

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

19.11.15  
Мар. 10.000000  
1157

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**(информация для пациента)**  
**по медицинскому применению лекарственного средства**  
**ЦИКЛОФОСФАН**

**Торговое название:** Циклофосфан.

**Международное непатентованное название:** Циклофосфамид (Cyclophosphamide).

**Описание:** пористая масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета, уплотненная в таблетку, гигроскопична.

**Состав:** каждый флакон содержит: *действующее вещество*: циклофосфамид - 200 мг; *вспомогательное вещество*: маннит.

**Лекарственная форма:** порошок лиофилизированный для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения 200 мг.

**Фармакотерапевтическая группа:** Алкилирующие агенты. Аналоги азотистого иприта.

**Код АТС:** L01AA01.

**Фармакологическое действие**

Противоопухолевое средство алкилирующего действия, по химической структуре близкое к азотным аналогам иприта. Оказывает цитостатическое и 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, блокирует митотическое деление.

**Показания к применению**

- Острый лимфобластный и хронический лимфолейкоз;
- лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), неходжкинские лимфомы, множественная миелома;
- рак молочной железы, рак яичников;
- нейробластома, ретинобластома;
- грибовидный микоз;
- мелкоклеточный рак легкого;
- рак шейки и тела матки;
- рак предстательной железы;
- герминогенные опухоли;
- рак мочевого пузыря;
- саркома мягких тканей, ретикулосаркома, саркома Юинга;
- опухоль Вильмса.

В качестве иммуносупрессивного средства циклофосфамид применяется при прогрессирующих аутоиммунных заболеваниях (ревматоидный артрит, псориатический

артрит, коллагенозы, аутоиммунная гемолитическая анемия, нефротический синдром) и для подавления реакции отторжения трансплантата.

### **Способ применения и дозы**

Применять только по назначению врача.

Применение возможно только под наблюдением врача, имеющего опыт химиотерапии.

Циклофосфан вводится внутривенно струйно или в виде инфузии, внутримышечно. Циклофосфамид входит в состав многих схем химиотерапевтического лечения, в связи с чем, при выборе конкретного пути введения, режима и доз в каждом индивидуальном случае следует руководствоваться данными специальной литературы.

Дозировку следует подбирать индивидуально для каждого пациента.

Следующие рекомендации по дозировке можно применять для монотерапии циклофосфамидом. При применении в комбинации с другими противоопухолевыми средствами может потребоваться снижение дозы как циклофосфамида, так и других препаратов.

Наиболее часто применяемые дозы и режимы для взрослых и детей:

50-100 мг/м<sup>2</sup> ежедневно в течение 2-3 недель,

100-200 мг/м<sup>2</sup> 2 или 3 раза в неделю в течение 3-4 недель,

600-750 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 2 недели,

1500-2000 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3-4 недели до суммарной дозы – 6-14 г.

### *Приготовление раствора*

Непосредственно перед применением к содержимому флакона с дозировкой 200 мг добавляют 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или 10 мл воды для инъекций. Вещество легко растворяется при энергичном встряхивании после добавления растворителя. Если вещество не растворяется сразу и полностью, рекомендуется дать флакону постоять несколько минут.

### **Противопоказания**

- Известная повышенная чувствительность к циклофосфамиду или любому другому компоненту препарата;
- тяжелые инфекции;
- выраженные нарушения функции костного мозга (включая лейкопению, тромбоцитопению, выраженную анемию);
- воспаление мочевого пузыря (цистит);
- задержка мочеиспускания;
- беременность и период грудного вскармливания.

*С осторожностью:* при тяжелых заболеваниях сердца, печени и почек, адреналектомии, подагре (в анамнезе), нефроуролитиазе, угнетении функции костного мозга, инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками, предшествующей лучевой или химиотерапии.

### **Побочное действие**

У пациентов, которые получают Циклофосфан в зависимости от дозировки могут возникать следующие побочные реакции, в большинстве случаев являющиеся обратимыми.

*Со стороны системы кроветворения:* лейкопения, нейтропения, в редких случаях развивается тромбоцитопения или анемия. Данные побочные реакции обычно являются обратимыми и исчезают при снижении дозы препарата либо прекращении терапии.

Восстановление при лейкопении обычно начинается через 7-10 дней после прекращения лечения препаратом.

*Со стороны пищеварительной системы:* при терапии циклофосфамидом часто наблюдаются тошнота и рвота. Анорексия, стоматит, дискомфорт или боли в абдоминальной области, диарея или запор отмечаются с меньшей частотой. В отдельных случаях сообщалось о геморрагическом колите, изъязвлении слизистой оболочки и желтухе. Данные побочные реакции обычно исчезают при прекращении терапии циклофосфамидом.

Отмечены редкие случаи нарушения функции печени, проявляющиеся увеличением уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы и билирубина в сыворотке крови. У 15-50% пациентов, получавших высокие дозы циклофосфамида в сочетании с бусульфаном и тотальным облучением при аллогенной трансплантации костного мозга развивается облитерирующий эндофлебит печеночных вен. Аналогичная реакция в очень редких случаях также наблюдается у пациентов с апластической анемией, получавших высокие дозы одного циклофосфамида. Этот синдром обычно развивается через 1-3 недели после трансплантации костного мозга и характеризуется резким увеличением массы тела, гепатомегалией, асцитом и гипербилирубинемией. Очень редко может развиться печеночная энцефалопатия.

*Со стороны кожи и ее производных:* алопеция является часто наблюдаемой побочной реакцией при терапии циклофосфамидом. Отрастание волос начинается после завершения приема препарата или даже во время продолжающейся терапии, вследствие чего волосы могут различаться по структуре или цвету. Иногда во время лечения появляется сыпь на коже, пигментация кожи и изменения структуры и цвета ногтей.

*Со стороны мочевыделительной системы:* геморрагический уретрит/цистит, некроз почечных канальцев. В редких случаях это состояние может носить тяжелый характер и даже приводить к летальному исходу. Также может развиваться фиброз мочевого пузыря, иногда имеющий распространенный характер, в сочетании с циститом или без него. В моче могут обнаруживаться атипичные эпителиальные клетки мочевого пузыря. Эти побочные эффекты зависят от дозы циклофосфамида и продолжительности лечения. Побочное действие на мочевыделительную систему обусловлено выделением метаболитов циклофосфамида в мочу. Профилактика цистита способствует прием достаточного количества жидкости и применение уропротектора уромитексана. Обычно при тяжелых формах геморрагического цистита необходимо прекратить лечение препаратом. При назначении высоких доз циклофосфамида в редких случаях может наблюдаться нарушение функции почек, гиперурикемия, нефропатия, связанная с повышенным образованием мочевой кислоты.

*Инфекции:* при терапии циклофосфамидом может наблюдаться значительное снижение иммунного ответа. У пациентов с тяжелыми формами иммуносупрессии могут развиваться серьезные, иногда летальные инфекции.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* кардиотоксичность отмечалась при введении препарата в высоких дозах ( $4,5-10 \text{ г}/\text{м}^2$ , что соответствует  $120-270 \text{ мг}/\text{кг}$ ) в течение нескольких дней, обычно в составе интенсивной комбинированной противоопухолевой терапии или медикаментозной терапии при трансплантации органов. При этом отмечались тяжелые и иногда приводившие к летальному исходу эпизоды застойной сердечной недостаточности, обусловленной геморрагическим миокардитом. Наблюдаемые случаи

гемоперикарда были обусловлены геморрагическим миокардитом или миокардиальным некрозом. Случаи перикардита не были связаны с гемоперикардом.

По данным электрокардиографии или эхокардиографии у пациентов, перенесших эпизоды кардиотоксичности, связанные с применением высоких доз препарата, не обнаруживалось каких-либо остаточных явлений в состоянии миокарда.

*Со стороны дыхательной системы:* интерстициальный легочной фиброз (при введении высоких доз препарата на протяжении длительного времени). Сообщалось о случаях интерстициальной пневмонии.

*Со стороны репродуктивной системы:* нарушение оогенеза и сперматогенеза. Препарат может вызывать стерильность как у мужчин, так и у женщин, которая в некоторых случаях может иметь необратимый характер. Развитие стерильности зависит от дозы циклофосфамида, продолжительности терапии и состояния функции половой железы на момент терапии.

У значительной части женщин при терапии циклофосфамидом развивается аменорея, ассоциированная со снижением уровня эстрогена и увеличением секреции гонадотропина. Регулярные менструации обычно восстанавливаются в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. Сообщалось о фиброзе яичников с предположительно полной потерей зародышевых половых клеток после продолжительной терапии циклофосфамидом в позднем препубертатном периоде.

У мужчин при терапии циклофосфамидом может развиваться олигоспермия или азооспермия, связанная с повышением уровня гонадотропинов при нормальной секреции тестостерона. У мальчиков, во время лечения препаратом в препубертатном периоде, может отмечаться олигоспермия или азооспермия и повышенная секреция гонадотропинов. Может отмечаться атрофия яичек различной степени. У некоторых пациентов азооспермия, вызванная препаратом, имеет обратимый характер, однако восстановление функции может наступать лишь через несколько лет после прекращения лечения. Мужчины, которые временно были стерильны вследствие применения циклофосфамида, в последующем были способны к зачатию нормальных детей.

*Канцерогенное действие:* у некоторых пациентов, которым ранее проводилось лечение препаратом в монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами и/или другими методами лечения, развивались вторичные злокачественные опухоли. Чаще всего это были опухоли мочевого пузыря (обычно у пациентов, ранее страдавших геморрагическим циститом), миелопролиферативные или лимфопролиферативные заболевания. Вторичные опухоли чаще всего развивались у пациентов с первичными миелопролиферативными или лимфопролиферативными заболеваниями или незлокачественными заболеваниями при нарушении иммунных процессов. В ряде случаев вторичная опухоль развивалась через несколько лет после прекращения лечения препаратом.

*Аллергические реакции:* кожная сыпь, крапивница или зуд, редко – анафилактические реакции.

*Прочие:* описан один случай возможной перекрестной чувствительности к другим алкилирующим агентам. Циклофосфамид может препятствовать нормальному заживлению ран. Возможно развитие синдрома, схожего с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ). Покраснение, отечность или боль, повышенная потливость. Имеются случаи появления недомогания и астении.

## **Передозировка**

Поскольку ни один специфический антидот циклофосфамида неизвестен, следует соблюдать особую осторожность при его применении. В случаях передозировки следует применять симптоматическую и поддерживающую терапию, включая соответствующее лечение инфекций, проявлений миелосупрессии и/или кардиотоксичности. Циклофосфамид можно выводить из организма с помощью диализа.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия**

Индукторы микросомального окисления в печени могут индуцировать микросомальный метаболизм циклофосфамида, что приводит к повышенному образованию алкилирующих метаболитов, снижая тем самым период полувыведения циклофосфамида и усиливая его активность.

Применение циклофосфамида, вызывающего заметное и длительное подавление активности холинэстеразы, усиливает действие суксаметония, а также снижает или замедляет метаболизм кокаина, тем самым, усиливая и/или увеличивая продолжительность его эффекта и повышая риск токсического действия. При одновременном применении с аллопуринолом может усиливаться токсическое действие на костный мозг.

При одновременном применении циклофосфамида, аллопуринола, колхицина, пробенецида, сульфинпиразона может потребоваться коррекция доз противоподагрических препаратов при лечении гиперурикемии и подагры; применение урикоурических противоподагрических препаратов может увеличивать риск нефропатии, связанной с повышенным образованием мочевой кислоты при использовании циклофосфамида.

Циклофосфамид может повышать антикоагулянтную активность в результате снижения в печени синтеза факторов свертывания крови и нарушения образования тромбоцитов, но может также и снижать активность антикоагулянтов посредством неизвестного механизма.

Циклофосфамид усиливает кардиотоксическое действие доксорубицина и даунорубицина. Другие иммунодепрессанты (азатиоприн, хлорамбуцил, глюкокортикоиды, циклоспорин, меркатопурин и др.) повышают риск развития инфекций и вторичных опухолей.

Одновременное применение с ловастатином у пациентов при трансплантации сердца повышает риск острого некроза скелетных мышц и острой почечной недостаточности.

Лекарственные средства, вызывающие миелосупрессию, а также лучевая терапия – возможно аддитивное угнетение костного мозга.

Одновременное применение с цитарабином в высоких дозах при подготовке к трансплантации костного мозга повышает частоту развития кардиомиопатии с последующим летальным исходом.

## **Особые указания и меры предосторожности**

Циклофосфан следует применять только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

*В период лечения необходимо тщательно наблюдать за состоянием пациента в связи с возможностью появления токсических эффектов при любом из перечисленных состояний: лейкопения, тромбоцитопения, инфильтрация костного мозга опухолевыми*

клетками, ранее проводимая лучевая или химиотерапия, почечная/печеночная недостаточность.

Во время терапии 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 препаратом следует прекратить.

При снижении количества лейкоцитов до 2500/мкл и/или тромбоцитов до 100000/мкл лечение циклофосфамидом следует прекратить.

В случае возникновения вирусных, бактериальных, грибковых, протозойных или гельминтных инфекций в процессе терапии циклофосфамидом лечение должно быть прервано или должна быть снижена доза препарата.

При применении высоких доз циклофосфана с целью профилактики развития геморрагического цистита рекомендуется назначение уропротектора уромитексана и прием достаточного количества жидкости.

В период лечения следует воздержаться от приема алкогольных напитков.

При назначении циклофосфана в течение первых 10 дней после оперативного вмешательства с применением общей анестезии, необходимо поставить в известность анестезиолога. Назначение препарата ранее, чем через 10 дней после оперативного вмешательства с применением общей анестезии не рекомендовано.

С особой осторожностью применять препарат при тяжелых заболеваниях сердца, печени и почек, адреналэктомии, подагре (в анамнезе), нефроуролитиазе, угнетении функции костного мозга, инфильтрации костного мозга опухолевыми клетками, предшествующей лучевой или химиотерапии.

Пациенту после адреналэктомии необходимо провести коррекцию доз как глюкокортикоидов, применяемых в качестве заместительной терапии, так и циклофосфамида.

У девочек, в результате лечения циклофосфамидом в препубертатный период, вторичные половые признаки развивались нормально и менструации были нормальными; в последующем они были способны к зачатию. У мальчиков, во время лечения препаратом в препубертатном периоде, вторичные половые признаки развиваются нормально, однако, может отмечаться олигоспермия или азооспермия и повышенная секреция гонадотропинов. Половое влечение и потенция у мужчин не нарушается.

После ранее проведенного лечения препаратом в монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами и/или другими методами лечения возможно развитие вторичных злокачественных опухолей. Чаще всего это опухоли мочевого пузыря (обычно у пациентов с геморрагическим циститом в анамнезе), миелопролиферативные или лимфопролиферативные заболевания. Вторичные опухоли чаще всего развивались у пациентов с первичными миелопролиферативными или лимфопролиферативными заболеваниями или незлокачественными заболеваниями при нарушении иммунных процессов. В ряде случаев вторичная опухоль развивалась через несколько лет после прекращения лечения препаратом. Оценивая соотношение ожидаемых положительных результатов и возможного риска применения препарата, следует всегда иметь в виду вероятность индукции препаратом злокачественной опухоли.

*Применение во время беременности и в период лактации.* Циклофосфан противопоказан в период беременности. При применении в период беременности циклофосфамид способен оказывать вредное воздействие на плод и вызывать пороки развития. При применении препарата в период беременности либо при планировании беременности во время проведения терапии необходимо учитывать возможный риск развития тератогенных эффектов.

Поскольку циклофосфамид проникает в грудное молоко, грудное вскармливание во время лечения препаратом следует прекратить.

Женщинам и мужчинам во время терапии циклофосфамидом следует использовать надежные методы контрацепции. Прежде, чем планировать беременность, следует подождать от 6 до 12 месяцев после окончания терапии циклофосфамидом.

#### **Применение у детей.**

Рекомендации по подбору дозы и применению препарата у детей такие же, как и для взрослых пациентов.

*Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами.* Во время лечения препаратом необходимо воздерживаться от занятий видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания.

#### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

#### **Срок годности**

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

#### **Упаковка**

По 200 мг во флаконы стеклянные, укупоренные пробками резиновыми и обкатанными колпачками алюминиевыми или комбинированными или алюмопластиковыми или алюминиевыми с пластиковой накладкой. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

#### **Отпуск из аптек**

По рецепту врача.

---

#### **Производитель:**

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

---

