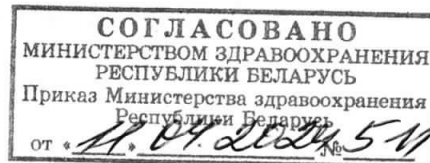


НД РБ

04 41 Б - 2018



Листок-вкладыш – информация для потребителя
ЦИКЛОФОСФАН,
200 мг, порошок для приготовления раствора
для внутривенного введения
(Циклофосфамид / Cyclophosphamide)

Перед применением препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для вас сведения.

- Сохраните листок-вкладыш. Возможно, вам потребуется прочитать его еще раз.
- Если у вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.
- Препарат назначен именно вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с вашими.
- Если у вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат ЦИКЛОФОСФАН, и для чего его применяют
2. О чем следует знать перед применением препарата ЦИКЛОФОСФАН
3. Применение препарата ЦИКЛОФОСФАН
4. Возможные нежелательные реакции
5. Хранение препарата ЦИКЛОФОСФАН
6. Содержимое упаковки и прочие сведения

1. Что из себя представляет препарат ЦИКЛОФОСФАН,
и для чего его применяют

ЦИКЛОФОСФАН – это противоопухолевый препарат. Действующим веществом является циклофосфамид, который подавляет рост и деление клеток, особенно раковых, что также называют «химиотерапией».

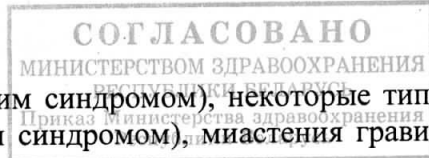
ЦИКЛОФОСФАН применяется в комбинации с другими противоопухолевыми лекарственными препаратами при химиотерапии следующих опухолей:

- острый лимфобластный или хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз (ХМЛ);
- болезнь Ходжкина, неходжкинские лимфомы, плазмцитомы;
- солидные злокачественные опухоли: рак яичника, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легких, нейробластома, саркома Юинга, рабдомиосаркома у детей, остеосаркомы.

Иногда врачи могут назначать ЦИКЛОФОСФАН в терапии других состояний, не связанных с раком:

- подготовка перед аллогенной трансплантацией костного мозга при тяжелой апластической анемии (в качестве монотерапии или в комбинации с антитромбоцитарным глобулином), острым миелоидном и острым лимфобластным лейкозе, хроническом миелоидном лейкозе (в сочетании с облучением всего тела или бусульфаном);
- прогрессирующие аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, псориатическая артропатия, системная красная волчанка, склеродермия,

0441Б-2018



системный васкулит (например, с нефротическим синдромом), некоторые типы гломерулонефрита (например, с нефротическим синдромом), миастения гравис, аутоиммунная гемолитическая анемия, болезнь холодных агглютининов, гранулематоз Вегенера.

2. О чем следует знать перед применением препарата ЦИКЛОФОСФАН

Не применяйте препарат ЦИКЛОФОСФАН, если:

- у вас аллергия на циклофосфамид или на любой его метаболит. К признакам аллергических реакций относятся одышка, затрудненное дыхание, сыпь, зуд или отек лица или губ;
- ваш костный мозг не функционирует должным образом (особенно если вы ранее проходили лечение цитотоксическими препаратами (химиотерапию) и/или радиотерапию). Ваш лечащий врач проверит вашу кровь, чтобы определить, насколько хорошо работает ваш костный мозг;
- у вас инфекция мочевыводящих путей, которую можно распознать по боли при мочеиспускании (цистит);
- у вас есть какие-либо инфекции;
- у вас когда-либо были проблемы с почками или мочевым пузырем, вызванные химиотерапией или лучевой терапией;
- вы беременны или кормите ребенка грудью.

Особые указания и меры предосторожности

Перед применением препарата ЦИКЛОФОСФАН проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Особая осторожность необходима при применении препарата ЦИКЛОФОСФАН, если:

- вы уже проходите или недавно проходили химио- или радиотерапию;
- у вас сахарный диабет;
- у вас нарушена функция печени или нарушение структуры красного кровяного пигмента (острая порфирия);
- у вас проблемы с почками. Ваш врач проведет анализ крови, чтобы определить, насколько хорошо работают ваша печень и почки;
- у вас имеются сердечно-сосудистые заболевания или вы прошли радиотерапию в области сердца;
- вы старше 65 лет.

До начала терапии необходимо исключить или скорректировать препятствия дренажу мочевыводящих путей, воспаление мочевого пузыря, а также инфекции и нарушения электролитного баланса.

Если во время лечения препаратом ЦИКЛОФОСФАН возникает инфекция мочевого пузыря (цистит) с видимой кровью в моче или без нее (микро- или макрогематурия), терапию следует прекратить до нормализации состояния.

Общие противопоказания к выполнению аллогенной трансплантации костного мозга, такие как верхний возрастной предел 50-60 лет, контаминация костного мозга метастазами злокачественных (эпителиальных) опухолей, недостаточная совместимость с предполагаемым донором по системе HLA при хронических заболеваниях. Прежде чем начинать кондиционирующую терапию препаратом ЦИКЛОФОСФАН, необходимо тщательно рассмотреть вопрос о миелоидном лейкозе.

ЦИКЛОФОСФАН может оказывать влияние на вашу кроветворную и иммунную системы.

Процесс создания новых клеток крови происходит в костном мозге. Существует 3 основных вида клеток крови:

- красные кровяные клетки (эритроциты), которые транспортируют кислород по всему телу;
- белые кровяные клетки (лейкоциты), которые борются с инфекцией;
- тромбоциты, которые отвечают за свертывание крови.

После применения ЦИКЛОФОСФАНА снижается количество всех 3-х видов клеток крови. Это может вызвать у вас чувство усталости и повысить восприимчивость к инфекциям. Это неизбежная нежелательная реакция ЦИКЛОФОСФАНА.

Содержание клеток крови достигнет минимальных значений примерно через 5-10 дней после начала применения ЦИКЛОФОСФАНА и будет оставаться низким вплоть до нескольких дней после окончания курса лечения. Количество клеток крови у большинства людей восстанавливается до нормальных значений в течение 21-28 дней после прекращения лечения. Если до начала лечения вы получали мощную химиотерапию, то для восстановления количества клеток крови до нормальных значений может потребоваться немного больше времени.

При снижении количества клеток крови у вас повышается риск развития инфекций. Старайтесь избегать тесного контакта с людьми, которые кашляют, простужены или имеют другие инфекционные заболевания. Ваш врач назначит вам соответствующие лекарственные препараты, если он решит, что у вас инфекция или повышен риск развития инфекционного заболевания.

Ваш врач будет контролировать содержания эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов до и во время лечения препаратом ЦИКЛОФОСФАН. При необходимости врач снизит дозу препарата ЦИКЛОФОСФАН или отложит следующее применение.

ЦИКЛОФОСФАН может препятствовать нормальному заживлению ран. Следует содержать раны в чистом и сухом виде и удостовериться в том, что заживление протекает нормально.

Убедитесь, что ваши десны здоровы, так как могут возникнуть язвы и воспаления. Если у вас есть какие-либо вопросы, обратитесь к врачу.

ЦИКЛОФОСФАН может повредить внутреннюю поверхность мочевого пузыря, что может привести к появлению крови в моче. Ваш врач знает, что это может произойти, и, при необходимости назначит вам лекарственный препарат, содержащий месну, который поможет защитить мочевой пузырь. Месна может применяться в виде раствора для внутривенного введения или в виде таблеток. Более подробную информацию о месне можно найти в инструкции по медицинскому применению данного лекарственного препарата.

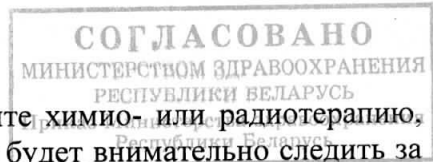
Большинство людей, получающих ЦИКЛОФОСФАН совместно с месной, не испытывают проблем с мочевым пузырем, однако ваш врач по-прежнему будет проверять вашу мочу на наличие в ней крови.

Если вы заметили кровь в моче, немедленно сообщите об этом своему врачу.

Противоопухолевые лекарственные препараты и лучевая терапия могут увеличить риск развития других видов рака; это может произойти через несколько лет после прекращения лечения. Применение ЦИКЛОФОСФАНА повышает риск развития рака мочевого пузыря.

ЦИКЛОФОСФАН может оказывать негативное воздействие на сердце или повлиять на сердечный ритм. Риск развития данных осложнений увеличивается, если вы

04415-2018



применяете высокие дозы ЦИКЛОФОСФАНА, проходите химио- или радиотерапию, либо являетесь пациентом пожилого возраста. Ваш врач будет внимательно следить за вашим сердцем во время лечения.

ЦИКЛОФОСФАН может вызвать воспаление или рубцевание легких. Это может произойти даже через 6 месяцев после окончания лечения. Если у вас возникнет затруднение дыхания, немедленно сообщите своему врачу.

ЦИКЛОФОСФАН может оказывать опасное для жизни воздействие на печень. Немедленно сообщите своему врачу, если у вас возникнут какие-либо из следующих симптомов: внезапное увеличение веса, боль в печени или желтуха (пожелтение кожи и/или белков глаз).

Возможно истончение волос или облысение. Волосы обычно отрастают снова, хотя возможны отличия по текстуре или цвету.

ЦИКЛОФОСФАН может вызвать тошноту и/или рвоту. Это может длиться до 24 часов после применения ЦИКЛОФОСФАНА. Вам могут потребоваться лекарственные препараты от тошноты и/или рвоты. Если у вас есть какие-либо вопросы, обратитесь к лечащему врачу.

Пациенты пожилого возраста

ЦИКЛОФОСФАН, как и все цитостатические препараты, обычно следует применять с осторожностью у ослабленных и пожилых пациентов, а также у пациентов, ранее получавших лучевую терапию.

Другие препараты и препарат ЦИКЛОФОСФАН

Сообщите лечащему врачу о том, что вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты. Это относится к любым растительным препаратам и препаратам, отпускаемым без рецепта врача.

Обязательно сообщите лечащему врачу, если вы применяете следующие лекарственные препараты и методы лечения, поскольку они могут быть несовместимы с лечением препаратом ЦИКЛОФОСФАН:

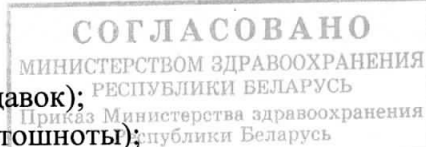
Следующие лекарственные препараты могут снизить эффективность препарата ЦИКЛОФОСФАН:

- апрепитант (применяется для предотвращения тошноты);
- бупропион (антидепрессант);
- бусульфан, тиотепа (применяются для лечения рака);
- ципрофлоксацин, хлорамфеникол (применяются для лечения бактериальных инфекций);
- флуконазол, итраконазол (применяются для лечения грибковых инфекций);
- прасугрел (применяется для разжижения крови);
- сульфониламиды, такие как сульфадiazин, сульфасалазин, сульфаметоксазол (применяются для лечения бактериальных инфекций).

Следующие лекарственные препараты могут повысить токсичность препарата ЦИКЛОФОСФАН:

- аллопуринол (применяется для лечения подагры);
- хлоралгидрат (применяется для лечения бессонницы);
- циметидин (применяется для снижения кислотности желудочного сока);
- дисульфирам (применяется для лечения алкогольной зависимости);

0441Б-2018



- глицеральдегид (применяется для лечения бородавок);
- ондансетрон (применяется для предотвращения тошноты);
- ингибиторы протеазы (применяются для лечения вирусных заболеваний);
- средства, повышающие активность ферментов печени: рифампицин (применяется для лечения бактериальных инфекций); карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин (применяются для лечения эпилепсии); зверобой (растительное средство для лечения легкой депрессии); кортикостероиды (противовоспалительные препараты).

Лекарственные препараты, которые могут усилить токсическое воздействие препарата ЦИКЛОФОСФАН на клетки крови или иммунную систему:

- ингибиторы АПФ (применяются для лечения артериальной гипертензии);
- натализумаб (применяется для лечения рассеянного склероза);
- паклитаксел (применяется для лечения рака);
- тиазидные диуретики (применяются для лечения артериальной гипертензии или отеков);
- зидовудин (применяется для лечения вирусных заболеваний).

Лекарственные препараты, которые могут усилить токсическое воздействие препарата ЦИКЛОФОСФАН на сердце:

- антрациклины, такие как блеомицин, доксорубин, эпирубицин (применяются для лечения рака);
- цитарабин, пентостатин, трастузумаб (применяются для лечения рака);
- лучевая терапия в области сердца.

Лекарственные препараты, которые могут усилить токсическое воздействие препарата ЦИКЛОФОСФАН на легкие:

- амиодарон (применяется для лечения нарушений сердечного ритма);
- Г-КСФ, ГМ-КСФ (применяются для повышения количества лейкоцитов после химиотерапии).

Лекарственные препараты, которые могут усилить токсическое воздействие препарата ЦИКЛОФОСФАН на почки:

- амфотерицин В (применяется для лечения грибковых инфекций);
- индометацин (применяется для снятия боли и воспаления).

Другие лекарственные препараты, которые могут повлиять на действие препарата ЦИКЛОФОСФАН или на которые может влиять циклофосфамид:

- азатиоприн (применяется для снижения активности иммунной системы для предотвращения реакций отторжения после трансплантации органов);
- аллопуринол (применяется для лечения подагры);
- бупропион (применяется для помощи в борьбе с курением);
- бусульфан (применяется для лечения рака);
- кумарины, такие как варфарин (применяются для разжижения крови);
- циклоспорин (применяется для снижения активности иммунной системы);
- дигоксин, β-ацетилдигоксин (применяются для лечения заболеваний сердца);
- этанерцепт (применяется для лечения ревматоидного артрита);
- гидрохлоротиазид (применяется при высоком кровяном давлении);
- вакцины;
- метронидазол (применяется для лечения бактериальных или протозойных инфекций);

- мышечные релаксанты, такие как сукцинилхолин;
- тамоксифен (применяется для лечения рака молочной железы);
- верапамил (применяется для лечения артериальной гипертензии, стенокардии или нарушений сердечного ритма).

Препарат ЦИКЛОФОСФАН с пищей, напитками и алкоголем

Прием алкоголя может усилить тошноту и рвоту, связанные с применением препарата ЦИКЛОФОСФАН, у некоторых пациентов.

Не следует употреблять в пищу грейпфрут (фрукты или сок) во время применения ЦИКЛОФОСФАНА вследствие возможного нарушения активации циклофосфида и влияния на эффективность лечения.

Беременность, грудное вскармливание и фертильность

Если вы беременны или кормите грудью, думаете, что забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Беременность

ЦИКЛОФОСФАН может оказывать генетически повреждающее действие.

Применение препарата ЦИКЛОФОСФАН противопоказано во время беременности.

При наличии жизненно важных показаний к лечению препаратом ЦИКЛОФОСФАН во время беременности вам потребуется медицинская консультация по поводу риска потенциального вредного воздействия на ребенка, связанного с лечением.

Женщинам не следует предпринимать попыток зачать ребенка во время терапии препаратом ЦИКЛОФОСФАН и после ее окончания в течение 6 месяцев. Если беременность наступает во время лечения, необходимо пройти медико-генетическое консультирование.

Кормление грудью

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

Фертильность

Половозрелые пациенты должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии циклофосфамидом и как минимум в течение 6 месяцев после ее завершения.

ЦИКЛОФОСФАН может оказывать генетически повреждающее действие у мужчин.

Мужчинам не следует предпринимать попыток зачать ребенка во время терапии препаратом ЦИКЛОФОСФАН и после ее окончания в течение 6 месяцев. При необходимости следует пройти медико-генетическое консультирование.

Перед началом применения препарата ЦИКЛОФОСФАН проконсультируйтесь со своим врачом относительно криоконсервации (замораживания) спермы или яйцеклеток.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Некоторые нежелательные реакции препарата ЦИКЛОФОСФАН могут повлиять на вашу способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Ваш врач сообщит вам, безопасно ли это для вас.

3. Применение препарата ЦИКЛОФОСФАН

Способ применения

Препарат ЦИКЛОФОСФАН вам будет вводиться врачом или медицинской сестрой с опытом проведения химиотерапии.

ЦИКЛОФОСФАН вводят в виде внутривенных инъекций либо в виде инфузий (медленных внутривенных вливаний).

Если вы принимаете лекарственный препарат в виде инфузии, его обычно добавляют в большой пакет с жидкостью, которую медленно вводят в вену. Для этого подойдет вена

на руке, вена на тыльной стороне ладони или крупная вена под ключицей. В зависимости от дозы препарата продолжительность инфузии может составлять от 30 до 120 минут.

ЦИКЛОФОСФАН часто назначают в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами или лучевой терапией.

Рекомендуемая доза

- Ваш лечащий врач назначит необходимую вам дозу и частоту введения лекарственного препарата.
- Назначаемая доза препарата ЦИКЛОФОСФАНА зависит от:
 - вашего заболевания;
 - вашего роста и веса;
 - вашего общего состояния здоровья;
 - применения других противоопухолевых препаратов или прохождения лучевой терапии;
 - возникновения нежелательных реакций.

Рекомендуется вводить ЦИКЛОФОСФАН утром.

Чтобы избежать потенциальных нежелательных реакций со стороны мочевыводящих путей необходимо пить достаточное количество жидкости перед, во время и после введения лекарственного препарата, а также регулярно опорожнять мочевой пузырь.

Если вы заметили изменение своего состояния после введения ЦИКЛОФОСФАНА, сообщите об этом своему врачу. Это может быть связано с усилением или ослаблением эффекта назначенной вам схемы лечения.

Вашему врачу, вероятно, потребуется изменить количество назначенных вам препаратов и внимательно следить за вашим состоянием, если:

- у вас имеются проблемы с печенью или почками;
- вы пожилого возраста.

Применение у детей и подростков

ЦИКЛОФОСФАН применяется у детей. Профиль безопасности ЦИКЛОФОСФАНА у детей аналогичен профилю безопасности взрослых.

Если вам ввели препарата ЦИКЛОФОСФАН больше, чем следовало

Поскольку применение препарата ЦИКЛОФОСФАН осуществляется под наблюдением вашего врача, маловероятно, что вы получите слишком большую дозу. Однако если у вас возникнут какие-либо нежелательные реакции после применения ЦИКЛОФОСФАНА, немедленно сообщите об этом врачу или обратитесь в ближайшую больницу. Вам может потребоваться неотложная медицинская помощь.

Симптомы передозировки ЦИКЛОФОСФАНОМ включают в себя нежелательные реакции, перечисленные ниже в разделе «Возможные нежелательные реакции», но обычно имеют более серьезный характер.

Если вам ввели слишком большую дозу циклофосфамида, ваш лечащий врач прекратит применение препарата ЦИКЛОФОСФАН и назначит соответствующее лечение.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам, препарат ЦИКЛОФОСФАН может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

ЦИКЛОФОСФАН является лекарственным препаратом, который может убивать раковые клетки, однако также атакует и нормальные клетки. По этой причине может возникнуть ряд нежелательных реакций. Ваш лечащий врач назначит препарат

ЦИКЛОФОСФАН только в том случае, если будет убежден, что ваш рак представляет больший риск, чем возможные нежелательные реакции. Ваш лечащий врач будет регулярно осматривать вас на предмет возникновения любых нежелательных реакций, чтобы оказать своевременную терапию.

Если у вас возникнут какие-либо из следующих серьезных нежелательных реакций, немедленно обратитесь к врачу:

- аллергические реакции, признаками которых являются одышка, затрудненное дыхание, сыпь, зуд или отек лица или губ;
- возникновение синяков, не связанных с ушибами, или кровоточивость десен. Это может указывать на слишком низкий уровень тромбоцитов в крови;
- низкий уровень лейкоцитов – ваш лечащий врач будет регулярно проверять уровень лейкоцитов во время лечения. Вы не почувствуете никаких симптомов, однако будете более восприимчивы к инфекции. Если вы подозреваете, что у вас инфекция (высокая температура, ощущение холода и озноба или ощущение жара и потливости, или признаки инфекции, такие как кашель или ощущение жжения при мочеиспускании), возможно, вам потребуется применение антибиотиков, потому что у вас снижается количество лейкоцитов в крови;
- сильная бледность, вялость, утомляемость. Это может указывать на снижение количества эритроцитов (анемия). Обычно лечение не требуется, так как после окончания лечения число эритроцитов постепенно восстанавливается до нормальных значений. Однако если у вас тяжелая анемия, вам может потребоваться переливание крови.
- наличие крови в моче, боль при мочеиспускании или малое количество мочи.

При применении препарата ЦИКЛОФОСФАН также могут возникать следующие нежелательные реакции:

Очень часто (могут возникать у более чем 1 человека из 10):

- временное или постоянное повреждение костного мозга, приводящее к снижению образования клеток крови (миелосупрессия);
- снижение количества лейкоцитов (лейкопения);
- снижение количества определенных лейкоцитов (нейтропения);
- снижение количества тромбоцитов (тромбоцитопения);
- отсутствие определенных лейкоцитов (агранулоцитоз);
- сильное снижение количества всех клеток крови (панцитопения);
- снижение количества эритроцитов, клеток, ответственных за перенос кислорода в организме (анемия);
- снижение уровня гемоглобина, белка в эритроцитах, участвующего в транспорте кислорода;
- подавление иммунной системы (иммуносупрессия);
- выпадение волос (алопеция);
- выделение крови с мочой, невидимое невооруженным глазом (микрогематурия);
- воспаление мочевого пузыря (цистит);
- высокая температура.

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- инфекции¹;
- потеря аппетита (анорексия);
- воспаление слизистой оболочки полости рта (стоматит);
- диарея;

- рвота;
- запор;
- тошнота;
- снижение количества определенных лейкоцитов наряду с длительной лихорадкой (фебрильная нейтропения);
- снижение количества определенных лейкоцитов, вызванное химиотерапией, что может привести к инфекциям и лихорадке (нейтропенической лихорадке);
- нарушение функции печени;
- воспаление мочевого пузыря с кровотечением, проявляющееся кровью в моче и болью при мочеиспускании (геморрагический цистит, в отдельных случаях с летальным исходом);
- появление крови в моче (видимая невооруженным глазом, макрогематурия);
- нарушение процесса образования сперматозоидов (сперматогенеза);
- чувство слабости (астения);
- воспаление слизистой оболочки;
- озноб;
- усталость;
- недомогание.

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- воспаление легких (пневмония);
- заражение крови микроорганизмами (сепсис)²;
- повреждение периферических нервов (периферическая нейропатия);
- системное поражение периферических нервов (полинейропатия);
- нервная боль (невралгия);
- реакции гиперчувствительности;
- онемение;
- заболевания сердечной мышцы, сопровождающиеся нарушением функции сердца (кардиомиопатия);
- воспаление сердечной мышцы (миокардит);
- сердечная недостаточность;
- учащенное сердцебиение (тахикардия);
- ощущение жара;
- низкое кровяное давление;
- нарушение овуляции.

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1 000):

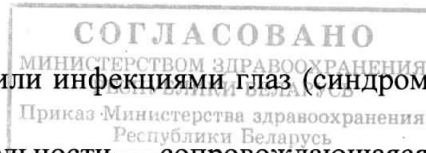
- рак крови (острая лейкемия)³;
- заболевания костного мозга, связанные с нарушением кроветворения (миелодиспластический синдром);
- повышение содержания билирубина (продукт распада пигментов крови) в крови;
- повышение уровня печеночных ферментов (АсАт, АлАт, ГГТ, щелочная фосфатаза);
- вторичные опухоли;
- рак мочевого пузыря (карцинома мочевого пузыря);
- рак мочеточника (карцинома мочеточника);
- обезвоживание (уменьшение количества жидкости в организме);
- головокружение;
- затуманенное зрение;
- различные нарушения сердечного ритма (аритмии, включая желудочковую

- тахикардию и наджелудочковую аритмию);
- пневмонит⁴;
- сужение просвета мелких вен печени (веноокклюзионная болезнь печени)⁴;
- обширная кожная сыпь (экзантема);
- воспалительные реакции кожи (дерматиты);
- изменения цвета ладоней, ногтей и подошв ног;
- отсутствие менструации (аменорея)⁵;
- отсутствие сперматозоидов (азооспермия)⁵;
- снижение количества сперматозоидов (олигоспермия);
- боль в груди.

Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000):

- циркуляторный шок, вызванный бактериальной инфекцией (септический шок);
- потенциально опасное для жизни состояние, которое может возникнуть при быстром распаде опухоли (синдром лизиса опухоли);
- чрезмерная реакция свертывания крови, при которой тромбы (сгустки крови) образуются во многих мелких кровеносных сосудах по всему телу (диссеминированное внутрисосудистое свертывание);
- разрушение клеток крови (эритроцитов), вызванное химиотерапией, что может привести к повреждению почек и даже к острой почечной недостаточности (гемолитический уремический синдром);
- синдром неадекватной секреции антидиуритического гормона (СНС АДГ);
- нарушение водно-электролитного баланса в виде недостаточного выведения жидкости (задержки жидкости), может характеризоваться увеличением веса или образованием отеков;
- снижение концентрации натрия в крови (гипонатриемия);
- спутанность сознания;
- судороги;
- проблемы со зрением;
- воспаление глаз (конъюнктивит);
- отек глаз;
- фибрилляция желудочков;
- инфаркт сердечной мышцы (инфаркт миокарда);
- воспаление сердечной сумки (перикардит);
- фибрилляция предсердий;
- остановка сердца;
- закупорка кровеносных сосудов, вызванная сгустками крови в системе кровообращения (тромбоэмболия);
- высокое кровяное давление (гипертензия);
- низкое кровяное давление (гипотензия);
- воспаление кишечника с кровоизлияниями (геморрагический энтероколит);
- острое воспаление поджелудочной железы (острый панкреатит);
- язвы слизистых оболочек (изъязвления слизистой оболочки);
- кровотечения в желудочно-кишечном тракте (желудочно-кишечное кровотечение);
- скопление жидкости в брюшной полости (асцит);
- активизация вирусного гепатита;
- аномальное увеличение печени (гепатомегалия);
- пожелтение глаз или кожи (желтуха);
- тяжелые реакции гиперчувствительности, сопровождающиеся лихорадкой,

04415-2018



красными пятнами на коже, болью в суставах и/или инфекциями глаз (синдром Стивенса-Джонсона);

- тяжелая внезапная реакция гиперчувствительности, сопровождающаяся лихорадкой и волдырями на коже/шелушением кожи (токсический эпидермальный некролиз);
- острое воспаление дермы (мультиформная эритема);
- субуротелиальное кровотечение;
- отек стенки мочевого пузыря;
- гибель клеток мочевого канала из-за недостатка кислорода (некроз канальцев);
- воспаление мочевого пузыря с тканевым изменением и уплотнением (интерстициальное воспаление с фиброзом и склерозом мочевого пузыря);
- почечная недостаточность;
- головная боль;
- боли;
- воспаление вен (флебит);
- увеличение креатинина в крови;
- повышенное содержание мочевой кислоты в крови (гиперурикемия), обусловленное синдромом лизиса опухоли;
- потенциально опасная для жизни реакция гиперчувствительности (анафилактическая/анафилктоидная реакция).
- тяжелая, угрожающая жизни аллергическая реакция (анафилактический шок);
- полиорганная недостаточность;
- нарушение функции головного мозга (энцефалопатия);
- ощущение покалывания в руках и ногах (парестезия);
- изменение вкусовой чувствительности.

Частота неизвестна (исходя из имеющихся данных частоту возникновения определить невозможно):

- рак крови (лимфома);
- рак соединительной ткани (саркома);
- прогрессирование основного вида рака (прогрессирование основного злокачественного новообразования);
- рак почек (карцинома почек, рак почечной лоханки);
- рак щитовидной железы;
- канцерогенное действие на плод;
- сильное снижение количества определенных лейкоцитов (лимфопения);
- изменения в головном мозге, вызванные заболеванием печени (печеночная энцефалопатия);
- снижение количества некоторых лейкоцитов в периферической крови (гранулоцитопения);
- снижение уровня гемоглобина;
- водная интоксикация;
- расстройство вкуса (дисгевзия);
- ослабление или утрата вкусовых ощущений (гипогевзия);
- изменение уровня сахара в крови (повышение или понижение);
- поражение нервной системы, вызванное печеночной недостаточностью (печеночная энцефалопатия);
- нейротоксичность, сопровождающаяся головной болью, спутанностью сознания, судорогами и ухудшением зрения (синдром обратимой задней энцефалопатии);
- поражение спинного мозга (миелопатия);

0441Б-2018

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

- сенсорные нарушения (дизестезия);
- общее снижение чувствительности кожи к прикосновению и давлению (гипестезия);
- тремор;
- расстройство обоняния (паросмия);
- повреждение нервной ткани (нейротоксичность);
- повышенное слезотечение;
- звон в ушах (тиннитус);
- учащенное сердцебиение (желудочковая тахикардия);
- сердечная недостаточность (кардиогенный шок);
- накопление жидкости в перикардиальной сумке (перикардиальный выпот/тампонада сердца);
- сердечные аритмии;
- кровотечение ткани сердечной мышцы (кровозлияние в миокард);
- левожелудочковая недостаточность;
- замедление сердечного ритма (брадикардия);
- уменьшение сердечного выброса;
- удлинение интервала QT на ЭКГ;
- обструкция легочной артерии (легочная эмболия);
- закупорка вен (венозный тромбоз);
- воспаление кровеносных сосудов (васкулит);
- нарушение кровоснабжения тканей (периферическая ишемия);
- атипичная пневмония (острый респираторный синдром)
- хроническое заболевание легких (хронический интерстициальный фиброз легких)
- накопление жидкости в легких (отек легких)
- высокое кровяное давление в малом круге кровообращения (легочная гипертензия);
- спазм гладких мышц бронхов (бронхоспазм);
- одышка;
- недостаток кислорода (гипоксия);
- кашель;
- чихание;
- неопределенная легочная дисфункция;
- отек слизистых оболочек носа;
- дискомфорт в носу;
- боль в горле (орофарингеальная боль);
- насморк (ринорея);
- сужение просвета мелких вен легких (веноокклюзионная болезнь легких);
- некоторые формы пневмоний (облитерирующий бронхиолит, внебольничная пневмония);
- воспаление альвеол, вызванное аллергией (аллергический альвеолит);
- аномальное скопление жидкости между легкими и плеврой (плевральный выпот);
- боль в животе;
- воспаление околоушной железы;
- воспаление толстого кишечника (колит);
- воспаление тонкой кишки (энтерит);
- аппендицит;
- повреждение печени (гепатиты, в том числе холестатический гепатит и

цитолитический гепатит);

- закупорка желчи в желчных протоках (холестаз);
- токсическое действие на эпителиальные клетки печени, что может привести к печеночной недостаточности (гепатотоксичность при печеночной недостаточности);
- повреждения кожи на облученных участках;
- ожоги на облученных участках;
- зуд (включая воспалительный зуд);
- покраснение кожи;
- кожная сыпь, вызванная химиотерапией (токсическая сыпь);
- покраснение, отеки и боль на ладонях рук и/или подошвах ног (ладонно-подошвенная эритродизестезия);
- крапивница;
- образование волдырей;
- отек лица;
- повышенное потоотделение (гипергидроз);
- уплотнение и утолщение кожи или склеродермия (склеродермия);
- мышечные спазмы;
- боль в мышцах (миалгия);
- боль в суставах (артралгия);
- распад мышечных волокон (рабдомиолиз);
- разрушение клеток мочевого канала, приводящее к увеличению экскреции фосфатов (заболевания канальцев почек);
- заболевание почек (токсическая нефропатия);
- геморрагический уретрит;
- воспаление мочевого пузыря (язвенный цистит);
- контрактура мочевого пузыря;
- заболевание гормональной недостаточности, характеризующееся чрезвычайно высоким диурезом (нефрогенный несахарный диабет);
- атипичные клетки эпителия мочевого пузыря;
- повышение уровня мочевины в крови;
- преждевременные роды;
- бесплодие у женщин и мужчин;
- нарушение функции яичников;
- длительные интервалы между менструациями (олигоменорея);
- уменьшение размеров яичек (атрофия яичек);
- снижение уровня эстрогена в крови;
- повышения уровня гонатропина в крови;
- внутриутробная гибель плода;
- врожденные пороки развития;
- задержка развития плода;
- вредное воздействие на плод (фетальная токсичность);
- реакции в месте инъекции или инфузии (тромбоз, некроз, воспаление, боль, отек или покраснение кожи);
- накопление воды (отек);
- гриппоподобное заболевание;
- общая физическая лабильность;
- замедленное заживление ран;
- повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови;
- увеличение уровня белка в крови, что указывает на воспаление (повышение

¹ в том числе другие бактериальные, грибковые, вирусные, протозойные и паразитарные инфекции; реактивация латентных инфекций, включая вирусные гепатиты, туберкулез, прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, вызываемую вирусом полиомы (в том числе летальные исходы), пневмонию, вызываемую *Pneumocystis jirovecii*, опоясывающий лишай, стронгилоидоз, сепсис и септический шок (включая летальные исходы)

² включая летальные исходы

³ включая острый миелоидный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз

⁴ при терапии высокими дозами: очень часто

⁵ постоянная

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом или работником аптеки. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов, через www.rceth.by. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

5. Хранение препарата ЦИКЛОФОСФАН

Храните препарат в недоступном и невидном для детей месте.

Храните препарат в оригинальной упаковке.

Храните в защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.

Не применяйте препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Датой истечения срока годности является последний день месяца.

Срок годности: 3 года.

В процессе транспортировки или хранения препарата Циклофосфан в виде сухого вещества колебания температуры могут привести к расплавлению циклофосфамида. Флаконы, содержащие расплавленный циклофосфамид, можно легко визуально отличить от неповрежденных: расплавленный циклофосфамид представляет собой прозрачную или желтоватого цвета вязкую жидкость (которая обычно проявляется в связанной фазе или в виде капелек на стенках флаконов). Использовать флаконы с расплавленным содержимым запрещено!

Условия хранения восстановленного раствора

Восстановленный раствор сохраняет химическую и физическую стабильность в течение 24 часов при температуре 2-8°C.

С микробиологической точки зрения препарат должен быть использован сразу после восстановления, за исключением случаев, когда приготовление раствора препарата осуществлялось в контролируемых и валидированных асептических условиях. Если раствор не использован сразу после приготовления, условия и длительность его хранения являются ответственностью пользователя и не должны превышать 24 часов при температуре 2-8°C.

6. Содержимое упаковки и прочие сведения

Действующим веществом препарата является циклофосфамид. Каждый флакон содержит 200 мг циклофосфамида.

Вспомогательные вещества: отсутствуют.

Внешний вид препарата ЦИКЛОФОСФАН и содержимое упаковки

04415-2018

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
Республики Беларусь

Циклофосфан, порошок для приготовления раствора для внутривенного введения 200 мг, представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок. По 200 мг в стеклянные флаконы, укупоренные пробками резиновыми и обкатанные колпачками. На флаконы наклеивают этикетку самоклеящуюся. Каждый флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. Упаковка для стационаров: 40 флаконов с листком-вкладышем в групповые коробки.

Условия отпуска: по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения и производитель

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



За любой информацией о препарате следует обращаться к держателю регистрационного удостоверения.

Листок-вкладыш пересмотрен:
10/2023.

Прочие источники информации

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте www.rceth.by.

Листок-вкладыш доступен на русском языке на официальном сайте www.rceth.by.

(линия отрыва или отреза)

**СЛЕДУЮЩИЕ СВЕДЕНИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

Применение препарата ЦИКЛОФОСФАН возможно только под наблюдением квалифицированного врача-онколога или ревматолога, имеющие опыт проведения цитостатической химиотерапии.

ЦИКЛОФОСФАН следует вводить только в специализированных учреждениях, где имеется возможность проводить регулярный мониторинг клинических, биохимических и гематологических параметров.

Режим дозирования

Циклофосфан вводится внутривенно.

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. Дозы и продолжительность лечения и/или интервалы лечения зависят от показаний к применению, схемы комбинированной терапии, общего состояния здоровья пациента и функционирования органов, а также от результатов лабораторного анализа (в частности, от контроля содержания клеток крови).

При назначении других цитостатиков аналогичной токсичности может потребоваться снижение дозы или увеличение пауз при лечении препаратом.

Применяя стимуляторы гемопоэза (колониестимулирующие факторы и стимуляторы эритропоэза), можно снизить риск развития миелосупрессивных осложнений и/или облегчить введение назначенных доз.

До начала терапии нужно исключить или устранить непроходимость мочевыводящих путей, инфекции мочевого пузыря и электролитные нарушения.

До, во время и сразу после применения лекарственного препарата следует ввести или принять достаточное количество жидкости для стимуляции диуреза с целью снижения риска развития осложнений со стороны мочевыводящих путей. Таким образом, циклофосфамид следует применять утром.

Если не назначено иначе, рекомендуются следующие дозировки:

- Для непрерывного лечения взрослых и детей – от 3 до 6 мг/кг массы тела (эквивалентно от 120 до 240 мг/м² площади поверхности тела) ежедневно;
- Для прерывистого лечения взрослых и детей – от 10 до 15 мг/кг массы тела (эквивалентно от 400 до 600 мг/м² площади поверхности тела) с интервалами от 2 до 5 дней;
- Для прерывистого лечения взрослых и детей с высокой дозой – от 20 до 40 мг/кг массы тела (эквивалентно от 800 до 1600 мг/м² площади поверхности тела) или с еще большей дозой (например, при кондиционировании перед пересадкой костного мозга) с интервалами от 21 до 28 дней.

Трансплантация костного мозга

Вводить внутривенно в течение 2-х дней по 60 мг/кг массы тела (при остром миелоидном или остром лимфобластном лейкозе, хроническом миелоидном лейкозе) или 4-х дней по 50 мг/кг массы тела (при тяжелой апластической анемии).

При наличии анемии Фанкони разовую дозу циклофосфамида следует уменьшить с 50 до 35 мг/кг массы тела, вводить внутривенно в течение 4 дней.

Если применяется комбинация бусульфана-циклофосфамид, циклофосфамид следует вводить как минимум через 24 часа после последнего введения бусульфана.

Специальные рекомендации по дозировке

Коррекция дозы у пациентов с угнетением функции костного мозга

Во время лечения циклофосфамидом следует регулярно контролировать количества лейкоцитов и тромбоцитов в крови. При необходимости рекомендуется корректировать дозу, если миелосупрессия становится очевидной.

Рекомендации по коррекции дозы представлены в таблице ниже. Следует регулярно проводить исследование мочевого осадка на наличие эритроцитов.

Лейкоциты, мкл	Тромбоциты, мкл	Доза
>4 000	>100 000	100% от запланированной дозы
2 500 - 4 000	100 000 - 50 000	50% запланированной дозы
<2 500	<50 000	подбор дозы после нормализации показателей или принятие отдельного решения

Применение в комбинации с другими лекарственными препаратами, угнетающими кроветворение, требует коррекции дозы.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Тяжелая печеночная недостаточность может повлиять на активацию циклофосфамида, а значит и на эффективность терапии. Это следует учитывать при выборе и коррекции дозы (см. раздел 4.4).

Тяжелая печеночная недостаточность требует снижения дозы. Общей рекомендацией является снижение дозы на 25% при содержании в сыворотке билирубина от 3,1 до 5 мг/100 мл (0,053-0,086 ммоль/л).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью, особенно у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, снижение почечной экскреции может привести к повышению

концентраций циклофосфида и его метаболитов в плазме крови, что в свою очередь может привести к повышению токсичности лекарственного препарата. Это следует учитывать при выборе и коррекции дозы у таких пациентов. Рекомендуется снижение дозы на 50% при скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин.

Циклофосфамид можно выводить из организма с помощью диализа, однако могут наблюдаться различия в клиренсе в зависимости от используемой системы. У пациентов, нуждающихся в диализе, следует соблюдать интервал между назначением циклофосфида и диализом.

Дети и подростки

Дозировка – согласно принятому плану лечения. Рекомендации по подбору дозы и применению препарата у детей и подростков такие же, как и у взрослых пациентов.

Пациенты пожилого возраста

Контроль возникновения нежелательных реакций и коррекцию дозы следует проводить с учетом того, что у пожилых пациентов повышена вероятность снижения печеночной, почечной или сердечной функций, а также имеются сопутствующие заболевания и применяются другие препараты.

Способ применения

Содержимое флакона с препаратом необходимо восстановить в 10 мл воды для инъекций либо 0,9% раствора натрия хлорида.

Содержимое флакона легко растворяется при встряхивании после добавления растворителя. Если порошок сразу не растворяется, следует энергично встряхивать флакон в течение нескольких минут до полного растворения. Раствор необходимо вводить как можно скорее после его восстановления.

Выбор растворителя для восстановления препарата Циклофосфан зависит от последующего способа введения готового раствора.

Инфузионное введение:

Если раствор предназначен для внутривенного введения в виде инфузии, Циклофосфан восстанавливают добавлением стерильной воды для инъекций или 0,9% стерильного раствора натрия хлорида.

Перед инфузией восстановленный раствор следует дополнительно развести в 5% растворе декстрозы или 0,9% растворе натрия хлорида.

Струйное введение:

Если раствор предназначен для внутривенного струйного введения Циклофосфан восстанавливают добавлением 0,9% стерильного раствора натрия хлорида.

При приготовлении раствора для струйного введения используется только 0,9% стерильный раствор хлорида натрия!

Восстановленный в воде циклофосфамид является гипотоническим и не должен вводиться болюсно.

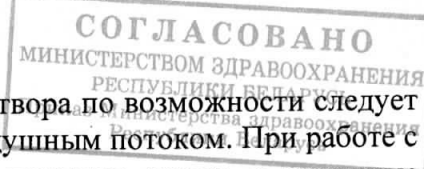
Готовый раствор лекарственного препарата предпочтительнее вводить в виде инфузии. Для того, чтобы снизить риск возникновения нежелательных реакций, которые могут быть связаны со скоростью введения (например, отек лица, головная боль, отек слизистых оболочек носа, жжение кожи головы), циклофосфамид следует вводить очень медленно. Продолжительность инфузии (от 30 минут до 2 часов) должна соответствовать объему и виду используемого растворителя.

После восстановления раствор имеет прозрачный бесцветный или светло-желтый цвет. Перед применением необходимо визуально проверить каждый флакон на отсутствие твердых частиц и изменение цвета. Следует использовать только прозрачные растворы.

Меры предосторожности при обращении с препаратом

Циклофосфамид является неактивным пролекарством, которое активируется в печени. Несмотря на это, при использовании циклофосфида (приготовление раствора, введение, утилизация неиспользованных остатков) должны соблюдаться общие

0441Б-2018



правила обращения с цитостатиками. Приготовление раствора по возможности следует выполнять в специальном помещении с ламинарным воздушным потоком. При работе с лекарственным препаратом персонал должен носить защитную маску и защитные перчатки. Необходимо соблюдать меры предосторожности, чтобы избежать попадания препарата на кожу или слизистые оболочки; в противном случае пораженный участок следует тщательно промыть мылом и водой. При случайном попадании циклофосамида в глаза следует незамедлительно тщательно промыть их водой. При случайном пролитии место загрязнения следует тщательно промыть водой. Беременные или кормящие грудью женщины не должны контактировать с данным лекарственным препаратом.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными требованиями к утилизации цитотоксических отходов. Информация касательно срока годности и условий хранения препарата, изложена в разделе 5 данного листка-вкладыша.

Пожалуйста, за дополнительной информацией касательно режима дозирования и способа применения обратитесь к разделу 4.2 ОХЛП (общая характеристика лекарственного препарата).

Держатель регистрационного удостоверения и производитель:

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

