

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЦИКЛОФОСФАМІД
(CYCLOPHOSPHAMID)

Склад:

діюча речовина: cyclophosphamide;

1 флакон містить 500 мг циклофосфаміду (у вигляді циклофосфаміду моногідрату);

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий кристалічний порошок.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкілувальні сполуки. Циклофосфамід. Код АТХ L01A A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Циклофосфамід – це цитостатик групи оксазафосфоринів. Він споріднений з азотистим іпритом.

Циклофосфамід *in vitro* є неактивним. Його активація відбувається *in vivo* за допомогою мікосомальних ензимів у печінці, де він перетворюється на 4-гідрокси-циклофосфамід, який знаходиться у рівновазі з його таутомером – альдофосфамідом. Ці таутомери піддаються частково спонтанній, частково ферментній конверсії в неактивні та активні метаболіти (особливо фосфораміду іприт і акролеїн).

Цитотоксична дія циклофосфаміду базується на взаємодії між його алкілуєчими метаболітами і ДНК. Це алкілування 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. Крім того, обговорюється імуносупресивна дія циклофосфаміду.

Не можна виключати перехресну резистентність, особливо із цитостатиками подібної структури, такими як, наприклад, іфосфамід, а також з іншими алкілуєчими речовинами.

Фармакокінетика.

Рівні у крові після внутрішньовенного і перорального дозування є біоеквівалентними.

Циклофосфамід майже повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Після разової внутрішньовенної ін'єкції радіоактивно міченого циклофосфаміду протягом 24 годин відбувається значне зниження концентрації циклофосфаміду і його метаболітів у плазмі, але рівні, які можна визначити у плазмі крові, зберігаються до 72 годин.

Час напіввиведення циклофосфаміду із сироватки крові становить у середньому 7 годин для дорослих і 4 години – для дітей.

Циклофосфамід самостійно майже не зв'язується з білками, хоча його метаболіти зв'язані з білками плазми крові приблизно на 50 %.

Виведення циклофосфаміду та його метаболітів відбувається переважно нирками. При нирковій недостатності необхідно коригувати дозу. Загальною рекомендацією є зменшення дози на 50 % при рівні гломерулярної фільтрації нижче 10 мл/хв.

У пацієнтів зі зниженою функцією печінки визначається сповільнена біотрансформація циклофосфаміду. При патологічно зміненій активності холінестерази це призводить до збільшення часу напіввиведення з сироватки крові. Рекомендується зменшити дозу на 25 % при рівні білірубіну в сироватці крові 3,1-5 мг/100 мл. Циклофосфамід можна визначити у спинномозковій рідині і грудному молоці. Циклофосфамід і його метаболіти проникають через фетоплацентарний бар'єр.

Після внутрішньовенного введення у високих дозах у рамках алогенної трансплантації кісткового мозку концентрація у плазмі крові нативного циклофосфаміду демонструє лінійну кінетику I порядку. Збільшення дози в одного пацієнта у 8 разів не змінює фармакокінетичні параметри для нативного циклофосфаміду. Менше 15 % введеної дози виділяється з сечею у незміненому вигляді. Однак порівняно з традиційною терапією циклофосфамідом це призводить до збільшення неактивних метаболітів, що вказує на насичення активуючих ферментних систем, а не ланок метаболізму, які ведуть до їх інактивації. Протягом багатоденної терапії у високих дозах зменшується площа під кривою час-концентрація у плазмі крові початкової сполуки, швидше за все, внаслідок аутоіндукції метаболічної активності мікросомальних ферментів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Циклофосфамід у комбінації з іншими антинеопластичними засобами призначений для застосування у хіміотерапії перерахованих нижче пухлин:

- індукція ремісії і консолідуєча терапія при гострому лімфоцитарному лейкозі;
- індукція ремісії при хворобі Ходжкіна;
- неходжкінські лімфоми (залежно від гістологічного типу і від стадії захворювання також у вигляді монотерапії);
- хронічний лімфоцитарний лейкоз, якщо стандартна терапія (хлорамбуцил/преднізон) виявилася неефективною;
- 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 Юінга;
- 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 бусульфаном;
- хронічному мієлоїдному лейкозі, у комбінації з опроміненням усього тіла або бусульфаном.

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

Протипоказання.

- Відома підвищена чутливість до циклофосфаміду або до інших компонентів препарату;
- тяжкі порушення функцій кісткового мозку (особливо у пацієнтів, які перед тим проходили лікування цитотоксичними препаратами та/або радіотерапією);
- інфекції сечовивідних шляхів;
- затримка сечовипускання;
- активні інфекції;
- гостра уротеліальна токсичність після лікування цитотоксичними препаратами та/або радіотерапією;
- вагітність або годування груддю.

Особливі заходи безпеки.

При застосуванні препарату та приготуванні розчину необхідно дотримуватися правил техніки безпеки для роботи з цитотоксичними речовинами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При запланованому супутньому або послідовному застосуванні інших препаратів або видів терапії, що можуть збільшувати вірогідність або тяжкість токсичного впливу (унаслідок фармакодинамічної або фармакокінетичної взаємодії), необхідно ретельно оцінити очікувану користь та ризики у кожному окремому випадку.

За пацієнтами, які проходять комбіноване лікування, необхідно пильно спостерігати щодо виникнення ознак токсичності, щоб своєчасно вжити заходів. За пацієнтами, які отримують циклофосфамід та препарати, що послаблюють його активацію, слід ретельно спостерігати щодо можливого зменшення терапевтичної ефективності та необхідності корекції дози.

Взаємодії, що впливають на фармакокінетику циклофосфаміду та його метаболітів.

Зменшена активація циклофосфаміду може змінювати ефективність терапії циклофосфамідом. До препаратів, що уповільнюють активацію циклофосфаміду, належать:

- апрепітант;
- бупропіон;
- бусульфан: відзначалося, що кліренс циклофосфаміду знижувався і період напіввиведення подовжувався у пацієнтів, які приймали високі дози циклофосфаміду менше ніж через 24 години після прийому високої дози бусульфану;
- ципрофлоксацин: повідомлялося, що при застосуванні перед терапією циклофосфамідом (що використовується для підготовки до трансплантації кісткового мозку) ципрофлоксацин призводив до рецидиву основного захворювання;
- хлорамфенікол;
- флуконазол;
- ітраконазол;
- прасугрел;
- сульфонаміди;
- тіотепа: відзначалося значне пригнічення біоактивації препаратом тіотепа при високодозовій хіміотерапії, якщо тіотепа застосовували за 1 годину до введення циклофосфаміду.

Збільшення концентрації цитотоксичних метаболітів можливе при застосуванні таких препаратів, як:

- алопуринол;
- хлоралгідрат;
- циметидин;
- дисульфірам;
- гліцеральдегід;
- індуктори печінкових та позапечінкових мікосомальних ферментів людини (наприклад ферментів цитохрому P450): слід враховувати можливість стимуляції печінкових та позапечінкових мікосомальних ферментів у разі попереднього або супутнього застосування речовин, здатних призводити до підвищення активності цих ферментів, таких як рифампін, фенобарбітал, карбамазепін, фенітоїн, звіробій та кортикостероїди (дексаметазон);
- інгібітори протеази: супутнє застосування інгібіторів протеази може підвищувати концентрацію цитотоксичних метаболітів. Терапія, в основі якої лежить застосування інгібіторів протеази, як встановлено, супроводжується більшою частотою інфекцій та нейтропенії у пацієнтів, які приймають циклофосфамід, доксорубіцин та етопозид (CDE-схема), порівняно з тими, хто застосовує терапію на основі нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ).

Ондансетрон.

Повідомлялося про фармакокінетичну взаємодію між ондансетроном та високими дозами циклофосфаміду, що призводило до зменшення AUC циклофосфаміду.

Грейпфрутовий сік містить сполуки, що можуть погіршувати активацію циклофосфаміду та його ефективність, тому пацієнтам не можна вживати грейпфрути або грейпфрутовий сік.

Фармакодинамічні взаємодії та взаємодії невідомого механізму, що впливають на застосування циклофосфаміду.

Комбіноване або послідовне застосування циклофосфаміду та інших препаратів із подібними токсичними ефектами може призвести до комбінації (посилення) токсичних ефектів.

Підвищена гемотоксичність та/або імуносупресія можуть виникати у разі комбінованої дії циклофосфаміду та, наприклад, таких препаратів, як:

- інгібітори АПФ: інгібітори АПФ можуть спричинити лейкопенію;
- наталізумаб;
- паклітаксел: посилення гемотоксичності відзначалося при застосуванні циклофосфаміду після інфузії паклітакселу;
- тіазидні діуретики;
- зидовудин;
- клозапін.

Підвищена кардіотоксичність може виникати внаслідок комбінованої дії циклофосфаміду та, наприклад, таких препаратів, як:

- антрацикліни;
- цитарабін;
- пентостатин;
- променева терапія зони серця;
- трастузумаб.

Підвищена легенева токсичність може виникати при комбінованому застосуванні циклофосфаміду та, наприклад, таких препаратів, як:

- аміодарон;
- ГКСФ, ГМКСФ (гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулювальний фактор): повідомлялося про підвищений ризик легеневої токсичності у пацієнтів, які отримували цитотоксичну хіміотерапію, що включала циклофосфамід та ГКСФ або ГМКСФ.

Підвищена нефротоксичність може виникати у результаті комбінованого ефекту циклофосфаміду та, наприклад, таких препаратів, як:

- амфотерицин В;
- індометацин: гостра водна інтоксикація відзначалася при супутньому застосуванні індометацину.

Посилення інших токсичних впливів:

- азатіоприн: підвищений ризик гепатотоксичності (некроз печінки);
- бусульфан: повідомлялося про підвищення частоти венооклюзійної хвороби печінки та мукозиту;
- інгібітори протеази: підвищення частоти мукозиту.

Інші взаємодії.

• *Алкоголь (етанол).* Знижена протипухлинна активність спостерігалася у тварин із пухлинами при вживанні етанолу (алкоголю) та супутньому пероральному введенні малих доз препаратів циклофосфаміду. У деяких пацієнтів алкоголь може посилювати зумовлені циклофосфамідом блювання та нудоту.

• *Етанерцепт.* У пацієнтів із гранулематозом Вегенера додавання етанерцепту до стандартної терапії, у тому числі циклофосфамідом, супроводжувалося більшою частотою нешкірних солідних злоякісних новоутворень.

• *Метронідазол.* Гостра енцефалопатія відзначалася у пацієнтів, які отримували циклофосфамід та метронідазол. Причинно-наслідковий зв'язок нез'ясований. У дослідженні на тваринах застосування комбінації циклофосфаміду з метронідазолом супроводжувалося підвищенням токсичності циклофосфаміду.

• *Тамоксифен.* Супутнє застосування тамоксифену та хіміотерапії може посилювати ризик тромбоемболічних ускладнень.

Взаємодії, що впливають на фармакокінетику та/або дію інших препаратів.

• *Бупропіон.* Метаболізм циклофосфаміду з участю CYP2B6 може пригнічувати метаболізм бупропіону.

• *Кумаринові препарати.* Посилення та послаблення дії варфарину спостерігалось у пацієнтів при застосуванні варфарину із циклофосфамідом.

• *Циклоспорин.* Зниження сироваткових концентрацій циклоспорину відзначалося у пацієнтів, які застосовували комбінацію циклофосфаміду із циклоспорином, порівняно з пацієнтами, які отримували лише циклоспорин. Така взаємодія може призвести до збільшення частоти реакції «трансплантат проти хазяїна».

• *Деполаризуючі міорелаксанти.* Лікування циклофосфамідом призводить до вираженого та стійкого інгібування активності холінергази. При супутньому застосуванні деполаризуючих міорелаксантів (наприклад сукцинілхоліну) може виникати тривале апное. Якщо пацієнт отримував циклофосфамід протягом 10 днів, перед загальною анестезією слід попередити анестезіолога.

• *Дигоксин, β-ацетилдигоксин.*

Повідомлялося, що цитотоксична терапія порушувала кишкове всмоктування дигоксину та β-ацетилдигоксину у формі таблеток.

• *Вакцини.* Імуносупресивна дія циклофосфаміду може послабити відповідь організму на вакцинацію. Застосування живих вакцин може призводити до інфекцій, індукованих вакцинами.

• *Верапаміл.* Повідомлялося, що застосування цитотоксичних препаратів порушувало кишкове всмоктування верапамілу для перорального застосування.

• *Гідрохлоротіазид.* При одночасному застосуванні з гідрохлоротіазидом може посилюватися глюкозознижувальний ефект сульфонілсечовини.

Особливості застосування.

Застереження.

Анафілактичні реакції, перехресна чутливість до інших алкілюючих засобів.

При застосуванні циклофосфаміду відзначалися випадки анафілактичних реакцій, у тому числі з летальним наслідком.

Повідомлялося про можливість перехресної чутливості до інших алкілюючих засобів.

Мієлосупресія, імуносупресія, інфекції.

Застосування циклофосфаміду може спричинити мієлосупресію та значно пригнічувати імунну відповідь.

Мієлосупресія, зумовлена застосуванням циклофосфаміду, може призводити до лейкопенії, нейтропенії, тромбоцитопенії (що супроводжується підвищеним ризиком кровотечі) та анемії.

Тяжка імуносупресія призводила до серйозних, інколи летальних інфекцій. Також відзначені випадки сепсису та септичного шоку. До інфекцій, відзначених на тлі застосування циклофосфаміду, належать пневмонія, а також інші бактеріальні, грибові, вірусні, протозойні та паразитарні інфекції.

Можлива реактивація латентних інфекцій. Повідомлялося про реактивацію різноманітних бактеріальних, грибових, вірусних, протозойних та паразитарних інфекцій.

Інфекції слід лікувати належним чином.

У певних випадках нейтропенії, на розсуд лікаря, може бути призначена антимікробна профілактика.

У разі нейтропенічної лихоманки слід застосовувати антибіотики та/або антимікотичні засоби.

Циклофосфамід слід з обережністю застосовувати або взагалі уникати його застосування пацієнтам із тяжкими порушеннями функції кісткового мозку та пацієнтам із тяжкою імуносупресією.

Крім випадків, коли це абсолютно необхідно, циклофосфамід не слід застосовувати пацієнтам із кількістю лейкоцитів менше 2500 клітин/мікролітр (клітин/мм³) та/або кількістю тромбоцитів менше 50000 клітин/мікролітр (клітин/мм³).

У разі наявності або виникнення у пацієнта серйозної інфекції не слід розпочинати терапію циклофосфамідом або терапію слід перервати чи зменшити дозу препарату.

Загалом зниження кількості клітин периферичної крові та кількості тромбоцитів, а також час, необхідний для відновлення їх кількості, можуть збільшуватися при підвищенні доз циклофосфаміду.

Найменша кількість лейкоцитів та тромбоцитів зазвичай відзначається на 1-2 тижні лікування. Кістковий мозок відновлюється відносно швидко і рівні клітин периферичної крові нормалізуються зазвичай приблизно через 20 днів.

Імовірна тяжка мієлосупресія, особливо у пацієнтів, які раніше та/або супутньо проходять хіміотерапію та/або радіотерапію.

Гематологічні параметри всіх пацієнтів протягом періоду лікування слід ретельно контролювати. Токсичний вплив на нирки та сечовивідну систему.

На тлі застосування циклофосфаміду відзначалися випадки геморагічного циститу, пієліту та уретриту, а також гематурії. Можливий розвиток виразок/некрозу, а також фіброзу/контрактур та вторинного раку сечового міхура.

У разі уротоксичності може бути необхідно перервати терапію.

Потреба у цистектомії може виникнути у разі фіброзу, кровотечі або появи вторинних злоякісних новоутворень.

Повідомлялося про випадки уротоксичності з летальним наслідком.

Уротоксичний вплив можливий як при коротко-, так і при довгостроковому застосуванні циклофосфаміду. Повідомлялося про геморагічний цистит після разових доз циклофосфаміду.

Попередня або супутня радіотерапія чи терапія бусульфаном можуть підвищувати ризик індукованого циклофосфамідом геморагічного циститу.

У цілому цистит спочатку абактеріальний. Можлива вторинна бактеріальна колонізація.

Перед початком терапії слід виключити або вилікувати будь-яку непрохідність сечовидільних шляхів (див. розділ «Протипоказання»).

Необхідно регулярно перевіряти сечовий осад на наявність еритроцитів та інших ознак уро/нефротоксичності.

Циклофосфамід слід з обережністю застосовувати або взагалі уникати його застосування пацієнтам із активними інфекціями сечовивідних шляхів.

Належне застосування Месни та/або вживання значної кількості рідини для посилення діурезу можуть значним чином зменшити частоту і тяжкість токсичного впливу на сечовий міхур. Важливо, щоб пацієнт регулярно випорожняв міхур.

Гематурія зазвичай минає через кілька днів після припинення застосування циклофосфаміду, але може тривати і довше.

У разі тяжкого геморагічного циститу застосування циклофосфаміду зазвичай слід припинити.

На тлі застосування циклофосфаміду відзначалися також випадки нефротоксичності, у тому числі некроз ниркових каналців.

При застосуванні циклофосфаміду відзначалася гіпонатріємія, що супроводжувалася збільшенням кількості загальної води в організмі, гострою водною інтоксикацією та синдромом, подібним до синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону. Повідомлялося про випадки з летальним наслідком.

Кардіотоксичність, застосування пацієнтам з хворобами серця

На тлі терапії циклофосфамідом відзначалися випадки міокардиту та міоперикардиту, які можуть супроводжуватися значним перикардіальним випотом та тампонадою серця, та призводити до тяжкої, інколи летальної застійної серцевої недостатності.

Результати гістопатологічних обстежень свідчили, у першу чергу, про геморагічний міокардит. Гемоперикард виникав на тлі геморагічного міокардиту та некрозу міокарда.

Гостра кардіотоксичність відзначалася після разової дози циклофосфаміду менш ніж 2 мг/кг.

Після лікування із застосуванням циклофосфаміду, у пацієнтів з іншими ознаками кардіотоксичності та без них, відзначалися надшлуночкові аритмії (у тому числі фібриляція та

тріпотіння передсердь), а також шлуночкові аритмії (у тому числі виражене подовження інтервалу QT, що супроводжувалося шлуночковою тахіаритмією).

Ризик токсичного впливу циклофосфаміду на серце може зростати, наприклад, при застосуванні високих доз препарату у пацієнтів старшого віку та осіб, які раніше одержували радіотерапію на ділянку серця та/або попереднє чи супутнє лікування іншими кардіотоксичними засобами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Особливої обережності слід дотримуватися пацієнтам із факторами ризику кардіотоксичності та пацієнтам з уже наявними хворобами серця.

Легенева токсичність.

Під час та після терапії циклофосфамідом відзначалися випадки пневмонії та легеневого фіброзу. Також спостерігалися венооклюзійна хвороба легень та інші форми легеневої токсичності.

Повідомлялося про випадки легеневої токсичності, що призводила до дихальної недостатності. Хоча частота легеневої токсичності, спричиненої циклофосфамідом, низька, прогноз для уражених пацієнтів несприятливий.

Пізній початок пневмоніту (більш ніж через 6 місяців після початку терапії циклофосфамідом) супроводжується дуже високою летальністю. Пневмоніт може розвинути навіть через кілька років після лікування циклофосфамідом.

Гостра легенева токсичність відзначалася після разових доз циклофосфаміду.

Вторинні злоякісні новоутворення.

Як і у разі будь-якої цитотоксичної терапії, застосування циклофосфаміду пов'язане із ризиком таких віддалених ускладнень, як утворення вторинних пухлин та їх попередників.

Підвищується ризик раку сечових шляхів, а також ризик мієлодиспластичних змін, частина яких прогресує до гострого лейкозу. До інших злоякісних новоутворень, що відзначаються після застосування циклофосфаміду або лікування, що передбачає його застосування, належать лімфома, рак щитовидної залози та саркоми.

У деяких випадках вторинні злоякісні новоутворення виникають через кілька років після припинення терапії циклофосфамідом. Злоякісні новоутворення також відзначені після експозиції *in utero*.

Венооклюзійна хвороба печінки.

Випадки венооклюзійної хвороби печінки (ВОХП) відзначені у пацієнтів, яким застосовували циклофосфамід.

Встановлено, що циторедуктивна терапія при підготовці пацієнта до трансплантації кісткового мозку, яка передбачає застосування циклофосфаміду у поєднанні з опроміненням усього тіла, бусульфаном або іншими препаратами, є значним фактором ризику розвитку ВОХП (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Після циторедуктивної терапії клінічний синдром зазвичай розвивається через 1-2 тижні після трансплантації та характеризується раптовим збільшенням маси тіла, болісною гепатомегалією, асцитом та гіпербілірубінемією/жовтяницею.

Однак також повідомлялося про випадки поступового розвитку ВОХП на тлі довготривалого застосування низьких імуносупресивних доз циклофосфаміду.

Як ускладнення ВОХП, можуть розвинути гепаторенальний синдром та функціональна недостатність багатьох органів. Повідомлялося про летальний наслідок ВОХП, зумовленої застосуванням циклофосфаміду.

До факторів ризику розвитку ВОХП на тлі високодозової циторедуктивної терапії належать:

- наявні порушення печінкових функцій;
- попередня променева терапія ділянки живота;
- низький бал загального стану.

Генотоксичність.

Циклофосфамід чинить генотоксичну та мутагенну дію на соматичні клітини і чоловічі та жіночі гамети. З цієї причини і жінкам, і чоловікам слід використовувати надійний метод контрацепції протягом терапії циклофосфамідом, щонайменше 6-12 місяців після припинення терапії циклофосфамідом.

Дані досліджень на тваринах свідчать, що дія препарату на ооцити під час розвитку фолікулів може призвести до зниженої частоти імплантацій та життєздатних вагітностей і до підвищеного ризику вад розвитку. Це слід враховувати при плануванні вагітності після припинення терапії циклофосфамідом. Точна тривалість розвитку фолікулів у людини невідома, але може становити більше 12 місяців.

Порушення загоювання ран.

Циклофосфамід може порушувати нормальне загоювання ран.

Заходи безпеки.

Алопеція.

Відзначені випадки алопеції; її частота може зростати при збільшенні дози.

Алопеція може прогресувати до облісіння.

Волосся може відрости знову після завершення терапії або навіть протягом періоду лікування, однак його текстура або колір можуть змінитися.

Нудота та блювання.

Циклофосфамід може спричинити нудоту та блювання.

Можливе застосування протиблювотних препаратів для запобігання та полегшення нудоти та блювання.

Вживання алкоголю може посилювати блювання та нудоту, спричинені застосуванням циклофосфаміду.

Стоматит.

Циклофосфамід може спричинити стоматит (запалення слизової оболонки ротової порожнини).

Слід взяти до уваги сучасні інструкції щодо запобігання та полегшення стоматиту.

Паравенозне введення.

Цитостатичний ефект циклофосфаміду спостерігається після його активації, яка відбувається переважно у печінці. Тому ризик ураження тканин від випадкового паравенозного введення низький.

У разі ненавмисного паравенозного введення циклофосфаміду інфузію слід негайно припинити, аспірувати екстравакулярний розчин циклофосфаміду через введену канюлю та вжити інших необхідних заходів.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції нирок.

У пацієнтів із порушеннями функції нирок, зокрема в осіб із тяжким порушенням ниркових функцій, знижена ниркова екскреція може призвести до підвищених рівнів циклофосфаміду та його метаболітів у плазмі крові. Це може посилити токсичність препарату і цей ефект слід враховувати при визначенні дози для таких пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування пацієнтам із порушенням функції печінки.

При тяжких порушеннях функції печінки активація циклофосфаміду може знижуватися. Це може змінювати ефективність терапії циклофосфамідом, і цей ефект потрібно враховувати при підборі дози та інтерпретації відповіді пацієнта на призначену дозу.

Застосування пацієнтам після адреналектомії.

Пацієнтам із недостатністю кори надниркових залоз може бути потрібна більша доза кортикоїдних замінників при стресі від токсичності, зумовленій застосуванням цитостатиків, у тому числі циклофосфаміду.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Циклофосфамід протипоказаний при вагітності або годуванні груддю.

Циклофосфамід проникає через плацентарний бар'єр. Лікування циклофосфамідом може спричинити мутагенну дію на чоловіків та жінок і ушкодження плода при застосуванні вагітним жінкам.

Повідомлялося про вроджені вади розвитку у дітей, матері яких отримували циклофосфамід протягом I триместру вагітності. Однак наявні також повідомлення про відсутність вад розвитку у дітей, матері яких зазнали впливу препарату у I триместрі.

Експозиція циклофосфаміду *in utero* може спричинити викидень, затримку розвитку плода та ембріотоксичну дію, яка проявляється у новонароджених, у тому числі лейкопенію, анемію, панцитопенію, тяжку гіпоплазію кісткового мозку та гастроентерит.

Дані, одержані на тваринах, вказують на підвищений ризик невдалої вагітності та вад розвитку, який може зберігатися після припинення лікування циклофосфамідом, оскільки існують ооцити/фолікули, які зазнали впливу циклофосфаміду під час фази дозрівання.

Після I триместру вагітності, якщо лікування не можна відкласти і пацієнтка бажає продовжувати виношування плода, хіміотерапію можна проводити тільки після повідомлення хворій про незначний, але можливий ризик тератогенних ефектів. Жінкам слід уникати вагітності під час лікування циклофосфамідом і протягом 6 місяців після його закінчення. Якщо протягом лікування пацієнтка завагітніє, то слід отримати консультацію у генетика.

Оскільки циклофосфамід проникає у грудне молоко, жінкам під час лікування слід припинити годування груддю. У дітей, яких годували матері, які лікувалися циклофосфамідом, відзначали нейтропенію, тромбоцитопенію, низький гемоглобін та діарею.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

У пацієнтів, які одержують лікування циклофосфамідом, можливі побічні реакції (включаючи, наприклад, запаморочення, затуманення зору, порушення зору), що можуть впливати на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Рішення про можливість керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами слід приймати індивідуально.

Спосіб застосування та дози.

Внутрішньовенна інфузія.

Циклофосфамід може призначати тільки досвідчений онколог.

Дозування слід підбирати для кожного пацієнта індивідуально.

Нижчезазначені рекомендації відносно дозування можна використовувати для дітей та дорослих.

Індукція ремісії і консолідуєча терапія при гострому лімфоцитарному лейкозі.

Циклофосфамід можна застосовувати дітям та дорослим залежно від групи ризику у рамках різних комплексів поліхіміотерапії. Типове дозування з метою індукції ремісії і проведення консолідуєчої терапії у дорослих становить 650 мг/м^2 площі поверхні тіла (ППТ) циклофосфаміду внутрішньовенно, наприклад, у комбінації з цитарабіном і меркаптопурином.

Хронічний лімфоцитарний лейкоз.

600 мг/м^2 ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно на день 6-й у комбінації з вінкристином і преднізоном або 400 мг/м^2 ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у дні 1-й та 5-й, також у комбінації з вінкристином і преднізоном, повторювати кожні 3 тижні.

Хвороба Ходжкіна.

650 мг/м^2 ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у дні 1-й та 8-й у комбінації з вінкристином, прокарбазином і преднізоном ("СОРР-протокол").

Неходжкінські лімфоми.

Циклофосфамід можна застосовувати при неходжкінських лімфомах (НХЛ) залежно від гістологічного типу і стадії захворювання як монотерапію або у комбінації з іншими антинеопластичними лікарськими засобами. Далі наведена стандартна терапія для неходжкінських лімфом з низьким та середнім/високим ступенями малігнізації:

НХЛ з низьким ступенем малігнізації: $600\text{-}900 \text{ мг/м}^2$ ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у день 1-й як монотерапія або у комбінації з кортикостероїдами; повторювати кожні 3-4 тижні;

НХЛ з середнім чи високим ступенем малігнізації: 750 мг/м^2 ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у день 1-й у комбінації з доксорубіцином, вінкристином і преднізоном ("СНОР-протокол"); повторювати кожні 3-4 тижні.

Плазмоцитома.

1000 мг/м² ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у день 1-й у комбінації з преднізоном; повторювати кожні 3 тижні.

Прикладом поліхіміотерапії, ефективність якої доведена для лікування плазмодитоми, є так званий “ВВМСР-протокол”, який наводиться нижче:

400 мг/м² ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у день 1-й у комбінації з мелфаланом, кармустином, вінкристином і преднізоном; повторювати кожні 5 тижнів.

Рак молочної залози.

Циклофосфамід слід застосовувати для ад’ювантної і паліативної терапії раку молочної залози у комбінації з іншими цитостатиками. Далі для прикладу наведено два протоколи, ефективність яких доведена:

“СМФ-протокол”: 600 мг/м² ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у дні 1-й та 8-й у комбінації з метотрексатом і 5-фторурацилом; повторювати кожні 3-4 тижні.

“САФ-протокол”: 500 мг/м² ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у день 1-й у комбінації з доксорубіцином і 5-фторурацилом; повторювати кожні 3-4 тижні.

Поширений рак яєчників.

750 мг/м² ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у день 1-й у комбінації з цисплатином; повторювати кожні 3 тижні.

500-600 мг/м² ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у день 1-й у комбінації з карбоплатином; повторювати кожні 4 тижні.

Дрібноклітинний рак легенів.

Циклофосфамід слід застосовувати у комбінації з іншими антинеопластичними лікарськими засобами. Як приклад ефективної поліхіміотерапії нижче наводиться так званий “СAV-протокол”:

1000 мг/м² ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у день 1-й у комбінації з доксорубіцином і вінкристином; повторювати кожні 3 тижні.

Саркома Юінга.

Прикладом поліхіміотерапії, ефективність якої при саркомі Юінга доведена, є наведений нижче “VACA-протокол”:

500 мг/м² ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно 1 раз на тиждень у комбінації з вінкристином, доксорубіцином та актиноміцином D.

Остеосаркома.

Циклофосфамід слід застосовувати у рамках комплексної поліхіміотерапії для неoad’ювантної (передопераційної) та ад’ювантної (післяопераційної) терапії. Далі наведено протокол мультиінституціонального дослідження остеосаркоми (MIOS) як приклад ад’ювантної терапії: 600 мг/м² ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно на добу на день 2-й 2-ого, 13-ого, 26-ого, 39-ого і 42-ого тижнів лікування у комбінації з блеоміцином, актиноміцином D, доксорубіцином, цисплатином і метотрексатом.

Нейробластома.

Залежно від стадії захворювання і віку пацієнта циклофосфамід слід застосовувати у рамках різних хіміотерапевтичних протоколів. Прикладом комбінованої терапії поширеної нейробластоми є наведений нижче “OPES-протокол”:

600 мг/м² ППТ циклофосфаміду внутрішньовенно у день 1-й у комбінації з вінкристином, цисплатином і теніпозидом; повторювати кожні 3 тижні.

Рабдоміосаркома у дітей.

Циклофосфамід слід застосовувати залежно від стадії захворювання і гістологічного типу у різних протоколах комплексної поліхіміотерапії. Типове дозування для пацієнтів на III стадії (після операції наявний макроскопічний залишок пухлини) і IV (віддалені метастази) становить 10 мг/кг маси тіла циклофосфаміду внутрішньовенно протягом 3 послідовних днів з багаторазовим повторенням у комбінації з вінкристином та актиноміцином D (“VAC-протокол”).

Підготовка перед аlogenною трансплантацією кісткового мозку при гострому мієлоїдному і гострому лімфобластному лейкозах.

60 мг/кг маси тіла циклофосфаміду внутрішньовенно на добу 2 дні поспіль у комбінації з опроміненням усього тіла чи бусульфаном.

Примітка: належний вибір компонентів терапії для комбінації з циклофосфамідом потребує спеціальних знань, оскільки результати лікування можуть суттєво відрізнятися для різних комбінацій залежно від основного захворювання і його стадії.

Підготовка перед аlogenною трансплантацією кісткового мозку при хронічному мієлоїдному лейкозі.

60 мг/кг маси тіла циклофосфаміду внутрішньовенно на добу 2 дні поспіль у комбінації з опроміненням усього тіла чи бусульфаном.

Примітка: при хронічному мієлоїдному лейкозі обидві можливі комбінації компонентів циклофосфаміду призводять до схожих результатів терапії.

Підготовка перед аlogenною трансплантацією кісткового мозку при тяжкій апластичній анемії.

Нижчезазначені рекомендації щодо дозування діють для підготовки без опромінення усього тіла, від якого зазвичай відмовляються при тяжкій апластичній анемії:

50 мг/кг маси тіла циклофосфаміду внутрішньовенно на добу 4 дні поспіль як монотерапія або у комбінації з антитромбоцитарним глобуліном.

При наявності анемії Фанконі добову дозу необхідно зменшити з 50 до 35 мг/кг маси тіла циклофосфаміду внутрішньовенно на добу 4 дні поспіль.

Тяжкі прогресуючі форми люпус-нефриту, гранулематозу Вегенера.

Дозування при в/в введенні.

Початкова доза 500-1000 мг/м² ППТ внутрішньовенно.

Протягом лікування циклофосфамідом необхідно постійно контролювати рівень лейкоцитів і тромбоцитів. Подальше дозування – підвищення або зниження початкової дози – проводять за результатами лабораторних аналізів.

При зниженні печінкової або ниркової функцій дозу циклофосфаміду необхідно зменшити. Науковий досвід щодо застосування циклофосфаміду у великих дозах при зниженій функції нирок або печінки відсутній. При стандартному дозуванні циклофосфаміду діють наведені нижче рекомендації щодо дозування.

Порушення функції нирок.

Звичайною рекомендацією є зниження дози приблизно на 50 % при швидкості гломерулярної фільтрації нижче 10 мл/хв.

Порушення функції печінки.

Звичайною рекомендацією є зниження дози приблизно на 25 % при рівні білірубіну сироватки крові від 3,1 до 5 мг/100 мл.

Рекомендації щодо зниження дози для пацієнтів з пригніченням функції кісткового мозку.

Кількість лейкоцитів (мкл)	Кількість тромбоцитів (мкл)	Дозування
> 4000	> 100000	100 % запланованої дози
4000-2500	100000-50000	50 % запланованої дози
< 2500	< 50000	Підбір дози до нормалізації показників або прийняття окремого рішення

У процесі лікування необхідно систематично контролювати кількість лейкоцитів у крові: на початку лікування – з інтервалом 5-7 днів, якщо кількість лейкоцитів знижується до <3000/мм³ – кожні 2 дні, а в деяких випадках – щоденно. При тривалому лікуванні загалом достатньо брати

аналіз крові 1 раз на 2 тижні. У разі появи ознак ураження кісткового мозку рекомендується контролювати кількість еритроцитів та тромбоцитів. Слід регулярно досліджувати осад сечі на вміст еритроцитів.

Приготування розчину.

Для приготування розчину для ін'єкцій 25 мл фізіологічного розчину додати до сухої речовини у флаконі.

Речовина легко розчиняється при енергійному струшуванні після додавання розчинника. Якщо речовина не розчиняється одразу ж і повністю, рекомендується дати флакону постояти кілька хвилин.

Розчин призначений для внутрішньовенного застосування, причому найкраще вводити препарат у вигляді саме внутрішньовенної інфузії. Введення можна здійснювати у вигляді болюсної ін'єкції або короткої інфузії. Перед, протягом і після лікування необхідно звернути увагу на вживання великої кількості рідини, а також регулярно випорожнення сечового міхура. Тривалість лікування визначає лікар.

При короткотерміновому внутрішньовенному вливанні розчин циклофосфаміду додають до розчину Рінгера, фізіологічного розчину або розчину глюкози, доводячи загальний об'єм приблизно до 500 мл. Тривалість інфузії – від 30 хв до 2 годин, залежно від об'єму.

Тривалість терапії та інтервали між курсами залежать від показань, застосованої комбінації хіміотерапевтичних препаратів, загального стану здоров'я пацієнта, лабораторних показників і відновлення кількості формених елементів крові.

Діти. Рекомендації щодо підбору дози та застосування препарату для лікування дітей такі, як і для дорослих пацієнтів.

Передозування.

Специфічний антидот циклофосфаміду невідомий. Лікування передозування включає негайне припинення прийому препарату, а також загальні підтримуючі заходи для зниження та уникнення можливого розвитку токсичної фази. При передозуванні, поміж інших реакцій, слід припускати пригнічення функції кісткового мозку, найчастіше лейкоцитопенію. Тяжкість і тривалість пригнічення функції кісткового мозку залежать від ступеня передозування. Необхідний постійний контроль показників крові і контроль стану пацієнта. При розвитку нейтропенії слід вжити заходів щодо профілактики інфекцій; інфекції слід лікувати за допомогою відповідних антибіотиків (антибіотик широкого спектра дії, за необхідності – з гранулоцитарним колонієстимулювальним фактором або гранулоцитарно-макрофагальним колонієстимулювальним фактором). У разі розвитку тромбоцитопенії необхідно забезпечити, залежно від потреби, поповнення тромбоцитів.

Циклофосфамід можна виводити з організму за допомогою гемодіалізу, оскільки він має низький рівень зв'язування з білками плазми крові. Кліренс діалізу 78 мл/хв був обчислений з концентрації циклофосфаміду, що не метаболізувався, у діалізатах (нормальний нирковий кліренс становить приблизно 5-11 мл/хв). Інша робоча група повідомляла про величину 194 мл/хв. Після 6 годин діалізу 72 % введеної дози циклофосфаміду було знайдено у діалізаті. Для попередження геморагічного циститу можна застосовувати препарат месни внутрішньовенно протягом 24-48 годин, а також проводити гідратацію та алкілізацію сечі. Месну (20 % застосованої дози циклофосфаміду) слід вводити внутрішньовенно безпосередньо після введення надмірної дози циклофосфаміду і через 4 та 8 годин після застосування циклофосфаміду. Це особливо стосується високодозової підготовки циклофосфамідом і комбінаціями з циклофосфамідом перед аlogenною трансплантацією кісткового мозку, коли очікується підвищений рівень тяжкості дозозалежних побічних реакцій.

При дуже високих дозах загальну дозу месни можна збільшити до 120-160 % відповідної дози циклофосфаміду.

Примітка: при ненавмисному паравенозному введенні належним чином розведеного циклофосфаміду загрози цитотоксичного ушкодження тканин зазвичай не існує, тому що

цитотоксична активність головним чином проявляється після біоактивації, що відбувається переважно у печінці.

Однак, якщо екстравазація відбулася, слід негайно зупинити інфузію, аспірувати введений препарат за допомогою голки, промити ділянку фізіологічним розчином та іммобілізувати кінцівку.

Побічні реакції.

Наведені нижче побічні реакції спостерігалися під час постмаркетингового спостереження. Реакції представлені за класами систем органів згідно з MedDRA, термінами переважного використання та з урахуванням тяжкості у разі можливості.

Інфекції та інвазії: тяжкі пневмонії (включаючи летальні), інші бактеріальні, грибкові, вірусні, протозойні, паразитарні інфекції, реактивація латентних інфекцій, включаючи вірусний гепатит, туберкульоз, вірус Джона Канінгема із прогресивною багатогнищевою лейкоенцефалопатією (у т.ч. з летальним наслідком), *Pneumocystis jiroveci*, оперізувальний лишай, *Strongyloides*, сепсис, септичний шок (у т.ч. з летальним наслідком).

Новоутворення, доброякісні, злоякісні та невизначеного характеру (включаючи кістки та поліпи): гострий лейкоз (гострий мієлоїдний 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; синдром лізису пухлини; розвиток основних злоякісних утворень, у т.ч. з летальним наслідком.

З боку крові та лімфатичної системи: мієлосупресія, що проявляється недостатністю функції кісткового мозку, 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.

З боку імунної системи: імуносупресія, анафілактичний шок, анафілактичні/анафілактоїдні реакції (включаючи летальні наслідки), реакції гіперчутливості.

З боку ендокринної системи: водна інтоксикація, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

З боку метаболізму та харчування: гіпонатріємія, затримка води, анорексія, підвищення рівня глюкози крові, зниження рівня глюкози.

З боку психіки: сплутаність свідомості.

З боку нервової системи: енцефалопатія, судоми, запаморочення, нейротоксичність у вигляді синдрому зворотної задньої лейкоенцефалопатії, мієлопатія, периферична нейропатія, полінейропатія, невралгія, дизестезія, гіпестезія, парестезія, тремор, порушення смакових відчуттів, гіпогевзія, паросмія.

З боку органів зору: нечітке бачення, порушення зору, кон'юнктивіт, підвищена сльозотеча.

З боку органів слуху та лабіринту: глухота, погіршення слуху, шум у вухах.

З боку серця: зупинка серця, шлуночкова фібриляція, шлуночкова тахікардія, кардіогенний шок, ексудативний перикардит (що прогресує до блокади серця), міокардіальна кровотеча, інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, серцева недостатність (у т.ч. з летальним наслідком), 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.

З боку судин: легенева емболія, венозний тромбоз, васкуліт, периферична ішемія, артеріальна гіпертензія, припливи, гарячі припливи, зниження артеріального тиску.

Дихальні, торакальні та медіастинальні розлади: пневмоніт, інтерстиціальна пневмонія, легенева венооклюзійна хвороба, синдром гострої дихальної недостатності, інтерстиціальна хвороба легень у вигляді легеневого фіброзу, дихальна недостатність (у т.ч. з летальним наслідком), 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.

З боку шлунково-кишкового тракту: геморагічний ентероколіт, шлунково-кишкова кровотеча, гострий панкреатит, коліт, ентерит, тифліт, утворення виразок на слизовій оболонці, стоматит, діарея, нудота, блювання, запор, абдомінальний біль, абдомінальний дискомфорт.

З боку гепатобіліарної системи: 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 (аспартатамінотрансферази, аланінамінотрансферази, лужної фосфатази крові, гамма-глутамілтрансферази).

З боку шкіри та підшкірних тканин: 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.

З боку кістково-м'язової системи: гострий некроз скелетних м'язів, склеродермія, м'язові спазми, міалгія, артралгія.

З боку нирок і сечовивідних шляхів: ниркова недостатність, некроз ниркових канальців, розлади ниркових канальців, 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, атипові епітеліальні клітини сечового міхура, підвищення рівня креатиніну крові, підвищення рівня азоту сечовини крові, підвищення рівня сечової кислоти, особливо у пацієнтів з неходжкінською лімфою.

Вагітність, післяпологовий період та перинатальний стан: передчасні пологи.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: безпліддя, недостатність функції яєчників, розлади функції яєчників, розлади овуляції, аменорея, олігоменорея, атрофія яєчків, азооспермія, олігоспермія, зниження рівня естрогену у крові, підвищення рівня гонадотропіну у крові.

Вроджені, сімейні та генетичні розлади: внутрішньоутробна загибель плода, вади розвитку плода, затримка розвитку плода, ембріональна токсичність (включаючи мієлосупресію, гастроентерит).

Загальні розлади: поліорганна недостатність, погіршення загального фізичного стану, грипоподібне захворювання, гарячка, набряк, біль у грудях, мукозит, астеничні стани, озноб, втома, слабкість, головний біль, реакції у місці ін'єкції/інфузії, інший біль, запалення привушної залози.

Лабораторні показники: зростання рівня лактатдегідрогенази, зростання рівня С-реактивного білка.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Приготовлений розчин зберігати при температурі 2-8 °С протягом 24 годин.

Несумісність.

Розчини, що містять бензиловий спирт, можуть зменшувати стабільність циклофосфаміду.

Категорія відпуску. За рецептом.