

**Пам'ятка щодо застосування препарату  
Циклофосфамід 20 мг/мл, концентрат для інфузійних лікарських засобів (20 мл – 1000 мл)**

**Склад**

- 1 мл препарату містить 20,0 мг циклофосфаміду моногідрату

Допоміжні речовини:

- Натрію гідроксид або кислота хлористоводнева
- Натрію хлорид 9 мг/мл, розчин для ін'єкцій або інфузій

**Лікарська форма**

Концентрат для інфузійних лікарських засобів.

**Інформація щодо застосування**

*(Витяг з Державного формуляру лікарських засобів, затвердженого Наказом міністерства охорони здоров'я України 13.06.2022 р. № 1011).*

**Фармакотерапевтична група**

L01AA01 – антинеопластичні засоби; алкілувальні сполуки, аналоги азотистого іприту.

**Основна фармакотерапевтична дія**

Антинеопластичний засіб класу оксазафосфоринів; активація відбувається за допомогою мікросомальних ензимів у печінці, де він перетворюється на 4-гідрокси-циклофосфамід, який знаходиться у рівновазі з його таутомером – альдофосфамідом, які піддаються конверсії в неактивні та активні метаболіти (особливо фосфораміду іприт і акролеїн). Цитотоксична дія базується на взаємодії між його алкілюючими метаболітами і ДНК, що призводить до розриву та перехресного з'єднання поперечних зв'язків ниток ДНК та ДНК-білків; у клітинному циклі сповільнюється перебіг фази G2; цитотоксична дія неспецифічна для фази клітинного циклу, але специфічна для всього клітинного циклу; акролеїн не має антинеопластичної активності, однак він відповідає за уротоксичну побічну дію; обговорюється його імуносупресивна дія; не можна виключати перехресну резистентність, особливо із цитостатиками подібної структури, такими як, іфосфамід та з іншими алкілюючими речовинами.

**Показання**

Індукція ремісії і консолідуєча терапія при гострому лімфобластному лейкозі.

Індукція ремісії при хворобі Ходжкіна.

Неходжкінські лімфоми (залежно від гістологічного типу і від стадії захворювання також у вигляді монотерапії).

Хронічний лімфоцитарний лейкоз після відсутності ефективності стандартної терапії.

Індукція ремісії при плазмоцитомі (також у комбінації з преднізоном).

Ад'ювантна терапія раку молочної залози після резекції пухлини або мастектомії.

Паліативна терапія поширеного раку молочної залози.

Поширений рак яєчників.

Дрібноклітинний рак легенів.

Саркома Юїнга.

Нейробластома, рабдоміосаркома у дітей, остеосаркома.

Підготовка перед алогенною трансплантацією кісткового мозку при: тяжких апластичних анеміях у вигляді монотерапії або у комбінації з антитромбоцитарним глобуліном; гострому мієлоїдному і гострому лімфоцитарному лейкозі у комбінації з опроміненням усього тіла або бусульфамом; хронічному мієлоїдному лейкозі у комбінації з опроміненням усього тіла або бусульфамом.

Прогресуючі аутоімунні захворювання: тяжкі прогресуючі форми люпус-нефриту і гранулематозу Вегенера.

**Спосіб застосування та дози**

Циклофосфамід має призначатися виключно фахівцем, компетентним у застосуванні протиракової хіміотерапії!

Увага! Циклофосфамід 20 мг/мл, концентрат для інфузійних лікарських засобів має бути розведений перед використанням!

Спосіб введення – внутрішньовенно інфузійно.

Доза та тривалість лікування підбирається індивідуально, а також інтервали між курсами лікування залежать від показань, схеми комбінованого лікування, індивідуальних потреб пацієнта з урахуванням загального стану здоров'я, функції органів і картини крові.

Визначена добова доза (DDD): парентерально – не визначено.

### **Побічна дія та ускладнення при застосуванні**

Підвищений ризик і тяжкість пневмоній (включаючи летальні наслідки), бактеріальні, грибові, вірусні, протозойні, паразитарні інфекції, реактивація латентних інфекцій, включаючи вірусний гепатит, туберкульоз, вірус Джона Канінгема із прогресивною багатогнищевою лейкоенцефалопатією (летальні наслідки), *Pneumocystis jiroveci*, оперізуючий лишай, *Strongyloides*, сепсис, септичний шок (летальні наслідки); гострий лейкоз, гострий промієлоцитарний лейкоз; мієлодиспластичний синдром; лімфома (неходжкінська лімфома); саркоми; нирково-клітинна карцинома; рак ниркової миски; рак сечового міхура; рак сечовивідних шляхів; рак щитовидної залози; вторинні злоякісні новоутворення, пов'язані з лікуванням; канцерогенний ефект у потомства; с-м лізису пухлини; розвиток основних злоякісних утворень; мієлосупресія, панцитопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія (ускладнена кровотечею), лейкопенія, анемія, нейтропенічна гарячка, лімфопенія, гемолітичний уремічний синдром (з тромботичною мікроангіопатією), синдром дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції, зниження рівня гемоглобіну; імуносупресія, анафілактичний шок, анафілактичні/анафілактоїдні реакції (летальні наслідки), реакції гіперчутливості; водна інтоксикація, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону; гіпонатріємія, затримка води, анорексія, підвищення/зниження рівня глюкози крові; сплутаність свідомості; енцефалопатія, судоми, запаморочення, синдром задньої зворотної лейкоенцефалопатії, мієлопатія, периферична нейропатія, полінейропатія, невралгія, дизестезія, гіпестезія, парестезія, тремор, порушення смакових відчуттів, гіпогевзія, паросмія; нечітке бачення, порушення зору, кон'юнктивіт, підвищена сльозотеча; глухота, погіршення слуху, шум у вухах; зупинка серця, шлуночкова фібриляція, шлуночкова тахікардія, кардіогенний шок, ексудативний перикардит (що прогресує до блокади серця), міокардіальна кровотеча, ІМ, застійна СН, СН (летальні наслідки), лівошлуночкова недостатність, лівошлуночкова дисфункція, кардіоміопатія, міокардит, перикардит, кардит, фібриляція передсердь, надшлуночкова аритмія, шлуночкова аритмія, брадикардія, тахікардія, прискорене серцебиття, подовження QT-інтервалу на ЕКГ, зменшення фракції викиду; легенева емболія, венозний тромбоз, васкуліт, периферична ішемія, артеріальна гіпертензія, припливи, гарячі припливи, зниження артеріального тиску; пневмоніт, інтерстиціальна пневмонія, легенева венооклюзійна хвороба, синдром гострого дихальної недостатності, інтерстиціальна хвороба легень у вигляді легеневого фіброзу, дихальна недостатність (летальні наслідки), облітеруючий бронхіоліт, організуюча пневмонія, алергійний альвеоліт, респіраторний дистрес-синдром, легенева гіпертензія, набряк легенів, плевральний випіт, бронхоспазм, диспное, гіпоксія, кашель, закладеність носа, дискомфорт у носі, ротоглотковий біль, ринорея, чхання; геморагічний ентероколіт, шлунково-кишкова кровотеча, гострий панкреатит, коліт, ентерит, тифліт, утворення виразок на слизовій оболонці, стоматит, діарея, нудота, блювання, запор, абдомінальний біль, абдомінальний дискомфорт; венооклюзійна хвороба печінки, холестатичний гепатит, цитолітичний гепатит, гепатит, холестаза, гепатотоксичність із печінковою недостатністю, печінкова енцефалопатія, асцит, гепатомегалія, жовтяниця, підвищення рівня білірубіну у крові, розлади функції печінки, підвищення рівня ферментів печінки (АСТ, АЛТ, лужної фосфатази крові, гамма-глутамілтрансферази); токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, мультиформна еритема, долонно-підшовна еритродизестезія, дерматит опроміненої ділянки, еритема у ділянці опромінення, токсичні висипання на шкірі, кропив'янка, дерматит, висипи, пухирі, свербіж, еритема, знебарвлення шкіри та нігтів, ураження нігтів, алопеція, набрякання обличчя, гіпергідроз; гострий некроз скелетних м'язів, склеродермія, м'язові спазми, міалгія, артралгія;

ниркова недостатність, некроз ниркових каналців, розлади ниркових каналців, порушення функції нирок, токсична нефропатія, геморагічний цистит, геморагічний уретрит, некроз сечового міхура, виразковий цистит, субуретральна кровотеча, набряк стінки сечового міхура, інтерстиційне запалення сечового міхура, фіброз і контрактура сечового міхура, гематурія, нефрогенний нецукровий діабет, цистит, атипіві епітеліальні клітини сечового міхура, підвищення рівня креатиніну, азоту сечовини крові, підвищення рівня сечової кислоти; безпліддя, недостатність та розлади функції яєчників, розлади овуляції, аменорея, олігоменорея, атрофія яєчків, азооспермія, олігоспермія, зниження рівня естрогену у крові, підвищення рівня гонадотропіну у крові; внутрішньоутробна загибель плода, вади розвитку плода, затримка розвитку плода, ембріональна токсичність (мієлосупресія, гастроентерит); поліорганна недостатність, погіршення загального фізичного стану, грипоподібне захворювання, гарячка, набряк, біль у грудях, мукозит, астеничні стани, озноб, слабкість, головний біль, реакції у місці ін'єкції/інфузії, інший біль, запалення привушної залози; зростання рівня ЛДГ, зростання рівня СРБ.

### **Протипоказання**

Відома гіперчутливість до циклофосфаміду або до інших компонентів препарату.

Тяжкі порушення функцій кісткового мозку (мієлосупресія, особливо у пацієнтів, які перед тим проходили лікування цитотоксичними препаратами та/або радіотерапією).

Запаленням сечового міхура (цистит).

Непрохідність сечовидільних шляхів.

Активні інфекції.

Період вагітності.

Період годування груддю.

Загальні протипоказання для проведення аlogenної трансплантації кісткового мозку, такі як верхня вікова межа 50–60 років, контамінація кісткового мозку метастазами злоякісних (епітеліальних) пухлин, а також відсутність HLA -ідентичності із запланованим донором у разі хронічного мієлоїдного лейкозу, що необхідно ретельно з'ясувати до початку підготовчої терапії препаратом.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

Азатиоприн – ризик гепатотоксичності (некроз печінки).

Алкоголь – знижує протипухлинну активність, посилення блювоти та нудоти.

Алопуринол – підвищення концентрації цитотоксичних метаболітів.

Аміодарон – підвищена легенева токсичність.

Амфотерицин В – підвищує нефротоксичність.

Антрацикліни – підвищує кардіотоксичність.

Апрепітант – уповільнює активацію циклофосфаміду.

Бупропіону гідрохлорид – уповільнює активацію циклофосфаміду, послаблює метаболізм бупропіону.

Бусульфан – уповільнює активацію циклофосфаміду, підвищує частоти венооклюзійної хвороби печінки та мукозиту.

Вакцини, що містять живі віруси – застосування живих вакцин може призводити до інфекцій, індукованих вакцинами.

Варфарин – посилює та послаблює дію варфарину.

Гідрохлортіазид – посилює глюкозознижувальний ефект сульфонілсечовини.

Гліцеральдегід – підвищення концентрації цитотоксичних метаболітів.

Гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор – посилюється легенева токсичність.

Гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор – посилюється легенева токсичність.

Грейпфрут або грейпфрутовий сік – погіршує активацію циклофосфаміду і його ефективність.

Деполяризуєчі міорелаксанти – тривале апное (наприклад, сукцинілхоліну).

Дисульфірам – підвищення концентрації цитотоксичних метаболітів.

Етанерцепт – підвищення нешкірних солідних злоякісних новоутворень.

Живі вакцини – інфекції, індуковані вакцинами.

Зидовудин – гемотоксичність та/або імуносупресія.

Інгібітори АПФ – підвищують гемотоксичність та/або імуносупресія, лейкопенія.  
Інгібітори протеази – підвищення концентрації цитотоксичних метаболітів, посилення частоти мукозиту.  
Індометацин – підвищує нефротоксичність.  
Індуктори печінкових та позапечінкових мікосомальних ферментів людини – підвищення концентрації цитотоксичних метаболітів (наприклад, ферментів цитохрому Р450).  
Ітраконазол – уповільнює активацію циклофосфаміду.  
Метронідазол – гостра енцефалопатія.  
Наталізумаб – посилена гемотоксичність та/або імуносупресія.  
Ондансетрон – знижує АUC циклофосфаміду.  
Паклітаксел – посилена гемотоксичність та/або імуносупресія.  
Пентостатин – посилює кардіотоксичність.  
Прасугрел – уповільнює активацію циклофосфаміду.  
Променева терапія (зони серця) – підвищує кардіотоксичність.  
Сульфонаміди – уповільнюють активацію циклофосфаміду.  
Тамоксифен – ризик тромбоемболічних ускладнень.  
Тіазидні діуретики – підвищена гемотоксичність та/або імуносупресія.  
Тіотепа – уповільнює активацію циклофосфаміду.  
Трастузумаб – підвищує кардіотоксичність.  
Флуконазол – уповільнює активацію циклофосфаміду.  
Хлоралгідрат – підвищення концентрації цитотоксичних метаболітів.  
Хлорамфенікол – уповільнює активацію циклофосфаміду.  
Циклоспорин – зниження сироваткових концентрацій циклоспорину.  
Циметидин – підвищення концентрації цитотоксичних метаболітів.  
Ципрофлоксацин – уповільнює активацію циклофосфаміду.  
Цитарабін – підвищує кардіотоксичність.

### **Особливості застосування**

*Особливості застосування при порушенні функції печінки.*

При порушенні функції печінки рекомендується зниження дози приблизно на 25 % при рівні білірубину сироватки крові від 3,1 до 5 мг/100 мл.

*Особливості застосування при порушенні функції нирок.*

При порушенні функції нирок рекомендується зниження дози приблизно на 50 % при швидкості гломерулярної фільтрації нижче 10 мл/хв. Для пацієнтів, яким потрібен діаліз, слід узгодити інтервал часу між застосуванням циклофосфаміду та сеансом діалізу.

*Особливості застосування при порушенні функції серцево-судинної системи.*

З обережністю пацієнтам із факторами ризику кардіотоксичності та з наявними хворобами серця.

*Особливості застосування при порушенні функції дихальної системи.*

Хоча частота легеневої токсичності, спричиненої циклофосфамідом, низька, прогноз для уражених пацієнтів несприятливий.

*Особливості застосування у період вагітності.*

Не застосовувати у період вагітності. Якщо лікування не можна відкласти і пацієнтка бажає продовжувати виношування плода, хіміотерапія може проводитись тільки після повідомлення хворій про ймовірний ризик тератогенних ефектів. Якщо протягом лікування пацієнтка завагітніє, то слід отримати консультацію у генетика.

*Особливості застосування у період лактації.*

Припинити годування груддю.

*Особливості застосування і обмеження у дітей, віком до 12 років.*

Рекомендації щодо дози й застосування такі самі, як і для дорослих пацієнтів.

*Особливості застосування і обмеження у осіб похилого та старечого віку.*

Обережно застосовувати. Моніторинг токсичності та корекція доз внаслідок більш високої частоти зниження функції печінки, нирок, серця та інших органів, а також наявності одночасних захворювань та застосування інших препаратів. У хворих на цукровий діабет протягом терапії слід здійснювати ретельний моніторинг метаболізму глюкози.

### **Умови та термін зберігання**

Зберігати у захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.  
Термін придатності: 30 діб.

### **Категорія відпуску**

За рецептом лікаря (паперовим) або на вимогу лікувально-профілактичного закладу.

### **Фармацевтична опіка**

*Фармацевтична опіка, скерована на лікарів та медичний персонал.*

Обов'язково визначати рівень лейкоцитів перед кожним введенням препарату та регулярно під час лікування [з інтервалами від 5 до 7 днів на початку лікування та кожні 2 дні, якщо кількість знижується нижче 3000 клітин/мкл (клітин/мм<sup>3</sup>)]. У разі довготривалого лікування загалом достатньо здійснювати моніторинг з інтервалом приблизно 14 днів. Кількість тромбоцитів та показник гемоглобіну необхідно визначати перед кожним введенням препарату та через відповідні проміжки часу після введення. Постійний контроль картини периферичної крові. Рівень формених елементів починає відновлюватися через 7-12 днів після введення; не застосовувати у пацієнтів з вітряною віспою (в т.ч. недавно перенесеною або після контакту з захворілими), з оперізувальним герпесом та іншими г. інфекційними захворюваннями. З обережністю хворим з подагрою або нефролітазом у анамнезі, після адреналектомії (необхідна корекція замісної гормонотерапії та доз циклофосфаміду). З обережністю при лікуванні з інфільтрацією кісткового мозку пухлинними клітинами, у хворих, які одержували протипухлинну хіміотерапію або променеви терапію. З обережністю із гострою порфірією у зв'язку ізпорфірогенною дією циклофосфаміду. Контролюють активність печінкових трансаміназ, рівень білірубіну, концентрацію сечової к-ти у плазмі крові, діурез і питому щільність сечі, проводять тести на виявлення мікрогематурії. Уротоксичні побічні явища вимагають переривання лікування. При приготуванні розчину необхідно дотримуватися правил техніки безпеки для роботи з цитотоксичними речовинами.

*Фармацевтична опіка, скерована на пацієнтів.*

Застосовувати під контролем лікаря, який має досвід використання протипухлинних хіміотерапевтичних препаратів. Чинить генотоксичну та мутагенну дію на соматичні клітини та чоловічі і жіночі гамети – слід уникати вагітності, а чоловікам – зачаття дітей протягом терапії, користуватися надійними засобами контрацепції. Може виникати запаморочення, головний біль, погіршення зору, зниження здатності до управління транспортним засобом.

### **Систематизація повідомлень про побічні реакції та побічні дії лікарських засобів від замовників (СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 п. 5.5.24)**

У разі виявлення/отримання інформації про непередбачену побічну реакцію або відсутність ефективності лікарського засобу необхідно протягом 24 годин повідомити про це уповноважену особу ЦПФ «ХЕМОТЕКА» за телефоном +380504540690, завантажити/заповнити **карту-повідомлення** і надіслати її на [office@chemoteka.com.ua](mailto:office@chemoteka.com.ua):

<https://docs.google.com/document/d/1da2Afm9Q3syJv-j1kQq7eHYq7KocplqV/>