

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЦИКЛОФОСФАН®
(CYCLOPHOSPHAN)

Склад:

діюча речовина: циклофосфану (циклофосфаміду) стерильного у перерахунку на 100 % речовину 200 мг.

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкілюючи сполуки. Циклофосфамід. Код АТС L01A A01.

Клінічні характеристики.

Показання. Циклофосфан® застосовується для моно- або поліхіміотерапії при лікуванні:

- лейкозів: гострих або хронічних лімфобластних/лімфоцитарних і мієлоїдних/мієлогенних лейкозів;
- злоякісних лімфом: хвороби Ходжкіна (лімфогрануломатоз), неходжкінських лімфом, плазмочитоми;
- великих злоякісних пухлин з наявністю метастазів або без них: раку яєчника, раку яєчок, раку молочної залози, дрібноклітинного раку легенів, нейробластоми, саркоми Юїнга, рабдіоміосаркоми у дітей, остеосаркоми;
- прогресуючих «автоімунних захворювань», таких як ревматоїдний артрит, псоріатична артропатія, системний червоний вовчак, склеродермія, системний васкуліт (наприклад з нефротичним синдромом), певні типи гломерулонефриту (наприклад з нефротичним синдромом), міастенія гравіс, автоімунна гемолітична анемія, хвороба холодних аглютинінів, гранулематоз Вегенера.

Циклофосфан® застосовується також як засіб пригнічення імунітету при трансплантації органів та для кондиціонування перед пересадкою кісткового мозку при тяжкій апластичній анемії, гострому мієлоїдному і гострому лімфобластному лейкозах, хронічному мієлоїдному лейкозі.

Протипоказання.

- відома підвищена чутливість до циклофосфаміду;
- тяжкі порушення функцій кісткового мозку (особливо у пацієнтів, які перед цим проходили лікування цитотоксичними препаратами та/або радіотерапією);
- запалення сечового міхура (цистит);
- затримка сечовипускання;
- активні інфекції.

Спосіб застосування та дози. Внутрішньовенна інфузія. Препарат може призначати тільки досвідчений онколог. Дозування слід підбирати індивідуально для кожного пацієнта.

Наступні рекомендації щодо дозування можна застосовувати для монотерапії циклофосфамідом. При сумісному призначенні інших цитостатиків аналогічної токсичності може стати необхідним зниження дози або подовження пауз при лікуванні препаратом.

Якщо не призначено інакше, рекомендуються такі дозування:

- для безперервного лікування дорослих і дітей – від 3 до 6 мг/кг маси тіла, щоденно (еквівалентне від 120 до 240 мг/м² площі поверхні тіла);
- для переривчастого лікування дорослих і дітей – від 10 до 15 мг/кг маси тіла (еквівалентне від 400 до 600 мг/м² площі поверхні тіла), з інтервалами від 2 до 5 днів;
- для переривчастого лікування дорослих і дітей з високою дозою – від 20 до 40 мг/кг маси тіла (еквівалентне від 800 до 1600 мг/м² площі поверхні тіла), або зі ще більшою дозою (наприклад при кондиціонуванні перед пересадкою кісткового мозку), з інтервалами від 21 до 28 днів.

Приготування розчину

Безпосередньо перед застосуванням до вмісту одного флакона з дозуванням 200 мг додають 10 мл 0,9 % розчину натрію хлориду. Речовина легко розчиняється при енергійному струшуванні після додавання розчинника. Якщо речовина не розчиняється одразу ж і повністю, рекомендується дати флакону постояти кілька хвилин.

Розчин придатний для внутрішньовенного застосування, при цьому найкраще проводити введення у вигляді внутрішньовенної інфузії. При короточасному внутрішньовенному введенні розчин Циклофосфану® додають до розчину Рінгера, 0,9 % розчину натрію хлориду або розчину глюкози до загального об'єму приблизно 500 мл. Тривалість інфузії – від 30 хвилин до 2 годин, залежно від об'єму.

Лікувальні цикли при переривчастій терапії можуть повторюватися кожні 3-4 тижні.

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.

Спеціальні рекомендації з дозування

Рекомендації щодо зниження дози для пацієнтів із пригніченням функції кісткового мозку:

- лейкоцитів > 4000 мкл, а тромбоцитів > 100000 мкл – 100 % від запланованої дози;
- лейкоцитів 4000-2500 мкл, а тромбоцитів 100000-50000 мкл – 50 % дози;
- лейкоцитів < 2500 мкл, а тромбоцитів < 50000 мкл – підбір дози до нормалізації показників або прийняття окремого рішення.

Застосування у комбінації з іншими речовинами, що пригнічують кровотворення, потребує регулювання дози. Слід користуватися відповідними таблицями регулювання дози для цитотоксичних лікарських препаратів за кількісним складом формених елементів крові на початку циклу і регулюванням дози за найнижчим рівнем цитостатичних речовин.

Рекомендації щодо підбору дози пацієнтам із печінковою недостатністю

Тяжка печінкова недостатність вимагає зниження дози. Загальною рекомендацією є зниження дози на 25 % при вмісті у сироватці білірубину від 3,1 до 5 мг/100 мл.

Рекомендації щодо підбору дози пацієнтам із нирковою недостатністю

Рекомендується зниження дози на 50 % при швидкості гломерулярної фільтрації на рівні менше 10 мл/хв. Циклофосфамід можна виводити з організму за допомогою діалізу.

Діти та підлітки

Дозування – відповідно до прийнятого плану лікування; рекомендації щодо підбору дози та застосування препарату для лікування дітей та підлітків такі самі як і для дорослих пацієнтів.

Пацієнти літнього віку та фізично ослаблені пацієнти

Загалом, беручи до уваги підвищену частоту випадків зниження печінкової, ниркової або серцевої функції, а також наявність супутніх захворювань і застосування іншої медикаментозної терапії, підбери дози для цієї групи пацієнтів слід здійснювати з обережністю.

Побічні реакції. У пацієнтів, які отримують Циклофосфан®, залежно від дозування можуть виникати наступні побічні реакції, що у більшості випадків є оборотними.

Інфекції та інвазії. Зазвичай тяжке пригнічення кісткового мозку може призвести до агранулоцитарної лихоманки та вторинних інфекцій на зразок пневмонії, що прогресує у сепсис (інфекції, загрозливі для життя), які у поодиноких випадках можуть закінчуватися летально.

Порушення з боку імунної системи. Рідко можуть мати місце реакції гіперчутливості, що супроводжуються висипаннями, ознобом, гарячкою, тахікардією, бронхоспазмом, задишкою, набряком, припливом крові та зниженням артеріального тиску. У поодиноких випадках анафілактоїдні реакції можуть прогресувати до анафілактичного шоку.

З боку системи крові та лімфатичної системи. Залежно від дозування можуть відзначатися різні форми пригнічення кісткового мозку, такі як лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія з підвищеним ризиком кровотечі та анемія. Слід враховувати, що тяжке пригнічення кісткового мозку може призводити до агранулоцитарної гарячки та до розвитку вторинних (які іноді загрожують життю) інфекцій. Мінімальна кількість лейкоцитів та тромбоцитів зазвичай відзначається протягом 1-го та 2-го тижня лікування.

Кістковий мозок відновлюється відносно швидко, а картина крові нормалізується, як правило, через 20 днів після початку лікування. Анемія зазвичай може розвинути тільки після кількох циклів лікування.

Найбільш тяжке пригнічення функції кісткового мозку слід очікувати у пацієнтів, яких перед цим лікували за

допомогою хіміо- та/або променевої терапії, а також у пацієнтів з нирковою недостатністю. Одночасне лікування з іншими речовинами, що пригнічують кровотворення, потребує регулювання дози. Слід користуватися відповідними таблицями регулювання доз для цитотоксичності лікарських засобів за кількісним складом крові на початку циклу лікування та регулюванням дозування за найнижчими рівнями цитостатичних речовин.

З боку нервової системи. У поодиноких випадках повідомлялося про нейротоксичні реакції, такі як парестезія, периферична нейропатія, полінейропатія, а також про невропатичний біль, порушення смаку та судоми.

З боку травного тракту. Такі побічні реакції як нудота та блювання є дуже частими та залежать від дозування. Середні та тяжкі форми їх проявів відзначаються приблизно у 50 % пацієнтів. Анорексія, діарея, запор та запалення слизових оболонок від стоматиту до утворення виразок відзначаються з меншою частотою. В окремих випадках повідомлялося про геморагічний коліт, гострий панкреатит. В окремих випадках повідомлялося про шлунково-кишкову кровотечу. У випадку нудоти та блювання інколи може розвинути дегідратація. Повідомлялося про поодинокі випадки абдомінального болю через шлунково-кишкові розлади.

З боку гепатобіліарної системи. Рідко повідомлялося про порушення функції печінки (підвищення рівня сироваткових трансаміназ, гама-глутаміл-транспептидази, лужної фосфатази, білірубіну).

Облітеруючий ендоефлебіт печінкових вен відзначався приблизно у 15-50 % пацієнтів, які отримували високі дози циклофосфаміду у поєднанні з бусульфаном чи опроміненням усього тіла при аллогенній трансплантації кісткового мозку. Та навпаки, дане ускладнення відзначалося у пацієнтів з апластичною анемією, які отримували тільки високі дози Циклофосфану®. Синдром зазвичай розвивається через 1-3 тижні після трансплантації та виявляється різким збільшенням маси тіла, гепатомегалією, асцитом та гіпербілірубінемією та портальною гіпертензією. Дуже рідко може розвинути печінкова енцефалопатія. Відомими факторами ризику, які сприяють розвитку у пацієнта облітеруючого ендоефлебіту печінкових вен, є наявність порушення печінкової функції, терапія гепатотоксичними препаратами у поєднанні з хіміотерапією високими дозами, та особливо якщо елементом кондиціюючої терапії є алкілююча сполука бусульфан.

З боку нирок та сечовидільної системи. Після виділення у сечу метаболіти циклофосфаміду викликають зміни у сечовидільній системі, а саме у сечовому міхурі. Геморагічний цистит, мікрогематурія та макрогематурія є найбільш розповсюдженими дозозалежними ускладненнями при лікуванні Циклофосфаном® та потребують відміни терапії. Цистити розвиваються дуже часто, спочатку вони стерильні, але може виникнути вторинне інфікування. Також відзначалися набряк стінок сечового міхура, кровотечі з клітинного шару, інтерстиціальні запалення з фіброзом, а іноді – склероз сечового міхура. Дисфункція нирок (особливо у випадках порушення функції нирок в анамнезі) є нечастою побічною реакцією при застосуванні у високих дозах.

Лікування уромітексаном чи вживання великої кількості рідини можуть знизити частоту та тяжкість уротоксичних побічних реакцій.

В окремих випадках повідомлялося про геморагічні цистити з летальними наслідками. Можуть відзначатися гостра або хронічна ниркова недостатність, токсична нефропатія, особливо у пацієнтів зі зниженою функцією нирок в анамнезі.

З боку репродуктивної системи. Через алкілюючу дію циклофосфамід рідко може викликати порушення сперматогенезу (іноді незворотне) та призвести до азооспермії та/чи стійкої олігоспермії. Рідко відзначались порушення овуляції. В окремих випадках повідомлялося про аменорею та зниження рівня жіночих статевих гормонів.

З боку серцево-судинної системи. Кардіотоксичність: від незначних змін артеріального тиску, змін ЕКГ, аритмій, до вторинної кардіоміопатії зі зниженою функцією лівого шлуночка та серцевою недостатністю, які в окремих випадках можуть спричинити летальний наслідок. Клінічні симптоми кардіотоксичності можуть проявлятися, наприклад, у вигляді болю в грудях та нападами стенокардії. Зрідка повідомлялося про вентрикулярну, суправентрикулярну аритмію. Дуже рідко при терапії циклофосфаном можуть розвиватися фібриляція передсердь чи шлуночків, а також зупинка серця. У дуже рідких випадках повідомлялося про міокардит, перикардит та інфаркт міокарда. Кардіотоксичність особливо підсилюється після застосування препарату у високих дозах (120-240 мг/кг маси тіла) та/чи при комбінованому його застосуванні з іншими кардіотоксичними препаратами, наприклад, антрациклінами чи пентостатином.

Підсилення кардіотоксичності може також виникати після попередньої радіотерапії ділянки серця.
З боку органів дихання. Бронхоспазм, задишка чи кашель, що призводить до гіпоксії. Дуже рідко може розвинути облітеруючий ендоефлебіт легенів, іноді як ускладнення фіброзу легенів. Дуже рідко повідомлялося про токсичний набряк легенів, легеневої гіпертензії, емболію легень та плевральний випіт. В окремих випадках можуть розвиватися пневмоніт та інтерстиціальна пневмонія, що переходить у хронічний інтерстиціальний пневмофіброз, також повідомлялося про респіраторний дистрес-синдром та респіраторну недостатність з летальним наслідком.

Доброякісні та злоякісні новоутворення (включаючи кістки та поліпи). Як і завжди при цитостатичному лікуванні, застосування Циклофосфану® супроводжується ризиком розвитку вторинних пухлин та їх попередників як пізніх ускладнень. Підвищується ризик розвитку раку сечового тракту, а також мієлодиспластичних змін, що частково можуть прогресувати у гострі лейкози. Дослідження на тваринах показали, що загрозу раку сечового міхура можна значно зменшити шляхом відповідного застосування уромітексану. У поодиноких випадках повідомлялося про синдром розпаду пухлин унаслідок швидкої відповідної реакції великих, чутливих до хіміотерапії пухлин.

З боку шкіри та її похідних/алергічні реакції. Вогнищева алопеція, що є частою побічною реакцією (може прогресувати до тотального облісіння), носить, як правило, оборотний характер. Повідомлялося про випадки зміни пігментації шкіри долонь, нігтів та пальців рук, а також підошов; дерматити, що виражаються запаленням шкіри та слизових оболонок. Синдром еритродізестії (відчуття поколювання у долонях та підошвах, аж до сильного болю). Дуже рідко, після радіаційної терапії та наступного лікування циклофосфамідом повідомлялося про загальне подразнення та еритему на опроміненій ділянці (променевий дерматит). У поодиноких випадках – синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, гарячка, шок.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини. М'язова слабкість, рабдоміоліз.

З боку ендокринної системи та обміну речовин. Дуже рідко – СНСАГ (синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону), синдром Шварц-Барттера з гіпонатріємією та затримкою виведення рідини, а також відповідними симптомами (сплутаність свідомості, судом). В окремих випадках повідомлялося про анорексію, рідко про зневоднення та дуже рідко – про затримку виведення рідини та гіпонатріємію.

Порушення з боку органів зору. Погіршення зору. Унаслідок реакції підвищеної чутливості дуже рідко повідомлялося про такі симптоми як кон'юнктивіт та припухлість вік.

Судинні порушення. Основне захворювання може спричиняти певні дуже рідкісні ускладнення, такі як тромбоемболія та периферична ішемія, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові або гемолітичний уремичний синдром; частота цих ускладнень може зростати при хіміотерапії циклофосфамідом.

Загальні розлади. Гарячка при лікуванні циклофосфаном – дуже часта побічна реакція в умовах розвитку гіперчутливості або нейтропенії (асоційованої з інфекцією). Астенічні стани, нездужання – часті ускладнення в онкологічних хворих. Дуже рідко внаслідок екстравазації можуть відзначатися реакції у місці введення препарату у вигляді еритеми, запалення або флебіту.

Передозування. Оскільки жодний специфічний антидот циклофосфаміду невідомий, слід дотримуватися особливої обережності при його застосуванні. Циклофосфамід можна виводити з організму за допомогою діалізу, тому при передозуванні показаний швидкий гемодіаліз. Кліренс діалізу 78 мл/хв був обчислений з концентрації циклофосфаміду, що не метаболізувався у діалізатах (нормальний нирковий кліренс становить приблизно 5-11 мл/хв). Інші джерела повідомляють про величину 194 мл/хв. Після 6 годин діалізу 72 % введеної дози циклофосфаміду було знайдено у діалізаті. При передозуванні, поміж інших реакцій, слід припускати пригнічення функції кісткового мозку, найчастіше лейкоцитопенію. Тяжкість і тривалість пригнічення функції кісткового мозку залежить від ступеня передозування. Необхідний ретельний контроль показників крові та стану пацієнта. При розвитку нейтропенії слід вжити заходів щодо профілактики інфекцій; інфекції слід лікувати за допомогою відповідних антибіотиків. При виникненні тромбоцитопенії слід забезпечити поповнення тромбоцитів. З метою запобігання уротоксичним явищам необхідно вжити заходів щодо профілактики циститу за допомогою уромітексану.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Циклофосфан® протипоказаний у період вагітності. При життєво важливих показаннях для застосування Циклофосфану® у перші 3 місяці вагітності необхідно вирішити питання щодо переривання вагітності.

У подальшому, якщо лікування не можна відкласти і пацієнтка бажає продовжувати виношування плода, хіміотерапія може приводитися тільки після повідомлення хворій про ймовірний ризик тератогенних ефектів.

Оскільки циклофосфамід проникає у грудне молоко, годування груддю під час лікування препаратом слід припинити.

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

Особливі заходи безпеки. При застосуванні Циклофосфану® та приготуванні розчину необхідно дотримуватися правил техніки безпеки при роботі з цитотоксичними речовинами.

Особливості застосування.

Застосовувати тільки за призначенням та під суворим контролем лікаря!

Перед початком лікування необхідно усунути можливі перешкоди для виведення сечі з сечовидільних шляхів, порушення електролітного балансу, санувати можливі інфекції (цистити).

З боку системи крові та лімфатичної системи. Слід очікувати серйозного пригнічення функції кісткового мозку, особливо у пацієнтів, яких перед цим лікували за допомогою хіміо- та/або радіотерапії, а також у пацієнтів з порушеною функцією нирок. Тому для всіх пацієнтів під час лікування показаний постійний гематологічний контроль із регулярним підрахунком формених елементів крові. Підрахунок лейкоцитів і тромбоцитів та визначення вмісту гемоглобіну слід здійснювати перед кожним введенням препарату, а також із визначеними інтервалами. У процесі лікування необхідно систематично контролювати кількість лейкоцитів: при початковому лікуванні – з інтервалом 5-7 днів, якщо їх кількість знижується до < 3000 у мм^3 , то раз на два дні або щоденно. При тривалому лікуванні зазвичай достатньо проводити аналіз крові раз на два тижні. Без гострої потреби Циклофосфан® не можна призначати пацієнтам при кількості лейкоцитів менше 2500/мкл та/або кількості тромбоцитів менше 50 000/мкл.

У випадку агранулоцитарної гарячки та/або лейкопенії необхідно профілактично призначати антибіотики та/або протигрибкові препарати.

Слід регулярно аналізувати сечовий залишок на вміст еритроцитів.

З боку імунної системи. Пацієнти з ослабленою імунною системою, наприклад хворі на цукровий діабет, з хронічною нирковою або печінковою недостатністю також потребують особливого догляду.

Загалом Циклофосфан®, як і інші цитостатики, слід застосовувати з обережністю при лікуванні ослаблених пацієнтів і пацієнтів літнього віку, а також після проведення радіотерапії.

З боку нирок та сечовидільної системи. Перед початком лікування слід звернути увагу на стан сечовивідної системи.

Відповідне лікування уропротектором уромітексан, а також прийом достатньої кількості рідини може помітно знизити частоту і тяжкість токсичного впливу препарату. Важливе регулярне вивільнення сечового міхура.

Якщо при лікуванні Циклофосфаном® спостерігається поява циститу з мікро- або макрогематурією, терапію препаратом треба припинити до нормалізації стану.

Пацієнти із захворюваннями нирок під час лікування Циклофосфаном® потребують ретельного догляду.

Кардіальні порушення. Є свідчення посилення кардіотоксичного ефекту Циклофосфану® у пацієнтів після попередньої радіотерапії ділянки серця та/або супутнього лікування антрациклінами або пентостатином. Слід пам'ятати про необхідність регулярних перевірок електролітного складу крові, приділяти особливу увагу пацієнтам із серцевими захворюваннями в анамнезі.

Шлунково-кишкові розлади. Для зменшення частоти і тяжкості таких ефектів як нудота і блювання необхідно з метою профілактики призначати протиблювотні препарати. Алкоголь може посилювати ці побічні явища, тому пацієнтам, які отримують лікування Циклофосфаном®, слід рекомендувати відмовитися від прийому алкоголю.

Для зниження частоти появи стоматиту слід приділяти увагу гігієні порожнини рота.

З боку гепатобіліарної системи. Застосовувати препарат для лікування пацієнтів з порушенням функції печінки слід лише після ретельної оцінки у кожному конкретному випадку. Такі пацієнти потребують пильного догляду. Зловживання алкоголем може підвищити ризик розвитку печінкової дисфункції.

Розлади репродуктивної системи/ Генетичні розлади. Лікування Циклофосфаном® може спричинити у чоловіків і жінок генетичні аномалії. Тому під час лікування препаратом і протягом шістьох місяців після його закінчення слід уникати вагітності. Протягом цього часу статеві активні чоловіки і жінки необхідно застосовувати ефективні методи контрацепції.

У чоловіків лікування може підвищити ризик розвитку необоротного безпліддя, тому ім. слід повідомити про необхідність збереження сперми до початку лікування.

Загальні розлади/ Порушення у місці введення. Оскільки цитостатичний ефект Циклофосфану® виявляється після його біоактивування, що відбувається у печінці, ризик ушкодження тканин при ненавмисному паравенному введенні розчину препарату є незначним.

У пацієнтів, хворих на цукровий діабет, необхідно регулярно перевіряти рівень цукру у крові для того, щоб вчасно відкоригувати протидіабетичну терапію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Унаслідок можливості виникнення побічних ефектів при призначенні Циклофосфану®, лікар має попередити пацієнта про необхідність дотримання обережності при керуванні автотранспортом або заняття потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної уваги.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному призначенні алопуринолу або гідрохлоротіазиду може посилюватися гіпоглікемічний ефект під впливом сульфонілуреази, так само як і пригнічення функції кісткового мозку.

Попереднє або паралельне лікування фенobarбіталом, фенітоїном, бензодіазепінами або хлоргідратом може спричинити мікрососмальну індукцію печінкових ферментів.

Фторхінолонові антибіотики (на зразок ципрофлоксацину), що приймалися до початку лікування циклофосфамідом (особливо при кондиціюванні перед пересадкою кісткового мозку), можуть знижувати ефективність препарату і тим самим призводити до рецидиву основного захворювання.

Оскільки циклофосфамід чинить імуносупресивну дію, слід очікувати зниження реакції у пацієнта на будь-яку вакцинацію; ін'єкція з активованою вакциною може супроводжуватись інфекцією, що індукована вакциною.

Якщо одночасно використовуються деполаризуючі речовини, що розслабляють м'язи (наприклад галогеніди сукцинілхолінів), то результатом може стати тривале апное внаслідок зниження концентрації псевдохолінестерази.

Одночасне застосування хлорамфеніколу призводить до збільшення періоду напіввиведення циклофосфаміду і до затримки метаболізації.

Лікування антрациклінами, пентостатином і трастузумабом може посилювати потенційну кардіотоксичність препарату. Інтенсифікація кардіотоксичного ефекту може статися також після попередньої радіотерапії ділянки серця.

Паралельне застосування індометацину слід проводити дуже обережно, оскільки в одному випадку спостерігалася гостра затримка рідини.

Оскільки у грейпфруті міститься сполука, яка може послабити дію циклофосфаміду, пацієнтам не можна їсти грейпфрути та пити грейпфрутовий сік.

У тварин з пухлинами спостерігалася зниження протипухлинної активності при споживанні етанолу (алкоголю) і одночасному лікуванні низькими дозами перорального циклофосфаміду.

Окремі повідомлення свідчать про підвищений ризик легеневої токсичності (пневмонія, альвеолярний фіброз) у пацієнтів, які отримували цитотоксичну хіміотерапію, включаючи циклофосфамід і G-CSF або GM-CSF.

Можлива взаємодія з азатіоприном, що призводить до некрозу печінки, спостерігалася у трьох пацієнтів після введення циклофосфаміду, якому передувало лікування азатіоприном.

Відомо, що азольні протигрибкові засоби (флуконазол, ітраконазол) інгібують ензими цитохрому P450, що метаболізують циклофосфамід. Повідомлялося про більш високий вплив токсичних метаболітів циклофосфаміду серед пацієнтів, що лікувалися ітраконазолом.

У пацієнтів, які отримують високі дози циклофосфаміду, менше, як через 24 години після лікування високими дозами бусульфану може спостерігатися нижчий кліренс і триваліший період напіввиведення циклофосфаміду. Це може призводити до підвищення частоти венооклюзійної хвороби і запалення слизової оболонки (мукоциту).

Концентрація циклоспорину в сироватці пацієнтів, які отримували циклофосфамід і циклоспорин у комбінації, виявилася нижчою, ніж у пацієнтів, котрі отримували тільки циклоспорин. Це може призводити до підвищення частоти хвороби «трансплантат проти хазяїна».

Введення високої дози циклофосфаміду і цитарабіну в той самий день (з дуже коротким часовим інтервалом) буде посилювати кардіальну токсичність, беручи до уваги кардіальну токсичність кожної активної речовини.

Повідомлялося про фармакокінетичну взаємодію між ондансетроном і циклофосфамідом (у високій дозі), що виявлялися у зниженні AUCs для циклофосфаміду.

Повідомлялося про сильне інгібування біоактивації циклофосфаміду тіотепом у режимі високодозової хіміотерапії, коли тіотепа вводилася за одну годину до циклофосфаміду. Визначення послідовності і термінів введення цих двох компонентів може мати критичне значення.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Циклофосфамід – це цитостатик групи оксазафосфоринів. Циклофосфамід *in vitro* є неактивним. Його активування відбувається за допомогою мікросомних ензимів у печінці, де він перетворюється на 4-гідрокси-циклофосфамід, який знаходиться в рівновазі з його таутомером – альдофосфамідом. Цитотоксична дія циклофосфаміду базується на взаємодії між його алкілюючими метаболітами і ДНК. Це алкілювання призводить до розриву та зчиплення поперечних зв'язків ниток ДНК та

ДНК-білків. У клітинному циклі перенесення через G2 фазу сповільнюється. Цитотоксична дія не є характерною для фази клітинного циклу, але вона специфічна для клітинного циклу.

Не можна виключати взаємну протидію, особливо із цитостатиками подібної структури, як, наприклад, з іфосфамідом, а також з іншими алкілантами.

Фармакокінетика. Циклофосфамід майже повністю всмоктується з травного тракту. Після разової внутрішньовенної ін'єкції циклофосфаміду протягом 24 годин відбувається значне зниження концентрації циклофосфаміду і його метаболітів у плазмі крові, але рівні, що виявляються у плазмі крові, можуть бути наявними аж до 72 годин.

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

Виведення циклофосфаміду та його метаболітів відбувається переважно нирками.

Рівні у крові після внутрішньовенного і перорального дозування біоеквівалентні.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: кристалічний порошок білого або майже білого кольору

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 10°C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 200 мг у флаконі по 40 флаконів поміщають у коробку для групової упаковки.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПАТ «Київмедпрепарат».

Місцезнаходження.

Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139; тел.: (044) 490 75 22.