

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
фармация комитеті Төрағасының
2017 жылғы “14” желтоқсан
№ N012371 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Циклофосфамид-Келун-Казфарм

Саудалық атауы

Циклофосфамид-Келун-Казфарм

Халықаралық патенттелмеген атауы

Циклофосфамид

Дәрілік түрі

Вена ішіне енгізу үшін ерітінді дайындауға арналған лиофилизат 200 мг.

Құрамы

Бір құтының ішінде

белсенді зат – 200 мг циклофосфамид

қосымша зат: маннитол (маннит)

Сипаттамасы

Ақ немесе сұрғылт-сарғыш реңді ақ масса

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы препараттар. Алкилдеуші препараттар. Азотты иприт туындылары. Циклофосфамид.

АТХ коды L01AA01

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Циклофосфамид негізінен бауырда, микросомалық оксидаза жүйесінің әсерінен, алкилдейтін метаболиттерін (4-ОН циклофосфамид пен алкофосфамид) түзе отырып метаболизденеді, бір бөлігі ары қарай белсенді емес метаболиттеріне дейін өзгеріске ұшырайды, бір бөлігі жасушаларға тасымалданады, ол жерде фосфатазалардың әсерінен цитоуытты әсерге ие метаболиттерге айналады. Метаболиттерінің концентрациясы плазмадағы ең жоғарғысына вена ішіне енгізгеннен кейін

2-3 сағаттан соң жетеді. Өзгермеген препараттың қан плазмасы ақуыздарымен байланысуы елеусіз (12-14%), бірақ кейбір метаболиттері 60%-дан астамға байланысады. Гематоэнцефалдық бөгет арқылы шектеулі дәрежеде өтеді.

Циклофосфамид организмнен бүйрек арқылы, негізінен метаболиттері түрінде шығарылады, алайда, енгізілген дозасының 5-тен 25%-ға дейінгісі несеппен өзгеріссіз күйде, сондай-ақ, өтпен бөлініп шығады.

Жартылай шығарылу кезеңі ересектер үшін 7 сағатты және балалар үшін 4 сағатты құрайды.

Фармакодинамикасы

Оксазафосфориндер класына жататын антибластомалық дәрі, химиялық құрамы бойынша азотисты ипритке жатады, сонымен қатар, иммунодепрессивтік әсер береді. Фосфатазалардың әсерінен тікелей ісік жасушаларында белсенді компонентін түзе отырып ыдырайтын белсенді емес тасымалданатын түрі болып табылады, ақуыз молекулаларының нуклеофилдік орталықтарына "шабуылдайды", ДНҚ және РНҚ жіпшелері арасында көлденеңінен бірігулерінің түзілуін қоса, ДНҚ мен РНҚ синтезін бұзады, сондай-ақ, ақуыз синтезін тежей отырып, митотикалық бөліндіні бөгейді.

Қолданылуы

Циклофосфамид-Келун-Казфарм препараты обырдың келесі типтерін химиотерапиялық емдеуде басқа да антибластомалық заттармен үйлестіріп қолдануға арналған химиотерапиялық зат болып табылады:

- жедел лимфобласттық лейкемия кезінде ремиссиялық және консолидациялық емді индукциялау үшін
- созылмалы лимфоциттік лейкозда (СЛЛ) стандартты ем тиімсіз (хлорамбуцил/преднизон) болғаннан кейін
- Ходжкиндік емес лимфомада (сондай-ақ, аурудың гистологиялық типі мен дәрежесіне байланысты монотерапия ретінде)
- лимфосаркомада ремиссиясын индукциялау үшін
- плазмцитомада ремиссиясын индукциялау үшін (сонымен қатар, преднизонмен бірге)
- сүт безі обырының ісік резекциясынан немесе мастэктомиядан кейінгі қосымша емінде; сүт безінің үдемелі обырын паллиативтік емдеу үшін
- аналық бездердің үдемелі обырында
- өкпенің ұсақжасушалы обырында
- Юинг саркомасында
- нейробластомада
- балалардағы рабдомиосаркомада
- остеогендік саркомада

Сүйек кемігінің аллогендік трансплантациясына дейін физикалық жай-күйді қалыпқа түсіру үшін:

- ауыр гипопластикалық анемияда монотерапия ретінде немесе антиагреганттық глобулинмен бірге
- жедел миелоидтық және жедел лимфобласттық лейкемияда жалпы сәулелендірумен немесе бусульфанмен бірге
- созылмалы миелоидтық лейкемияда жалпы сәулелендірумен немесе бусульфанмен бірге

Сүйек кемігінің аллогендік трансплантациясына дейін физикалық жай-күйді қалыпқа түсіруге қатысты ескертпелер:

Сүйек кемігін трансплантациялау үшін, және сәйкесінше, Циклофосфамидті қолданып бастапқы ем жүргізу үшін көрсетілімдер факторлардың кешенді констелляциясына тәуелді және жекелей анықталуы тиіс. Жеткілікті факторларға аурудың дәрежесі, болжамы (қауіптілік тобы), бастапқы аурудың сипаты мен алдыңғы емдеудің сәттілігі, пациенттердің жас шамасы және жалпы жағдайы, сондай-ақ, қолайлы сүйек кемігі донорының болуы кіреді.

Циклофосфамид иммуносупрессивтік дәрі ретінде келесі жағдайларда қолданылады:

- қызылжегілік нефриттің ауыр, үдемелі түрлері және Вегенер синдромы сияқты, қауіпті үдеумен жүретін «аутоиммундық ауруларда». Қызылжегілік нефрит пен Вегенер синдромын Циклофосфамидтің көмегімен емдеуді тек, ондай ауруларды Циклофосфамидпен емдеуде арнайы тәжірибесі бар дәрігерлер ғана жүргізуі тиіс
- трансплантаттың қабылданбай ажырауы реакциясын бәсеңдету үшін.

Қолдану тәсілі және дозалары

Циклофосфамид болюстік инъекция немесе қысқа инфузия ретінде вена ішіне қолданылады. Вена ішіне қолдануды инфузия ретінде жүргізген дұрыс. Препаратты таңертеңгілік енгізу керек.

Жекелей дозалануы қажет.

Дозасы мен емдеу ұзақтығы, сондай-ақ, емдеу аралықтары сәйкесінше емдік көрсетілімге және біріктіріп емдеу режиміне негізделеді, пациенттің жалпы денсаулық жағдайы мен ағзаларының функцияларына, сондай-ақ, зертханалық көрсеткіштеріне (атап айтқанда, қан жасушаларының мөлшеріне) тәуелді.

Циклофосфамид көптеген химиотерапиялық емдеу кестелерінің құрамына кіреді, соған байланысты, әр нақты жағдайда нақты енгізу жолын, режимі мен дозаларын таңдауда арнайы әдебиеттердегі мәліметтерді басшылыққа алу керек.

Балалар мен ересектер үшін дозалауға қатысты келесі ұсынымдар

қолданылады:

Жедел лимфобласттық лейкемия (ЖЛЛ) кезінде ремиссиялық және консолидациялық емді индукциялау үшін:

Циклофосфамид балалар мен ересектерде түрлі полихимиотерапия кешендерін ескере отырып, қауіптілік топтарына байланысты қолданылады. Ересектерде ремиссиялық және консолидациялық емді индукциялауға арналған әдеттегі дозасы – дене беткейінің ауданына (ДБА) вена ішіне (в/і) 650 мг/м^2 Циклофосфамид, мысалы цитарабинмен және меркаптопуринмен бірге (ересектердегі ЖЛЛ емдеу жөніндегі немістердің кешенді зерттеу хаттамасы 1978-1983 жж.).

Созылмалы лимфоциттік лейкозда:

6-шы күні ДБА 600 мг/м^2 Циклофосфамид в/і винкристинмен және преднизонмен бірге немесе

1-5-ші күндері ДБА 400 мг/м^2 Циклофосфамид в/і винкристинмен және преднизонмен бірег. Әр 3 апта сайын қайталау керек.

Лимфосаркомада:

1-ші және 8-ші күндері ДБА 650 мг/м^2 Циклофосфамид в/і винкристинмен, прокарбазинмен және преднизонмен бірге («СОРР хаттама»).

Ходжкиндік емес лимфомада:

Циклофосфамидті ходжкиндік емес лимфомада (ХЕЛ) аурудың гистологиялық типі мен дәрежесіне байланысты монотерапия ретінде немесе басқа да антибластомалық дәрілік препараттармен үйлестіріп қолдануға болады. Келесі жағдай қатерлі ісіктерінің даму дәрежелері төмен және аралық/жоғары ХЕЛ үшін стандартты емдеу жолдары болып табылады:

Қатерлі ісігінің даму дәрежесі төмен ХЕЛ: 1-ші күні ДБА $600\text{-}900 \text{ мг/м}^2$ Циклофосфамид в/і монотерапия ретінде немесе кортикостероидтармен бірге; әр 3-4 апта сайын қайталау керек.

Қатерлі ісігінің даму дәрежесі аралық немесе жоғары ХЕЛ: 1-ші күні ДБА 750 мг/м^2 Циклофосфамид в/і доксорубицинмен, винкристинмен және преднизонмен бірге («СНОР хаттама»); әр 3-4 апта сайын қайталау керек.

Плазмацитоманда:

1-ші күні ДБА 1000 мг/м^2 Циклофосфамид в/і преднизонмен бірге; әр 3 апта сайын қайталау керек.

«VBMCP хаттама» деп аталатын хаттама, төменде көрсетілгендей, плазмоцитоманы емдеудегі тиімділігі расталған полихимиотерапияның мысалын көрсетеді:

1-ші күні ДБА 400 мг/м^2 Циклофосфамид в/і мелфаланмен, кармустинмен, винкристинмен және преднизонмен бірге; әр 5 апта сайын қайталау керек.

Сүт безінің обырында:

Циклофосфамид сүт безі обырының қосымша және паллиативтік емінде басқа да антибластомалық дәрілермен бірге қолданылады. Келесі жағдай тиімділігі расталған емдеу хаттамаларының мысалы болып табылады:

«СМГ хаттама»: 1-ші және 8-ші күндері ДБА 600 мг/м^2 Циклофосфамид в/і метотрексатпен және 5-фторурацилмен бірге; әр 3-4 апта сайын қайталау

керек.

«CAF хаттама»: 1-ші күні ДБА 500 мг/м² Циклофосфамид в/і доксорубицинмен және 5-фторурацилмен бірге; әр 3-4 апта сайын қайталау керек.

Аналық бездердің үдемелі обырында:

1-ші күні ДБА 750 мг/м² Циклофосфамид в/і цисплатинмен бірге; әр 3 апта сайын қайталау керек.

1-ші күні ДБА 500-600 мг/м² Циклофосфамид в/і карбоплатинмен бірге; әр 4 апта сайын қайталау керек.

Өкпенің ұсақжасушалы обыры:

Циклофосфамид басқа да антибластомалық препараттармен бірге қолданылады. «CAV хаттама» деп аталатын емдеу хаттамасы, төменде көрсетілгендей, тиімді полихимиотерапияның мысалы болып табылады:

1-ші күні ДБА 1000 мг/м² Циклофосфамид в/і доксорубицинмен және винкристинмен бірге; әр 3 апта сайын қайталау керек.

Юинг саркомасы

Топаралық зерттеудің «VACA хаттамасы», төменде көрсетіліп отырғандай, Юинг саркомасын емдеу үшін тиімділігі расталған полихимиотерапияның мысалы болып табылады:

ДБА 500 мг/м² Циклофосфамид в/і аптасына бір рет винкристинмен доксорубицинмен және актиномицин D бірге.

Остеогендік саркомада:

Циклофосфамид кешенді полихимиотерапияны ескере отырып, неоадьюванттық (операцияға дейінгі) және қосымша (операциядан кейінгі) ем үшін қолданылады. Остеогендік саркоманың Көпинституционалдық зерттеуінің (ОСКИЗ) келесі хаттамасы қосымша емнің мысалы болып табылады: емдеудің 2, 13, 26, 39 және 42 апталарының 2-ші күні ДБА күнделікті 600 мг/м² Циклофосфамид в/і блеомицинмен, актиномицин D, доксорубицинмен, цисплатинмен және метотрексатпен бірге.

Нейробластомада:

Аурудың дәрежесі мен пациенттің жас шамасына байланысты, Циклофосфамид түрлі химиотерапиялық хаттамаларда қолданылады. «OPES хаттама», төменде көрсетіліп отырғандай, үдемелі нейробластоманы біріктіріп емдеудің мысалы болып табылады:

1-ші күні ДБА 600 мг/м² Циклофосфамид в/і винкристинмен, цисплатинмен және тенипозидпен бірге; әр 3 апта сайын қайталау керек.

Балалардағы рабдомиосаркомада:

Циклофосфамид аурудың дәрежесіне және гистологиялық типіне байланысты түрлі кешенді полихимиотерапиялық хаттамаларда қолданылады. III дәрежесіндегі (операциядан кейінгі макроскопиялық резидуальді ісік) және IV дәрежесіндегі (кейінгі метастаздары) пациенттерге арналған әдеттегі дозасы – 3 күн қатарынан дене салмағына 10 мг/кг Циклофосфамид в/і, винкристинмен және актиномицин D үйлестіріп бірнеше рет қайталау керек (рабдомиосаркоманың II топаралық

зерттеуінің «VAC хаттамасы»).

Жедел миелоидтық және жедел лимфобласттық лейкемия кезінде сүйек кемігінің аллогендік трансплантациясына дейін физикалық жағдайды қалыпқа түсіру үшін:

2 күн қатарынан күнделікті дене салмағына 60 мг/кг Циклофосфамид в/і жалпы сәулелендірумен немесе бусульфанмен бірге.

Циклофосфамидпен біріктіріп емдеу үшін қолайлы дәріні таңдау арнайы біліктілікті қажет етеді, өйткені кей жағдайларда, негізгі ауру мен оның сатыларына байланысты препараттардың түрлі біріктірілімдерін пайдаланғанда емдеу нәтижелері айтарлықтай өзгеше болуы мүмкін.

Созылмалы миелоидтық лейкемия кезінде сүйек кемігінің аллогендік трансплантациясына дейін физикалық жағдайды қалыпқа түсіру үшін:

2 күн қатарынан күнделікті дене салмағына 60 мг/кг Циклофосфамид в/і жалпы сәулелендірумен немесе бусульфанмен бірге.

Созылмалы миелоидтық лейкемия кезінде Циклофосфамид біріктірілімінің бірдей емдеу нәтижелеріне алып келетін екі кестесін де қолдануға болады.

Ауыр гипопластикалық анемия кезінде сүйек кемігінің аллогендік трансплантациясына дейін физикалық жағдайды қалыпқа түсіру үшін:

Дозалау жөніндегі келесі нұсқаулар физикалық жағдайды жалпы сәулелендіруге қалыпқа түсіру үшін қолданылады, ол әдетте проводится ауыр гипопластикалық анемия кезінде жүргізілмейді:

4 күн қатарынан күнделікті дене салмағына 50 мг/кг Циклофосфамид в/і монотерапия ретінде немесе антитимоцитарлық глобулинмен бірге.

Фанкони анемиясы болған жағдайда, күнделікті дозасын 4 күн қатарынан күнделікті дене салмағына в/і 50-ден 35 мг/кг Циклофосфамидке дейін төмендету қажет.

Қызылжегілік нефрит пен Вегенер синдромының ауыр, үдемелі түрлері

Вена ішіне енгізуге арналған дозасы - бастапқыда ДБА 500-1000 мг/м² вена ішіне.

Пациенттердің ерекше топтары

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі циклофосфамид белсенділенуінің төмендеуімен байланысты болуы мүмкін. Бұл Циклофосфамидпен емдеудің тиімділігін өзгертуі мүмкін. Сонымен қатар мұны, дозасын таңдау және таңдалған дозаға реакцияны интерпретациялау кезінде ескеру керек. Бауыр жеткіліксіздігі болған жағдайда, әдетте, сарысудағы билирубиннің 3.1-ден 5 мг/100 мл дейінгі деңгейлері үшін дозасын 25%-ға төмендету ұсынылады.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде, әсіресе, бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде, бүйрек экскрециясының төмендеуі Циклофосфамид пен метаболиттерінің плазмадағы деңгейлерінің жоғарылауына алып келуі мүмкін. Бұл уыттылығының жоғарылауына алып келуі мүмкін және мұндай пациенттерде дозасын белгілеу үшін ескерілуі тиіс. Бүйрек жеткіліксіздігі болған жағдайда, әдетте, шумақтық

сүзілістің минутына 10 мл төмен жылдамдығы үшін дозасын 50%-ға төмендету ұсынылады.

Циклофосфамид пен оның метаболиттері диализ арқылы шығарылады, әйтсе де, пайдаланылып отырған диализ жүйесіне байланысты, клиренсінде айырмашылықтар туындауы мүмкін. Диализ жүргізу қажет пациенттерде, Циклофосфамидті енгізу мен диализ жүргізу арасындағы тұрақты уақыт аралығын сақтау қажет.

Миелосупрессия болған жағдайда дозасын төмендету жөніндегі ұсынымдар

Лейкоциттер мөлшері [μл]	Тромбоциттер мөлшері [μл]	
> 4000	> 100000	Ұсынылған дозасының 100%-ы
4000-2500	100000-нан 50000-ға дейін	Ұсынылған дозасының 50%-ы
< 2500	< 50000	Қалыпқа түскенге дейін немесе жеке-дара шешім шығарылғанға дейін кейінге қалдыру

Гериатриялық популяция

Егде жастағы пациенттерге Циклофосфамидті, аталған популяцияда бауыр, бүйрек, жүрек функциялары мен ағзалардың басқа да функцияларының төмендеуі, сондай-ақ, бұл популяциядағыларда қатарлас аурулар немесе басқа да дәрі-дәрмектермен емделулер жиілігінің едәуір жоғарылығына байланысты, ерекше сақтықпен тағайындау керек. Ұйыттылығын бақылауды арттыру қажет. Дозаларын ретке келтіру қажет болуы мүмкін.

Енгізу тәсілі

Вена ішіне енгізер алдында Циклофосфамид-Келун-Казфарм препаратын инъекцияға арналған суда немесе 0,9% натрий хлориді ерітіндісінде 1 мл-ге 20 мг концентрацияда ерітеді.

Қолданар алдында, ерітінді мен контейнердің мүмкіндігінше, медициналық препаратта көзге көрінетін қатты бөлшектердің бар-жоқтығын және түсінің өзгермегендігін тексеру керек. Вена ішіне енгізер алдында, лиофилизатты толықтай еріту қажет.

Жағымсыз әсерлері

Препаратқа келесі жағымсыз реакциялар маркетингтен кейінгі зерттеулердің мәліметтері негізінде келтіріліп отыр. Олар MedDRA жүйе-ағзалар кластарының жіктемесі мен жиілігіне қарай кесте түрінде берілген. Жағымсыз әсерлерінің жиілігі келесі санаттарға негізделген:

Өте жиі: (≥ 1/10)	Жиі: (≥ 1/100 - < 1/10 дейін)
Жиі емес:	Сирек:

($\geq 1/1000$ - $< 1/100$ дейін)	($\geq 1/10000$ - $< 1/1,000$ дейін)
Өте сирек: ($< 1/10000$)	
Белгісіз: Белгісіз (Жиілігін қолжетімді мәліметтердің негізінде бағалау мүмкін емес)	

Препаратқа жағымсыз реакциялар		
Жүйе-ағза класы	Жағымсыз әсері	Жиілігі
Инфекциялық және паразиттік аурулар	Инфекциялар Пневмония Сепсис Сепсистік шок	Жиі Жиі емес Жиі емес Өте сирек
Кисталар мен полиптерді қоса, катерсіз, катерлі және нақты анықталмаған жаңа түзілімдер	Салдарлы ісіктер Жедел лейкоз Миелодиспластикалық синдром Қуық обыры Несепағар обыры Ісік лизисі синдромы Лимфомалар Негізгі ісіктің үдеуі Саркомалар Бүйрек карциномасы Бүйрек тостағанының өтпелі обыры Қалқанша без обыры Ұрпақтары үшін канцерогенділік	Сирек Сирек Сирек Сирек Сирек Өте сирек Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз
Қан мен лимфа жүйесінің аурулары	Миелосуппрессия Лейкопения Нейтропения Тромбоцитопения Агранулоцитоз Анемия Панцитопения Гемоглобин төмендеуі Фебрильді нейтропения Нейтропениялық қызба ДТҰ синдромы Гемолиздік уремиялық синдром Гранулоцитопения Лимфопения	Өте жиі Өте жиі Өте жиі Өте жиі Өте жиі Өте жиі Өте жиі Өте жиі Жиі Жиі Өте сирек Өте сирек Белгісіз Белгісіз
Иммундық жүйенің аурулары	Иммунитеттің бәсеңдеуі Аса жоғары сезімталдық реакциясы Анафилаксиялық шок Анафилаксиялық/Анафилактоидтық	Өте жиі Жиі емес Өте сирек Өте сирек

	реакция	
Эндокриндік бұзылулар	АГҚСС (антидиуретиктік гормонның қалыпсыз секрециясы синдромы) Судан уыттану	Өте сирек Белгісіз
Зат алмасу мен тамақтану аурулары	Анорексия Сусыздану Гипонатриемия Сұйықтықтардың іркілуі Қандағы қант деңгейінің өзгеруі (артуы немесе төмендеуі)	Жиі Сирек Өте сирек Өте сирек Белгісіз
Психиатриялық бұзылыстар	Сананың шатасуы	Өте сирек
Жүйке жүйесінің бұзылулары	Шеткері нейропатия Полинейропатия Невралгия Бас айналуы Құрысулар Энцефалопатия Парестезия Дәм сезудің өзгерістері Нейроуыттылық Дәм сезудің бұрмалануы Дәм сезудің бәсеңдеуі Гепатоэнцефалопатия Қайтымды артқы лейкоэнцефалопатия синдромы Миелопатия Сезімталдықтың төмендеуі Тремор Паросмия	Жиі емес Жиі емес Жиі емес Сирек Өте сирек Өте сирек Өте сирек Өте сирек Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз
Көрудің бұзылуы	Бұлыңғыр көру Көрудің бұзылуы Конъюнктивит Көздің ісінуі Жас ағудың күшеюі	Сирек Өте сирек Өте сирек Өте сирек Белгісіз
Есту мүшелері мен тепе-теңдік бұзылулары	Кереңдік Ортаңғы құлақтың қабынуы	Жиі емес Белгісіз
Жүрек аурулары	Кардиомиопатия Миокардит Жүрек жеткіліксіздігі (соның ішінде, өліммен аяқталатын жағдайы) Тахикардия	Жиі емес Жиі емес Жиі емес Жиі емес

[illegible]

	зақымдануы Облитерациялаушы бронхиолит Пневмония Аллергиялық альвеолит Плевралық жалқық	Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз
АІЖ бұзылулары	Стоматит Диарея Құсу Іш қатуы Жүрек айнуы Геморрагиялық энтероколит Жедел панкреатит Асцит Шырышты қабықтың ойық жаралануы Асқазан-ішектен қан кетулер Іш ауыруы Құлақмаңы бездерінің қабынуы Колит Энтерит Аппендицит	Жиі Жиі Жиі Жиі Жиі Өте сирек Өте сирек Өте сирек Өте сирек Өте сирек Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз
Бауыр және өт шығару жолдарының аурулары	Бауыр жеткіліксіздігі Бауыр веналарының бастапқы тромбозы Қандағы билирубиннің жоғарылауы Бауыр ферменттері (АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтрансфераза, сілтілік фосфатаза) деңгейінің жоғарылауы Вирустық гепатиттің белсенділенуі Гепатомегалия Сарғаю Гепатит Холестаздық гепатит Цитолитикалық гепатит Холестаз Бауыр энцефалопатиясы Бауыр жеткіліксіздігімен жүретін гепатоуыттылық	Жиі Сирек Сирек Сирек Өте сирек Өте сирек Өте сирек Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз
Тері мен тері жабындарының аурулары	Алопеция Экзантема Дерматит Алақанның, тырнақтар мен табандар түсінің өзгеруі Стивенс-Джонсон синдромы Уытты эпидермальді некролиз	Өте жиі Сирек Сирек Сирек Өте сирек Өте сирек

	Эритема Терінің радиациялық зақымдануы Радиациялық күйе Қышыну (соның ішінде қабынумен қышыну) Терінің қызаруы Уытты бөртпе Алақан-табан эритродизестезиясы синдром Есекжем Күлбіреуіктердің түзілуі Терінің қызаруы Беттің ісінуі Гипергидроз	Өте сирек Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз
Сүйек, қаңқа және дәнекер тіндердің бұзылулары	Рабдомиолиз Склеродерма Бұлшықет құрысулары Миалгия Артралгия	Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз
Несеп шығару жүйесі мен бүйрек бұзылулары	Цистит Микрогематурия Геморрагиялық цистит (соның ішінде, өлімге соқтыратын жағдайы) Макрогематурия Субуротелиальді қан кету Қуық қабырғасының ісінуі Қуық фиброзымен және склерозымен интерстициальді қабыну Бүйрек жеткіліксіздігі Қандағы креатинин жоғарылауы Тубулярлық некроз Тубулярлық бұзылыс Уытты нефропатия Геморрагиялық уретрит Ойық жаралы цистит Қуық контрактурасы Нефрогендік қантсыз диабет Қуық эпителийінің атипиялық жасушалары Қандағы мочевинаның жоғарылауы	Өте жиі Өте жиі Жиі Жиі Өте сирек Өте сирек Өте сирек Өте сирек Өте сирек Өте сирек Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз
Жүктілік, босанғаннан кейінгі және перинатальді	Мерзімінен бұрын босану	Белгісіз

жағдайлар		
Жыныс мүшелері мен сүт безінің аурулары	Сперматогенез бұзылуы Овуляция бұзылуы Аменорея Азооспермия Олигоспермия Бедеулік Аналық бездер функциясының бәсеңдеуі Овуляция кезіндегі жайсыздық Олигоменорея Аналық бездердің атрофиясы Қандағы эстроген деңгейінің төмендеуі Қандағы тестостерон жоғарылауы	Жиі Жиі емес Сирек Сирек Сирек Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз
Туа біткен, отбасылық және тұқым қуалайтын бұзылулар	Шарананың құрсақшілік өлімі Эмбриональді даму ақаулары Шарана өсуінің қалыс жүруі Шарана үшін уыттылық (миелосуппрессия мен гастронтеритті қоса)	Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз
Жалпы бұзылыстар және енгізу орнындағы бұзылулар	Қызба Қалтырау Астения Шаршау Жайсыздық Шырышты қабықтардың қабынуы Кеуденің ауыруы Бас ауыруы Ауыру Полиоргандық жеткіліксіздік Флебит Инъекция/ инфузия орнындағы реакциялар (тромбоз, некроз, қабыну, ауыру, терінің қызаруы) Ісіну Тұмаутәрізді аурулар Жалпы физикалық орнықсыздық Жаралардың жазылуының бұзылуы	Өте жиі Жиі Жиі Жиі Жиі Жиі Сирек Өте сирек Өте сирек Өте сирек Өте сирек Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз Белгісіз
Тексерулер	Ісіктің ыдырау синдромына байланысты гиперурикемия Қандағы лактатдегидрогеназа деңгейінің жоғарылауы С-реактивті ақуыздың жоғарылауы	Өте сирек Белгісіз Белгісіз

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- циклофосфамидке немесе препараттың кез келген басқа компонентіне жоғары сезімталдық
- ауыр инфекциялар
- сүйек кемігі функциясының айқын бұзылуы (лейкопенияны, тромбоцитопенияны, айқын анемияны қоса)
- цистит
- несеп шығарудың іркілуі
- жүктілік және бала емізу кезеңі
- кахексия
- аурудың терминальді сатылары

50-60 жас аралығы, сүйек кемігінің қатерлі (эпителийлік) ісіктер метастаздарымен зақымдануы және созылмалы миелоидтық лейкомия кезінде ХЕЛ болжамды донорымен сәйкес келмеуі сияқты сүйек кемігінің аллогендік трансплантациясын жүргізу үшін жалпы қарсы көрсетілімдер, Циклофосфамид-Келун-Казфарм препаратын қолданып ем жүргізуді бастар алдында мұқият нақтылануы тиіс.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Уытты жағымсыз әсерлерінің ықтималдылығын немесе күрделілігін арттыруы мүмкін (фармакодинамикасына немесе фармакокинетикасына әсер ету арқылы) басқа препараттарды немесе емдеу әдістерін жоспарлы түрде бір мезгілде немесе бірінен кейін бірін қолдану препараттарды күтілетін қауіптері мен оң әсерлеріне қарай мұқият жекелей тандауды қажет етеді. Ондай біріктірілген емді қабылдап жүрген науқастар, жағымсыз әсерлерін дер кезінде анықтау және ем жүргізу үшін аса мұқият қадағалауда болуы тиіс. Циклофосфамидпен және оның белсенділігін төмендететін препараттармен ем қабылдап жүрген науқастарды емдеу тиімділігінің төмендеуі мүмкіндігі мен дозасын түзету қажеттілігіне қатысты қадағалау қажет. Жалпы алғанда, науқастарды емдеу тиімділігінің артуына немесе азаюына, өзара әрекеттесетін заттың жағымсыз реакцияларының жиілігі мен күрделілігінің артуына қатысты қадағалауды жүзеге асыру қажет. Дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

Циклофосфамид пен оның метаболиттерінің фармакокинетикалық қасиеттеріне теріс салдарлармен өзара әрекеттесу

Циклофосфамид белсенділенуінің төмендеуі Циклофосфамидпен емдеудің тиімділігін төмендетуі мүмкін. Циклофосфамидтің белсенділенуін, және сәйкесінше, Циклофосфамидпен емдеудің тиімділігін төмендететін препараттар:

- Апрепитант
- Бупропион
- Бусульфан (Циклофосфамидтің белсенділенуінің төмендеуінен бөлек, Циклофосфамидпен жоғары дозалы ем қабылдап жүрген науқастарда

жоғары дозадағы бусульфанды, қабылдағаннан кейін кемінде 24 сағаттан соң Циклофосфамид клиренсінің төмендегені және оның жартылай ыдырау кезеңінің ұзарғаны туралы хабарламалар бар),

- Хлорамфеникол,
- Ципрофлоксацин (циклофосфамидтің белсенділенуінің төмендеуінен бөлек, (сүйек кемігін ауыстырып қондыруға дайындық үшін қолданылған) Циклофосфамидпен емдеуге дейін ципрофлоксацинді қолданғанда қатарлас аурулардың пайда болуы орын алғаны туралы хабарламалар бар)
- Флуконазол
- Итраконазол
- Прасугрель
- Сульфонамид
- Тиотепа (химиотерапияның жоғары дозалы концентрациясы мен Циклофосфамидті енгізгенге дейін бір сағат бұрын тиотепаны енгізу кезінде тиотепаның Циклофосфамид биобелсенділігін елеулі төмендеткені хабарланған).

Келесі препараттармен бірге қолданғанда, цитоуытты метаболиттері концентрациясының жоғарылауы байқалуы мүмкін, бұл жағымсыз әсерлерінің жиілігі мен күрделілігінің артуына алып келеді:

- Аллопуринол
- Хлорагидрат
- Циметидин
- Дисульфирам
- Глицеральдегид
- Адам бауырының микросомалық энзимдерінің индукторлары (мысалы, Р450 цитохромының энзимдері) цитоуытты метаболиттерінің концентрациясын арттыруы мүмкін: белгілі болғанындай, мұндай энзимдер белсенділігінің жоғарылауын индукциялайтын препараттармен, мысалы, рифампин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, шайқурай шөптері және кортикостероидтармен осының алдында немесе бір мезгілде емдеген жағдайда, адам бауырының микросомалық энзимдерінің белсенділігін күшейту қабілеттерін бағалау қажет.
- Протеаза тежегіштері: протеаза тежегіштерін бірге қолдану циклофосфамид метаболиттерінің концентрациясын арттыруы мүмкін. Циклофосфамид, доксорубин және этопозидті қабылдап жүрген науқастарда, протеаза тежегіштері негізіндегі химиотерапияны қолдану кері транскриптазаның нуклеозидтік емес тежегіштері негізінде ем қабылдап жүрген науқастармен салыстырғанда, инфекциялық аурулар мен нейтропения қаупінің жоғарылауымен астасатыны көрсетілді.

Ондансетрон

Жоғары дозалардағы ондансетрон мен Циклофосфамид арасындағы фармакокинетикалық өзара әрекеттесу туралы хабарламалар бар, ол

несептегі Циклофосфамидтің орташа концентрациясының төмендеуіне алып келеді.

Фармакодинамикасының өзара әрекеттесулері және Циклофосфамидті қолдануға теріс әсер ететін, шығу тегі белгісіз өзара әрекеттесулер

Циклофосфамид пен әсері тура осындай басқа заттарды бірге немесе бірінен кейін бірін қолдану біріктірілген (жоғары) уыттылығын тудыруы мүмкін.

Қан үшін уыттылығының жоғарылауы және (немесе) иммунитеттің бәсеңдеуі Циклофосфамидті бір мезгілде қолданғанда туындауы мүмкін, мысалы:

- АӨФ тежегіштері: АӨФ тежегіштері лейкопенияны тудыруы мүмкін
- Натализумаб
- Паклитаксел (паклитакселді инфузиялық жолмен енгізгеннен кейін Циклофосфамидті қолданғанда бауырлық уыттылығының артқаны туралы хабарламалар бар)
- Тиазидтік диуретиктер
- Зидовудин

Кардиоуыттылығының жоғарылауы Циклофосфамидті, мысалы, келесі препараттармен бір мезгілде қолданғанда туындауы мүмкін:

- Антрациклиндермен
- Цитарабинмен
- Пентостатинмен
- Жүрек тұсына сәулемен ем жүргізумен
- Трастузумабпен

Өкпелік уыттылығының жоғарылауы Циклофосфамидті, мысалы, келесі препараттармен бір мезгілде қолданғанда туындауы мүмкін:

- Амiodаронмен
- Гранулоциттік колониестимуляциялаушы фактормен (Г-КСФ), гранулоциттік-макрофагтық колониестимуляциялаушы фактормен (ГМ-КСФ) – циклофосфамидпен және Г-КСФ немесе ГМ-КСФ біріктіріп цитоуытты химиотерапия қабылдап жүрген науқастарда өкпелік уыттылығының артқаны жөнінде мәліметтер бар.

Бүйрек үшін уыттылығының артуы Циклофосфамидті, мысалы, келесі препараттармен бір мезгілде қолданғанда туындауы мүмкін:

- Амфотерицин В
- Индометацинмен: судан жедел улану индометацинмен үйлестіріп емдегенде байқалған.

Келесі препараттармен бірге қолданғанда басқа ағзалар үшін уыттылығы артады:

- Азатиопринмен: гепатоуыттылық (бауыр некрозы) қаупі артады
- Бусульфанмен: бауыр веналарының бастапқы тромбозы мен ауыздың шырышты қабығының қабынулары жиілігі артады
- Протеаза тежегіштерімен: ауыздың шырышты қабығы қабынуларының жиілігі артады

- Аллопуринолмен және гидрохлоротиазиден: миелосуппрессивтік әсері артады.

Басқа өзара әрекеттесулері

- Кейбір науқастарда алкоголь Циклофосфамидтен туындаған жүрек айнуы мен құсуды да күшейтуі мүмкін.
- Вегенер синдромы бар науқастарда Циклофосфамидпен стандартты емге этанерцептті қосқанда теріден тыс қатты ісіктер жиілігінің артқаны байқалды.
- Циклофосфамид пен метронидазолды қабылдаған бір науқаста жедел энцефалопатия байқалды. Себеп-салдарлық байланыстары анық емес.
- Тамоксифен мен Циклофосфамидті бір мезгілде қолдану тромбозмболия түріндегі асқынулар қаупін арттыруы мүмкін.

Басқа препараттардың фармакокинетикасына және (немесе) әсеріне ықпал ететін өзара әрекеттесулері:

- бупропион: Циклофосфамидтің CYP2B6 арқылы метаболизденуі бупропионның метаболизмін тежеуі мүмкін. Бупропионның белсенділенуі төмендеуі мүмкін, бұл емдеудің тиімділігін төмендетеді,
- кумарин – варфарин мен Циклофосфамидті қабылдап жүрген науқастарда, варфарин тиімділігінің артуы да (қан кетулер қаупінің артуы), төмендеуі де (антикоагуляцияның төмендеуі) байқалған, циклоспориндер - Циклофосфамид пен циклоспориннің біріктірілімін қабылдап жүрген науқастарда, циклоспориннің сарысудағы концентрациясы, оның тек циклоспоринді ғана қабылдап жүрген науқастардағы концентрациясынан төмен болды. Бұл өзара әрекеттесу трансплант-иесіне-қарсы шабуылы қаупінің артуына алып келуі мүмкін.
- деполяризациялаушы бұлшықет релаксанттары - Циклофосфамид холинэстераза әсерінің айқын және ұзақ уақыт тежелуін туғызады, бұл нейрондар мен бұлшықеттер арасындағы, сукцинилхолиннен туындайтын берілістің бөгелуін ұзартуы мүмкін. Деполяризациялаушы бұлшықет релаксанттарын (мысалы, сукцинилхолинді) бір мезгілде қолданғанда, тыныстың ұзақ уақыт тоқтап қалуы туындауы мүмкін. Егер науқас Циклофосфамидті жоспарлы жалпы анестезияға дейін 10 күн бұрын қабылдаса, қажет
- дигоксин, бета-ацетилдигоксин – цитоуытты ем таблеткалар түріндегі дигоксин мен бета-ацетилдигоксиннің ішекте сіңірілуін бұзады, бұл дигоксин мен бета-ацетилдигоксиннің емдік әсерінің төмендеуіне алып келеді.
- вакциналар, циклофосфамидтердің иммунитетті бәсеңдету әсері вакцинацияға жауапты төмендетеді деп күтуге болады. Тірі вакциналарды қолдану вакцинамен байланысты инфекцияның туындауына алып келуі мүмкін.
- сульфомочевина, бір мезгілде қолданылғанда сульфомочевинаның қандағы қантқа қантты төмендететін әсері артуы мүмкін.

– верапамил, цитоуитты ем ішу арқылы қабылданған верапрамилдің ішекте сіңірілуін бұзады, бұл верапрамилдің емдік әсерін төмендетуі мүмкін.

Айрықша нұсқаулар

Циклофосфамид -Келун-Казфарм препаратын ісікке қарсы препараттармен жұмыс жасау тәжірибесі бар дәрігердің қадағалауымен қолдану керек.

Препаратпен емделу кезінде, миелосупрессияның дәрежесін бағалау үшін, жүйелі түрде қан талдауын жүргізіп отыру (әсіресе, нейтрофилдер мен тромбоциттер мөлшеріне көңіл бөле отырып), сондай-ақ, жүйелі түрде несепте пайда болуы геморрагиялық циститтің дамуына ізашар болуы мүмкін эритроциттердің бар-жоқтығына несеп талдауын жүргізу қажет.

Микро- немесе макрогематуриямен жүретін цистит белгілері пайда болған жағдайда, Циклофосфамид-Келун-Казфарм препаратымен емдеуді тоқтату керек.

Лейкоциттер мөлшері 2500/мкл дейін және/немесе тромбоциттер мөлшері 100000/мкл дейін төмендеген жағдайда, Циклофосфамид-Келун-Казфарм препаратымен емдеуді тоқтату керек.

Циклофосфамид-Келун-Казфарм препаратымен емделу үдерісінде инфекциялар туындаған жағдайда, емдеу тоқтатылуы немесе препараттың дозасы төмендетілуі тиіс.

Геморрагиялық цистит дамуының профилактикасы мақсатында циклофосфамидтің жоғары дозаларын қолданғанда месна препараты тағайындалады.

Емдеу кезінде алкогольдік сусындарды қабылдаудан бас тарта тұру керек.

Егер жалпы анестезиямен жүргізілген операциядан кейінгі алғашқы он күн ішінде науқасқа Циклофосфамид-Келун-Казфарм тағайындалса, бұл туралы анестезиологқа айту қажет.

Науқасқа адреналэктомия жүргізгеннен кейін, орынбасушы ем үшін қолданылған глюкокортикостероидтардың да, Циклофосфамид-Келун-Казфарм препаратының да дозаларын түзетуді жүргізу қажет.

Жүрек, бауыр және бүйректің ауыр аурулары, адреналэктомия, подагра (анамнездегі), нефроуролитиаз, сүйек кемігі функциясының бәсеңдеуі, сүйек кемігінің ісік жасушалырымен инфильтрациялануы, осының алдындағы сәулемен емдеу немесе химиотерапия кезінде препаратты аса сақтықпен қолдану керек.

Жүктілік және лактация кезінде қолданылуы

Препаратты жүктілік кезінде қолдану қарсы көрсетілімді.

Циклофосфамид емшек сүтіне өтеді, сондықтан емделу кезінде бала емізуді тоқтату керек.

Ерлер мен әйелдерге циклофосфамидпен емделу кезінде контрацепцияның сенімді әдістерін пайдалану керек.

Бала көтеруге қабілетті ерлер мен әйелдерге, жүктілікті жоспарламас бұрын, циклофосфамидпен емдеу аяқталғаннан кейін 6 айдан 12 айға дейін күте тұру керек.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Препараттың жағымсыз әсерлерін ескере отырып, автокөлік басқарғанда және басқа механизмдермен жұмыс жасағанда сақтық таныту керек.

Артық дозалануы

Симптомдары: артық дозалануының күрделі салдарларына миелосупрессия, несеп уыттылығы, кардиоуыттылық (жүрек жеткіліксіздігін қоса), бауыр веналарының бастапқы тромбозы және стоматит сияқты дозасына тәуелді уыттылық көріністері кіреді. Артық дозалануы бар пациенттерде уыттылықтар дамуының, атап айтқанда гематоуыттылығының бар-жоқтығын мұқият бақылау қажет.

Емі: артық дозалануы Циклофосфамидті қолдануды тоқтата тұрудың және кез келген аралас инфекциялардың, миелосупрессияның немесе басқа да уыттылықтарының сәйкесінше заманауи емін қоса, демеуші шаралардың көмегімен бақылауға алынады. Месна препаратының көмегімен жүргізілетін цистит профилактикасы циклофосфамидпен артық дозаланудан туындаған несеп уыттылығының әсер етуін болдырмауға немесе шектеуге көмектесуі мүмкін. Месна Циклофосфамидпен артық дозаланудан кейін бірден қолданылады. Геморрагиялық циститті болдырмас үшін, меснаны 24-28 сағат ішінде в/і қолдануға болады. Препараттың артық дозалануы кезіндегі арнайы антидоты белгісіз.

Шығарылу түрі және қаптамасы

I типті түссіз шыныдан жасалған, резеңке тығыны бар, көк түсті алынбалы пластмасса қақпағы бар алюминий қалпақшаның көмегімен бекемделген құтыда 200 мг-ден.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Картон қорапшалар медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қораптарға салынады.

Сақтау шарттары

Жарықтан қорғалған жерде 2°C-ден 8°C дейін температурада сақтау керек. Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

1.5 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші ұйымның атауы мен елі

«Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)»ЖШС, Қазақстан

Қаптаушы ұйымның атауы мен елі

«Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)»ЖШС, Қазақстан

Тіркеу куәлігі иесінің атауы мен елі

«Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)»ЖШС, Қазақстан

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері:

«Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)»ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы., тел/факс: 8 (727) 312-14-01
e-mail: kelun-kazpharm@mail.ru

Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері:

«Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)»ЖШС, Қазақстан, Алматы облысы, Қарасай ауданы, Елтай а/о, Көкөзек ауылы., тел/факс: 8 (727) 312-14-01
e-mail: kelun-kazpharm@mail.ru