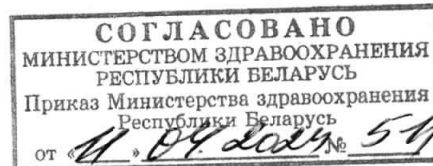


НД РБ
0441Б-2018



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Циклофосфан, 200 мг, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующим веществом препарата Циклофосфан является циклофосфамид. Каждый флакон содержит 200 мг циклофосфамида.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 200 мг.

Белый или почти белый кристаллический порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Циклофосфамид применяется:

- в комбинации с другими противоопухолевыми лекарственными препаратами при химиотерапии следующих опухолей:
 - острый лимфобластный или хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз (ХМЛ);
 - болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, плазмоцитомы;
 - солидные злокачественные опухоли: рак яичника, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легких, нейробластома, саркома Юинга, рабдомиосаркома у детей, остеосаркомы;
- для подготовки перед аллогенной трансплантацией костного мозга при тяжелой апластической анемии (в качестве монотерапии или в комбинации с антитромбоцитарным глобулином), остром миелоидном и остром лимфобластном лейкозе, хроническом миелоидном лейкозе (в сочетании с облучением всего тела или бусульфаном);
- для лечения прогрессирующих аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, псориатическая артропатия, системная красная волчанка, склеродермия, системный васкулит (например, с нефротическим синдромом), некоторые типы гломерулонефрита (например, с нефротическим синдромом), миастения гравис, аутоиммунная гемолитическая анемия, болезнь холодных агглютининов, гранулематоз Вегенера;

Особое указание:

Если во время лечения Циклофосфаном развивается цистит с микро- или макрогематурией, терапию следует прекратить до нормализации состояния.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Применение возможно только под наблюдением квалифицированного врача-онколога или ревматолога, имеющего опыт проведения химиотерапии.

Циклофосфамид следует применять только при наличии возможности для регулярного мониторинга клинических, биохимических и гематологических параметров.

Режим дозирования

Циклофосфан вводится внутривенно.

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

Дозировку следует подбирать индивидуально для каждого пациента. Дозы и продолжительность лечения и/или интервалы лечения зависят от показаний к применению, схемы комбинированной терапии, общего состояния здоровья пациента и функционирования органов, а также от результатов лабораторного анализа (в частности, от контроля содержания клеток крови).

При назначении других цитостатиков аналогичной токсичности может потребоваться снижение дозы или увеличение пауз при лечении препаратом.

Применяя стимуляторы гемопоэза (колониестимулирующие факторы и стимуляторы эритропоэза), можно снизить риск развития миелосупрессивных осложнений и/или облегчить введение назначенных доз.

До начала терапии нужно исключить или устранить непроходимость мочевыводящих путей, инфекции мочевого пузыря и электролитные нарушения.

До, во время и сразу после применения лекарственного препарата следует ввести или принять достаточное количество жидкости для стимуляции диуреза с целью снижения риска развития осложнений со стороны мочевыводящих путей. Таким образом, циклофосфамид следует применять утром (см. раздел 4.4).

Если не назначено иначе, рекомендуются следующие дозировки:

- Для непрерывного лечения взрослых и детей – от 3 до 6 мг/кг массы тела (эквивалентно от 120 до 240 мг/м² площади поверхности тела) ежедневно;
- Для прерывистого лечения взрослых и детей – от 10 до 15 мг/кг массы тела (эквивалентно от 400 до 600 мг/м² площади поверхности тела) с интервалами от 2 до 5 дней;
- Для прерывистого лечения взрослых и детей с высокой дозой – от 20 до 40 мг/кг массы тела (эквивалентно от 800 до 1600 мг/м² площади поверхности тела) или с еще большей дозой (например, при кондиционировании перед пересадкой костного мозга) с интервалами от 21 до 28 дней.

Трансплантация костного мозга

Вводить внутривенно в течение 2-х дней по 60 мг/кг массы тела (при остром миелоидном или остром лимфобластном лейкозе, хроническом миелоидном лейкозе) или 4-х дней по 50 мг/кг массы тела (при тяжелой апластической анемии).

При наличии анемии Фанкони разовую дозу циклофосфамида следует уменьшить с 50 до 35 мг/кг массы тела, вводить внутривенно в течение 4 дней.

Если применяется комбинация бусульфана-циклофосфамид, циклофосфамид следует вводить как минимум через 24 часа после последнего введения бусульфана (см. разделы 4.4 и 4.5).

Специальные рекомендации по дозировке

Коррекция дозы у пациентов с угнетением функции костного мозга

Во время лечения циклофосфамидом следует регулярно контролировать количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. При необходимости рекомендуется корректировать дозу, если миелосупрессия становится очевидной.

Рекомендации по коррекции дозы представлены в таблице ниже. Следует регулярно проводить исследование мочевого осадка на наличие эритроцитов.

Лейкоциты, мкл	Тромбоциты, мкл	Доза
>4 000	>100 000	100% от запланированной дозы
2 500 - 4 000	100 000 - 50 000	50% запланированной дозы

<2 500	<50 000	подбор дозы после нормализации показателей или принятие отдельного решения
--------	---------	--

Применение в комбинации с другими лекарственными препаратами, угнетающими кроветворение, требует коррекции дозы.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Тяжелая печеночная недостаточность может повлиять на активацию циклофосамида, а значит и на эффективность терапии. Это следует учитывать при выборе и коррекции дозы (см. раздел 4.4).

Тяжелая печеночная недостаточность требует снижения дозы. Общей рекомендацией является снижение дозы на 25% при содержании в сыворотке билирубина от 3,1 до 5 мг/100 мл (0,053-0,086 ммоль/л).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью, особенно у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, снижение почечной экскреции может привести к повышению концентраций циклофосамида и его метаболитов в плазме крови, что в свою очередь может привести к повышению токсичности лекарственного препарата. Это следует учитывать при выборе и коррекции дозы у таких пациентов (см. раздел 4.4). Рекомендуются снижение дозы на 50% при скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин.

Циклофосамид можно выводить из организма с помощью диализа, однако могут наблюдаться различия в клиренсе в зависимости от используемой системы. У пациентов, нуждающихся в диализе, следует соблюдать интервал между назначением циклофосамида и диализом (см. раздел 4.4).

Дети и подростки

Дозировка – согласно принятому плану лечения. Рекомендации по подбору дозы и применению препарата у детей и подростков такие же, как и у взрослых пациентов.

Пациенты пожилого возраста

Контроль возникновения нежелательных реакций и коррекцию дозы следует проводить с учетом того, что у пожилых пациентов повышена вероятность снижения печеночной, почечной или сердечной функций, а также имеются сопутствующие заболевания и применяются другие препараты.

Способ применения'

Содержимое флакона с препаратом необходимо восстановить в 10 мл воды для инъекций либо 0,9% раствора натрия хлорида.

Содержимое флакона легко растворяется при встряхивании после добавления растворителя. Если порошок сразу не растворяется, следует энергично встряхивать флакон в течение нескольких минут до полного растворения. Раствор необходимо вводить как можно скорее после его восстановления.

Выбор растворителя для восстановления препарата Циклофосфан зависит от последующего способа введения готового раствора.

Инфузионное введение:

Если раствор предназначен для внутривенного введения в виде инфузии, Циклофосфан восстанавливают добавлением стерильной воды для инъекций или 0,9% стерильного раствора натрия хлорида.

Перед инфузией восстановленный раствор следует дополнительно развести в 5% растворе декстрозы или 0,9% растворе натрия хлорида.

Струйное введение:

Если раствор предназначен для внутривенного струйного введения Циклофосфан восстанавливают добавлением 0,9% стерильного раствора натрия хлорида.

При приготовлении раствора для струйного введения используется только 0,9%

стерильный раствор хлорида натрия!

Восстановленный в воде циклофосфамид является гипотоническим и не должен вводиться болюсно.

Дополнительная информация представлена в разделе 6.6.

Готовый раствор лекарственного препарата предпочтительнее вводить в виде инфузии. Для того, чтобы снизить риск возникновения нежелательных реакций, которые могут быть связаны со скоростью введения (например, отек лица, головная боль, отек слизистых оболочек носа, жжение кожи головы), циклофосфамид следует вводить очень медленно. Продолжительность инфузии (от 30 минут до 2 часов) должна соответствовать объему и виду используемого растворителя.

После восстановления раствор имеет прозрачный бесцветный или светло-желтый цвет. Перед применением необходимо визуально проверить каждый флакон на отсутствие твердых частиц и изменение цвета. Следует использовать только прозрачные растворы.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к циклофосфамиду или любому из его метаболитов;
- тяжелые нарушения функции костного мозга (миелосупрессия, особенно у пациентов, которым ранее назначали цитотоксические препараты и/или радиотерапию);
- воспаление мочевого пузыря (цистит);
- обструкция мочевыводящих путей;
- активные инфекции;
- беременность и кормление грудью (см. раздел 4.6).

До начала применения циклофосфана для подготовки к проведению аллогенной трансплантации костного мозга следует тщательно оценить наличие общих противопоказаний для аллогенной трансплантации костного мозга, таких как возраст старше 50-60 лет, контаминация костного мозга метастазами злокачественных (эпителиальных) опухолей и недостаточная совместимость с донором по системе HLA при хроническом миелоидном лейкозе.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Факторы риска для проявлений токсичности циклофосфамида и их отдаленных последствий, описанные здесь и в других разделах, могут являться противопоказаниями, если только препарат Циклофосфан не применяется для лечения угрожающих жизни состояний. В таких ситуациях необходима индивидуальная оценка риска по сравнению с ожидаемой пользой.

Циклофосфан, как и все цитостатические препараты, следует применять с осторожностью у ослабленных и пожилых пациентов, а также у пациентов, которые ранее получали лучевую терапию. Пациенты с ослабленной иммунной системой, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями печени или почек и ранее существовавшими заболеваниями сердца также нуждаются в тщательном наблюдении. У пациентов с сахарным диабетом в период терапии циклофосфамидом следует также тщательно контролировать метаболизм глюкозы.

Вследствие порфириногенного действия циклофосфамида следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с острой порфирией.

Миелосупрессия, иммуносупрессия, инфекции

Терапия циклофосфамидом может вызвать миелосупрессию и значительное подавление иммунного ответа. Миелосупрессия, вызванная циклофосфамидом, может привести к лейкопении, нейтропении, тромбоцитопении (связанной с повышенным риском кровотечений) и анемии. Тяжелая иммуносупрессия может привести к серьезным инфекциям, иногда со смертельным исходом. Сообщалось также о сепсисе и септическом шоке. Инфекции, о которых сообщалось при применении циклофосфамида, включают в себя пневмонии, а также другие бактериальные,

04 41 Б - 2018

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения

грибковые, вирусные, протозойные и паразитарные инфекции. Могут проявиться скрытые инфекции. Сообщалось о реактивации различных бактериальных, грибковых, вирусных, протозойных и паразитарных инфекций. Инфекции, возникающие во время терапии циклофосфамидом, следует лечить соответствующим образом.

В некоторых случаях при нейтропении может быть назначена противомикробная профилактика (по усмотрению лечащего врача). В случае нейтропенической лихорадки следует назначать антибиотики и/или противогрибковые препараты.

В целом, при повышении дозы циклофосфамида количество клеток периферической крови и тромбоцитов может уменьшаться быстрее, а время, необходимое для восстановления, может увеличиваться.

Надирные значения (максимальное снижение количества) лейкоцитов и тромбоцитов обычно достигаются в течение 1 и 2 недель лечения. Костный мозг восстанавливается относительно быстро, количество клеток периферической крови нормализуется, как правило, через 20 дней.

Следует ожидать выраженной миелосупрессии, особенно у пациентов, которые проходили или проходят химио- и/или радиотерапию.

Во время лечения циклофосфамидом у всех пациентов требуется проводить тщательный гематологический контроль.

Количество лейкоцитов следует определять перед каждым введением, а также регулярно во время лечения (с интервалом 5–7 дней в начале терапии и каждые 2 дня, если количество падает ниже 3000 клеток/мкл (клеток/мм³)). При длительной терапии, как правило, достаточным является мониторинг с интервалом около 14 дней.

Количество тромбоцитов и содержание гемоглобина следует определять перед каждым применением циклофосфана и через соответствующие интервалы после применения.

Токсичность со стороны почек и мочевыводящих путей

Сообщалось о случаях геморрагического цистита, пиелита, уретрита и гематурии при применении циклофосфамида. Возможно развитие изъязвления/некроза, фиброза/контрактуры шейки и вторичного рака мочевого пузыря. Может потребоваться цистэктомия из-за фиброза, кровотечения или вторичных злокачественных новообразований. При возникновении уротоксичности может потребоваться прекращение терапии. Сообщалось о случаях уротоксичности с летальным исходом.

Уротоксичность может возникнуть как при краткосрочном, так и при длительном применении циклофосфамида. Сообщалось о возникновении геморрагического цистита после однократных введений циклофосфамида.

Предшествующая/сопутствующая радиотерапия или терапия бусульфаном могут повысить риск развития геморрагического цистита, вызванного циклофосфамидом. Цистит обычно изначально абактериальный. Затем возможно присоединение вторичной бактериальной инфекции.

Перед началом лечения необходимо исключить или скорректировать возможную непроходимость мочевыводящих путей (см. раздел 4.3). Следует регулярно проводить исследование мочевого осадка на наличие эритроцитов и других признаков уро/нефротоксичности. Адекватная терапия 2-меркаптоэтансульфонатом натрия (уромитексаном) и/или сильная гидратация для стимуляции диуреза могут заметно снизить частоту и тяжесть нежелательных реакций со стороны мочевого пузыря. Важно, чтобы пациенты регулярно опорожняли мочевой пузырь. Обычно гематурия проходит через несколько дней после прекращения терапии циклофосфамидом, однако может продолжаться дольше. Если во время лечения возникает инфекция мочевого пузыря с микро- или макрогематурией, лечение следует прекратить до наступления нормализации состояния.

Циклофосфамид также связан с нефротоксичностью, включая канальцевый некроз.

Сообщалось об ассоциированной с применением циклофосфамида гипонатриемии,

04415-2018

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

связанной с увеличением общего объема воды в организме, острой водной интоксикацией и синдромом, напоминающим СНПВ (синдром неадекватной продукции вазопрессина). Сообщалось о случаях с летальным исходом.

Кардиотоксичность, применение у пациентов с заболеваниями сердца

Во время терапии циклофосфамидом сообщалось о возникновении миокардита и миоперикардита, которые могут сопровождаться перикардialным выпотом и тампонадой сердца и привести к тяжелой застойной сердечной недостаточности, иногда со смертельным исходом. Гистопатологическое исследование в основном продемонстрировало геморрагический миокардит. Гемоперикард возникал вторично по отношению к геморрагическому миокардиту и некрозу миокарда. Сообщалось о возникновении острой кардиотоксичности при применении циклофосфамида в однократной дозе менее 20 мг/кг.

После терапии циклофосфамидом сообщалось о появлении суправентрикулярных аритмий (включая фибрилляцию и трепетание предсердий), а также желудочковых аритмий (включая удлинение интервала QT, связанное с желудочковыми тахикардиями) у пациентов с или без других признаков кардиотоксичности.

Возможно повышение риска кардиотоксичности циклофосфамида, например, при применении высоких доз циклофосфамида, а также у пациентов пожилого возраста и у пациентов с предшествующей радиотерапией в области сердца и/или с предшествующей или сопутствующей терапией другими кардиотоксическими агентами (см. раздел 4.5).

Особую осторожность следует соблюдать пациентам с факторами риска развития кардиотоксичности и заболеваниями сердца в анамнезе.

Легочная токсичность

Сообщалось о развитии пневмонита и фиброза легких во время и после лечения циклофосфамидом. Также сообщалось о веноокклюзионной болезни легких и других формах легочной токсичности. Сообщалось о легочной токсичности, приводящей к дыхательной недостаточности.

Несмотря на низкий риск развития легочной токсичности при применении циклофосфамида, прогноз для пациентов с этим состоянием неблагоприятный.

Позднее начало пневмонита (более 6 месяцев после начала применения циклофосфамида), по-видимому, связано с чрезвычайно высокой смертностью. Развитие пневмонита может произойти даже через несколько лет после лечения циклофосфамидом.

Сообщалось об острой легочной токсичности даже после однократного применения циклофосфамида.

Вторичные злокачественные новообразования

Как и в случае любой цитотоксической терапии, применение циклофосфамида связано с риском развития таких отдаленных осложнений, как образование вторичных опухолей и их предшественников.

Существует повышенный риск рака мочевыводящих путей или миелодиспластических изменений, иногда даже острого лейкоза. К другим злокачественным новообразованиям, связанным с применением циклофосфамида, относятся лимфома, рак щитовидной железы и саркома.

В некоторых случаях развитие вторичных злокачественных новообразований наблюдалось через несколько лет после прекращения терапии циклофосфамидом. Появление злокачественных новообразований также отмечалось после внутриутробной экспозиции.

Риск рака мочевого пузыря можно заметно снизить при профилактике геморрагического цистита.

Веноокклюзионная болезнь печени

Случаи веноокклюзионной болезни печени (ВОБП) отмечались у пациентов,

0441Б-2018

СОГЛАСОВАНО

принимавших циклофосфамид. Установлено, что циторедуктивная терапия при подготовке пациента к трансплантации костного мозга, которая предусматривает применение циклофосфамида в сочетании с облучением всего тела, бусульфаном или другими агентами, является значительным фактором риска развития ВОБП (см. раздел 4.5). После циторедуктивной терапии клинический синдром обычно развивается через 1-2 недели после трансплантации и характеризуется внезапным увеличением веса, болезненной гепатомегалией, асцитом и гипербилирубинемией/желтухой. Однако также сообщалось о случаях постепенного развития ВОБП на фоне длительного применения низких иммуносупрессивных доз циклофосфамида.

В качестве осложнения ВОБП может развиваться гепаторенальный синдром и мультиорганная функциональная недостаточность. Сообщалось о случаях ВОБП с летальным исходом, обусловленных применением циклофосфамида.

К факторам риска, которые подвергают пациента повышенному риску развития ВОБП, связанного с циторедуктивной терапией в высоких дозах, относятся: нарушения функции печени в анамнезе, предшествующая лучевая терапия области живота и тяжелое состояние пациента.

Генотоксичность

Циклофосфамид оказывает генотоксическое и мутагенное действие как на соматические клетки, так и на мужские и женские половые клетки. По этой причине женщинам следует избегать беременности, а мужчинам – зачатия детей во время терапии циклофосфамидом.

После окончания терапии циклофосфамидом мужчинам следует избегать зачатия в течение первых 6 месяцев.

Данные исследований на животных свидетельствуют о том, что действие лекарственного препарата на яйцеклетки во время фолликулярной фазы развития может привести к снижению вероятности имплантации и вынашивания беременности и повышению риска развития врожденных пороков. Это следует учитывать если после прекращения терапии циклофосфамидом планируется искусственное оплодотворение или беременность. Точная продолжительность фолликулогенеза у человека неизвестна, однако может составлять более 12 месяцев.

Сексуально активные женщины и мужчины в течение данных периодов времени должны использовать эффективные средства контрацепции (см. раздел 4.6).

Влияние на фертильность

Циклофосфамид оказывает влияние на оогенез и сперматогенез. Это может привести к бесплодию у представителей обоих полов. Возникновение бесплодия, по-видимому, зависит от дозы циклофосфамида, продолжительности терапии и функции половых желез на момент лечения. Бесплодие, связанное с применением циклофосфамида, может быть необратимым у некоторых пациентов.

Пациенты женского пола.

У значительной части женщин, получающих циклофосфамид, развивается преходящая или постоянная аменорея, связанная со снижением уровня эстрогенов и повышением секреции гонадотропина.

Аменорея может быть постоянной, особенно у пожилых женщин.

Сообщалось также об олигоменорее, связанной с лечением циклофосфамидом.

У девочек, получавших циклофосфамид в препубертатном возрасте, вторичные половые признаки обычно развивались нормально и менструации были регулярными.

У девочек, получавших циклофосфамид в препубертатном возрасте, зачатие происходило позже.

Девочки, у которых после завершения лечения циклофосфамидом сохраняется функция яичников, имеют повышенный риск преждевременной менопаузы (прекращение менструаций в возрасте до 40 лет).

Пациенты мужского пола.

04415-2018



Мужчинам, получающим циклофосфамид, перед началом терапии рекомендуется проконсультироваться по поводу сохранения спермы.

У мужчин в результате лечения циклофосфамидом может развиваться олигоспермия или азооспермия, обычно связанная с повышением уровня гонадотропинов при нормальной секреции тестостерона. Половое влечение и потенция у таких пациентов обычно не нарушаются. У мальчиков, получающих циклофосфамид в препубертатном периоде, вторичные половые признаки могут развиваться нормально, однако может возникнуть олигоспермия или азооспермия. Может возникнуть атрофия яичек различной степени. Циклофосфамид-индуцированная азооспермия у некоторых пациентов имеет обратимый характер, однако восстановление нарушенной функции может произойти через несколько лет после завершения терапии. Мужчины с временно возникшим бесплодием вследствие лечения циклофосфамидом впоследствии восстановили способность к зачатию.

Анафилактические реакции, перекрестная чувствительность с другими алкилирующими агентами

Сообщалось об анафилактических реакциях, в том числе с летальным исходом, при применении циклофосфамида. Сообщалось о возможной перекрестной чувствительности с другими алкилирующими агентами.

Нарушение заживления ран

Циклофосфамид может препятствовать нормальному заживлению ран.

Меры предосторожности

Алопеция

Сообщалось о случаях алопеции, при этом риск ее возникновения может повышаться при увеличении дозы. Алопеция может прогрессировать до облысения. Предполагается, что волосы снова отрастут после завершения терапии или даже в течение периода лечения, однако их текстура или цвет могут измениться.

Тошнота и рвота

Циклофосфамид может вызывать тошноту и рвоту. Следует принять во внимание современные рекомендации по применению противорвотных препаратов для предотвращения и облегчения тошноты и рвоты. Употребление алкоголя может усиливать рвоту и тошноту, вызванные циклофосфамидом.

Стоматит

Циклофосфамид может привести к развитию стоматита (мукозит ротовой полости). Следует принимать во внимание современные рекомендации по профилактике и купированию стоматита.

Паравенозное введение

Цитостатическое действие циклофосфамида наблюдается только после его активации, которая происходит преимущественно в печени. Поэтому риск повреждения тканей в результате случайного паравенозного введения низкий.

В случае случайного паравенозного введения циклофосфамида инфузию следует немедленно прекратить, провести аспирацию экстравазального раствора циклофосфамида через введенную канюлю и принять другие необходимые меры. Область инъекции следует промыть физиологическим раствором и обеспечить покой руки или ноги.

Применение у пациентов после адреналэктомии

Пациентам с недостаточностью коры надпочечников может потребоваться увеличение дозы препаратов заместительной кортикоидной терапии при токсическом стрессе, вызванном применением цитостатиков, в том числе циклофосфамида.

У пациентов с нарушением функции печени или почек дозу циклофосфамида следует уменьшить (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 оборудование для проведения аллогенной трансплантации костного мозга.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При запланированном совместном или последовательном применении других веществ или видов терапии, которые могут повысить вероятность или тяжесть токсического воздействия (вследствие фармакодинамического или фармакокинетического взаимодействия), необходимо тщательно оценить ожидаемую пользу и риск в каждом отдельном случае.

Пациенты, которые проходят такое комбинированное лечение, должны находиться под тщательным контролем на случай возникновения нежелательных реакций, чтобы обеспечить своевременное принятие необходимых мер. Пациенты, принимающие циклофосфамид совместно с лекарственными препаратами, которые снижают его активацию, должны находиться под тщательным контролем на случай возможного уменьшения терапевтической эффективности и необходимости коррекции дозы.

Взаимодействия, отрицательно влияющие на фармакокинетику циклофосфамида и его метаболитов:

Снижение активации циклофосфамида может изменить эффективность терапии. К веществам, которые могут снижать эффективность терапии циклофосфамидом, относятся:

- апрепитант;
- бупропион;
- бусульфан: сообщалось, что помимо снижения активации циклофосфамида, клиренс циклофосфамида снижается, а период полувыведения увеличивается менее чем через 24 часа после приема высокой дозы бусульфана у пациентов, получающих высокие дозы циклофосфамида;
- хлорамфеникол;
- ципрофлоксацин: помимо снижения активации циклофосфамида, применение ципрофлоксацина перед терапией циклофосфамидом (в рамках подготовки к трансплантации костного мозга) приводило к рецидиву основного заболевания;
- флуконазол;
- итраконазол;
- прасутрель;
- сульфаниламиды;
- тиотепа: сообщалось о значительном ингибировании биоактивации циклофосфамида тиотепой во время химиотерапии в высоких дозах, когда тиотепа вводилась за 1 час до применения циклофосфамида.

В сочетании со следующими препаратами может повыситься концентрация цитотоксических метаболитов циклофосфамида, что приводит к увеличению частоты и тяжести нежелательных реакций:

- аллопуринол;
- хлоралгидрат;
- циметидин;
- дисульфирам;
- глицеральдегид;
- индукторы печеночных и внепеченочных микросомальных ферментов человека (например, ферменты цитохрома P450), могут повышать концентрацию цитотоксических метаболитов;
- возможность индукции печеночных и внепеченочных микросомальных ферментов необходимо учитывать в случаях, когда ранее назначались или одновременно

- назначаются препараты, способные вызывать повышение активности таких ферментов, как рифампицин, фенobarбитал, карбамазепин, фенитоин, зверобой и кортикостероиды;
- ингибиторы протеазы: при одновременном применении ингибиторов протеазы может возникнуть повышение концентрации цитотоксических метаболитов. Было показано, что в сочетании с использованием схем на основе ингибиторов протеазы у пациентов, применяющих циклофосфамид, доксорубицин и этопозид, наблюдалась более высокая частота инфекций и нейтропении, чем при схемах на основе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

Ондансетрон

Сообщалось о фармакокинетическом взаимодействии ондансетрона и высоких доз циклофосфамида, что приводило к снижению AUC циклофосфамида.

Фармакодинамические взаимодействия и взаимодействия неизвестного механизма, влияющие на применение циклофосфамида:

Совместное или, последовательное применение циклофосфамида и других лекарственных препаратов со сходным токсическим действием может привести к комбинированному (усиленному) токсическому действию.

Повышенная гематотоксичность и/или иммуносупрессия могут возникнуть при применении циклофосфамида в сочетании с такими препаратами как:

- ингибиторы АПФ: могут вызывать лейкопению;
- натализумаб;
- паклитаксел: сообщалось о повышении гематотоксичности при применении циклофосфамида после инфузии паклитаксела;
- тиазидные диуретики;
- зидовудин.

Повышенная кардиотоксичность может возникнуть при применении циклофосфамида в сочетании с такими препаратами как:

- антрациклины;
- цитарабин;
- пентостатин;
- радиотерапия в области сердца;
- трастузумаб.

Повышенная легочная токсичность может возникнуть при применении циклофосфамида в сочетании с такими препаратами как:

- амиодарон;
- гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ): сообщалось о повышении риска развития легочной токсичности у пациентов при проведении химиотерапии циклофосфамидом совместно с Г-КСФ или ГМ-КСФ.

Повышенная нефротоксичность может возникнуть при применении циклофосфамида в сочетании с такими препаратами как:

- амфотерицин В;
- индометацин: отмечалась острая водная интоксикация при комбинированном применении.

Увеличение других видов токсичности:

- азатиоприн: повышенный риск гепатотоксичности (некроза печени);
- бусульфан: сообщалось о повышении частоты веноокклюзионных заболеваний

печени и мукозита; 04 41 Б - 2018

- ингибиторы протеазы: увеличение частоты возникновения мукозита;
- аллопуринол и гидрохлортиазид: усиление миелосупрессивного действия.

Прочие виды взаимодействия:

Алкоголь

Снижение противоопухолевой активности наблюдалось у животных с опухолями при потреблении этанола (алкоголя) и одновременном введении циклофосфамида в малых дозах.

У некоторых пациентов употребление алкоголя может усилить тошноту и рвоту, связанные с применением циклофосфамида.

Этанерцепт

У пациентов с гранулематозом Вегенера добавление этанерцепта к стандартной терапии, включающей циклофосфамид, сопровождалось высокой частотой развития некожных солидных злокачественных новообразований.

Метронидазол

Сообщалось об острой энцефалопатии у пациента, принимавшего циклофосфамид и метронидазол. Причинно-следственная связь неизвестна.

В исследовании на животных применение комбинации циклофосфамида с метронидазолом сопровождалось повышением токсичности циклофосфамида.

Тамоксифен

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

Взаимодействия, влияющие на фармакокинетику и/или действие других препаратов:

Бупропион

Метаболизм циклофосфамида с участием CYP2B6 может ингибировать метаболизм бупропиона. Активация бупропиона может быть снижена, что приведет к снижению эффективности.

Кумарины

Сообщалось как об усилении (повышении риска кровотечений), так и об ослаблении (снижение разжижения крови) эффекта варфарина у пациентов при применении варфарина с циклофосфамидом.

Циклоспорин

Снижение сывороточных концентраций циклоспорина отмечалось у пациентов, применявших комбинацию циклофосфамида с циклоспорином, по сравнению с пациентами, применявшими только циклоспорин. Такое взаимодействие может привести к повышению риска развития реакции «трансплантат против хозяина».

Деполаризующие миорелаксанты

Терапия циклофосфамидом приводит к выраженному и устойчивому ингибированию активности холинэстеразы. Это может привести к длительной нервно-мышечной блокаде сукцинилхолином. При одновременном применении циклофосфамида с деполаризующими миорелаксантами (например, сукцинилхолина) может возникнуть длительное апноэ. Если пациенту проводилось лечение циклофосфамидом в течение 10 дней перед общей анестезией, следует сообщить об этом анестезиологу.

Дигоксин, β-ацетилдигоксин

Сообщалось о нарушении всасывания дигоксина и таблеток β-ацетилдигоксина в

кишечнике при сопутствующей химиотерапии, что приводит к снижению терапевтического эффекта дигоксина и β -ацетилдигоксина.

Вакцины

Вследствие иммуносупрессивного действия циклофосфида следует ожидать снижения ответа на вакцинацию. При применении живых вакцин существует риск заражения от вакцины.

Сульфонилмочевина

При одновременном приеме циклофосфида и препаратов сульфонилмочевины может усиливаться эффект снижения уровня сахара в крови.

Верапамил

Сообщалось о нарушении кишечного всасывания при пероральном приеме верапамила, что может привести к снижению терапевтического эффекта верапамила.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Циклофосфид может оказывать генотоксическое действие и его применение беременными женщинами может оказать негативное воздействие на плод. Поэтому циклофосфид не следует применять во время беременности.

При наличии жизненно важных показаний к лечению пациентки в I триместре беременности требуется медицинская консультация по поводу потенциальной опасности для плода и прерывания беременности.

После I триместра беременности, если терапия не может быть отложена, химиотерапия может быть начата только после информирования пациентки о низком, но возможном риске пороков развития у плода.

Женщинам не следует предпринимать попыток зачать ребенка во время терапии циклофосфидом и после ее окончания в течение 6 месяцев. Если беременность наступает во время лечения, необходимо генетическое консультирование.

Кормление грудью

Циклофосфид проникает в грудное молоко. На время лечения циклофосфидом следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Половозрелые пациенты должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии циклофосфидом и как минимум в течение 6 месяцев после ее завершения.

Информацию о генотоксическом действии и влиянии на фертильность см. в разделе 4.4.

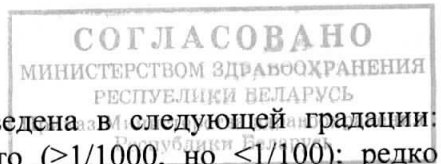
4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Пациенты, принимающие циклофосфид, могут испытывать нежелательные реакции (включая тошноту, рвоту, нарушение кровообращения), которые могут повлиять на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. Решение о возможности управлять автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами следует принимать индивидуально.

4.8 Нежелательные реакции

Ниже приведены нежелательные реакции, которые были отмечены в ходе постмаркетингового опыта применения циклофосфида. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с системно-органной классификацией MedDRA и частотой встречаемости.

04 41 Б-2018



Частота возникновения нежелательных реакций приведена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (согласно имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

Инфекции и инвазии:

часто – инфекция¹;
нечасто – пневмония², сепсис¹;
очень редко – септический шок.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):

редко – вторичные опухоли⁴: острый лейкоз, миелодиспластический синдром, рак мочевого пузыря, рак мочеоточника;
очень редко – синдром лизиса опухоли;
неизвестно – лимфомы, прогрессирование основных злокачественных новообразований, саркомы, карцинома почек, рак почечной лоханки, рак щитовидной железы, канцерогенное действие на плод.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень часто – миелосупрессия: лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, агранулоцитоз, анемия, панцитопения, снижение уровня гемоглобина;
часто – фебрильная нейтропения, нейтропеническая лихорадка;
очень редко – ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свёртывание), гемолитико-уремический синдром;
неизвестно – гранулоцитопения, лимфопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

очень часто – иммуносупрессия;
нечасто – реакции гиперчувствительности;
очень редко – анафилактический шок, анафилактические/анафилактоидные реакции².

Эндокринные нарушения:

очень редко – СНС АДГ (синдром неадекватной секреции антидиуритического гормона);
неизвестно – водная интоксикация.

Нарушения метаболизма и питания:

часто – анорексия;
редко – обезвоживание;
очень редко – гипонатриемия, задержка жидкости;
неизвестно – изменение (увеличение или снижение) уровня глюкозы в крови.

Психические нарушения:

очень редко – спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы:

нечасто – периферическая нейропатия, полинейропатия, невралгия;
редко – головокружение;
очень редко – судороги, энцефалопатия, парестезия, изменение вкусовой чувствительности;
неизвестно – нейротоксичность: дисгевзия, гипогевзия; печеночная энцефалопатия: синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии, миелопатия, дизестезия, гипестезия, тремор, паросмия.

Нарушения со стороны органа зрения:

редко – нечеткость зрения;
очень редко – нарушение зрения, конъюнктивит, отек глаз;
неизвестно – повышенное слезотечение.

НД РБ

04 41 Б - 2018

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

нечасто – глухота;
неизвестно – шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – кардиомиопатия, миокардит, сердечная недостаточность (в отдельных случаях со смертельным исходом), тахикардия;
редко – аритмии: желудочковая аритмия (включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков), наджелудочковая аритмия;
очень редко – фибрилляция предсердий, остановка сердца, инфаркт миокарда, перикардит;
неизвестно – кардиогенный шок, перикардиальный выпот/тампонада сердца, кровоизлияние в миокард, левожелудочковая недостаточность, брадикардия, сердечная аритмия, удлинение интервала QT на ЭКГ, уменьшение сердечного выброса.

Нарушения со стороны сосудов:

нечасто – ощущение жара, снижение артериального давления;
очень редко – тромбоз эмболии, гипертония, гипотония;
неизвестно – легочная эмболия, венозный тромбоз, васкулит, периферическая ишемия.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

редко – пневмонит⁴;
неизвестно – острый респираторный синдром, хронический интерстициальный фиброз легких, отек легких, легочная гипертензия, бронхоспазм, одышка, гипоксия, кашель, неопределенная легочная дисфункция, отек слизистой оболочки носа, дискомфорт в носовой полости, боль в ротоглотке, ринорея, чихание, веноокклюзионная болезнь легких, облитерирующий бронхиолит, внебольничная пневмония, аллергический альвеолит, плевральный выпот.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – стоматит, диарея, рвота, запор, тошнота;
очень редко – геморрагический энтероколит, острый панкреатит, асцит, изъязвление слизистой оболочки, желудочно-кишечные кровотечения;
неизвестно – боль в животе, воспаление околоушной железы, колит, энтерит, аппендицит.

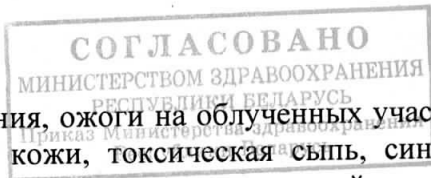
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто – нарушение функции печени;
редко – веноокклюзионная болезнь печени⁴, повышение уровня билирубина в крови, повышение уровня печеночных ферментов (АсАт, АлАт, ГГТ, щелочная фосфатаза);
очень редко – активизация вирусного гепатита, гепатомегалия, желтуха;
неизвестно – гепатиты: холестатический гепатит, цитолитический гепатит; холестаз, печеночная энцефалопатия, гепатотоксичность с печеночной недостаточностью.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

очень часто – алопеция;
редко – сыпь, дерматит, изменение цвета кожи ладоней, ступней и ногтей;
очень редко – синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема;

04 41 Б-2018



неизвестно – повреждения кожи в области облучения, ожоги на облученных участках, зуд (включая воспалительный зуд), покраснение кожи, токсическая сыпь, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, крапивница, образование волдырей, эритема, отек лица, гипергидроз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

неизвестно – рабдомиолиз, склеродермия, спазм мышц, миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

очень часто – цистит, микрогематурия;

часто – геморрагический цистит (в единичных случаях 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 в крови, канальцевый некроз;

неизвестно – заболевание почечных канальцев, токсическая нефропатия, геморрагический уретрит, язвенный цистит, контрактура мочевого пузыря, нефрогенный несахарный диабет, атипичные клетки эпителия мочевого пузыря, увеличение мочевины в крови.

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния:

неизвестно – преждевременные роды.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

часто – нарушение сперматогенеза;

нечасто – нарушение овуляции;

редко – аменорея⁵, азооспермия⁵, олигоспермия⁵;

неизвестно – бесплодие, нарушение функции яичников, олигоменорея, атрофия яичек, снижение уровня эстрогена в крови, повышение уровня гонадотропина в крови.

Врожденные, семейные и генетические нарушения:

неизвестно – внутриутробная гибель плода, врожденные пороки развития, задержка развития плода, фетальная токсичность (включая миелосупрессию/гастроэнтерит).

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто – лихорадка;

часто – озноб, астения, усталость, недомогание, воспаление слизистой оболочки;

редко – боль в груди;

очень редко – головная боль, боли, полиорганная недостаточность, флебит;

неизвестно – реакции в месте введения (тромбоз, некроз, воспаление, боль, отек, покраснение), отек, гриппоподобное заболевание, общая физическая лабильность, замедленное заживление ран.

Лабораторные и инструментальные данные:

очень редко – гиперурикемия, вторичная по отношению к синдрому лизиса опухоли;

неизвестно – повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови, повышение уровня С-реактивного белка.

¹ в том числе другие бактериальные, грибковые, вирусные, протозойные и паразитарные инфекции; реактивация латентных инфекций, включая вирусные гепатиты, туберкулез, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, вызываемую вирусом полиомы (в том числе летальные исходы), пневмонию, вызываемую *Pneumocystis jirovecii*, опоясывающий герпес, стронгилоидоз, сепсис и септический шок (включая летальные исходы)

² включая летальные исходы

³ включая острый миелоидный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз

⁴ при терапии высокими дозами: очень часто

⁵ постоянная

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государства.

Республика Беларусь

Адрес: 220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: <https://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Серьезные последствия передозировки включают в себя дозозависимые нежелательные реакции, такие как миелосупрессия, уротоксичность, кардиотоксичность (включая сердечную недостаточность), веноокклюзионная болезнь печени и стоматит (см. раздел 4.4).

Пациенты с передозировкой должны находиться под тщательным наблюдением с целью предотвращения развития нежелательных реакций, особенно гематотоксичности.

Специфический антидот при передозировке циклофосфида неизвестен.

Циклофосфамид и его метаболиты выводятся из организма с помощью диализа. Поэтому быстрый гемодиализ показан при лечении передозировки или интоксикации суицидального или случайного характера.

В случае передозировки применение циклофосфида следует прекратить и проводить поддерживающую терапию, включая соответствующее лечение любых сопутствующих инфекций, миелосупрессии или других нежелательных реакций.

С целью предотвращения уротоксических реакций необходимо принять меры по профилактике цистита с помощью 2-меркаптоэтансульфоната натрия (уромитексана).

Предупреждение:

В случае непреднамеренного паравенозного введения правильно разведенного раствора циклофосфида риск цитотоксического повреждения тканей обычно отсутствует, так как его цитотоксическая активность преимущественно развивается только после биоактивации, которая преимущественно происходит в печени.

В случае возникновения экстравазации инфузию следует немедленно прекратить, экстравазацию следует аспирировать с установленной иглой, промыть физиологическим раствором и обездвижить конечность.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Алкилирующие средства. Аналоги азотистого иприта.

Код АТС: L01AA01.

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 с образованием 4-гидроксициклофосфамида, который находится в равновесии со своим таутомером альдофосфамидом. Эти таутомеры подвергаются частично спонтанному и частично ферментативному преобразованию в неактивные и активные метаболиты (в частности, фосфорамид иприта и акролеин).

Цитотоксическое действие циклофосфамида обусловлено взаимодействием его алкилирующих метаболитов с ДНК. Алкилирование приводит к разрыву цепей и образованию перекрестных связей между цепями ДНК, а также между белками и цепями ДНК («сшивки»). В результате происходит замедление продвижения клеток в фазу G2 клеточного цикла. Цитотоксический эффект не является специфичным в отношении конкретной фазы клеточного цикла, он действует на всем его протяжении. Акролеин не обладает противоопухолевой активностью, однако является причиной нежелательных реакций в отношении мочевыводящих путей. Также существует предположение об иммуносупрессивном действии циклофосфамида.

Нельзя исключить перекрестной резистентности, особенно со структурно родственными противоопухолевыми лекарственными препаратами, например ифосфамидом, а также другими алкилирующими агентами.

5.2 Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

Циклофосфамид практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. У человека после однократного внутривенного введения радиоактивно меченного циклофосфамида концентрация вещества и его метаболитов в плазме существенно снижается в течение 24 часов, хотя определяемые концентрации в плазме могут присутствовать до 72 часов.

Биотрансформация

Циклофосфамид неактивен в условиях *in vitro*. Биотрансформация происходит только в организме.

У пациентов с нарушением функции печени наблюдается задержка биотрансформации циклофосфамида. В случае патологического снижения активности холинэстеразы отмечается увеличение периода полувыведения из сыворотки крови.

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

Взаимосвязь фармакокинетики/фармакодинамики

После внутривенного введения высоких доз циклофосфамида перед аллогенной

трансплантацией костного мозга концентрация нативного циклофосфамида в плазме крови характеризуется линейной кинетикой первого порядка. Внутриндивидуальное распределение дозы, вызванное фактором крови VIII, не изменяет фармакокинетические параметры нативного циклофосфамида. Менее 15% введенной дозы выводится в неизмененном виде 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.

5.3 Данные доклинической безопасности

Острая токсичность

У циклофосфамида относительно низкая острая токсичность. Это было продемонстрировано в исследованиях на мышах, морских свинках, кроликах и собаках. При однократном внутривенном введении LD₅₀ составила примерно 160 мг/кг у крыс, 400 мг/кг у мышей и морских свинок, 130 мг/кг у кроликов и 40 мг/кг у собак.

Хроническая токсичность

Постоянное введение токсических доз приводило к повреждениям печени, таким как жировая дистрофия печени с последующим некрозом. На слизистой оболочке кишечника повреждений не наблюдалось. Пороговая концентрация гепатотоксических эффектов составляла 100 мг/кг у кролика и 10 мг/кг у собаки.

Мутагенность и канцерогенность

Мутагенные эффекты циклофосфамида были продемонстрированы в многочисленных исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Также у людей наблюдались хромосомные aberrации, вызванные применением циклофосфамида. Половозрелые пациенты должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии циклофосфамидом и как минимум в течение 6 месяцев после ее завершения (см. раздел 4.4).

Канцерогенные эффекты циклофосфамида были описаны в исследованиях на животных (крысах и мышах). На основании эпидемиологических исследований предполагается, что лечение циклофосфамидом может вызывать у человека вторичные опухоли.

Тератогенность

Тератогенные эффекты циклофосфамида были продемонстрированы у различных животных (у мышей, крыс, кроликов, макак-резусов и собак). Циклофосфамид может вызывать скелетные, тканевые и другие пороки развития.

Сообщалось о возникновении врожденных пороков развития у детей, матери которых принимали циклофосфамид в течение I триместра беременности. Исследований возможных долгосрочных последствий у детей, подвергшихся воздействию во втором или третьем триместре беременности, не проводилось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2 Несовместимость

Стабильность циклофосфамида может быть ограничена в растворах, содержащих бензиловый спирт.

6.3 Срок годности

3 года.

Условия хранения восстановленного раствора

Восстановленный раствор сохраняет химическую и физическую стабильность в течение 24 часов при температуре 2-8°C.

С микробиологической точки зрения препарат должен быть использован сразу после восстановления, за исключением случаев, когда приготовление раствора препарата осуществлялось в контролируемых и валидированных асептических условиях. Если раствор не использован сразу после приготовления, условия и длительность его хранения являются ответственностью пользователя и не должны превышать 24 часов при температуре 2-8°C.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

В процессе транспортировки или хранения препарата Циклофосфан в виде сухого вещества колебания температуры могут привести к расплавлению циклофосфамида. Флаконы, содержащие расплавленный циклофосфамид, можно легко визуально отличить от неповрежденных: расплавленный циклофосфамид представляет собой прозрачную или желтоватого цвета вязкую жидкость (которая обычно проявляется в связанной фазе или в виде капелек на стенках флаконов). Использовать флаконы с расплавленным содержимым запрещено!

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 200 мг в стеклянные флаконы, укупоренные пробками резиновыми и обкатанные колпачками. На флаконы наклеивают этикетку самоклеящуюся.

Каждый флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Упаковка для стационаров: 40 флаконов с листком-вкладышем в групповые коробки.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Циклофосфамид является неактивным пролекарством, которое активируется в печени.

Несмотря на это, при использовании циклофосфамида (приготовление раствора, введение, утилизация неиспользованных остатков) должны соблюдаться общие правила обращения с цитостатиками. Приготовление раствора по возможности следует выполнять в специальном помещении с ламинарным воздушным потоком. При работе с лекарственным препаратом персонал должен носить защитную маску и защитные перчатки. Необходимо соблюдать меры предосторожности, чтобы избежать попадания препарата на кожу или слизистые оболочки; в противном случае пораженный участок следует тщательно промыть мылом и водой. При случайном попадании циклофосфамида в глаза следует незамедлительно тщательно промыть их водой. При случайном пролитии место загрязнения следует тщательно промыть водой. Беременные или кормящие грудью женщины не должны контактировать с данным лекарственным препаратом.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными требованиями к утилизации цитотоксических отходов.

6.7 Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РУП «Белмедпрепараты»,
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30,
тел./факс: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

НД РБ

04 41 Б - 2018



Претензии потребителей направлять по адресу держателя регистрационного удостоверения.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 24 ноября 1998 г.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

10/2023.

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте www.rceth.by.