УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля »
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «30» января 2026г.
№ N092228

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование
Циклофосфамид-Келун-Казфарм

Международное непатентованное название
Циклофосфамид

Лекарственная форма, дозировка
Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 200 мг

Фармакотерапевтическая группа
Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Антинеопластические препараты. Алкилирующие препараты. Азотистого иприта производные. Циклофосфамид
Код АТХ L01AA01

Показания к применению
Препарат Циклофосфамид-Келун-Казфарм может применяться как в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами, так и в качестве монотерапии при следующих заболеваниях:
- индукция ремиссии и консолидирующая терапия при остром лимфобластном лейкозе
- индукция ремиссии при болезни Ходжкина
- неходжкинские лимфомы (в зависимости от гистологического типа и стадии заболевания также в качестве монотерапии)
- хронический лимфолейкоз после неэффективности стандартной терапии (хлорамбуцил/преднизолон)
- индукция ремиссии при плазмоцитоме (в комбинации с преднизолоном)

– метастазирующие и неметастазирующие злокачественные солидные опухоли: прогрессирующий рак яичников, мелкоклеточный рак легкого, нейробластома, саркома Юинга, рабдомиосаркома у детей, остеосаркома
– адъювантная терапия рака молочной железы после резекции опухоли или мастэктомии
– паллиативная терапия метастатического рака молочной железы
– кондиционирование перед аллогенной трансплантацией костного мозга:
  – при тяжелой апластической анемии в качестве монотерапии или в комбинации с антитромбоцитарным глобулином
  – острый миело- или лимфобластный лейкоз в комбинации с общим облучением тела или бусульфаном
  – хронический миелолейкоз в комбинации с общим облучением тела или бусульфаном.

Примечания по кондиционированию перед аллогенной трансплантацией костного мозга:

Показания к трансплантации костного мозга и, следовательно, к предшествующей кондиционирующей терапии Эндоксаном зависят от совокупности факторов и должны определяться индивидуально. Основными факторами являются стадия заболевания, прогноз (группа риска), тип и успешность предшествующего лечения основного заболевания, возраст и общее состояние пациента, а также наличие подходящего донора костного мозга.

– Прогрессирующие аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка (в том числе тяжелые формы волчаночного нефрита), гранулематоз Вегенера).

Применение препарата Циклофосфамид-Келун-Казфарм при лечении волчаночного нефрита и гранулематоза Вегенера должно происходить под наблюдением лечащего врача, имеющего опыт работы с этими заболеваниями и циклофосфамидом.

Примечание: если при применении циклофосфамида развивается цистит с микро- или макрогематурией, лечение циклофосфамидом следует отменить до нормализации состояния.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

– гиперчувствительность к циклофосфамиду и его метаболитам или к любому из вспомогательных веществ

– тяжелые нарушения функции костного мозга (миелосупрессия, особенно у пациентов, которым назначали цитотоксические средства и/или лучевую терапию)

– воспаление мочевого пузыря (цистит)

– обструкция мочевыводящих путей
– беременность и период кормления грудью
– выраженный инфекционный процесс.

До начала проведения терапии в режиме кондиционирования с циклофосфамидом следует тщательно оценить наличие общих противопоказаний для выполнения аллогенной трансплантации костного мозга, таких как возраст старше 50-60 лет, контаминация костного мозга метастазами злокачественной (эпителиальной) опухоли и недостаточная совместимость с донором по системе HLA при хроническом миелоидном лейкозе.

Необходимые меры предосторожности при применении

Циклофосфамид-Келун-Казфарм 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 Циклофосфамид-Келун-Казфармом следует прекратить.

При снижении количества лейкоцитов до 2500/мкл и/или тромбоцитов до 100000/мкл лечение Циклофосфамид-Келун-Казфармом следует прекратить.

В случае возникновения инфекций в процессе терапии Циклофосфамид-Келун-Казфармом лечение должно быть или прервано, или должна быть снижена доза препарата.

При применении высоких доз циклофосфамида 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 Циклофосфамид-Келун-Казфарм, необходимо поставить об этом в известность анестезиолога.

Больному после проведения адреналэктомии необходимо провести корректировку доз как глюкокортикостероидов, применяющихся для заместительной терапии, так и препарата Циклофосфамид-Келун-Казфарм.

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

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Планируемое одновременное или последовательное применение других препаратов или методов лечения, которые могут увеличить вероятность или серьезность токсичных побочных эффектов (посредством влияния на фармакодинамику или фармакокинетику) требует внимательного индивидуального подбора препаратов по ожидаемым рискам и положительным воздействиям. У пациентов, получающих такие комбинации, должен проводиться тщательный мониторинг признаков токсичности с тем, чтобы обеспечить своевременное принятие необходимых мер. У пациентов, получающих циклофосфамид и средства, которые снижают его активацию, следует контролировать возможное снижение терапевтической эффективности и необходимость коррекции дозы.

Взаимодействие с отрицательными последствиями на фармакокинетические свойства циклофосфамида и его метаболитов

Снижение активации циклофосфамида может снизить эффективность терапии циклофосфамида. К препаратам, которые задерживают активацию циклофосфамида, относятся:

- Апрепитант
- Бупропион
- Хлорамфеникол
- Флуконазол
- Итраконазол
- Прасугрель
- Сульфонамид
- Бусульфан (есть сообщения, что кроме снижения активации циклофосфамида у больных, получающих высокодозную терапию циклофосфамидом менее чем через 24 часа после приема бусульфана в высокой дозировке, снижен клиренс циклофосфамида и повышен период его полураспада)
- Ципрофлоксацин (есть сообщения, что кроме снижения активации циклофосфамида (применялся для подготовки к пересадке костного мозга) происходили вспышки сопутствующих заболеваний при применении ципрофлоксацина до лечения циклофосфамидом)
- Тиотепа (сообщается о значительном снижении биоактивации циклофосфамида тиотепой при высокодозовой концентрации химиотерапии и введении тиотепы за один час до введения циклофосфамида).

В сочетании со следующими препаратами, могут наблюдаться повышенные концентрации цитотоксичных метаболитов, что приводит к повышению частоты и серьезности побочных эффектов:

- Аллопуринол
- Хлорагидрат

- Циметидин
- Дисульфирам
- Глицеральдегид
- Индукторы микросомальных энзимов (например, энзимы цитохрома P450) печени человека могут увеличить концентрацию цитотоксичных метаболитов: необходимо оценить способности усиления активности микросомальных энзимов печени человека в случае с предыдущем или одновременном лечении препаратами, которые, как известно, индуцируют повышенную активность таких энзимов (например, рифампин, фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) и кортикостероиды)
- Ингибиторы протеазы: сочетанное применение ингибиторов протеазы может увеличить концентрацию метаболитов циклофосфамида. Было показано, что применение химиотерапии на основе ингибиторов протеазы ассоциируется с повышенным риском инфекционных заболеваний и нейтропении у больных, получающих циклофосфамид, доксорубицин и этопозид, в сравнении с больными, получающими терапию на основе ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

Ондансетрон

Имеются сообщения о фармакокинетическом взаимодействии между ондансетроном и циклофосфамидом в высоких дозах, что приводит к снижению средней концентрации циклофосфамида в моче.

Фармакодинамическое действие и действие неизвестного механизма, негативным образом влияющее на применение циклофосфамида

Совместное или последовательное применение циклофосфамида и других веществ с таким же действием может вызвать комбинированную (повышенную) токсичность.

Повышение токсичности для крови и (или) подавление иммунитета может возникнуть при одновременном применении циклофосфамида, например:

- Ингибиторы АПФ: ингибиторы АПФ могут вызвать лейкопению
- Натализумаб
- Тиазидные диуретики
- Зидовудин
- Паклитаксел (есть сообщения об увеличении печеночной токсичности при применении циклофосфамида после инфузионного введения паклитаксела)

Повышение кардиотоксичности может возникнуть при одновременном применении циклофосфамида, например, со следующими препаратами:

- Антрациклинами
- Цитарабином

- Пентостатином
- Трастузумабом

Повышение легочной токсичности может возникнуть при одновременном применении циклофосфамида, например, со следующими препаратами:

- Амиодароном
- Гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ) - имеются данные по увеличению риска легочной токсичности у больных, получающих цитотоксичную химиотерапию циклофосфамидом и Г-КСФ или ГМ-КСФ.

Повышение токсичности для почек может возникнуть при одновременном применении циклофосфамида, например, со следующими препаратами:

- Амфотерицин В
- Индометацином: острое отравление водой было отмечено при сочетанном лечении индометацином.

Увеличение токсичности для других органов при совместном применении со следующими препаратами:

- Азатиоприном: увеличение риска гепатотоксичности (некроз печени)
- Бусульфаном: увеличение частоты первичного тромбоза печеночных вен и воспалений слизистой оболочки полости рта
- Ингибиторами протеазы: увеличение частоты воспалений слизистой оболочки полости рта
- Аллопуринолом и гидрохлоротиазидом: увеличение миелосупрессивного эффекта.

Другие взаимодействия

- У некоторых больных алкоголь может также усилить тошноту и рвоту, вызванных циклофосфамидом.
- У больных с синдромом Вегенера при добавлении этанерцепта к стандартному лечению циклофосфамидом отмечалось увеличение частоты внекожных твердых опухолей.
- У одного больного, получавшего циклофосфамид и метронидазол, была отмечена острая энцефалопатия. Причинно-следственные связи неясны.
- Одновременное применение тамоксифена и циклофосфамида может увеличить риск осложнений в виде тромбоэмболии.

Взаимодействия, влияющие на фармакокинетику и (или) действие других препаратов:

- Бупропион – метаболизм циклофосфамида посредством CYP2B6 может ингибировать метаболизм бупропиона. Активация бупропиона может снизиться, что снизит эффективность лечения

- Кумарин - у больных, получающих варфарин и циклофосфамид, отмечались как увеличение (увеличение риска кровотечений) и снижение (снижение антикоагуляции) эффективности варфарина
- Циклоспорины - у больных, получающих комбинацию из циклофосфамида и циклоспорина, концентрация циклоспорина в сыворотке была ниже его концентрации у больных, принимающих только циклоспорин. Это взаимодействие может привести к увеличению риска атаки трансплант-против-хозяина
- Деполяризующие мышечные релаксанты - циклофосфамид вызывает выраженное и длительное ингибирование действия холинэстеразы, что может продлить блокировку передачи между нейронами и мышцами, создаваемую сукцинилхолином. При сопутствующем применении деполяризующих миорелаксантов (например, сукцинилхолина) может наблюдаться пролонгирование апноэ. Если пациент получал лечение циклофосфамидом в течение 10 дней до общей анестезии, об этом следует предупредить анестезиолога
- Дигоксин, бета-ацетилдигоксин – лечение с применением цитотоксических средств ухудшает кишечную абсорбцию дигоксина и таблеток бета-ацетилдигоксина
- Вакцины – можно ожидать, что иммуноподавляющее воздействие циклофосфамидов снизит ответ на вакцинацию. Применение живых вакцин может привести к возникновению инфекции, связанной с вакциной
- Сульфомочевина – при параллельном введении может усиливаться эффект понижения концентрации глюкозы в крови
- Верапамил – цитотоксичная терапия нарушает абсорбцию кишечником верапрамила принимаемого перорально, что может снизить лечебный эффект верапрамила.

Специальные предупреждения

Факторы риска для проявлений токсичности циклофосфамида и их отдаленных последствий, описанные здесь и в других разделах, могут являться противопоказаниями, если циклофосфамид не применяется для лечения состояний, угрожающих жизни. В таких ситуациях в каждом конкретном случае необходима оценка соотношения риска и ожидаемой пользы.

Как и все противоопухолевые средства, циклофосфамид как правило следует применять с осторожностью у ослабленных и пожилых пациентов, которые ранее получали лучевую терапию. Кроме того, следует тщательно контролировать состояние больных с ослабленной иммунной системой, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями печени или почек, с предшествующим заболеванием сердца. У пациентов с сахарным диабетом в период лечения циклофосфамидом следует также тщательно

контролировать метаболизм глюкозы. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с острой порфирией, так как циклофосфамид обладает порфирогенным эффектом.

Миелосупрессия, иммуносупрессия, инфекции

- Лечение циклофосфамидом может вызывать миелосупрессию и значительное подавление иммунного ответа.
- Миелосупрессия, индуцированная циклофосфамидом, может вызывать лейкопению, нейтропению, тромбоцитопению (что связано с более высоким может риском кровотечения) и анемию.
- Тяжелая иммуносупрессия приводила к серьезным инфекциям, иногда с летальным исходом. Сообщалось также о сепсисе и септическом шоке. Инфекции, которые были зарегистрированы в связи с применением циклофосфамида, включали пневмонию, а также другие бактериальные, грибковые, вирусные, протозойные и паразитарные инфекции.
- Возможна реактивация латентных инфекций. Сообщалось о реактивации различных бактериальных, грибковых, вирусных, протозойных и паразитарных инфекций.
- При инфекциях следует проводить соответствующую терапию.
- В некоторых случаях при нейтропении может быть показана противомикробная профилактика, которая проводится по решению лечащего врача.
- При развитии нейтропенической лихорадки следует назначать антибиотики и/или противогрибковые средства.
- Следует с осторожностью применять циклофосфамид (или совсем не применять) у пациентов с тяжелым нарушением функции костного мозга и у пациентов с тяжелой иммуносупрессией.
- У пациентов с тяжелой имевшейся или развившейся инфекцией лечение циклофосфамидом не следует назначать, либо следует прервать, либо снизить дозу препарата.
- В принципе, при повышении дозы циклофосфамида количество клеток в периферической крови и тромбоцитов может уменьшаться быстрее, а время, которое требуется для восстановления, может увеличиваться.
- Максимальное снижение количества лейкоцитов и тромбоцитов обычно достигается на 1 и 2 неделях лечения. Костномозговое кроветворение восстанавливается относительно быстро, и количество клеток периферической крови нормализуется, как правило, приблизительно через 20 дней.
- Следует ожидать развитие тяжелой миелосупрессии, особенно у пациентов, ранее получавших и/или получающих одновременную химиотерапию и/или лучевую терапию.
- В процессе лечения всем пациентам требуется тщательный гематологический мониторинг.

– Количество лейкоцитов следует определять перед каждым введением дозы и регулярно во время лечения (с интервалом от 5 до 7 дней в начале лечения и каждые 2 дня, если количество клеток упало ниже 3000 клеток/микролитр (клеток/мм^3)). При длительной терапии, как правило, достаточным является мониторинг с интервалом 14 дней.
– Количество тромбоцитов и содержание гемоглобина следует определять перед каждым введением дозы и в соответствующие интервалы после введения.

Мочевыводящие пути и нефротоксичность

– В связи с терапией циклофосфамидом были зарегистрированы геморрагический цистит, пиелит, уретрит и гематурия. Возможно развитие язвенного поражения мочевого пузыря/некроза, фиброза/контрактуры, вторичной малигнизации.
– При уротоксичности может потребоваться обязательное прерывание лечения.
– Вследствие развития фиброза, кровотечения или вторичной малигнизации может потребоваться цистэктомия.
– Сообщалось о случаях уротоксичности с летальным исходом.
– Уротоксичность может наблюдаться при кратковременном и при длительном применении циклофосфамида. Сообщалось о развитии геморрагического цистита после однократного введения циклофосфамида.
– Предшествующее или сопутствующее облучение, или терапия бусульфаном могут повышать риск циклофосфамид-индуцированного геморрагического цистита.
– В начальной стадии цистит, как правило, является асептическим. Может последовать вторичная бактериальная колонизация.
– Перед началом лечения необходимо исключить или скорректировать любую обструкцию мочевого тракта (см. раздел 4.3).
– Следует регулярно проводить анализ осадка мочи на присутствие эритроцитов или других признаков уро/нефротоксичности.
– Циклофосфамид следует применять с осторожностью (либо вообще не следует применять) у пациентов с активными инфекциями мочевыводящих путей.
– Адекватная терапия препаратом месна и/или интенсивная гидратация для обеспечения форсированного диуреза могут существенно уменьшить частоту и тяжесть токсических реакций со стороны мочевого пузыря. Важно удостовериться, что пациенты регулярно опустошают мочевой пузырь во время терапии.
– Гематурия обычно разрешается в течение нескольких дней после прекращения лечения циклофосфамидом, но может и сохраняться. При возникновении цистита с микро- или макрогематурией во время терапии, терапию следует прекратить до нормализации состояния.

– Обычно при тяжелых формах геморрагического цистита необходимо прекратить лечение препаратом.
– Применение циклофосфамида также было связано с нефротоксичностью, включая тубулярный некроз.
– Гипонатриемия, связанная с повышением содержания общей воды в организме, острой водной интоксикацией и с синдромом, сходным с СНСАДГ (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона), была зарегистрирована в связи с применением циклофосфамида. Имеются сообщения о летальных исходах.

Кардиотоксичность: применение у пациентов с заболеваниями сердца

– Миокардит и миоперикардит, которые могут сопровождаться перикардиальным выпотом и тампонадой сердца, были зарегистрированы на фоне терапии циклофосфамидом и приводили к тяжелой застойной сердечной недостаточности, иногда с летальным исходом.
– Гистопатологическое исследование в основном продемонстрировало геморрагический миокардит. Гемоперикард возникал вторично по отношению к геморрагическому миокардиту и миокардиальному некрозу.
– Зарегистрирована острая кардиотоксичностъ при применении циклофосфамида в однократной дозе менее 20 мг/кг.
– После применения схем лечения, которые включали циклофосфамид, были зарегистрированы суправентрикулярные аритмии (в том числе фибрилляция и трепетание предсердий), а также желудочковые аритмии (в том числе выраженное удлинение интервала QT, связанное с желудочковыми тахиаритмиями) у пациентов с и без других признаков кардиотоксичности.
– Возможно повышение риска кардиотоксичности циклофосфамида, например, после применения циклофосфамида в высоких дозах у пациентов пожилого возраста и у пациентов с предшествующей лучевой терапией в области сердца и/или с предшествующей или одновременной терапией другими кардиотоксическими (см. раздел 4.5).
– Особая осторожность необходима у пациентов с факторами риска развития кардиотоксичности и у пациентов с уже существующим заболеванием сердца.

Легочная токсичность

– Во время и после лечения циклофосфамидом были зарегистрированы пневмонит и легочный фиброз. Также сообщалось о вено окклюзионной болезни легких и других формах легочной токсичности. Зарегистрирована легочная токсичность, приводящая к дыхательной недостаточности.

– Хотя частота случаев легочной токсичности, обусловленных применением циклофосфамида, низкая, прогноз для пациентов с этим состоянием неблагоприятный.
– Позднее возникновение пневмонита (более 6 месяцев после начала лечения циклофосфамидом), вероятно, связано с особенно высоким уровнем смертности. Пневмонит может развиваться даже через несколько лет после лечения циклофосфамидом.
– Острая легочная токсчность была зарегистрирована после однократной дозы циклофосфамида.

Вторичная малигнизация

– Как и при любой цитотоксической терапии, лечение циклофосфамидом сопряжено с риском образования вторичных опухолей и предопухолевых состояний, как отдаленного последствия.
– Существует повышенный риск рака мочевого тракта и миелодиспластических состояний, в некоторых случаях, прогрессирующих до острой лейкемии. Другими злокачественными новообразованиями, о которых сообщалось после применения циклофосфамида или схем лечения, включающих циклофосфамид, были лимфомы, рак щитовидной железы и саркомы.
– В некоторых случаях вторичные злокачественные новообразования развивались через несколько лет после отмены лечения циклофосфамидом. Также сообщалось о развитии злокачественной опухоли после внутриутробного воздействия.
– Риск рака мочевого пузыря может быть значительно уменьшен, если проводить профилактику геморрагического цистита.

Вено окклюзионная болезнь печени

– У пациентов, получающих циклофосфамид, сообщалось о вено окклюзионной болезни печени (ВОБП).
– Циторедуктивная терапия в рамках подготовки к трансплантации костного мозга, состоящая из циклофосфамида в сочетании с общим облучением тела, бусульфаном или другими препаратами, является основным фактором риска возникновения ВОБП (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами») При циторедуктивной терапии клинический синдром обычно развивается через 1-2 недели после трансплантации и характеризуется внезапным увеличением массы тела, болезненной гепатомегалией, асцитом и гипербилирубинемией/желтухой.
– Также сообщалось, что у пациентов, получающих длительную низкодозовую иммуносупрессивную терапию циклофосфамидом, ВОБП, однако, развивается постепенно.
– Как осложнение ВОБП, возможно развитие гепаторенального синдрома и полиорганной недостаточности. Сообщалось о летальном исходе ВОБП.

– Факторы повышения риска развития ВОБП высокодозовой циторедуктивной терапией включают:
  - уже существующее нарушение функции печени;
  - предшествующая лучетерапия в области живота и
  - низкие показатели эффективности.

Генотоксичность

– Циклофосфамид проявляет генотоксичность и мутагенность в отношении и соматических и половых мужских и женских клеток. Вследствие этого, женщинам следует избегать беременности, а мужчинам - зачатия детей во время терапии циклофосфамидом.
– Кроме того, мужчины должны избегать зачатия в течение первых 6 месяцев после окончания терапии.
– Данные, полученные в исследованиях на животных, показывают, что воздействие на яйцеклетки в течение фолликулярной фазы развития может привести к уменьшению степени имплантации и вынашивания беременности и повышению риска мальформаций. Этот эффект следует учитывать при вспомогательной планируемой беременности отмены терапии после репродукции циклофосфамидом. Точная продолжительность развития фолликулов у человека неизвестна, но может составлять более 12 месяцев.
– Сексуально активные женщины и мужчины должны использовать эффективные методы контрацепции в течение этого периода времени (см. раздел 4.6).

Влияние на фертильность

– Циклофосфамид нарушает оогенез и сперматогенез. Он может вызвать бесплодие у пациентов обоего пола.
– По-видимому, развитие бесплодия, зависит от дозы циклофосфамида, продолжительности лечения и состояние половой функции во время терапии.
– Бесплодие, обусловленное циклофосфамидом, у некоторых пациентов может быть необратимым.

Пациенты женского пола

– Аменорея преходящая или постоянная, связанная с уменьшением продукции эстрогенов и повышением секреции гонадотропинов, развивается у значительной части женщин, получавших лечение циклофосфамидом.
– В частности, у женщин старшего возраста аменорея может быть постоянной.
– В связи с лечением циклофосфамидом также сообщалось об олигоменорее.
– У девочек, получавших циклофосфамид во время препубертатного периода, вторичные половые признаки развивались, как правило, нормально, и устанавливалась регулярная менструация.

– У девочек, которые получали лечение циклофосфамидом в течение препубертатного периода, впоследствии наступала беременность.
– Девочки, получавшие лечение циклофосфамидом, у которых была сохранена функция яичников после завершения лечения, имели повышенный риск развития преждевременной менопаузы (прекращение менструаций до 40 лет).

Пациенты мужского пола

– Мужчинам перед началом лечения циклофосфамидом рекомендуется принять решение о консервации спермы.
– У мужчин, получавших лечение циклофосфамидом, может развиваться олигоспермия или азооспермия, которая в норме связана с повышением секреции гонадотропина, при этом секреция тестостерона находится на нормальном уровне.
– У этих пациентов, как правило, не нарушаются потенция и либидо.
– У мальчиков, получавших лечение циклофосфамидом в течение препубертатного периода, развитие вторичных половых признаков может происходить нормально, но возможна олигоспермия или азооспермия.
– Возможна некоторая степень атрофии яичек.
– У некоторых пациентов циклофосфамид-индуцированная азооспермия является обратимой, хотя и может сохраняться в течение нескольких лет после окончания терапии.
– У мужчин, которые временно становятся бесплодными вследствие лечения циклофосфамидом, впоследствии способность к зачатию восстанавливалась.

Анафилактические реакции, перекрестная чувствительность с другими алкилирующими средствами

– В связи с применением циклофосфамида сообщалось о развитии анафилактических реакций, в том числе с летальным исходом.
– Сообщалось о возможной перекрестной чувствительности с другими алкилирующими средствами.

Ухудшение заживления ран

– Циклофосфамид способен нарушать заживление ран.

Алопеция

– Сообщалось, что при увеличении дозы алопеция становилась более выраженной.
– Алопеция может прогрессировать до полной потери волос.
– Волосы, как ожидается, вырастают после лечения препаратом или даже при продолжении лечения, могут отличаться по текстуре и цвету.

Тошнота и рвота

– Применение циклофосфамида может вызывать тошноту и рвоту.

– Для профилактики и лечения тошноты и рвоты следует принимать во внимание имеющиеся в настоящее время рекомендации по использованию антиэметических средств.
– Употребление алкоголя может усиливать тошноту и рвоту, индуцированную циклофосфамидом.

Стоматит

– Применение циклофосфамида может вызывать стоматит (оральный мукозит).
– Следует принимать во внимание имеющиеся в настоящее время рекомендации по мерам профилактики и лечения стоматита.

Околовенозные инъекции

– Цитотоксический эффект циклофосфамида проявляется только после его активации, которая происходит главным образом в печени. Поэтому риск повреждения тканей при случайной околовенозной инъекции является низким.
– При случайной околовенозной инъекции циклофосфамида инфузию следует немедленно прекратить, а раствор циклофосфамида, который попал в окружающие ткани (экстраваскулярно), аспирировать с помощью иглы. При необходимости можно принимать и другие меры.

Применение у пациентов с адреналэктомией

Пациентам с надпочечниковой недостаточностью может потребоваться увеличение дозы заместительной кортикостероидной терапии в условиях стресса, сопровождающего токсичность циклофосфамида или других цитотоксических препаратов.

У пациентов с нарушением функции печени или почек дозу циклофосфамида следует уменьшить.

Применение циклофосфамида у пациентов перед трансплантацией костного мозга должно проводиться только в отделениях онкологии и гематологии, в которых имеется персонал с соответствующим опытом и возможности для проведения аллогенной трансплантации костного мозга.

Пожилые пациенты, ослабленные пациенты. Как и все антибластомные средства, как правило, циклофосфамид следует осторожно применять пациентам преклонного возраста и пациентам с ослабленным состоянием здоровья, которые прошли лучевую терапию. Пациенты с ослабленной иммунной системой, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями печени и почек, а также предсуществующим заболеванием сердца также должны быть тщательно обследованы. При диабетических признаках, следует тщательно проверить метаболизм глюкозы во время лечения циклофосфамидом.

Необходимо проявлять осторожность во время лечения пациентов с острой порфирией из-за порфиринового влияния циклофосфамида.

.

Во время беременности или лактации

Циклофосфамид проникает через плацентарный барьер. Циклофосфамид может обладать генотоксическим действием и его применение беременными женщинами может повредить развитию плода. Вследствие этого циклофосфамид не следует применять при беременности.
При наличии жизненно необходимых показаний в первом триместре беременности необходима медицинская консультация по поводу потенциальной опасности для плода и прерывания беременности.
После первого триместра беременности, если лечение не может быть отложено, проведение химиотерапии циклофосфамидом может быть начато после информирования пациентки о незначительном, но возможном риске возникновения тератогенных эффектов и потенциальной опасности для плода: применение циклофосфамида во время беременности может вызвать самопроизвольный аборт, замедленный рост плода и фетотоксические проявления у новорожденных, в том числе лейкопению, анемию, панцитопению, тяжелую гипоплазию костного мозга и гастроэнтерит.
Женщинам рекомендуется избегать беременности во время терапии циклофосфамидом и в течение 6 месяцев после завершения курса терапии.
В случае возникновения беременности во время лечения циклофосфамидом, необходимо получение консультации генетика.
Циклофосфамид проникает в грудное молоко. Сообщалось о случаях нейтропении, тромбоцитопении, низкого гемоглобина и диареи у детей, находившихся на грудном вскармливании у женщин, проходивших лечение циклофосфамидом. На время лечения циклофосфамидом следует прекратить грудное вскармливание.
Фертильность
Половозрелые пациенты должны использовать контрацепцию во время терапии и как минимум в течение 6 месяцев после завершения терапии циклофосфамидом (см. раздел «Особые указания»).
Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
Учитывая побочные эффекты препарата, следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом и работе с другими механизмами.

Рекомендации по применению
Режим дозирования
Препарат Циклофосфамид-Келун-Казфарм должен назначаться врачом, имеющим опыт применения других противоопухолевых препаратов.
Рекомендации по дозированию в основном применимы при назначении циклофосфамида в качестве монотерапии.
Для каждого пациента решение о дозировании принимается индивидуально. Следующие рекомендации по дозированию относятся к взрослым, подросткам и детям:

Индукция ремиссии и консолидирующая терапии при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ):
Циклофосфамид применяется у детей и взрослых в зависимости от групп риска с учетом различных комплексов полихимиотерапии. Типичная доза для индукции ремиссии и проведения консолидирующей терапии у взрослых – 650 мг/м^2 циклофосфамида внутривенно (в/в) на площадь поверхности тела (ППТ), например в сочетании с цитарабином и меркаптопурином (протокол немецкого комплексного исследования по ОЛЛ терапии у взрослых 1978-1983 гг.).
Хронический лимфоцитарный лейкоз:
600 мг/м^2 ППТ циклофосфамида в/в на 6-й день в сочетании с винкристином и преднизоном или 400 мг/м^2 ППТ циклофосфамида в/в на 1-5 дни также в сочетании с винкристином и преднизоном. Повторять каждые 3 недели.
Лимфома Ходжкина
650 мг/м^2 ППТ циклофосфамида внутривенно в день 1 и день 8 в комбинации с винкристином, прокарбазином и преднизоном («протокол COPP»).
Неходжкинская лимфома:
Циклофосфамид может применяться при неходжскинской лимфоме (НХЛ) в зависимости от гистологического типа и степени заболевания в качестве монотерапии или в сочетании с прочими противоопухолевыми лекарственными препаратами. Следующее является стандартными терапиями для НХЛ низких и промежуточных/высоких степеней развития злокачественных опухолей:
НХЛ низкой степени развития злокачественной опухоли: 600-900 мг/м^2 ППТ циклофосфамида в/в на 1-й день в качестве монотерапии или в сочетании с кортикостероидами; повторять каждые 3-4 недели.
НХЛ промежуточной или высокой степени развития злокачественной опухоли: 750 мг/м^2 ППТ циклофосфамида в/в на 1-й день в сочетании с доксорубицином, винкристином и преднизоном («CHOP протокол»); повторять каждые 3-4 недели.
Плазмоцитома:
1000 мг/м^2 ППТ циклофосфамида в/в на 1-й день в сочетании с преднизоном; повторять каждые 3 недели.
Так называемый «VBMCP протокол», как указано ниже, представляет собой пример полихимиотерапии, которая доказала эффективность в лечении плазмоцитомы:
400 мг/м^2 ППТ циклофосфамида в/в на 1-й день в сочетании с мелфаланом, кармустином, винкристином и преднизоном; повторять каждые 5 недель.
Рак молочной железы:
Циклофосфамид используется в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами в рамках адъювантной и паллиативной

терапии рака молочной железы. Ниже представлены примеры двух протоколов полихимиотерапии с доказанной эффективностью:
«CMF протокол»: 600 мг/м^2 ППТ циклофосфамида а в/в на 1-й и 8-й дни в сочетании с метотрексатом и 5-фторурацилом; повторять каждые 3-4 недели.
«CAF протокол»: 500 мг/м^2 ППТ циклофосфамида в/в на 1-й день в сочетании с доксорубицином и 5-фторурацилом; повторять каждые 3-4 недели.
Прогрессирующий рак яичников:
750 мг/м^2 ППТ циклофосфамида в/в на 1-й день в сочетании с цисплатином; повторять каждые 3 недели.
500-600 мг/м^2 ППТ циклофосфамида в/в на 1-й день в сочетании с карбоплатином; повторять каждые 4 недели.
Мелкоклеточный рак легкого:
Циклофосфамид применяется в сочетании с прочими противоопухолевыми препаратами. Так называемый «CAV протокол», как указано ниже, является примером эффективной полихимиотерапии:
1000 мг/м^2 ППТ циклофосфамида в/в на 1-й день в сочетании с доксорубицином и винкристином; повторять каждые 3 недели.
Саркома Юинга
«VACA протокол» Межгруппового исследования, как указано ниже, является примером полихимиотерапии, которая доказала эффективность лечения саркомы Юинга:
500 мг/м^2 ППТ циклофосфамида в/в один раз в неделю в сочетании с винкристином доксорубицином и актиномицином D.
Остеогенная саркома:
Циклофосфамид применяется для неоадъювантной (дооперационной) и вспомогательной (послеоперационной) терапии с учетом комплексной полихимиотерапии. Следующий протокол Многоцентрового исследования остеогенной саркомы (МИИОС) является примером вспомогательной терапии: 600 мг/м^2 ППТ циклофосфамида в/в ежедневно на 2-й день на 2, 13, 26, 39 и 42 неделю терапии в сочетании с блеомицином, актиномицином D, доксорубицином, цисплатином и метотрексатом.
Нейробластома:
В зависимости от степени заболевания и возраста пациента, циклофосфамид применяется при различных химиотерапевтических протоколах. «OPEC протокол», как указано ниже, является примером комбинированного лечения прогрессирующей нейробластомы:
600 мг/м^2 ППТ циклофосфамида в/в на1-й день в сочетании с винкристином, цисплатином и тенипозидом; повторять каждые 3 недели.
Рабдомиосаркома у детей:
Циклофосфамид применяется при различных комплексных полихимиотерапевтических протоколах в зависимости от степени

заболевания и гистологического типа. Типичная дозировка для пациентов с III степенью (послеоперационная макроскопическая резидуальная опухоль) и IV степенью (отдаленные метастазы) – 10 мг/кг циклофосфамида в/в на массу тела 3 дня подряд, повторять несколько раз в сочетании с винкристином и актиномицином D («VAC протокол» международного исследования-II рабдомиосаркомы).

Нормализация физического состояния до аллогенной трансплантации костного мозга при острой миелоидной и острой лимфобластной лейкемии:

60 мг/кг циклофосфамида в/в на массу тела ежедневно 2 дня подряд в сочетании с общим облучением или бусульфаном.

Выбор подходящего средства для комбинированной терапии с циклофосфамидом требует специальных знаний, так как в некоторых случаях результаты лечения могут значительно различаться при использовании различных комбинаций препаратов в зависимости от основного заболевания и его стадии.

Нормализация физического состояния до аллогенной трансплантации костного мозга при хронической миелоидной лейкемии:

60 мг/кг циклофосфамида в/в на массу тела ежедневно 2 дня подряд в сочетании с общим облучением или бусульфаном.

При хронической миелоидной лейкемии возможны обе схемы комбинации циклофосфамида, приводящие к одинаковым терапевтическим результатам.

Нормализация физического состояния до аллогенной трансплантации костного мозга при тяжелой гипопластической анемии:

Следующие инструкции по дозированию применяются для нормализации физического состояния без общего облучения, которое обычно не проводится при тяжелой гипопластической анемии:

50 мг/кг циклофосфамида в/в на массу тела ежедневно 4 дня подряд в качестве монотерапии или в сочетании с антитимоцитарным глобулином.

При наличии анемии Фанкони, ежедневную дозу необходимо снизить с 50 до 35 мг/кг циклофосфамида в/в на массу тела ежедневно 4 дня подряд.

Тяжелые, прогрессирующие формы волчаночного нефрита и синдрома Вегенера

Дозирование для внутривенного введения - первично 500-1000 мг/м^2 ППТ внутривенно.

Во время терапии препаратом Циклофосфамид-Келун-Казфарм необходимо постоянно контролировать количество лейкоцитов и тромбоцитов. Коррекция начальной дозы должна производится в зависимости от результатов лабораторных исследований.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

Тяжелая печеночная недостаточность может быть связана со сниженной активацией циклофосфамида. Это может изменить эффективность лечения циклофосфамидом. Также это следует учитывать при выборе дозы и интерпретации реакции на выбранную дозу. При наличии печеночной недостаточности обычно рекомендуется снизить дозу на 25% для уровней сывороточного билирубина от 3.1 до 5 мг/100 мл.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью, в особенности у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, сниженная почечная экскреция может привести к повышенным уровням плазмы циклофосфамида и метаболитов. Это может привести к повышенной токсичности и должно учитываться при определении дозировки у таких пациентов. При наличии почечной недостаточности обычно рекомендуется снизить дозу на 50% для скорости клубочковой фильтрации ниже 10 мл в минуту.

Циклофосфамид и его метаболиты поддаются диализу, хотя могут возникнуть различия в клиренсе в зависимости от используемой системы диализа. У пациентов, которым необходим диализ, необходимо соблюдать постоянный интервал времени между введением циклофосфамида и проведением диализа.

Рекомендации по снижению дозы при наличии миелосупрессии

Количество лейкоцитов [µл]	Количество тромбоцитов [µл]	
> 4000	> 100000	100% от предлагаемой дозы
4000-2500	100000 до 50000	50% от предлагаемой дозы
< 2500	< 50000	Отсрочка до нормализации или отдельного решения

Комбинированное применение с другим миелосупрессивными средствами может потребовать коррекции дозы. Особо рекомендуется изменение доз цитотоксических средств до адекватного минимального значения. В случаях одновременно назначаемых цитотоксических препаратов, пожалуйста, используйте таблицу, в которой представлена коррекции доз в зависимости от соответствующих количеств клеток крови в начале цикла.

Пожилые и ослабленные пациенты

Как правило, выбор доз для пожилых пациентов следует осуществлять с осторожностью, принимая во внимание более частое снижение функции печени, почек или сердца, а также сопутствующие заболевания и применение других лекарственных препаратов. Вследствие этого необходимо более тщательное наблюдение за токсическим действием

препарата и коррекция дозы в случае необходимости.
Дети и подростки
Исходя из общепринятых планов лечения, у детей и подростков следует применять дозы, аналогичные тем, которые рекомендованы для взрослых.

Метод и путь введения
Восстановленные и разбавленные растворы следует использовать сразу после разведения. Для приготовления раствора для внутривенного введения препарат растворяют в соответствующем количестве 0,9% раствора натрия хлорида:
Флакон препарата Циклофосфамид-Келун-Казфарм 200 мг-10 мл 0,9% раствора натрия хлорида.
Препарат растворяется быстрее, если после добавления растворителя флаконы встряхивают. Если препарат сразу и полностью не растворяется, рекомендуется оставить флакон на несколько минут.
Раствор предназначен для внутривенного применения, которое желательно осуществлять в виде инфузий. Для кратковременного внутривенного введения приготовленный раствор препарата Циклофосфамид-Келун-Казфарм добавляют к раствору Рингера, 0,9% раствора натрия хлорида или раствору декстрозы, доводя общий объем в соответствии с рекомендациями врача, например до 500 мл.
Продолжительность введения может варьироваться от 30 минут до 2 часов в зависимости от объема.
Применение гемопоэз-стимулирующих агентов (колониестимулирующих факторов и эритропоэз-стимулирующих агентов) может рассматриваться как снижающее риск развития осложнений, связанных с подавлением функции костного мозга, и/или способствующее переходу на планируемую дозу.
До начала терапии необходимо исключить закупорку мочевыводящих путей, воспаление и инфекцию мочевого пузыря, и электролитный дисбаланс (см. раздел 4.4).
Пациенты не должны употреблять грейпфруты или грейпфрутовый сок, так как это может снизить эффективность циклофосфамида.
Во время терапии препаратом Циклофосфамид-Келун-Казфарм необходимо проводить анализ крови и мочевого осадка (см. раздел 4.4).
Необходимо отслеживать своевременный прием противорвотных препаратов и поддерживать правильную гигиену полости рта.
Во время применения или сразу после применения препарата требуется прием или вливание достаточного количества жидкости для форсирования диуреза с целью снижения риска уротоксичности. В силу вышесказанного, циклофосфамид следует применять утром.
Длительность лечения

В случае прерывистого режима циклы терапии можно повторять каждые 3-4 недели. Длительность лечения и/или интервалы зависят от показания, схемы комбинированной терапии, общего состояния здоровья пациента, лабораторных показателей, а также восстановления количества клеток крови.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: серьезные последствия передозировки включают в себя проявления токсичности, зависимой от дозы, таких как миелосупрессия, токсичность мочи, кардиотоксичность (включая сердечную недостаточность), первичный тромбоз печёночных вен и стоматит. Необходимо тщательно контролировать пациентов с передозировкой на наличие у них развития токсичностей, в частности гематоксичности.

Лечение: передозировка контролируется с помощью прерывания применения циклофосфамида и поддерживающих мер, включая соответствующее, современное лечение любых смешанных инфекций, миелосупрессии или прочих токсичностей. Профилактика цистита с помощью препарата месна может помочь в предотвращении или ограничении воздействий токсичности мочи от передозировки циклофосфамидом. Месна принимается сразу же после передозировки циклофосфамидом. Для предотвращения геморрагического цистита, месну в/в можно применять в течение 24-28 часов. Специфический антидот при передозировке препарата неизвестен.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

При возникновении каких-либо дополнительных вопросов по применению данного препарата проконсультируйтесь со своим лечащим врачом.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Очень часто (≥ 1/10)

- Миелосуппрессия
- Лейкопения
- Нейтропения
- Тромбоцитопения
- Агранулоцитоз
- Подавление иммунитета
- Анемия
- Панцитопения
- Снижение гемоглобина

- Алопеция
- Цистит
- Микрогематурия

Часто (≥ 1/100 - <1/10)

- Инфекции
- Фебрильная нейтропения
- Нейтропеническая лихорадка
- Анорексия
- Стоматит
- Диарея
- Рвота
- Запор
- Тошнота
- Макрогематурия
- Печеночная недостаточность
- Геморрагический цистит (в том числе со смертельным исходом)
- Нарушение сперматогенеза
- Лихорадка
- Озноб
- Астения
- Усталость
- Дискомфорт
- Воспаление слизистой

нечасто (≥ от 1/1000 до < 1/100)

- Пневмония
- Сепсис
- Реакция гиперчувствительности
- Периферическая нейропатия
- Полинейропатия
- Невралгия
- Глухота
- Кардиомиопатия
- Миокардит
- Кардиомиопатия
- Миокардит
- Сердечная недостаточность (в том числе со смертельным исходом)
- Тахикардия
- Ощущение тепла
- Низкое кровяное давление
- Нарушение овуляции

редко (≥ 1/10000 до < 1/1000)

- Вторичные опухоли
- Острый лейкоз
- Миелодиспластический синдром
- Рак мочевого пузыря
- Рак мочеточника
- Головокружение
- Обезвоживание
- Размытое зрение
- Аритмия
- Желудочковая аритмия (в том числе желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков)
- Суправентрикулярная аритмия
- Пневмонит
- Первичный тромбоз печеночных вен
- Увеличение билирубина в крови
- Увеличение уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, гаммаглутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы)
- Экзантема
- Дерматит
- Изменение цвета ладоней, ногтей и ступней ног
- Аменорея
- Азооспермия
- Олигоспермия
- Боль в груди

очень редко (<1/10000)

- Септический шок
- Синдром лизиса опухоли
- ДВС синдром
- Гемолитический уремический синдром
- Анафилактический шок
- Анафилактическая/Анафилактоидная реакция
- СНСАГ (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона)
- Гипонатриемия
- Задержка жидкостей
- Судороги
- Энцефалопатия
- Парестезия
- Изменения чувства вкуса
- Нарушение зрения
- Конъюнктивит

- Отек глаз
- Мерцательная аритмия
- Остановка сердца
- Инфаркт миокарда
- Перикардит
- Тромбоэмболия
- Гипертония
- Гипотония
- Геморрагический энтероколит
- Острый панкреатит
- Асцит
- Изъязвление слизистой
- Желудочно-кишечные кровотечения
- Активация вирусного гепатита
- Гепатомегалия
- Желтуха
- Синдром Стивенса-Джонсона
- Токсический эпидермальный некролиз
- Эритема
- Субуротелиальное кровотечение
- Отек стенки мочевого пузыря
- Интерстициальное воспаление с фиброзом и склерозом мочевого пузыря
- Почечная недостаточность
- Увеличение креатинина в крови
- Тубулярный некроз
- Головная боль
- Боль
- Полиорганная недостаточность
- Флебит
- Гиперурикемия из-за синдрома распада опухоли
- Спутанность сознания

неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

- Лимфомы
- Прогрессирование основной опухоли
- Саркомы
- Карцинома почек
- Переходный рак почечной лоханки
- Рак щитовидной железы
- Канцерогенность для потомства

– Гранулоцитопения
– Лимфопения
– Водная интоксикация
– Изменение (увеличение или снижение) уровня сахара в крови
– Нейротоксичность
– Извращение вкусовых ощущений
– Подавление вкусовых ощущений
– Гепатоэнцефалопатия
– Синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии
– Миелопатия
– Снижение чувствительности
– Тремор
– Паросмия
– Увеличение слезоотделения
– Кардиогенный шок
– Перикардит / тампонада сердца
– Миокардиальное кровотечение
– Сердечная недостаточность левых отделов
– Брадикардия
– Нарушения сердечного ритма
– Удлинение интервала QT на ЭКГ
– Снижение фракции выброса
– Воспаление среднего уха
– Легочная эмболия
– Тромбофлебит
– Васкулит
– Ишемия периферийных сосудов
– Острый респираторный синдром
– Хронический интерстициальный легочный фиброз
– Отек легких
– Легочная гипертония
– Бронхоспазм
– Одышка
– Гипоксия
– Кашель
– Неустановленные нарушения функции легких
– Заложенность носа
– Неприятные ощущения в носу
– Боль в носоглотке
– Ринорея

– Чихание
– Окклюзионное поражение лёгочных вен
– Облитерирующий бронхиолит
– Пневмония
– Аллергический альвеолит
– Плевральной выпот
– Боль в животе
– Околоушной железы воспаление
– Колит
– Энтерит
– Аппендицит
– Гепатит
– Холестатический гепатит
– Цитолитический гепатит
– Холестаз
– Печеночная энцефалопатия
– Гепатотоксичность с печеночной недостаточностью
– Радиационное поражение кожи
– Радиационный ожог
– Зуд (в том числе воспалительный зуд)
– Покраснение кожи
– Токсичная сыпь
– Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии
– Крапивница
– Образование пузырей
– Покраснение кожи
– Отек лица
– Гипергидроз
– Тубулярное расстройство
– Токсическая нефропатия
– Геморрагический уретрит
– Язвенный цистит
– Контрактура мочевого пузыря
– Нефрогенный несахарный диабет
– Атипичные клетки эпителия мочевого пузыря
– Увеличение мочевины в крови
– Преждевременные роды
– Бесплодие
– Угасание функции яичников
– Дискомфорт при овуляции

- Олигоменорея
- Атрофия яичников
- Снижение уровня эстрогена в крови
- Повышение тестостерона в крови
- Рабдомиолиз
- Склеродерма
- Мышечные судороги
- Миалгия
- Артралгия
- Реакции в месте инъекции / инфузии (тромбоз, некроз, воспаление, боль, отек, покраснение кожи)
- Отек
- Гриппоподобные заболевания
- Общая физическая нестабильность
- Нарушение заживления ран
- Повышенный уровень лактатдегидрогеназы крови
- Повышенный С-реактивный белок
- Внутриутробная гибель плода
- Эмбриональные пороки развития
- Отставание в росте плода
- Токсичность для плода (включая миелосуппрессию и гастроэнтерит)

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов
РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
http://www.ndda.kz

Дополнительные сведения
Состав лекарственного препарата
Один флакон содержит
активное вещество – циклофосфамид 200 мг
вспомогательное вещество: маннитол (маннит)
Описание внешнего вида, запаха, вкуса
Белая или белая с серовато-желтоватым оттенком масса

Форма выпуска и упаковка
По 200 мг, во флакон из бесцветного стекла типа I с резиновой пробкой,

закрепленной с помощью алюминиевого колпачка с пластмассовой съемной крышкой синего цвета.
По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках вкладывают в картонную пачку.

Срок хранения
1,5 года
Не применять по истечении срока годности.

Условия хранения
Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2°С до 8 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Сведения о производителе
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Республика Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Держатель регистрационного удостоверения
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Республика Казахстан, Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства.
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан,
Алматинская область, Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек,
№ 1147, тел/факс: +7 771 588 72 17 , e-mail: kelun_farmakonadzor@mail.ru