эффект циклофосфамида проявляется только после его активации, которая происходит главным образом в печени. Поэтому риск повреждения тканей при случайной околоуенозной инъекции является низким.
- При случайной околоуенозной инъекции циклофосфамида инфузию следует немедленно прекратить, а раствор циклофосфамида, который попал в окружающие ткани (экстраваскулярно), 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 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 циклофосфамида тиотепой в схемах химиотерапии с высокими дозами при применении тиотепы за один час до циклофосфамида;
- ингибиторы CYP2B6 и CYP3A4 (невирапин, ритонавир): совместное применение может снизить эффективность циклофосфамида;
- ондансетрон: сообщалось о фармакокинетическом взаимодействии ондансетрона с высокими дозами циклофосфамида, приводящем к снижению AUC циклофосфамида;
- грейпфрут (фрукты или сок), рифампицин, Зверобой продырявленный – совместное применение с ингибиторами или индукторами CYP3A4 может снизить эффективность или повысить токсичность циклофосфамида.

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, рифампином, фенобарбиталом, 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, доксорубицин и этопозид (CDE), по сравнению с режимами терапии, включающими применение ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы).

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

Комбинированное или последующее применение циклофосфамида и других средств с аналогичной токсичностью может оказать совокупное (повышенное) токсическое действие. *Повышенная гематоксичность и/или иммуносупрессия может стать результатом совместного действия циклофосфамида и, например:*

- ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ): ингибиторы АПФ могут вызывать лейкопению;
- натализумаба;
- паклитаксела: сообщалось о случаях повышенной гематоксичности в тех случаях, когда циклофосфамид применялся после инфузий паклитаксела;
- тиазидных диуретиков;
- зидовудина;
- клозапина.

Повышенная кардиотоксичность может стать результатом совместного действия циклофосфамида и, например:

- антрациклинов;
- цитарабина;
- пентостатина;
- лучевой терапии в области сердца;

- трастузумаба;
- миомицина.

Повышенная легочная токсичность может стать результатом совместного действия циклофосфамида и, например:

- амиодарона;
- Г-КСФ (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор): в сообщениях говорится о повышенном риске легочной токсичности у пациентов, проходивших цитотоксическую химиотерапию, включающую циклофосфамид и Г-КСФ или ГМ-КСФ.

Повышенная нефротоксичность может стать результатом совместного действия циклофосфамида 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 эндوفлебита 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 тромбоэмболических 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».

Деполяризующие миорелаксанты

Лечение циклофосфамидом вызывает выраженное и стойкое угнетение активности холинэстеразы. При сопутствующем применении деполяризующих 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 побочные эффекты 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 повредить 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 препаратом Циклофоцил 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 побочных эффектов при применении препарата Циклофосил, например, головокружения, спутанности сознания, тошноты, рвоты, которые могут приводить к недостаточности кровообращения, врачу следует принять решение о способности пациента управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное резюме нежелательных реакций

Следующие нежелательные лекарственные реакции основаны на пострегистрационных данных и перечислены в таблице согласно классификации органов и систем MedDRA и в соответствии с частотой возникновения.

Частота нежелательных реакций определена в соответствии со следующими категориями: 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 ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (невозможно оценить частоту, исходя из доступных данных).

Системно-органный классификация	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	часто	инфекции ¹
	нечасто	пневмонии ² , сепсис ¹
	очень редко	септический шок
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования</i>	редко	вторичные опухоли ⁴ , острая лейкемия, миелодиспластический синдром, рак мочевого пузыря, рак уретры
	очень редко	синдром лизиса опухоли

(включая кисты и полипы)	частота неизвестна	лимфомы, прогрессирующие основных злокачественных заболеваний, саркомы, почечно-клеточный рак, переходноклеточный рак почечной лоханки, рак щитовидной железы, канцерогенные эффекты у потомства
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	очень часто	миелосупрессия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, анемия, панцитопения, снижение гемоглобина
	часто	фебрильная нейтропения, нейтропеническая лихорадка
	очень редко	диссеминированное внутрисосудистое свертывание, гемолитико-уремический синдром
	частота неизвестна	гранулоцитопения, лимфопения
Нарушения со стороны иммунной системы	очень часто	иммуносупрессия
	нечасто	реакции гиперчувствительности
	очень редко	анафилактический шок, анафилактические/анафилктоидные реакции ²
Эндокринные нарушения	очень редко	синдром неадекватной секреции АДГ (НСАДГ)
	частота неизвестна	водная интоксикация
Нарушения метаболизма и питания	часто	анорексия
	редко	дегидратация
	очень редко	гипонатриемия, задержка жидкости
	частота неизвестна	изменения уровня глюкозы в крови (повышение или понижение)
Психические нарушения	очень редко	нарушения сознания
Нарушения со стороны нервной системы	нечасто	периферическая нейропатия, полинейропатия, невралгия
	редко	головокружение

	очень редко	судороги, энцефалопатия, парестезия, изменения вкусовой чувствительности
	частота неизвестна	нейротоксичность, дисгевзия, гипогевзия, печеночная энцефалопатия, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии, миелопатия, дизестезия, гипестезия, тремор, паросмия
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	редко	расплывчатость зрения
	очень редко	зрительные нарушения, конъюнктивит, отек век
	частота неизвестна	усиление слезоотделения
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	нечасто	глухота
	частота неизвестна	шум в ушах, ослабление слуха
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	нечасто	кардиомиопатия, миокардит, сердечная недостаточность (включая отдельные случаи с летальным исходом), тахикардия
	редко	аритмия, желудочковая аритмия (в том числе желудочковая тахикардия и желудочковая фибрилляция), наджелудочковая аритмия
	очень редко	фибрилляция предсердий, остановка сердца, инфаркт миокарда, перикардит
	частота неизвестна	кардиогенный шок, перикардальный выпот/тампонада сердца, кровоизлияние в миокард, левожелудочковая недостаточность, брадикардия, сердечная аритмия, удлинение интервала QT на ЭКГ, уменьшение сердечного выброса, кардит, учащенное сердцебиение
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	нечасто	ощущение тепла, снижение артериального давления
	очень редко	тромбоэмболия, гипертензия, гипотензия

	частота неизвестна	легочная эмболия, венозный тромбоз, васкулит, периферическая ишемия, гиперемия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	редко	пневмонит ⁴
	частота неизвестна	острый респираторный синдром, хронический интерстициальный легочный фиброз, отек легких, легочная гипертензия, бронхоспазм, одышка, гипоксия, кашель, неустановленные нарушения функции легких, заложенность носа, дискомфорт в носовой полости, боль в ротоглотке, выделения из носа, чиханье, веноокклюзионная болезнь легких, облитерирующий бронхиолит, внутрибольничная пневмония, аллергический альвеолит, плевральный выпот, остановка дыхания
Желудочно-кишечные нарушения	часто	стоматит, диарея, рвота, запор, тошнота
	очень редко	геморрагический энтероколит, острый панкреатит, асцит, изъязвление слизистой оболочки, желудочно-кишечное кровотечение
	частота неизвестна	боли в животе, воспаление околоушных желез, колит, энтерит, аппендицит, тифлит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	часто	нарушение функции печени
	редко	веноокклюзионная болезнь печени ⁴ , повышение содержания билирубина в крови, повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ГГТ, щелочная фосфатаза)
	очень редко	активизация вирусного гепатита, увеличение печени, желтуха
	частота неизвестна	гепатит, холестатический гепатит, цитолитический гепатит, холестаз,

		печеночная энцефалопатия гепатотоксичность с печеночной недостаточностью
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	очень часто	алопеция
	редко	экзантема, дерматит, изменение цвета кожи ладоней, ступней и ногтей
	очень редко	синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, многоформная эритема
	частота неизвестна	лучевое поражение кожи, лучевой ожог, зуд (включая зудящее воспаление), покраснение кожи, токсическая сыпь, синдром ладонно- подошвенной эритродизестезии, крапивница, образование волдырей, покраснение кожи, отек лица, гипергидроз
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	частота неизвестна	рабдомиолиз, склеродермия, мышечные судороги, миалгия, артралгия
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	очень часто	цистит, микрогематурия
	часто	геморрагический цистит (в том числе отдельные случаи с летальным исходом), макрогематурия
	очень редко	субуротелиальное кровотечение, отек стенки мочевого пузыря, интерстициальное воспаление с фиброзом и склерозом мочевого пузыря, почечная недостаточность, повышение уровня креатинина, канальцевый некроз
	частота неизвестна	заболевание почечных канальцев, токсическая нефропатия, геморрагический уретрит, язвенный цистит, контрактура мочевого пузыря, нефрогенный несахарный диабет, атипичные клетки эпителия

		мочевыводящих путей, увеличение крови в моче, нарушение функции почек
<i>Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния</i>	частота неизвестна	преждевременные роды
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	часто	нарушение сперматогенеза
	нечасто	нарушение овуляции
	редко	аменорея ⁵ , азооспермия ⁵ , олигоспермия ⁵
	частота неизвестна	нарушение функции яичников, бесплодие, недостаточность функции яичников, дискомфорт при овуляции, олигоменорея, атрофия яичек, уменьшение содержания эстрогена в крови, повышение содержания гонадотропина в крови
<i>Врожденные, семейные и генетические нарушения</i>	частота неизвестна	внутриутробная гибель плода, деформации плода, задержка роста плода, фетотоксичность (в том числе миелосупрессия/гастроэнтерит)
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	очень часто	лихорадка
	часто	озноб, астения, усталость, дискомфорт, воспаление слизистых оболочек
	редко	боль в грудной клетке
	очень редко	головная боль, боли, полиорганная недостаточность, флебит
	частота неизвестна	отек, гриппоподобные реакции, общая психическая лабильность, медленное заживление ран, реакции в месте введения (тромбоз, некроз, воспаление, боль, опухоль, покраснение кожи)
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	очень редко	гиперурикемия, обусловленная синдромом лизиса опухоли
	частота неизвестна	повышение содержания ЛДГ в крови, повышение содержания С-реактивного белка

- 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 включают проявления дозозависимой токсичности, такие как миелосупрессия, уротоксичность, кардиотоксичность (включая сердечную недостаточность), веноокклюзионная болезнь печени, стоматит.

Лечение

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

Специфический антидот для циклофосфида неизвестен.

В случае передозировки прием препарата Циклофоцил следует прекратить и принять поддерживающие меры, включая соответствующее лечение любой сопутствующей

инфекции, миелосупрессии или других токсических явлений, известных научному сообществу.

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

Профилактика цистита с применением лекарственных препаратов, содержащих месну в качестве активного вещества, может быть оправдано 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 околоузеловой 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 средства; 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 циклофосфамида основан на взаимодействии его алкилирующих метаболитов с 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 побочных эффектов в отношении мочевыводящих путей. Также существует предположение об иммуносупрессивном эффекте циклофосфамида.

Невозможно исключить перекрестной резистентности, 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 циклофосфамида и его метаболитов в плазме крови после однократного внутривенного введения циклофосфамида 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 циклофосфамида. 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 со 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

Отсутствуют

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 200 мг, 500 мг или 1000 мг циклофосфамида во флаконы бесцветного нейтрального стекла типа I, герметично укупоренные резиновыми пробками и закрытые алюминиевыми колпачками типа «flip-off».

На каждый флакон наклеивают этикетки из бумаги этикеточной, или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары. На пачку может наклеиваться этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной, или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящаяся. Пачки помещают в групповую упаковку.

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

Восстановленные и разбавленные растворы следует использовать сразу после разведения.

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

Препарат Циклофоцил 200 мг – 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида

Препарат Циклофоцил 500 мг – 25 мл 0,9 % раствора натрия хлорида

Препарат Циклофоцил 1000 мг – 50 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.

Особые указания по хранению

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

Утилизация

Весь оставшийся препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

Юридический адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н.

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

Адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Циклофоцил доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.