

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от « 14 » _____ декабря _____ 2017 г.
№ N012371

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

Циклофосфамид-Келун-Казфарм

Торговое название

Циклофосфамид-Келун-Казфарм

Международное непатентованное название

Циклофосфамид

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения
200 мг

Состав

Один флакон содержит

активное вещество – циклофосфамид 200 мг

вспомогательное вещество: маннитол (маннит)

Описание

Белая или белая с серовато-желтоватым оттенком масса

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты. Алкилирующие препараты. Азотистого иприта производные. Циклофосфамид.

Код АТХ L01AA01

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Циклофосфамид метаболизируется в основном в печени под действием микросомальной оксидазной системы, образуя алкилирующие метаболиты (4-ОН циклофосфамид и алкофосфамид), часть которых подвергается дальнейшей трансформации до неактивных метаболитов, часть транспортируется в клетки, где под влиянием фосфатаз превращается в

метаболиты, обладающие цитотоксическим действием. Концентрация метаболитов достигает максимума в плазме через 2-3 часа после внутривенного введения. Связь неизменного препарата с белками плазмы крови незначительна (12-14%), но некоторые метаболиты связываются более чем на 60%. Через гематоэнцефалический барьер проникает в ограниченной степени.

Циклофосфамид выводится из организма почками в основном в форме метаболитов, однако от 5 до 25% введенной дозы выделяется с мочой в неизмененном виде, а также с желчью.

Период полувыведения составляет 7 часов для взрослых и 4 часа для детей.

Фармакодинамика

Антибластомное средство класса оксазафосфоринов, по химическому составу относится к азотистому иприту, оказывает также иммунодепрессивное действие. Является неактивной транспортной формой, распадающейся под действием фосфатаз с образованием активного компонента непосредственно в клетках опухоли, "атакует" нуклеофильные центры белковых молекул, нарушает синтез ДНК и РНК, включая образование поперечных сшивок между нитями ДНК и РНК, а также ингибируя синтез белка, блокирует митотическое деление.

Показания к применению

Циклофосфамид-Келун-Казфарм представляет собой химиотерапевтическое вещество, предназначенное для применения в сочетании с прочими антибластомными веществами в химиотерапевтическом лечении следующих типов рака:

- индукция ремиссионной и консолидационной терапии при острой лимфобластической лейкемии
- хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) после неэффективности стандартного лечения (хлорамбуцил/преднизон)
- Неходжкинская лимфома (также в качестве монотерапии в зависимости от гистологического типа и степени заболевания)
- индукция ремиссии при лимфосаркоме
- индукция ремиссии при плазмочитоме (также в сочетании с преднизоном)
- вспомогательная терапия рака молочной железы после резекции опухоли или мастэктомии; паллиативное лечение прогрессирующего рака молочной железы
- прогрессирующий рак яичников
- мелкоклеточный рак легкого
- саркома Юинга
- нейробластома
- рабдомиосаркома у детей
- остеогенная саркома

Нормализация физического состояния до аллогенной трансплантации костного мозга при:

- тяжелой гипопластической анемии в качестве монотерапии или в сочетании с антиагрегантным глобулином
- острой миелоидной и острой лимфобластной лейкемии в сочетании с общим облучением или бусульфаном
- хронической миелоидной лейкемии в сочетании с общим облучением или бусульфаном

Примечания касательно нормализации физического состояния до аллогенной трансплантации костного мозга:

Показание для трансплантации костного мозга и, следовательно, для предшествующей терапевтического обследования с применением циклофосфида зависит от комплексной конstellляции факторов и должно определяться на индивидуальной основе. Достаточные факторы включают в себя степень заболевания, прогноз (группа риска), характер и успех предыдущего лечения исходного заболевания, возраст пациентов и общее состояние, а также наличие подходящего донора костного мозга.

В качестве иммуносупрессивного средства Циклофосфамид применяется при:

- «аутоиммунных заболеваниях» с опасным прогрессированием, таким как тяжелые, прогрессирующие формы волчаночного нефрита и синдром Вегенера. Лечение волчаночного нефрита и синдрома Вегенера с помощью Циклофосфида должно проводиться только врачами, имеющими специальный опыт лечения таких заболеваний Циклофосфамидом
- для подавления реакции отторжения трансплантата.

Способ применения и дозы

Циклофосфамид применяется внутривенно в качестве болюсной инъекции или короткой инфузии. Внутривенное применение предпочтительно выполнять в качестве инфузии. Вводить препарат в утреннее время.

Требуется индивидуальное дозирование.

Доза и продолжительность лечения, а также интервалы лечения основываются на соответствующем терапевтическом показании и режиме комбинированного лечения, зависят от общего состояния здоровья пациента и функций органов, а также лабораторных показателей (количество клеток крови, в частности).

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.

Для детей и взрослых применяются следующие рекомендации по дозированию:

Индукция ремиссионной и консолидационной терапии при острой

лимфобластической лейкемии (ОЛЛ):

Циклофосфамид применяется у детей и взрослых в зависимости от групп риска с учетом различных комплексов полихимиотерапии. Типичная доза для индукции ремиссионной и консолидационной терапии у взрослых – 650 мг/м² Циклофосфамида внутривенно (в/в) на площадь поверхности тела (ППТ), например в сочетании с цитарабином и меркаптопурином (протокол немецкого комплексного исследования по ОЛЛ терапии у взрослых 1978-1983 гг.).

Хронический лимфоцитарный лейкоз:

600 мг/м² ППТ Циклофосфамида в/в на 6-й день в сочетании с винкристином и преднизоном или

400 мг/м² ППТ Циклофосфамида в/в на 1-5 дни также в сочетании с винкристином и преднизоном. Повторять каждые 3 недели.

Лимфосаркома:

650 мг/м² ППТ Циклофосфамида в/в на 1-й и 8-й дни в сочетании с винкристином, прокарбазином и преднизоном («СОРР протокол»).

Неходжкинская лимфома:

Циклофосфамид может применяться при неходжкинской лимфоме (НХЛ) в зависимости от гистологического типа и степени заболевания в качестве монотерапии или в сочетании с прочими антибластомными лекарственными препаратами. Следующее является стандартными терапиями для НХЛ низких и промежуточных/высоких степеней развития злокачественных опухолей:

НХЛ низкой степени развития злокачественной опухоли: 600-900 мг/м² ППТ Циклофосфамида в/в на 1-й день в качестве монотерапии или в сочетании с кортикостероидами; повторять каждые 3-4 недели.

НХЛ промежуточной или высокой степени развития злокачественной опухоли: 750 мг/м² ППТ Циклофосфамида в/в на 1-й день в сочетании с доксорубицином, винкристином и преднизоном («СНОР протокол»); повторять каждые 3-4 недели.

Плазмацитома:

1000 мг/м² ППТ Циклофосфамида в/в на 1-й день в сочетании с преднизоном; повторять каждые 3 недели.

Так называемый «VBMCP протокол», как указано ниже, представляет собой пример полихимиотерапии, которая доказала эффективность в лечении плазмоцитомы:

400 мг/м² ППТ Циклофосфамида в/в на 1-й день в сочетании с мелфаланом, кармустином, винкристином и преднизоном; повторять каждые 5 недель.

Рак молочной железы:

Циклофосфамид применяется в сочетании с прочими антибластомными средствами при вспомогательном и паллиативном лечении рака молочной железы. Следующее является примером терапевтических протоколов, которые подтвердили свою эффективность:

«CMF протокол»: 600 мг/м² ППТ Циклофосфамида в/в на 1-й и 8-й дни в

сочетании с метотрексатом и 5-фторурацилом; повторять каждые 3-4 недели.

«CAF протокол»: 500 мг/м² ППТ Циклофосфамида в/в на 1-й день в сочетании с доксорубицином и 5-фторурацилом; повторять каждые 3-4 недели.

Прогрессирующий рак яичников:

750 мг/м² ППТ Циклофосфамида в/в на 1-й день в сочетании с цисплатином; повторять каждые 3 недели.

500-600 мг/м² ППТ Циклофосфамида в/в на 1-й день в сочетании с карбоплатином; повторять каждые 4 недели.

Мелкоклеточный рак легкого:

Циклофосфамид применяется в сочетании с прочими антибластомными препаратами. Так называемый «CAV протокол», как указано ниже, является примером эффективной полихимиотерапии:

1000 мг/м² ППТ Циклофосфамида в/в на 1-й день в сочетании с доксорубицином и винкристином; повторять каждые 3 недели.

Саркома Юинга

«VACA протокол» Межгруппового исследования, как указано ниже, является примером полихимиотерапии, которая доказала эффективность лечения саркомы Юинга:

500 мг/м² ППТ Циклофосфамида в/в один раз в неделю в сочетании с винкристином доксорубицином и актиномицином D.

Остеогенная саркома:

Циклофосфамид применяется для неоадьювантной (дооперационной) и вспомогательной (послеоперационной) терапии с учетом комплексной полихимиотерапии. Следующий протокол Многоинституционального исследования остеогенной саркомы (МИИОС) является примером вспомогательной терапии: 600 мг/м² ППТ Циклофосфамида в/в ежедневно на 2-й день на 2, 13, 26, 39 и 42 неделю терапии в сочетании с блеомицином, актиномицином D, доксорубицином, цисплатином и метотрексатом.

Нейробластома:

В зависимости от степени заболевания и возраста пациента, Циклофосфамид применяется при различных химиотерапевтических протоколах. «OPES протокол», как указано ниже, является примером комбинированного лечения прогрессирующей нейробластомы:

600 мг/м² ППТ Циклофосфамида в/в на 1-й день в сочетании с винкристином, цисплатином и тенипозидом; повторять каждые 3 недели.

Рабдомиосаркома у детей:

Циклофосфамид применяется при различных комплексных полихимиотерапевтических протоколах в зависимости от степени заболевания и гистологического типа. Типичная дозировка для пациентов с III степенью (послеоперационная макроскопическая резидуальная опухоль) и IV степенью (отдаленные метастазы) – 10 мг/кг Циклофосфамида в/в на массу тела 3 дня подряд, повторять несколько раз

в сочетании с винкристином и актиномицином D («VAC протокол» межгруппового исследования-II рабдомиосаркомы).

Нормализация физического состояния до аллогенной трансплантации костного мозга при острой миелоидной и острой лимфобластной лейкемии:

60 мг/кг Циклофосфамида в/в на массу тела ежедневно 2 дня подряд в сочетании с общим облучением или бусульфаном.

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

Нормализация физического состояния до аллогенной трансплантации костного мозга при хронической миелоидной лейкемии:

60 мг/кг Циклофосфамида в/в на массу тела ежедневно 2 дня подряд в сочетании с общим облучением или бусульфаном.

При хронической миелоидной лейкемии возможны обе схемы комбинации Циклофосфамида, приводящие к одинаковым терапевтическим результатам.

Нормализация физического состояния до аллогенной трансплантации костного мозга при тяжелой гипопластической анемии:

Следующие инструкции по дозированию применяются для нормализации физического состояния без общего облучения, которое обычно не проводится при тяжелой гипопластической анемии:

50 мг/кг Циклофосфамида в/в на массу тела ежедневно 4 дня подряд в качестве монотерапии или в сочетании с антитимоцитарным глобулином.

При наличии анемии Фанкони, ежедневную дозу необходимо снизить с 50 до 35 мг/кг Циклофосфамида в/в на массу тела ежедневно 4 дня подряд.

Тяжелые, прогрессирующие формы волчаночного нефрита и синдрома Вегенера

Дозирование для внутривенного введения - первично 500-1000 мг/м² ППТ внутривенно.

Особые группы пациентов

Пациенты с печёночной недостаточностью

Тяжелая печеночная недостаточность может быть связана со сниженной активацией циклофосфамида. Это может изменить эффективность лечения Циклофосфамидом. Также это следует учитывать при выборе дозы и интерпретации реакции на выбранную дозу. При наличии печеночной недостаточности обычно рекомендуется снизить дозу на 25% для уровней сывороточного билирубина от 3.1 до 5 мг/100 мл.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью, в особенности у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, сниженная почечная экскреция может привести к повышенным уровням плазмы Циклофосфамида и метаболитов. Это может привести к повышенной токсичности и должно

учитываться при определении дозировки у таких пациентов. При наличии почечной недостаточности обычно рекомендуется снизить дозу на 50% для скорости клубочковой фильтрации ниже 10 мл в минуту.

Циклофосфамид и его метаболиты поддаются диализу, хотя могут возникнуть различия в клиренсе в зависимости от используемой системы диализа. У пациентов, которым необходим диализ, необходимо соблюдать постоянный интервал времени между введением Циклофосфамида и проведением диализа.

Рекомендации по снижению дозы при наличии миелосупрессии

Количество лейкоцитов [μл]	Количество тромбоцитов [μл]	
> 4000	> 100000	100% от предлагаемой дозы
4000-2500	100000 до 50000	50% от предлагаемой дозы
< 2500	< 50000	Отсрочка до нормализации или отдельного решения

Гериатрическая популяция

Пациентам пожилого возраста Циклофосфамид следует назначать с особой осторожностью в связи с более высокой в данной популяции частотой снижения печеночной, почечной, сердечной функции и прочих функций органов, а также сопутствующих заболеваний или прочей медикаментозной терапии у данной популяции. Необходим повышенный контроль токсичности. Может потребоваться регулировка доз.

Способ введения

Перед внутривенном введении Циклофосфамид-Келун-Казфарм растворяют в воде для инъекций или 0,9% растворе натрия хлорида в концентрации 20 мг на 1 мл.

Перед применением, насколько позволяет раствор и контейнер, проверить медицинский препарат на наличие видимых твердых частиц и изменение цвета. Перед внутривенным введением, лиофилизат необходимо полностью растворить.

Побочные действия

Следующие побочные реакции на препарат приведены на основе данных постмаркетинговых исследований. Они представлены в виде таблицы по классификации системно-органных классов MedDRA и по частоте.

Частота побочных действий основана на следующих категориях:

Очень часто: (≥ 1/10)	Часто: (≥ 1/100 до < 1/10)
Нечасто: (≥ 1/1000 до < 1/100)	Редко: (≥ 1/10000 до < 1/1,000)

Очень редко: ($< 1/10000$)
Неизвестно: Неизвестно (Частоту невозможно оценить на основе доступных данных)

Побочные реакции на препарат		
Системно-органный класс	Побочный эффект	Частота
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции Пневмония Сепсис Септический шок	Часто Нечасто Нечасто Очень редко
Доброкачественные, злокачественные и неуточнённые новообразования, включая кисты и полипы	Вторичные опухоли Острый лейкоз Миелодиспластический синдром Рак мочевого пузыря Рак мочеточника Синдром лизиса опухоли Лимфомы Прогрессирование основной опухоли Саркомы Карцинома почек Переходный рак почечной лоханки Рак щитовидной железы Канцерогенность для потомства	Редко Редко Редко Редко Редко Очень редко Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Заболевания крови и лимфатической системы	Миелосуппрессия Лейкопения Нейтропения Тромбоцитопения Агранулоцитоз Анемия Панцитопения Снижение гемоглобина Фебрильная нейтропения Нейтропеническая лихорадка ДВС синдром Гемолитический уремический синдром Гранулоцитопения Лимфопения	Очень часто Очень часто Очень часто Очень часто Очень часто Очень часто Очень часто Очень часто Часто Часто Очень редко Очень редко Неизвестно Неизвестно
Заболевания иммунной системы	Подавление иммунитета Реакция гиперчувствительности Анафилактический шок Анафилактическая/Анафилактоидная	Очень часто Нечасто Очень редко Очень редко

	реакция	
Эндокринные нарушения	СНСАГ (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона) Водная интоксикация	Очень редко Неизвестно
Заболевания обмена веществ и питания	Анорексия Обезвоживание Гипонатриемия Задержка жидкостей Изменение (увеличение или снижение) уровня сахара в крови	Часто Редко Очень редко Очень редко Неизвестно
Психиатрические расстройства	Спутанность сознания	Очень редко
Нарушения нервной системы	Периферическая нейропатия Полинейропатия Невралгия Головокружение Судороги Энцефалопатия Парестезия Изменения чувства вкуса Нейротоксичность Извращение вкусовых ощущений Подавление вкусовых ощущений Гепатоэнцефалопатия Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии Миелопатия Снижение чувствительности Тремор Паросмия	Нечасто Нечасто Нечасто Редко Очень редко Очень редко Очень редко Очень редко Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Нарушение зрения	Размытое зрение Нарушение зрения Конъюнктивит Отек глаз Увеличение слезоотделения	Редко Очень редко Очень редко Очень редко Неизвестно
Нарушения органов слуха и равновесия	Глухота Воспаление среднего уха	Нечасто Неизвестно
Заболевания сердца	Кардиомиопатия Миокардит Сердечная недостаточность (в том числе со смертельным исходом) Тахикардия Аритмия	Нечасто Нечасто Нечасто Нечасто Редко

	Желудочковая аритмия (в том числе желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков) Суправентрикулярная аритмия Мерцательная аритмия Остановка сердца Инфаркт миокарда Перикардит Кардиогенный шок Перикардит / тампонада сердца Миокардиальное кровотечение Сердечная недостаточность левых отделов Брадикардия Нарушения сердечного ритма Удлинение интервала QT на ЭКГ Снижение фракции выброса	Редко Редко Очень редко Очень редко Очень редко Очень редко Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Сосудистые нарушения	Ощущение тепла Низкое кровяное давление Тромбоэмболия Гипертония Гипотония Легочная эмболия Тромбофлебит Васкулит Ишемия периферийных сосудов	Нечасто Нечасто Очень редко Очень редко Очень редко Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Нарушения дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Пневмонит Острый респираторный синдром Хронический интерстициальный легочный фиброз Отек легких Легочная гипертензия Бронхоспазм Одышка Гипоксия Кашель Неустановленные нарушения функции легких Заложенность носа Неприятные ощущения в носу Боль в носоглотке Ринорея Чихание Окклюзионное поражение лёгочных вен	Редко Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно

	Облитерирующий бронхиолит Пневмония Аллергический альвеолит Плевральной выпот	Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Нарушения ЖКТ	Стоматит Диарея Рвота Запор Тошнота Геморрагический энтероколит Острый панкреатит Асцит Изъязвление слизистой Желудочно-кишечные кровотечения Боль в животе Околоушной железы воспаление Колит Энтерит Аппендицит	Часто Часто Часто Часто Часто Очень редко Очень редко Очень редко Очень редко Очень редко Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Болезни печени и желчевыводящих путей	Печеночная недостаточность Первичный тромбоз печеночных вен Увеличение билирубина в крови Увеличение уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, гамма- глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы) Активация вирусного гепатита Гепатомегалия Желтуха Гепатит Холестатический гепатит Цитолитический гепатит Холестаз Печеночная энцефалопатия Гепатотоксичность с печеночной недостаточностью	Часто Редко Редко Редко Очень редко Очень редко Очень редко Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Болезни кожи и кожных покровов	Алопеция Экзантема Дерматит Изменение цвета ладоней, ногтей и ступней ног Синдром Стивенса-Джонсона Токсический эпидермальный некролиз Эритема	Очень часто Редко Редко Редко Очень редко Очень редко Очень редко

	Радиационное поражение кожи Радиационный ожог Зуд (в том числе воспалительный зуд) Покраснение кожи Токсичная сыпь Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии Крапивница Образование пузырей Покраснение кожи Отек лица Гипергидроз	Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Нарушения костной, скелетной и соединительных тканей	Рабдомиолиз Склеродерма Мышечные судороги Миалгия Артралгия	Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Нарушения мочевыделительной системы и почек	Цистит Микрогематурия Геморрагический цистит (в том числе со смертельным исходом) Макрогематурия Субуротелиальное кровотечение Отек стенки мочевого пузыря Интерстициальное воспаление с фиброзом и склерозом мочевого пузыря Почечная недостаточность Увеличение креатинина в крови Тубулярный некроз Тубулярное расстройство Токсическая нефропатия Геморрагический уретрит Язвенный цистит Контрактура мочевого пузыря Нефрогенный несахарный диабет Атипичные клетки эпителия мочевого пузыря Увеличение мочевины в крови	Очень часто Очень часто Часто Часто Очень редко Очень редко Очень редко Очень редко Очень редко Очень редко Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Беременность, послеродовые и перинатальные состояния	Преждевременные роды	Неизвестно
Болезни половых	Нарушение сперматогенеза	Часто

органов и молочной железы	Нарушение овуляции Аменорея Азооспермия Олигоспермия Бесплодие Угасание функции яичников Дискомфорт при овуляции Олигоменорея Атрофия яичников Снижение уровня эстрогена в крови Повышение тестостерона в крови	Нечасто Редко Редко Редко Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Наследственные, семейные и генетические нарушения	Внутриутробная гибель плода Эмбриональные пороки развития Отставание в росте плода Токсичность для плода (включая миелосупрессию и гастроэнтерит)	Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Общие реакции и нарушения в месте введения	Лихорадка Озноб Астения Усталость Дискомфорт Воспаление слизистой Боль в груди Головная боль Боль Полиорганная недостаточность Флебит Реакции в месте инъекции / инфузии (тромбоз, некроз, воспаление, боль, отек, покраснение кожи) Отек Гриппоподобные заболевания Общая физическая нестабильность Нарушение заживления ран	Очень часто Часто Часто Часто Часто Часто Редко Очень редко Очень редко Очень редко Очень редко Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно Неизвестно
Результаты исследования	Гиперурикемия из-за синдрома распада опухоли Повышенный уровень лактатдегидрогеназы крови Повышенный С-реактивный белок	Очень редко Неизвестно Неизвестно

Противопоказания

- повышенная чувствительность к циклофосфамиду или любому другому компоненту препарата
- тяжелые инфекции

- выраженное нарушение функции костного мозга (включая лейкопению, тромбоцитопению, выраженную анемию)
- цистит
- задержка мочеиспускания
- беременность и период грудного вскармливания
- кахексия
- терминальные стадии болезни

Общие противопоказания для проведения аллогенной трансплантации костного мозга, такие как верхний возрастной предел – 50-60 лет, заражение костного мозга метастазами злокачественных (эпителиальных) опухолей и отсутствие идентичности НХЛ с предполагаемым донором при хронической миелоидной лейкемии, должны тщательно уточняться перед началом терапевтического обследования с применением Циклофосфамид-Келун-Казфарма.

Лекарственные взаимодействия

Планируемое одновременное или последовательное применение других препаратов или методов лечения, которые могут увеличить вероятность или серьезность токсичных побочных эффектов (посредством влияния на фармакодинамику или фармакокинетику) требует внимательного индивидуального подбора препаратов по ожидаемым рискам и положительным воздействиям. У пациентов, получающих такие комбинации, должен проводиться тщательный мониторинг признаков токсичности с тем, чтобы обеспечить своевременное принятие необходимых мер. У пациентов, получающих циклофосфамид и средства, которые снижают его активацию, следует контролировать возможное снижение терапевтической эффективности и необходимость коррекции дозы.

Взаимодействие с отрицательными последствиями на фармакокинетические свойства Циклофосфамида и его метаболитов

Снижение активации циклофосфамида может снизить эффективность терапии препаратом Циклофосфамид. К препаратам, которые задерживают активацию циклофосфамида, относятся:

- Апрепитант
- Бупропион
- Хлорамфеникол
- Флуконазол
- Итраконазол
- Прасугрель
- Сульфонамид
- Бусульфан (есть сообщения, что кроме снижения активации Циклофосфамида у больных, получающих высокодозную терапию Циклофосфамидом менее чем через 24 часа после приема бусульфана в

высокой дозировке, снижен клиренс Циклофосфамида и повышен период его полураспада)

- Ципрофлоксацин (есть сообщения, что кроме снижения активации циклофосфамида (применялся для подготовки к пересадке костного мозга) происходили вспышки сопутствующих заболеваний при применении ципрофлоксацина до лечения Циклофосфамидом)
- Тиотепа (сообщается о значительном снижении биоактивации Циклофосфамида тиотепой при высокодозовой концентрации химиотерапии и введении тиотепы за один час до введения Циклофосфамида).

В сочетании со следующими препаратами, могут наблюдаться повышенные концентрации цитотоксичных метаболитов, что приводит к повышению частоты и серьезности побочных эффектов:

- Аллопуринол
- Хлорагидрат
- Циметидин
- Дисульфирам
- Глицеральдегид
- Индукторы микросомальных ферментов (например, ферменты цитохрома Р450) печени человека могут увеличить концентрацию цитотоксичных метаболитов: необходимо оценить способности усиления активности микросомальных ферментов печени человека в случае с предыдущим или одновременным лечением препаратами, которые, как известно, индуцируют повышенную активность таких ферментов (например, рифампин, фенobarбитал, карбамазепин, фенитоин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) и кортикостероиды)
- Ингибиторы протеазы: сочетанное применение ингибиторов протеазы может увеличить концентрацию метаболитов циклофосфамида. Было показано, что применение химиотерапии на основе ингибиторов протеазы ассоциируется с повышенным риском инфекционных заболеваний и нейтропении у больных, получающих Циклофосфамид, доксорубин и этопозид, в сравнении с больными, получающими терапию на основе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

Ондансетрон

Имеются сообщения о фармакокинетическом взаимодействии между ондансетроном и циклофосфамидом в высоких дозах, что приводит к снижению средней концентрации циклофосфамида в моче.

Фармакодинамическое действие и действие неизвестного механизма, негативным образом влияющее на применение циклофосфамида

Совместное или последовательное применение Циклофосфамида и других веществ с таким же действием может вызвать комбинированную (повышенную) токсичность.

Повышение токсичности для крови и (или) подавление иммунитета может возникнуть при одновременном применении Циклофосфамида, например:

- Ингибиторы АПФ: ингибиторы АПФ могут вызвать лейкопению
- Натализумаб
- Тиазидные диуретики
- Зидовудин
- Паклитаксел (есть сообщения об увеличении печеночной токсичности при применении Циклофосфамида после инфузионного введения паклитаксела)

Повышение кардиотоксичности может возникнуть при одновременном применении Циклофосфамида, например, со следующими препаратами:

- Антрациклинами
- Цитарабином
- Пентостатином
- Трастузумабом

Повышение легочной токсичности может возникнуть при одновременном применении Циклофосфамида, например, со следующими препаратами:

- Амiodароном
- Гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) - имеются данные по увеличению риска легочной токсичности у больных, получающих цитотоксичную химиотерапию циклофосфамидом и Г-КСФ или ГМ-КСФ.

Повышение токсичности для почек может возникнуть при одновременном применении Циклофосфамида, например, со следующими препаратами:

- Амфотерицин В
- Индометацином: острое отравление водой было отмечено при сочетанном лечении индометацином.

Увеличение токсичности для других органов при совместном применении со следующими препаратами:

- Азатиоприном: увеличение риска гепатотоксичности (некроз печени)
- Бусульфаном: увеличение частоты первичного тромбоза печеночных вен и воспалений слизистой оболочки полости рта
- Ингибиторами протеазы: увеличение частоты воспалений слизистой оболочки полости рта
- Аллопуринолом и гидрохлортиазидом: увеличение миелосупрессивного эффекта.

Другие взаимодействия

- У некоторых больных алкоголь может также усилить тошноту и рвоту, вызванных Циклофосфамидом.
- У больных с синдромом Вегенера при добавлении этанерцепта к стандартному лечению Циклофосфамидом отмечалось увеличение частоты внекожных твердых опухолей.

- У одного больного, получавшего Циклофосфамид и метронидазол, была отмечена острая энцефалопатия. Причинно-следственные связи неясны.
- Одновременное применение тамоксифена и Циклофосфамида может увеличить риск осложнений в виде тромбозов.

Взаимодействия, влияющие на фармакокинетику и (или) действие других препаратов:

- Бупропион – метаболизм циклофосфамида посредством CYP2B6 может ингибировать метаболизм бупропиона. Активация бупропиона может снизиться, что снизит эффективность лечения
- Кумарин - у больных, получающих варфарин и Циклофосфамид, отмечались как увеличение (увеличение риска кровотечений) и снижение (снижение антикоагуляции) эффективности варфарина
- Циклоспорины - у больных, получающих комбинацию из Циклофосфамида и циклоспорина, концентрация циклоспорина в сыворотке была ниже его концентрации у больных, принимающих только циклоспорин. Это взаимодействие может привести к увеличению риска атаки трансплант-против-хозяина
- Деполяризующие мышечные релаксанты - циклофосфамид вызывает выраженное и длительное ингибирование действия холинэстеразы, что может продлить блокировку передачи между нейронами и мышцами, создаваемую сукцинилхолином. 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 – лечение с применением цитотоксических средств ухудшает кишечную абсорбцию дигоксина и таблеток бета-ацетилдигоксина
- Вакцины – можно ожидать, что иммуноподавляющее воздействие циклофосфамидов снизит ответ на вакцинацию. Применение живых вакцин может привести к возникновению инфекции, связанной с вакциной
- Сульфомочевина – при параллельном введении может усиливаться эффект понижения концентрации глюкозы в крови
- Верапамил – цитотоксичная терапия нарушает абсорбцию кишечника верапамила принимаемого перорально, что может снизить лечебный эффект верапамила.

Особые указания

Циклофосфамид-Келун-Казфарм следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Во время лечения препаратом необходимо регулярно проводить анализ крови (особенно обращая внимание на содержание нейтрофилов и тромбоцитов) для оценки степени миелосупрессии, а также регулярно

проводить анализ мочи на наличие эритроцитов, появление которых может предшествовать развитию геморрагического цистита.

При появлении признаков цистита с микро- или макрогематурией лечение Циклофосфамидом-Келун-Казфарм следует прекратить.

При снижении количества лейкоцитов до 2500/мкл и/или тромбоцитов до 100000/мкл лечение Циклофосфамидом-Келун-Казфарм следует прекратить.

В случае возникновения инфекций в процессе терапии Циклофосфамидом-Келун-Казфарм лечение должно быть или прервано, или должна быть снижена доза препарата.

При применении высоких доз циклофосфамида с целью профилактики развития геморрагического цистита назначается препарат месна.

В период лечения следует воздерживаться от приема алкогольных напитков.

Если в течение первых десяти дней после операции, проведенной под общей анестезией, больному назначают Циклофосфамид Келун-Казфарм, необходимо поставить об этом в известность анестезиолога.

Больному после проведения адреналэктомии необходимо провести корректировку доз как глюкокортикостероидов, применяющихся для заместительной терапии, так и препарата Циклофосфамид-Келун-Казфарм. С особой осторожностью применять препарат при тяжелых заболеваниях сердца, печени и почек, адреналэктомии, подагре (в анамнезе), нефроуролитиазе, угнетение функции костного мозга, инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками, предшествующей лучевой или химиотерапии.

Применение при беременности и в период лактации

Применение препарата противопоказано при беременности.

Циклофосфамид проникает в грудное молоко, поэтому во время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

Мужчинам и женщинам во время лечения циклофосфамидом следует использовать надежные методы контрацепции.

Мужчинам и женщинам с детородным потенциалом прежде, чем планировать беременность, следует подождать от 6 до 12 месяцев после окончания терапии циклофосфамидом.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Учитывая побочные эффекты препарата, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и работе с другими механизмами.

Передозировка

Симптомы: серьезные последствия передозировки включают в себя проявления токсичности, зависимой от дозы, таких как миелосупрессия, токсичность мочи, кардиотоксичность (включая сердечную недостаточность), первичный тромбоз печёночных вен и стоматит.

Необходимо тщательно контролировать пациентов с передозировкой на наличие у них развития токсичностей, в частности гематоксичности.

Лечение: передозировка контролируется с помощью прерывания применения Циклофосамида и поддерживающих мер, включая соответствующее, современное лечение любых смешанных инфекций, миелосупрессии или прочих токсичностей. Профилактика цистита с помощью препарата месна может помочь в предотвращении или ограничении воздействий токсичности мочи от передозировки циклофосфамидом. Месна принимается сразу же после передозировки Циклофосфамидом. Для предотвращения геморрагического цистита, месну в/в можно применять в течение 24-28 часов. Специфический антидот при передозировке препарата неизвестен.

Форма выпуска и упаковка

По 200 мг, во флакон из бесцветного стекла типа I с резиновой пробкой, закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съемной крышкой синего цвета.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Картонные пачки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках вкладывают в картонную коробку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2°C до 8 °C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

1.5 года

Не применять по истечении срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Наименование и страна организации-производителя

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

Наименование и страна организации-упаковщика

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

ТОО «Kelun-Kazpharm (Келун-Казфарм)», Казахстан

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии

(предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей:

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01

е-mail: kelun-kazpharm@mail.ru

Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01

е-mail: kelun-kazpharm@mail.ru