

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Циклофосфан-ЛЭНС®

быстрорастворимый

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Циклофосфан-ЛЭНС® быстрорастворимый

Международное непатентованное название: циклофосфамид (cyclophosphamide)

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

Состав

Каждый флакон содержит:

Активное вещество:

Циклофосфамид	100 мг	200 мг
---------------	--------	--------

Вспомогательные вещества:

маннитол (маннит)	80 мг	160 мг
-------------------	-------	--------

Описание

Белая или белая с серовато-желтоватым оттенком масса.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.

Код АТХ: L01AA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика Циклофосфамид является алкилирующим цитостатическим препаратом, химически близким к азотным аналогам иприта.

Предполагается, что механизм действия включает образование поперечных сшивок между нитями ДНК и РНК, а также ингибирование синтеза белка.

Фармакокинетика

Циклофосфамид метаболизируется в основном в печени под действием микросомальной оксидазной системы, образуя активные алкилирующие метаболиты (4-ОН циклофосфамид и алдофосфамид), часть которых подвергается дальнейшей трансформации до неактивных метаболитов, часть транспортируется в клетки, где под влиянием фосфатаз превращаются в метаболиты, обладающие цитотоксическим действием. Концентрация метаболитов достигает максимума в плазме через 2-3 часа после внутривенного введения. Связь неизмененного препарата с белками плазмы крови незначительна (12-14 %), но некоторые метаболиты связываются более чем на 60 %. Через гематоэнцефалический барьер проникает в ограниченной степени.

Циклофосфамид выводится из организма почками в основном в форме метаболитов, однако от 5 до 25 % введенной дозы выделяется с мочой в неизмененном виде, а также с желчью. Период полувыведения составляет 3-12 часов.

Показания к применению

Острый лимфобластный и хронический лимфолейкоз, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, множественная миелома, рак молочной железы, яичников, нейробластома, ретинобластома, грибовидный микоз.

Циклофосфамид применяется также в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами для лечения рака легкого, герминогенных опухолей, рака шейки матки, рака мочевого пузыря, саркомы мягких тканей, ретикулосаркомы, саркомы Юинга, опухоли Вильмса, рака предстательной железы.

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.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к циклофосфамиду или любому другому компоненту лекарственной формы.
- Выраженное нарушение функции костного мозга.
- Цистит.

- Задержка мочеиспускания.
- Беременность и период кормления грудью.
- Активные инфекции.

С осторожностью: 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.

Применение в период беременности и в период грудного вскармливания

Применение циклофосфида в период беременности и в период грудного вскармливания противопоказан.

Способ применения и дозы

Циклофосфан-ЛЭНС[®] 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.

Наиболее часто применяемые дозы и режимы для взрослых и детей:

50-100 мг/м² ежедневно в течение 2-3 недель,

100-200 мг/м² 2 или 3 раза в неделю в течение 3-4 недель,

600-750 мг/м² 1 раз в 2 недели,

1500-2000 мг/м² 1 раз в 3-4 недели до суммарной дозы - 6-14 г.

При применении Циклофосфана-ЛЭНС[®] в комбинации с другими противоопухолевыми лекарственными средствами может потребоваться снижение дозы как Циклофосфана-ЛЭНС[®], так и других препаратов.

Перед внутривенным введением Циклофосфан-ЛЭНС[®] растворяют в воде для инъекций или 0,9 % растворе натрия хлорида в концентрации 20 мг/1 мл.

Побочное действие

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения; редко - тромбоцитопения, анемия. Наибольшее снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов обычно наблюдается на 7-14 день лечения. Восстановление при лейкопении обычно начинается через 7-10 дней

после прекращения лечения препаратом.

Со стороны системы пищеварения: тошнота, рвота, анорексия, реже стоматит, дискомфорт или боли в абдоминальной области, диарея или запор. Имеются отдельные сообщения о развитии геморрагического колита, желтухи.

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

Со стороны кожи и кожных придатков: часто развивается алопеция. Отрастание волос начинается после завершения лечения препаратом или даже во время продолжительного лечения; волосы могут отличаться по своей структуре и цвету. Иногда во время лечения появляется сыпь на коже, пигментация кожи и изменения 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 циклофосфида и продолжительности лечения. Профилактике цистита способствует гидратация и применение препарата месна. При тяжелых формах геморрагического цистита необходимо прекратить лечение препаратом. При назначении высоких доз циклофосфида в редких случаях может наблюдаться нарушение функции почек, гиперурикемия, нефропатия, связанная с повышенным образованием мочевой кислоты.

Инфекции: у больных с тяжелыми формами иммуносупрессии могут развиваться серьезные инфекции.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: кардиотоксичность наблюдалась при введении высоких доз от 4,5-10 г/м² (120 до 270 мг/кг) препарата в течение нескольких дней, обычно в

составе интенсивной комбинированной противоопухолевой или медикаментозной терапии при трансплантации органов. При этом отмечались тяжелые и иногда приводившие к летальному исходу эпизоды застойной сердечной недостаточности, обусловленной геморрагическим миокардитом.

Со стороны дыхательной системы: интерстициальный легочный фиброз (при введении высоких доз препарата на протяжении длительного времени).

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.

У значительной части женщин развивается аменорея, регулярные менструации обычно восстанавливаются в течение нескольких месяцев после прекращения лечения. У девочек, в результате лечения циклофосфамидом во время препубертатного периода, вторичные половые признаки развивались нормально и менструации были нормальными; в последующем они были способны к зачатию.

У мужчин, в результате лечения препаратом, может развиваться олигоспермия или азооспермия, связанная с повышением уровня гонадотропинов при нормальной секреции тестостерона. Половое влечение и потенция у таких пациентов не нарушается. У мальчиков, во время лечения препаратом в препубертатном периоде, вторичные половые признаки развиваются нормально, однако, может отмечаться олигоспермия или азооспермия и повышенная секреция гонадотропинов. Может отмечаться атрофия яичек различной степени.

У некоторых больных азооспермия, вызванная препаратом, имеет обратимый характер, однако восстановление нарушенной функции может наступать лишь через несколько лет после прекращения лечения.

Канцерогенность. У некоторых больных, 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 больных, ранее страдавших геморрагическим циститом), миелопролиферативные или лимфопролиферативные заболевания. Вторичные опухоли чаще всего развивались у больных в результате лечения первичных миелопролиферативных злокачественных опухолей или незлокачественных заболеваний, 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.

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

Прочие. Описан один случай возможной перекрестной чувствительности с другими алкилирующими агентами. Циклофосфамид может препятствовать нормальному заживлению ран. Возможно развитие синдрома, схожего с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ). Покраснение, отечность или боль в месте введения. Прилив крови к лицу или покраснение лица, головная боль, повышенная потливость.

Передозировка

Специфический антидот при передозировке препарата неизвестен. В случаях передозировки следует использовать поддерживающие меры, включая соответствующее лечение инфекций, проявлений миелосупрессии и/или кардиотоксичности.

Взаимодействие с другими препаратами 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 повышая 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, кроме того, 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 урикозурических 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, ГКС, циклоспорин, меркаптопурин и др.) повышают риск развития инфекций и вторичных опухолей. При одновременном применении ловастатина у больных при трансплантации сердца возможно повышение риска острого некроза скелетных мышц и острой почечной недостаточности. Лекарственные средства, вызывающие миелосупрессию, а также лучевая терапия – возможно аддитивное угнетение функции костного мозга. Одновременное применение цитарабина в высоких дозах с циклофосфамидом при подготовке к трансплантации костного мозга приводило к повышению частоты кардиомиопатии с последующим смертельным исходом.

Особые указания

Циклофосфан-ЛЭНС® следует применять под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Во время лечения 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 Циклофосфаном-ЛЭНС® следует прекратить.

При снижении количества лейкоцитов до 2500/мкл и/или тромбоцитов до 100000/мкл лечение Циклофосфаном-ЛЭНС® следует прекратить.

В случае возникновения инфекций в процессе терапии Циклофосфаном-ЛЭНС® лечение должно быть или прервано, или должна быть снижена доза препарата.

При применении высоких доз Циклофосфана-ЛЭНС® с целью профилактики развития геморрагического цистита назначается препарат месна.

В период лечения следует воздерживаться от приема алкогольных напитков.

Если в течение первых десяти дней после операции, проведенной под общей анестезией, больному назначают Циклофосфан-ЛЭНС®, необходимо поставить об этом в известность анестезиолога.

Больному после проведения адреналэктомии необходимо провести корректировку доз как глюкокортикостероидов, применяющихся для заместительной терапии, так и препарата

Циклофосфан-ЛЭНС®.

Женщинам и мужчинам во время лечения Циклофосфаном-ЛЭНС® следует использовать надежные методы контрацепции.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения во флаконах по 100 мг и 200 мг.

По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

По 5 или 10 флаконов вместе с инструкцией по применению в пачке с перегородками или специальными гнездами из картона.

По 35, 50, 85 или 100 флаконов с равным количеством инструкций по применению в коробке из картона (для стационаров).

Условия хранения

В защищенном от света и недоступном для детей месте при температуре не выше 10 °С.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Адрес производства и принятия претензий: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел.: (49243) 7-17-53