

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО
ПРИМЕНЕНИЯ**



Регистрационный номер: П № 014446/01

Торговое наименование препарата: Эндоксан

Международное непатентованное наименование: Циклофосфамид

Лекарственная форма: таблетки покрытые оболочкой.

Состав

Каждая таблетка содержит:

Ядро таблетки:

Действующее вещество: циклофосфида моногидрат 53,500 мг (эквивалентно циклофосфамиду безводному 50,000 мг).

Вспомогательные вещества: крахмал кукурузный 32,800 мг, лактозы моногидрат 24,600 мг, кальция гидрофосфата дигидрат 22,755 мг, тальк 3,000 мг, магния стеарат 1,500 мг, желатин 1,230 мг, глицерол 85% 0,615 мг;

Оболочка таблетки:

Сахароза 51,110 мг, тальк 24,460 мг, титана диоксид 7,750 мг, кальция карбонат 7,710 мг, макрогол 35000 5,140 мг, кремния диоксид коллоидный 1,900 мг, повидон 25 0,860 мг, кармеллоза натрия 0,760 мг, полисорбат 20 0,190 мг, воск горный гликолевый 0,120 мг.

Описание

От белого до почти белого цвета круглые таблетки двояковыпуклой формы, покрытые оболочкой. Ядро: от белого до бежевого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.

Код АТХ: L01AA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Циклофосфамид является противоопухолевым препаратом класса оксазафосфоринов, 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.

Фармакокинетика

Циклофосфамид практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Наблюдаются биоэквивалентные уровни препарата в крови после внутривенного и перорального введения.

В условиях *in vitro* циклофосфамид не активен. 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.

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 плазмы крови. 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%.

Показания к применению

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

- Острый лимфобластный лейкоз;
- Хронический лимфоцитарный лейкоз;
- Лимфома Ходжкина;
- Множественная миелома, макроглобулинемия;
- Паллиативная терапия метастатических опухолей: рак молочной железы, рак яичников, рак яичка, мелкоклеточный рак легкого, нейробластома;
- Адьювантная терапия рака молочной железы после резекции опухоли или мастэктомии;
- Прогрессирующие аутоиммунные заболевания: ревматоидный артрит, псориатический артрит, системная красная волчанка (в том числе тяжелые формы волчаночного нефрита), некоторые виды гломерулонефрита (например, с нефротическим синдромом), аутоиммунная гемолитическая анемия, гранулематоз Вегенера.

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

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к циклофосфамиду, его метаболитам или другим вспомогательным веществам, входящим в состав лекарственной формы;
- Выраженные нарушения функции костного мозга (миелосупрессия, особенно у пациентов, ранее получавших лечение противоопухолевыми препаратами и/или лучевую терапию);
- Цистит;
- Задержка мочеиспускания;
- Беременность и период кормления грудью;

- Активные инфекции.

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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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 Эндоксан 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 «Особые указания»).

Грудное вскармливание

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 «Особые указания»).

Способ применения и дозы

Таблетки Эндоксан предназначены для приема внутрь. До приема, во время и после приема таблеток следует принимать большое количество жидкости и регулярно опустошать мочевой пузырь.

Циклофосфамид входит в состав многих схем химиотерапевтического лечения, в связи с чем при выборе режима введения и дозирования в каждом индивидуальном случае следует руководствоваться данными специальной литературы.

Обычно перорально циклофосфамид назначается в дозе 2-6 мг/кг/день, что эквивалентно 120-240 мг/м² поверхности тела. При соответствующей противоопухолевой активности дозировка может быть скорректирована. Для коррекции дозы необходимо ориентироваться на уровень количества лейкоцитов в крови.

При адьювантной терапии рака молочной железы и паллиативной терапии метастатического рака молочной железы циклофосфамид назначается в дозировке 100 мг/м² поверхности тела ежедневно в течение двух недель в комбинации с метотрексатом и 5-фторурацилом. Повторять цикл каждые 4 недели.

При прогрессирующих формах волчаночного нефрита и гранулематоза Вегенера циклофосфамид назначается в дозировке 1-2 мг/кг ежедневно (2 мг/кг в случае гранулематоза Вегенера).

При пероральной пульс-терапии рекомендуется такая же дозировка, как и при внутривенном введении (начальная доза: 500-1000 мг/м² поверхности тела).

Примечание: у стабильных пациентов прием высоких доз пульс-терапии может проводиться вне лечебного учреждения. Тем не менее, введение высоких доз в домашних

условиях должно проводиться под присмотром компетентного работника здравоохранения и только в том случае, если лечащий врач пациента или его представитель доступен в любое время при необходимости.

Особые рекомендации по дозированию

Рекомендации по коррекции дозы у пациентов с печеночной недостаточностью

Серьезное нарушение функции печени может ассоциироваться с пониженной активацией циклофосфида. Это может повлиять на эффективность лечения циклофосфидом и должно учитываться при подборе дозы и интерпретации реакции на выбранную дозу. При сыворочной 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 %.

Рекомендации по коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью

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 %.

Циклофосфид 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 циклофосфида и проведением диализа.

Рекомендации по снижению дозы у пациентов 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

Дети и подростки

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

Пожилые и ослабленные пациенты

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

Побочное действие

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

Частота побочных эффектов определена в соответствии со следующими категориями:

Очень часто: ($\geq 1/10$)	Часто: ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Нечасто: ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)	Редко: ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$)
Очень редко: ($< 1/10\ 000$)	
Неизвестно: Неизвестно (невозможно оценить частоту на основании имеющихся данных)	

Неблагоприятные реакции препарата		
Классы органов и систем	Побочный эффект	Частота
Инфекции и инвазии	Инфекции ¹	Часто
	Пневмонии ²	Нечасто
	Сепсис ¹	Нечасто
	Септический шок	Очень редко

<p>Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы)</p>	<p>Вторичные опухоли⁴</p> <p>Острая лейкемия</p> <p>Миелодиспластический синдром</p> <p>Рак мочевого пузыря</p> <p>Рак уретры</p> <p>Синдром лизиса опухоли</p> <p>Лимфомы</p> <p>Прогрессирование основных злокачественных заболеваний</p> <p>Саркомы</p> <p>Почечно-клеточный рак</p> <p>Переходно-клеточный рак почечной лоханки</p> <p>Рак щитовидной железы</p> <p>Канцерогенные эффекты у потомства</p>	<p>Редко</p> <p>Редко</p> <p>Редко</p> <p>Редко</p> <p>Редко</p> <p>Редко</p> <p>Очень редко</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p>
<p>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</p>	<p>Миелосупрессия</p> <p>Лейкопения</p> <p>Нейтропения</p> <p>Тромбоцитопения</p> <p>Агранулоцитоз</p> <p>Анемия</p> <p>Панцитопения</p> <p>Снижение гемоглобина</p> <p>Фебрильная нейтропения</p> <p>Нейтропеническая лихорадка</p> <p>Диссеминированное внутрисосудистое свертывание</p> <p>Гемолитико-уремический синдром</p> <p>Гранулоцитопения</p> <p>Лимфопения</p>	<p>Очень часто</p> <p>Очень часто</p> <p>Очень часто</p> <p>Очень часто</p> <p>Очень часто</p> <p>Очень часто</p> <p>Очень часто</p> <p>Часто</p> <p>Часто</p> <p>Очень редко</p> <p>Очень редко</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p>
<p>Нарушения со стороны иммунной системы</p>	<p>Иммуносупрессия</p> <p>Реакции гиперчувствительности</p> <p>Анафилактический шок</p>	<p>Очень часто</p> <p>Нечасто</p> <p>Очень редко</p>

кишечного тракта	<p>Рвота</p> <p>Запор</p> <p>Тошнота</p> <p>Геморрагический энтероколит</p> <p>Острый панкреатит</p> <p>Асцит</p> <p>Изъязвление слизистой оболочки</p> <p>Желудочно-кишечное кровотечение</p> <p>Боли в животе</p> <p>Воспаление околоушных желез</p> <p>Колит</p> <p>Энтерит</p> <p>Аппендицит</p> <p>Тифлит</p>	<p>Часто</p> <p>Часто</p> <p>Часто</p> <p>Очень редко</p> <p>Очень редко</p> <p>Очень редко</p> <p>Очень редко</p> <p>Очень редко</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p>
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<p>Нарушение функции печени</p> <p>Веноокклюзионная болезнь печени⁴</p> <p>Повышение содержания билирубина в крови</p> <p>Повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ГГТ, щелочная фосфатаза)</p> <p>Активизация вирусного гепатита</p> <p>Увеличение печени</p> <p>Желтуха</p> <p>Гепатит</p> <p> Холестатический гепатит</p> <p> Цитолитический гепатит</p> <p>Холестаз</p> <p>Печеночная энцефалопатия</p> <p>Гепатотоксичность с печеночной недостаточностью</p>	<p>Часто</p> <p>Редко</p> <p>Редко</p> <p>Редко</p> <p>Очень редко</p> <p>Очень редко</p> <p>Очень редко</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p> <p>Неизвестно</p>
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<p>Алоpecia</p> <p>Экзантема</p> <p>Дерматит</p>	<p>Очень часто</p> <p>Редко</p> <p>Редко</p>

	Изменение цвета кожи ладоней, ступней и ногтей Синдром Стивенса-Джонсона Токсический эпидермальный некролиз Многоформная эритема 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	Редко Очень редко Очень редко Очень редко Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Рабдомиолиз Склеродермия Мышечные судороги Миалгия Артралгия	Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Нарушения со стороны почек и мочевыделительной системы	Цистит Микрогематурия Геморрагический цистит (в том числе отдельные случаи с летальным исходом) Макрогематурия Субуротелиальное кровотечение Отек стенки мочевого пузыря Интерстициальное воспаление с фиброзом и склерозом мочевого пузыря	Очень часто Очень часто Часто Часто Очень редко Очень редко Очень редко

	Почечная недостаточность Повышение уровня креатинина Канальцевый некроз Заболевание почечных канальцев Токсическая нефропатия Геморрагический уретрит Язвенный цистит Контрактура мочевого пузыря Нефрогенный несахарный диабет Атипичные клетки эпителия мочевого пузыря Увеличение крови в моче Нарушение функции почек	Очень редко Очень редко Очень редко Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Беременность, послеродовой период и перинатальное состояние	Преждевременные роды	Неизвестно
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы	Нарушение сперматогенеза Нарушение овуляции Аменорея ⁵ Азооспермия ⁵ Олигоспермия ⁵ Нарушение функции яичников Бесплодие Недостаточность функции яичников Дискомфорт при овуляции Олигоменорея Атрофия яичек Уменьшение содержания эстрогена в крови Повышение содержания гонадотропина в крови	Часто Нечасто Редко Редко Редко Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Наследственные, семейные и	Внутриутробная гибель плода Деформации плода	Неизвестно Неизвестно

генетические нарушения	Задержка роста плода Фетотоксичность (в том числе миелосупрессия /гастроэнтерит)	Неизвестно Неизвестно
Общие реакции и нарушения в месте введения	Лихорадка Озноб Астения Усталость Дискомфорт Воспаление слизистых оболочек Боль в грудной клетке Головная боль Боли Полиорганная недостаточность Флебит Отек Гриппоподобные реакции Общая психическая лабильность Медленное заживление ран	Очень часто Часто Часто Часто Часто Часто Редко Очень редко Очень редко Очень редко Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Результаты исследований	Гиперурикемия, обусловленная синдромом лизиса опухоли Повышение содержания ЛДГ в крови Повышение содержания С-реактивного белка	Очень редко Неизвестно 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

Передозировка

- Серьезные проявления передозировки включают проявления дозозависимой токсичности, такие как миелосупрессия, уротоксичность, кардиотоксичность (включая сердечную недостаточность), вено-окклюзионная болезнь печени, стоматит;
- Пациенты с передозировкой препарата должны быть тщательно обследованы на развитие токсичности, особенно гематотоксичности;
- Специфический антидот для циклофосфида неизвестен;
- Циклофосфамид и его метаболиты поддаются диализу. В этой связи для лечения суицидальной или случайной передозировки или интоксикации показан быстрый гемодиализ;
- При лечении передозировки прием препарата Эндоксан следует прекратить, необходимо применять соответствующие поддерживающие меры, такие как ультрасовременные методы лечения сопутствующей инфекции, миелосупрессии или других типов токсичности;
- Профилактика цистита месной может быть полезной для предотвращения 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.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

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.

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

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);

Ондансетрон: поступали сообщения о фармакокинетическом взаимодействии между ондансетроном и высокими дозами циклофосфамида, приведшем к снижению AUC циклофосфамида.

Фармакодинамическое действие 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 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;
- Повышенная кардиотоксичность может стать результатом совместного действия циклофосфамида и, например:
 - антрациклинов;
 - цитарабина;
 - пентостатина;
 - лучевой терапии в области сердца;
 - трастузумаба;
- Повышенная легочная токсичность может стать результатом совместного действия циклофосфамида и, например:
 - амиодарона;
 - G-CSF, GM-CSF (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор): в сообщениях говорится о повышенном риске легочной токсичности у пациентов, проходивших цитотоксическую химиотерапию, включающую циклофосфамид и G-CSF или GM-CSF.
- Повышенная нефротоксичность может стать результатом совместного действия циклофосфамида и, например:
 - амфотерицина В;

– индометацина: сообщалось о случаях острой гипергидратация 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.

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 по 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 кишечную абсорбцию дигоксина и таблеток бета-ацетилдигоксина.

- Вакцины

Ослабляет эффективность иммунизации инактивированными вакцинами; при использовании вакцин, содержащих живые вирусы, усиливает репликацию вируса и побочные эффекты вакцинации.

- Производные сульфонилмочевины

При параллельном введении может усиливаться эффект понижения концентрации глюкозы в крови.

- Верапамил

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

Особые указания

Факторы риска для проявлений токсичности циклофосфамида и их отдаленных последствий, описанные здесь и в других разделах, могут являться противопоказаниями, если препарат Эндоксан 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 Эндоксан, 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.

Рекомендации по применению

Циклофосфамид должен назначаться врачом, имеющим опыт назначения противоопухолевых средств. Для каждого пациента решение о дозировании принимается индивидуально.

Выбор режима дозирования осуществляется в соответствии с показаниями и схемой химиотерапии, продолжительностью терапии и/или интервалами в лечении, общим состоянием здоровья пациента и функционированием его отдельных органов, лабораторными показателями (в частности, с уровнем кровяных телец).

При применении в сочетании с другими цитостатиками аналогичной токсичности может потребоваться снижение дозы или увеличение интервалов между применением препарата. Применение гемопоез-стимулирующих агентов (колониестимулирующих факторов и эритропоез-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.

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

Во время терапии препаратом Эндоксан необходимо проводить анализ крови и мочевого осадка.

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.

Миелосупрессия, иммуносупрессия, инфекции

- Лечение препаратом Эндоксан 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 Эндоксан. 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 «Противопоказания»).
- 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 перикардальным 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 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

- 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 циклофосфамида в сочетании с общим облучением тела, бусульфаном или другими препаратами, как оказалось, является основным фактором риска возникновения ВОБП (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). 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 и
 - 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 «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

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

Применение у пациентов с адреналэктомией

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

У пациентов с нарушением функции печени или почек дозу циклофосфида следует уменьшать (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Применение циклофосфида 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.

Примечание:

Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы, дефицитом сахаразы-изомальтазы, непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы не следует принимать препарат Эндоксан.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Учитывая возможность возникновения побочных эффектов при применении препарата Эндоксан, например, головокружения, спутанности сознания, тошноты, рвоты, которые могут приводить к недостаточности кровообращения, врачу следует принять решение о способности пациента управлять транспортными средствами и выполнять другие потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой, 50 мг. По 10 таблеток в блистере, по 5 блистеров в картонной пачке с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 25°C в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек. По рецепту.

Производитель

Производство готовой лекарственной формы, фасовщик, упаковщик

Прасфарма СЛ,

Сант Хоан, 11-15, 08560 Манльеу, Барселона, Испания

Prasfarma SL, c. Sant Joan, 11-15, 08560 Manlleu, Barcelona, Spain

Хаупт Фарма Амарег ГмбХ,

Донаустауфер Штрассе 378 93055 г. Регенсбург, Германия

Haupt Pharma Amareg GmbH, Donaustauer Strasse 378, 93055 Regensburg, Germany

Выпускающий контроль качества

Бакстер Онкология ГмбХ,

Кантштрассе, 2, 33790, Халле/Вестфален, Германия

Baxter Oncology GmbH, Kanstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Germany

Претензии потребителей направлять по адресу

ЗАО Компания «Бакстер»,

125171 г. Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр.1

Тел: +7 (495) 647-68-07;

Факс: +7 (495) 647-68-08

Владельцем товарного знака ENDOXAN, Эндоксан, Вахтер и Бакстер является Бакстер Интернешнл Инк. (Baxter International Inc.).

Специалист отдела регистрации
ЗАО Компания «Бакстер»



М.К. Сюбаева