Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com

Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

Source : Drugs.com

הזרקת Ifosfamide ומסנה

צורת מינון:ערכת הזרקה **שיעור**

סמים:חומרי אלקילציה

בעמוד זה

אזהרת קופסא

אינדיקציות ושימוש

מינון ומתן

צורות מינון וחוזקות

התוויות נגד

אזהרות ואמצעי זהירות

תגובות שליליות/תופעות לוואי

להרחיב

אזהרה: MYELOSUPPRESSION, NEUROTOXICITY ו- UROTOXICITY

דיכוי מיאלוז יכול להיות חמור ולהוביל לזיהומים קטלניים. עקוב אחר ספירת הדם לפני ובמרווחים לאחר כל מחזור טיפול. רעילות של מערכת העצבים המרכזית יכולה להיות חמורה ולגרום לאנצפלופתיה ומוות. עקוב אחר רעילות מערכת העצבים המרכזית והפסק את הטיפול באנצפלופתיה. רעילות נפרו יכולה להיות חמורה ולגרום לאי ספיקת כליות. דלקת שלפוחית דם דימומית יכולה להיות חמורה וניתן להפחית אותה על ידי שימוש מניעתי במסנה [ראה אזהרות ואמצעי זהירות (5.1 עד 5.3)] .

אינדיקציות ושימוש בהזרקת Ifosfamide ומסנה

הזרקת Ifosfamide מיועדת לשימוש בשילוב עם תרופות אנטי-נאופלסטיות מסוימות מאושרות עבור כימותרפיה קו שלישי של סרטן האשכים של תאי נבט. יש להשתמש בו בשילוב עם מסנה למניעת דלקת שלפוחית השתר המדממת.

מינון ומתן הזרקת Ifosfamide ומסנה

הזרקת Ifosfamide צריכה להינתן לוריד במינון של 1.2 גרם למ"ר2ליום במשך 5 ימים רצופים. הטיפול חוזר על עצמו כל 3 שבועות או לאחר התאוששות מרעלות המטולוגית.

על מנת למנוע רעילות בשלפוחית השתן, יש לתת הזרקת ifosfamide עם הידרציה נרחבת המורכבת לפחות 2ליטר של נוזל דרך הפה או הווריד ליום. יש להשתמש ב-Mesna כדי להפחית את השכיחות של דלקת שלפוחית השתן הדימומית. הזרקת Ifosfamide צריכה להינתן כעירוי תוך ורידי איטי הנמשך לפחות 30 דקות .מחקרים על הזרקת ifosfamide בחולים עם ליקוי כבד או כליות לא נערכו [**ראה שימוש באוכלוסיות ספציפיות (8.6,**
8.7)].

ניתן לדלל עוד תמיסות של ifosfamide כדי להשיג ריכוזים של 0.6 עד 20 מ"ג/מ"ל בנוזלים הבאים:

הזרקת 5% דקסטרוז, USP

הזרקת 0.9% נתרן כלוריד, USP

זריקות רינגר חלבון, USP

מים סטריליים להזרקה, USP

מכיוון שהתקבלו תוצאות יציבות זהות במהותן עבור תערובות מים סטריליות כמו עבור התערובות האחרות (הזרקת 5% דקסטרוז, הזרקת 0.9% נתרן כלוריד וזריקת רינגר לקטט), השימוש בבקבוקי זכוכית פרנטרליים בנפח גדול, שקיות וייאפלקס או שקיות PAB™ מכילים ריכוזי ביניים או תערובות של חומרי עזר (למשל, הזרקת 2.5% דקסטרוז, הזרקת 0.45% נתרן כלורי, או הזרקת 5% דקסטרוז ו-0.9% נתרן כלוריד) מקובל גם כן .

יש לשמור בקירור ולהשתמש בתמיסות מדוללות נוספות של הזרקת ifosfamide תוך 24 שעות.
תמיסות המכילות בנזיל אלכוהול יכולות להפחית את היציבות של ifosfamide.

יש לבדוק את מוצרי התרופה הפרנטרליים חזותית לאיתור חלקיקים ושינוי צבע לפני מתן, בכל פעם שהתמיסה והמיכל מאפשרים זאת.

צורות מינון וחוזקות

בקבוקון במינון יחיד 1 גרם

בקבוקון במינון יחיד של 3 גרם

התוויות נגד

איפוספמיד אסור בחולים עם:

- רגישות יתר ידועה למתן ifosfamide.
- חסימת יציאת שתן.

אזהרות ואמצעי זהירות

דיכוי מיאלו, דיכוי חיסוני וזיהומים

טיפול באיפוספמיד עלול לגרום לדיכוי מיאלוס ולדיכוי משמעותי של תגובות חיסוניות, מה שעלול להוביל לזיהומים חמורים. דווח על תוצאות קטלניות של דיכוי מיאלוסיפיד הקשור ל-ifosfamide. דיכוי מיאלוס הנגרמת על ידי Ifosfamide עלול לגרום ללוקופניה, נויטרופניה, טרומבוציטופניה (הקשורה לסיכון גבוה יותר לאירועי דימום) ואנמיה. השפל של ספירת הלויקוציטים נוטה להגיע בערך במהלך השבוע השני לאחר המתן. כאשר ifosfamide ניתן בשילוב עם חומרים כימותרפיים/המטוטוקסיים אחרים ו/או טיפול בהקרנות, נצפה לעיתים קרובות דיכוי מיאלוס חמור. הסיכון לדיכוי מיאלו תלוי במינון והוא מוגבר עם מתן מינון גבוה בודד בהשוואה למתן חלקי.

דיכוי חיסוני חמור הוביל לזיהומים חמורים, לפעמים קטלניים. כמו כן דווח על אלח דם והלם ספטי. זיהומים המדווחים עם ifosfamide כוללים דלקות ריאות, כמו גם זיהומים חיידקיים, פטרייתיים, ויראליים וטפיליים אחרים. ניתן להפעיל מחדש זיהומים סמויים. בחולים שטופלו ב-ifosfamide, דווח על הפעלה מחדש עבור זיהומים ויראליים שונים. יש לטפל בזיהומים כראוי. ניתן להצביע על טיפול מונע אנטי-מיקרוביאלי במקרים מסוימים של נויטרופניה לפי שיקול דעתו של הרופא המנהל. במקרה של חום נויטרופני יש לתת אנטיביוטיקה ו/או תרופות אנטי-מיקוטיות. מומלץ ניטור המטולוגי צמוד. יש לקבל ספירת תאי דם לבנים (WBC), ספירת טסיות דם והמוגלובין לפני כל מתן ובמרווחים מתאימים לאחר מתן. אלא אם כן חיוני מבחינה קלינית,

.צריך להינתן בזהירות, אם בכלל, לחולים עם נוכחות של זיהום, דיכוי חיסוני חמור או פגיעה במאגר מח עצם ,כפי שמתואר על ידי לויקופניה, גרנולוציטופניה, גרורות נרחבות במח עצם, טיפול קרינתי קודם או טיפול קודם בחומרים ציטוטוקסיים אחרים Ifosfamide

רעילות מערכת העצבים המרכזית, רעילות עצבית

מתן איפוספמיד עלול לגרום לרעילות של מערכת העצבים המרכזית ולהשפעות נוירוטוקסיות אחרות. הסיכון לרעילות מערכת העצבים המרכזית והשפעות נוירוטוקסיות אחרות מחייב מעקב קפדני אחר המטופל. תופעות נוירולוגיות המורכבות מנמנמות, בלבול, הזיות, ראייה מטושטשת, התנהגות פסיכוטית, תסמינים חוץ-פירמידליים, בריחת שתן, התקפים, ובמקרים מסוימים, תרדמת, דווחו בעקבות טיפול ב-ifosfamide. היו גם דיווחים על נוירופתיה היקפית הקשורה לשימוש ב-ifosfamide.

רעילות עצבית של Ifosfamide עשויה להתבטא תוך מספר שעות עד מספר ימים לאחר המתן הראשון וברוב המקרים חולפת תוך 48 עד 72 שעות מהפסקת הטיפול ב-ifosfamide. התסמינים עשויים להימשך לפרקי זמן ארוכים יותר. יש לשמור על טיפול תומך עד לפתרון מלא. מדי פעם, ההחלמה לא הייתה שלמה. דווח על תוצאות קטלניות של רעילות CNS. הישנות של רעילות מערכת העצבים המרכזית לאחר מספר טיפולים ללא אירועים

דווח על קורסים. אם מתפתחת אנצפלופתיה, יש להפסיק את מתן האיפוספמיד.

בשל הפוטנציאל להשפעות תוספות, יש להשתמש בתרופות הפועלות על מערכת העצבים המרכזית (כגון תרופות נוגדות הקאות, תרופות הרגעה, נרקוטיות או אנטיהיסטמינים) בזהירות מיוחדת או, במידת הצורך, להפסיק אותן במקרה של אנצפלופתיה הנגרמת על ידי ifosfamide.

ביטויים של רעילות מערכת העצבים המרכזית עלולים לפגוע ביכולתו של המטופל להפעיל מכונית או מכונות כבדות אחרות.

רעילות והשפעות של הכליות והאורותליות

.uro/nephrotoxicity יש להעריך את תפקוד הכליות הגלומרולרי והצינורי לפני תחילת הטיפול וכן במהלך ואחרי הטיפול. עקוב אחר משקעי שתן באופן קבוע עבור נוכחות של אריתרוציטים וסימנים אחרים של .urotoxicהוא גם נפרוטוקסיק וגם Ifosfamide

מעקב אחר כימיה בסרום ובשתן, כולל זרחן ואשלגן באופן קבוע. מתן טיפול חלופי מתאים כמצוין. נמק פרנכימי וצינורי כליות דווח בחולים שטופלו באיפוספמיד. דווח על נמק צינורי חריף, אי ספיקת כליות חריפה ואי ספיקת כליות כרונית משנית לטיפול ב-ifosfamide, ותועדה תוצאה קטלנית כתוצאה מרעילות נפרוטית.

הפרעות בתפקוד הכליות (גלומרולרי וצינורי) בעקבות מתן ifosfamide שכיחות מאוד. הביטויים כוללים ירידה בקצב הסינון הגלומרולרי, עליה בקריאטינין בסרום, פרוטאינוריה, אנזימוריה, צילינדרוריה, אמינואצידוריה, פוספטוריה וגליקוזוריה וכן חמצת צינורית. תסמונת Fanconi, רככת כליות ופיגור בגדילה בילדים וכן אוסטאומלציה אצל מבוגרים דווחו גם כן. דווח על התפתחות של תסמונת הדומה ל-SIADH (תסמונת של הפרשת הורמון אנטי-דיורטי לא הולם) עם ifosfamide.

נזק לצינורית עלול להתברר במהלך הטיפול, חודשים או אפילו שנים לאחר הפסקת הטיפול. חוסר תפקוד גלומרולרי או צינורי עשוי להיפתר עם הזמן, להישאר יציב או להתקדם לאורך תקופה של חודשים או שנים, גם לאחר השלמת הטיפול באיפוספמיד.

יש לשקול בקפידה את הסיכון ואת היתרונות הצפויים של טיפול ב-ifosfamide כאשר בוחנים את השימוש ב-ifosfamide בחולים עם ליקוי כליות קיים או רזרבה מופחתת של נפרון.

תופעות לוואי אורוטוקסיות, במיוחד דלקת שלפוחית דם דימומית, נקשרו בדרך כלל עם השימוש באיפוספמיד. ניתן להפחית את ההשפעות האורוטוקסיות הללו על ידי שימוש מניעתי במסנה.

דלקת שלפוחית הדם המצריכה עירוי דם דווחה עם ifosfamide. הסיכון לדלקת שלפוחית השתן הדימומית תלוי במינון ומוגבר עם מתן מינונים גבוהים בודדים בהשוואה למתן חלק. דלקת שלפוחית השתן הדימומית לאחר מנה בודדת של ifosfamide

דווח. קרינה קודמת או נלווית של שלפוחית השתן או טיפול בבוסולפן עלולים להגביר את הסיכון לדלקת שלפוחית השתן המוררגית.

לפני תחילת הטיפול, יש צורך לשלול או לתקן חסימות בדרכי השתן [**לרִאוֹת התוויות נגד (4)**].

במהלך או מיד לאחר מתן, יש לבלוע או להחדיר כמויות נאותות של נוזלים כדי לאלץ את הניתוח על מנת להפחית את הסיכון לרעילות בדרכי השתן. בצע בדיקת שתן לפני כל מנה של ifosfamide. אם קיימת המטוריה מיקרוסקופית (יותר מ-10 RBCs לכל שדה הספק גבוה), אז יש לעצור את הטיפול הבא עד לפתרון מלא. מתן המשך של ifosfamide צריך להינתן עם הידרציה פומית או פרנטרלית נמרצת.

יש להשתמש באיפוספמיד בזהירות, אם בכלל, בחולים עם דלקות פעילות בדרכי השתן.

רעילות לב

ביטויים של רעילות לב מדווחת בטיפול באיפוספמיד כוללים:

- הפרעות קצב על-חדריות או על-חדריות, כולל טכיקרדיה פרוזדורית/על-חדרית, פרפור פרוזדורים, טכיקרדית חדרים ללא דופק
- ירידה במתח QRS ושינויים בקטע ST או בגלי T
- קרדיומיופתיה רעילה המובילה לאי ספיקת לב עם גודש ויתר לחץ דם
- תפליט פריקרדיאלי, פריקרדיטיס פיבריני ופיברוזיס אפיקרדיאלי

דווח על תוצאה קטלנית של רעילות לב הקשורה ל-ifosfamide.

הסיכון לפתח השפעות קרדיוטוקסיות תלוי במינון. זה מוגבר בחולים עם טיפול קודם או במקביל עם חומרים קרדיוטוקסיים אחרים או קרינה של אזור הלב ואולי גם ליקוי כליות.

יש לנקוט משנה זהירות כאשר משתמשים ב-ifosfamide בחולים עם גורמי סיכון לרעילות לב ובחולים עם מחלת לב קיימת.

רעילות ריאתית

דלקת ריאות אינטרסטיציאלית, פיברוזיס ריאתי וצורות אחרות של רעילות ריאתית דווחו בטיפול ב-ifosfamide.כמו כן דווח על רעילות ריאתית המובילה לאי ספיקת נשימה וכן לתוצאה קטלנית. עקוב אחר סימנים ותסמינים של רעילות ריאתית וטפל לפי התוויה קלינית.

ממאירות משנית

טיפול ב-ifosfamide כרוך בסיכון לגידולים משניים ומבשריהם כתופעות מאוחרות. הסיכון לשינויים מיאלודיספלסטיים, שחלקם מתקדמים ללוקמיה חריפה, הוא

מוגדל. מחלות ממאירות אחרות המדווחות לאחר שימוש ב-ifosfamide או משטרים עם ifosfamide כוללים לימפומה, סרטן בלוטת התריס וסרקומות.

הממאירות המשנית עשויה להתפתח מספר שנים לאחר הפסקת הטיפול הכימותרפי.

מחלת כבד חוסמת וינו

דווח על מחלת כבד חסימת וינו עם כימותרפיה שכללה ifosfamide.

הריון

.הוא גנוטוקסיק ומוטגני בתאי נבט זכריים ונקביים. השפעות עובריות וטרטוגניות נצפו בעכברים, חולדות וארנבות במינונים של פי 0.05 עד 0.075 מהמינון האנושי Ifosfamide .במהלך ההריון ifosfamide יכול לגרום לנזק לעובר כאשר הוא מנוהל לאישה בהריון. פיגור בגדילה עוברית ואנמיה ילודים דווחו בעקבות חשיפה למשטרי כימותרפיה המכילים Ifosfamide

נשים לא צריכות להיכנס להריון וגברים לא צריכים להביא ילד לעולם במהלך הטיפול באיפוספמיד. יתר על כן, גברים לא צריכים להביא ילד לעולם עד 6 חודשים לאחר סיום הטיפול. אם נעשה שימוש בתרופה זו במהלך ההריון, או אם המטופלת נכנסת להריון בזמן נטילת תרופה זו או לאחר טיפול, יש ליידע את המטופלת לגבי הסכנה הפוטנציאלית לעובר [ראה שימוש ב-
אוכלוסיות ספציפיות (8.1)].

השפעות על פוריות

.דווח על אמנוריאה, אזוספרמיה וסטריליות בשני המינים. נראה שהתפתחות הסטריליות תלויה במינון האיפוספמיד, משך הטיפול ומצב התפקוד הגונדאלי בזמן הטיפול. סטריליות עשויה להיות בלתי הפיכה בחלק מהחולים .spermatogenesis-מפריע לאוגנזה ול Ifosfamide

מטופלות

אמנוריאה דווחה בחולים שטופלו באיפוספמיד. הסיכון לאמנוריאה קבועה הנגרמת על ידי כימותרפיה עולה עם הגיל. חולות ילדים שטופלו ב-ifosfamide במהלך גיל ההתבגרות לאחר מכן עלולות שלא להרות ואלו ששומרות על תפקוד השחלות לאחר השלמת הטיפול נמצאות בסיכון מוגבר לפתח גיל המעבר בטרם עת.

חולים גברים

גברים המטופלים באיפוספמיד עלולים לפתח אוליגוספרמיה או אזוספרמיה. מטופלים ילדים שטופלו ב -ifosfamideבמהלך גיל ההתבגרות עשויים שלא לפתח מאפיינים מיניים משניים בדרך כלל, אך עשויים להיות בעלי אוליגוספרמיה או אזוספרמיה. אזוספרמיה עשויה להיות הפיכה בחלק מהחולים, אם כי ייתכן שההפיכות לא תתרחש במשך מספר שנים לאחר הפסקת הטיפול. התפקוד המיני והחשק המיני בדרך כלל אינם נפגעים בחולים אלו. עלולה להתרחש מידה מסוימת של ניוון אשכים. חולים שטופלו באיפוספמיד הולידו ילדים לאחר מכן.

תגובות אנפילקטיות/אנפילקטאיות ורגישות צולבת

תגובות אנפילקטיות/אנפילקטואידיות דווחו בקשר עם ifosfamide. דווח על רגישות צולבת בין חומרים ציטוטוקסיים של אוקסזפוספורין.

פגיעה בריפוי פצעים

.עלול להפריע לריפוי פצעים רגיל Ifosfamide

הנֵקָה

מופרש בחלב אם. אסור לנשים להניק במהלך הטיפול עם Ifosfamide

.]ראה שימוש באוכלוסיות ספציפיות (8.3)[ifosfamide

תגובות שליליות

תגובות שליליות מניסויים קליניים

מכיוון שניסויים קליניים נערכים ממצבים שונים מאוד, שיעורי תגובות הלוואי שנצפו בניסויים הקליניים של תרופה אינם ניתנים להשוואה ישירה לשיעורים בניסויים הקליניים של תרופה אחרת, וייתכן שלא ישקפו את השיעורים שנצפו בפרקטיקה הקלינית. תגובות הלוואי והתדירות שלהלן מבוססים על 30 פרסומים המתארים ניסיון קליני במתן חלקי של ifosfamide כמונותרפיה במינון כולל של 4 עד 12 גרם/מ"ר2לכל קורס.

Class OrganSystem)SOC(	תגובה שלילית	**אחֲוּזִים (יחַס)**

*מונחי התגובה השליליות הבאים דווחו עבור לויקופניה: נויטרופניה, גרנולוציטופניה, לימפפניה ופנציטופניה. לגבי חום נויטרופני, ראה להלן.

†קטגוריית התדירות של לוקופניה מבוססת על שכיחות לוקופניה < 10x3 10³ x ו< 1]לא מוצג בטבלה)150/353(42.5% [µL/³.לא ניתן לחשב יחס אחוז רלוונטי עבור הנתונים המאוגדים ולכן קטגוריית התדירות השמרנית של "נפוץ מאוד" נכללה בטבלה ;µL/

‡טרומבוציטופניה עשויה להיות מסובכת גם על ידי דימום. דווח על דימום עם תוצאה קטלנית. §שכיחות טרומבוציטופניה מבוססת על תדירות טרומבוציטופניה < 100 על 10³10 x ו<50]לא מוצג בטבלה)24/196(12.2% [µL/³.לא ניתן לחשב יחס אחוז רלוונטי מהנתונים המאוגדים ולכן השכיחות השמרנית של "נפוץ מאוד" נכללה בטבלה ;µL/

¶כולל מקרים שדווחו כאנמיה וירידה בהמוגלובין/המטוקריט.

#דווח על אנצפלופתיה עם תרדמת ומוות.

Þדווח כי רעילות מערכת העצבים המרכזית באה לידי ביטוי בסימנים ובתסמינים הבאים: התנהגות חריגה, תוקפנות תוקפנות, תסיסה, חרדה, אפזיה, אסתניה, אטקסיה, תסמונת המוח הקטן, חוסר תפקוד מוחי, הפרעה קוגניטיבית, תרדמת, מצב בלבול, עוויתות, תפקוד לקוי של עצב הגולגולת, מצב הכרה מדוכא, דיכאון, חוסר התמצאות, סחרחורת, אלקטרואנצפלוגרמה חריגה, אנצפלופתיה, השפעה שטוחה, הזיות, כאבי ראש, מחשבות, עייפות, פגיעה בזיכרון, שינוי במצב הרוח, חוסר תפקוד מוטורי, התכווצויות שרירים, מיוקלונוס, אובדן רפלקס מתקדם של המוח , תגובה פסיכוטית, אי שקט, נמנום, רעד, בריחת שתן.

ßרעילות לב דווחה כאי ספיקת לב, טכיקרדיה, בצקת ריאות. דווח על תוצאה קטלנית

אדווח על יתר לחץ דם המוביל להלם ולתוצאה קטלנית. **è**

רעילות בכבד דווחה כעלייה באנזימי כבד, כלומר, סרום אלנין אמינוטרנספראז, אספרטאט אמינוטרנספראז בסרום, פוספטאז אלקליין, גמא-גלוטמילטרנספראז ו-lactate dehydrogenase, מוגבר בילירובין, צהבת, תסמונת הפאטורנל.

ðשכיחות של דלקת שלפוחית דם מדממת מוערכת על סמך תדירות ההמטוריה. תסמינים שדווחו של דלקת שלפוחית השתן הדימומית כללו דיסוריה ופולקיוריה. ראה גם תגובות לוואי לאחר שיווק (6.2).
øדווח על הפרעה בתפקוד הכלייתי שבא לידי ביטוי: אי ספיקת כליות (כולל אי ספיקת כליות חריפה, אי ספיקת כליות בלתי הפיכה; תוצאות קטלניות דווחו), קריאטינין בסרום עלה, BUN עלה, פינוי קריאטינין ירד, חמצת מטבולית, אנוריה, אוליגוריה, גליקוזוריה, היפונתרמיה, אורמיה, פינוי קריאטינין גדל. דווח על נזק מבני כלייתי שבא לידי ביטוי: נמק צינורי חריף, נזק פרנכימי כלייתי, אנזימוריה, צילינדרוריה, פרוטאינוריה.

ýכולל מקרים שדווחו כפלביטיס וגירוי של דפנות הווריד.
£תדירות קדחת נויטרופנית: כולל מקרים שדווחו כקדחת גרנולוציטופנית.

זיהומים ונגיעות	הדַבקה	9.9% (112/1128)
הפרעות בדם ובמערכת הלימפה	לויקופניה*(כל)	- ‡
	לויקופניה /µL3> 1 x10	43.5% (267/614)
	טרומבוציטופניה‡(כל)	- - §
	טרומבוציטופניה /µL3. 50 x10	4.8% (35/729)
	אנֶמְיָה¶	37.9% (202/533)
מטבוליזם והפרעות תזונה	אנורקסיה	1.1% (15/1317)
הפרעות במערכת העצבים	מערכת העצבים המרכזית רעֲלָנוּת#,Þ	15.4% (154/1001)
	נוירופתיה היקפית	0.4% (5/1317)
הפרעות לב	רעילות לבß	0.5% (7/1317)
הפרעות כלי דם	היפוטנציהא	0.3% (4/1317)
הפרעות במערכת העיכול	בחילות והקאות	46.8% (443/964)
	שלִשׁוּל	0.7% (9/1317)
	סטומטיטיס	0.3%

		(4/1317)
הפרעות בכבד	רעילות בכבדè	1.8% (22/1190)
הפרעות בעור וברקמות התת עוריות	התקרחות	89.6% (540/603)
	דלֶקֶתָ העָוֹר	0.08% (1/1317)
	פריחה פפולרית	0.08% (1/1317)
הפרעות בכליות ובשתן	דלקת שלפוחית השתן הדימומית	- ð
	המטוריה	
	-בלי מסנה	44.1% (282/640)
	-עם מסנה	21.3% (33/155)
	מאקרוהמטוריה	
	-בלי מסנה	11.1% (66/594)
	-עם מסנה	5.2% (5/97)
	הפרעה בתפקוד הכליותø	- -
	נזק מבני כלייתי	- -
הפרעות כלליות ואתר אדמיניסטרטיבי תנאים	דלֶקֶתָ הוֹרִידִיתý	2.8% (37/1317)
	קדחת נויטרופנית£	1% (13/1317)
	עייפות	0.3% (4/1317)
	מבוֹכהָ	אין באפשרות לחשב

ניסיון לאחר שיווק

תופעות הלוואי הבאות דווחו בניסיון שלאחר השיווק, ברשימה לפי)SOC(MedDRA System Organ Class, ולאחר מכן לפי מונח מועדף לפי סדר חומרה, כאשר הדבר אפשרי. מכיוון שתגובות אלו מדווחות מרצון מאוכלוסיה בגודל לא ברור, לא תמיד ניתן להעריך באופן אמין את תדירותן או לבסס קשר סיבתי לחשיפה לתרופות.

זיהומים ונגיעות:

הביטויים הבאים נקשרו לדיכוי מיאלוס ודיכוי חיסוני הנגרמים על ידי ifosfamide: סיכון מוגבר וחומרת זיהומים†, דלקות ריאות†, אלח דם והלם ספטי (כולל תוצאות קטלניות), כמו גם הפעלה מחדש של זיהומים סמויים, כולל הפטיטיס ויראלית†Pneumocystis jiroveci ,†, הרפס זוסטר, Strongyloides, לוקואנצפלופתיה מולטיפוקל מתקדם†, וזיהומים ויראליים ופטרייתיים אחרים.

†דיכוי חיסוני חמור הוביל לזיהומים חמורים, לפעמים קטלניים.

:שפירים וממאירים ולא מוגדרים (כולל ציסטות ופוליפים) NEOPLASMS,

כממאירות משנית הקשורה לטיפול*, לוקמיה חריפה*(לוקמיה מיאלואידית חריפה)*, לוקמיה פרומיאלוציטית חריפה*, לוקמיה לימפוציטית חריפה*, תסמונת מיאלודיספלסטית, לימפומה (לימפומה שאינה הודג'קין), סרקומות*, קרצינומה של תאי הכליה, סרטן בלוטת התריס

הפרעות בדם ובמערכת הלימפה:

רעילות דם*,דיכוי מיאלוס מתבטא באי ספיקת מח עצם, Agranulocytosis; אפלזיה של מח עצם חום; קרישה תוך וסקולרית מפוזרת, תסמונת אורמית המוליטית, אנמיה המוליטית, אנמיה ילודים, מתמוגלובינמיה

הפרעות במערכת החיסון:

אנגיואדמה*, תגובה אנפילקטית, דיכוי חיסוני, אורטיקריה, תגובת רגישות יתר

הפרעות אנדוקריניות:

תסמונת של הפרשת הורמון אנטי-דיורטי לא הולם (SIADH)

מטבוליזם והפרעות תזונה:

תסמונת תמוגה של גידול, חמצת מטבולית, היפוקלמיה, היפוקלצמיה, היפופוספטמיה, היפרגליקמיה, פולידיפסיה

הפרעות פסיכיאטריות:

התקף פאניקה, קטטוניה, מאניה, פרנויה, אשליה, דליריום, ברדיפרניה, אילמות, שינוי מצב נפשי, אקולליה, לוגוריאה, התמדה, אמנזיה

הפרעות במערכת העצבים:

פרכוס*, סטטוס אפילפטיקוס (עוויתי ולא עוויתי), תסמונת לוקואנצפלופתיה אחורית הפיכה, לוקואנצפלופתיה, הפרעה חוץ-פירמידלית, אסטריקסיס, הפרעת תנועה, פולינוירופתיה, דיססתזיה, היפותזה, פרסתזיה, עצביות, הפרעות בהליכה, דיקונרטינריה בצואה.

הפרעות עיניים:

ליקוי ראייה, ראייה מטושטשת, דלקת הלחמית, גירוי בעיניים

הפרעות באוזניים ובמבוך:

חירשות, היפואקוזיס, ורטיגו, טינטון

הפרעות לב:

רעילות לב*, דום לב*, פרפור חדרים*, טכיקרדיה חדרית*, הלם קרדיוגני*, אוטם שריר הלב*, אי ספיקת לב *, בלוק ענף צרור שמאלה, בלוק ענף צרור ימינה, תפליט פריקרדיאלי, דימום שריר הלב, אנגינה פקטוריס, אי ספיקת חדר שמאל, קרדיומיופתיה*, קרדיומיופתיה גדושה, דלקת שריר הלב*, הפרעת קצב*, דלקת קרום הלב, פרפור פרוזדורים, רפרוף פרוזדורים, ברדיקרדיה, חוץ-חדרי, התכווצויות פרוזדוריות מוקדמות, חוץ-סיסטולים של חדרי הלב, דיכאון שריר הלב, דפיקות לב, ירידה בשיעור הפליטה*, אלקטרו-קרדיוגרמה ST-segment חריגה, אלקטרוקרדיוגרמה גלי T-T, אלקטרוקרדיוגרמה QRS קומפלקס חריג

הפרעות כלי דם:

תסחיף ריאתי, פקקת ורידים עמוקים, תסמונת דליפה נימית, וסקוליטיס, יתר לחץ דם, שטיפה, ירידה בלחץ הדם

הפרעות בדרכי הנשימה, בית החזה והמדיאסטינאליות:

כשל נשימתי*, תסמונת מצוקה חריפה בדרכי נשימה*, יתר לחץ דם ריאתי*, מחלת ריאות אינטרסטיציאלית* כפי שמתבטא בפיברוזיס ריאתי*Pneumonitis, Interstitial pneumonitis, אלרגי Alveolitis *, בצקת ריאות*, תפליט פלאורלי, ברונכוספזם, קוצר נשימה, היפוקסיה, שיעול

הפרעות במערכת העיכול:

דימום במערכת העיכול, כיב ברירית, עצירות, כאבי בטן, הפרשת יתר ברוק
Cecitis, Colitis, Enterocolitis, Pancreatitis, Ileus,

הפרעות בכבד:

אי ספיקת כבד*, הפטיטיס fulminant*, מחלת כבד חוסמת וינו, פקקת וריד פורטל, דלקת כבד ציטוליטית, כולסטאזיס

הפרעות בעור וברקמות התת עוריות:

נמק אפידרמיס רעיל, תסמונת סטיבנס-ג'ונסון, תסמונת אריתרודיססתזיה של פלמאר-פלנטר, דרמטיטיס החזרת קרינה, נמק עורי, נפיחות בפנים, פטכיות, פריחה מקולרית, פריחה, גירוד, אריתמה, היפרפיגמנטציה בעור, הזעת יתר, הפרעת ציפורניים.

הפרעת שרירים ושלד ורקמות קישוריות:

רבדומיוליזה, אוסטאומלציה, רככת, פיגור בגדילה, מיאלגיה, ארתרלגיה, כאבים בגפיים, עוויתות שרירים

הפרעות בכליות ובשתן:

תסמונת פאנקוני, Tubulointerstitial nephritis, סוכרת נפרוגנית אינספידוס, פוספטוריה, אמינואצידוריה ,פוליאוריה, הרטבת, תחושת שאריות שתן

תועדו תוצאות קטלניות מאי ספיקת כליות חריפה וכרונית.

הפרעות במערכת הרבייה והשד:

אי פוריות, כשל שחלתי, גיל המעבר מוקדם, אמנוריאה, הפרעה בשחלות, הפרעת ביוץ, אזוספרמיה, אוליגוספרמיה, פגיעה בזרע, ירידה באסטרוגן בדם, עלייה בגונדוטרופין בדם

הפרעות מולדות, משפחתיות וגנטיות:

פיגור בגדילת העובר

הפרעות כלליות ותנאי האתר האדמיניסטרטיביים:

כשל רב איברים*, הידרדרות גופנית כללית, תגובות באתר הזרקה/עירוי כולל נפיחות, דלקת, כאב, אריתמה, רגישות, גרד; כאבים בחזה, בצקת, דלקת ברירית, כאב, פירקסיה, צמרמורת

* כולל תוצאות קטלניות

אינטראקציות תרופתיות

Ifosfamide הוא מצע ל CYP3A4-וגם ל CYP2B6.

מעוררי CYP3A4

מעוררי CYP3A4 (כגון, קרבמזפין, פניטואין, פוספניטואין, פנוברביטל, ריפמפין, סנט ג'ון וורט) עשויים להגביר את חילוף החומרים של ifosfamide למטבוליטים האלקילטיביים הפעילים שלו. מעוררי CYP3A4 עשויים להגביר את היווצרות המטבוליט האיפוספמיד הנוירו-טוקסי/נפרוטוקסי, chloroacetaldehyde. עקוב מקרוב אחר חולים הנוטלים ifosfamide עם מעוררי CYP3A4 לרעילות ושקול התאמת מינון.

מעכבי CYP3A4

מעכבי CYP3A4 (למשל,
ketoconazole, fluconazole, itraconazole, sorafenib, aprepitant, fosaprepitant,אשכולית, מיץ אשכוליות) עשויים להפחית את חילוף החומרים של ifosfamide למטבוליטים האלקילטיביים הפעילים שלו, אולי להפחית את יעילות הטיפול ב-ifosfamide. מעכבי CYP 3A4 עשויים גם להפחית את היווצרות מטבוליט נוירוטוקסי/נפרוטוקסי של ifosfamide, chloroacetaldehyde.

שימוש באוכלוסיות ספציפיות

הריון

קטגוריית הריון ד'.

[**ראה אזהרות ואמצעי זהירות (5.8).**]

.במהלך ההריון ifosfamide יכול לגרום לנזק לעובר כאשר הוא מנוהל לאישה בהריון. פיגור בגדילה עוברית ואנמיה ילודים דווחו בעקבות חשיפה למשטרי כימותרפיה המכילים Ifosfamide

מחקרים בבעלי חיים מצביעים על כך שאיפוספמיד מסוגל לגרום למוטציות גנים ולנזק כרומוזומלי in vivo. בעכברים בהריון, הספיגות עלו וחריגות היו קיימות ביום 19 לאחר 30 מ"ג/מ"ר2מנה של ifosfamide ניתנה ביום ה-11 להריון. השפעות קטלניות של עוברים נצפו בחולדות לאחר מתן של 54 מ"ג/מ"ר2מינונים של ifosfamideמהיום ה-6 עד ה-15 להריון והשפעות רעילות עוברית נראו לאחר שסכרים קיבלו 18 מ"ג/מ"ר2 מינונים באותה תקופת מינון. Ifosfamide הוא רעיל לעובר לארנבות המקבלות 88 מ"ג/מ"ר2מינונים ליום מהיום ה-6 עד ה-18 לאחר ההזדווגות. גם מספר החריגות גדל באופן משמעותי ביחס לקבוצת הביקורת.

נשים לא צריכות להיכנס להריון וגברים לא צריכים להביא ילד לעולם במהלך הטיפול באיפוספמיד. יתר על כן, גברים לא צריכים להביא ילד לעולם עד 6 חודשים לאחר סיום הטיפול. אם נעשה שימוש בתרופה זו במהלך ההריון, או אם המטופלת נכנסת להריון בעת נטילת תרופה זו או לאחר טיפול, יש ליידע את המטופלת לגבי הסכנה הפוטנציאלית לעובר.

אמהות מניקות

.מופרש בחלב אם. בגלל הפוטנציאל לתופעות לוואי חמורות והאיפוספמיד במחקרים בבעלי חיים, יש להחליט אם להפסיק את ההנקה או להפסיק את התרופה, תוך התחשבות בחשיבות התרופה לאם. אסור לנשים להניק במהלך הטיפול באיפוספמיד Ifosfamide

שימוש בילדים

בטיחות ויעילות לא הוכחו בחולים ילדים.

שימוש גריאטרי

באופן כללי, בחירת המינון לחולה קשיש צריכה להיות זהירה, המשקפת את התדירות הגבוהה יותר של ירידה בתפקוד הכבד, הכליות או הלב, וכן של מחלה נלוות או טיפול תרופתי אחר.

מחקר שנערך בקרב מטופלים בגילאי 40 עד 71 הצביע על כך שנראה כי זמן מחצית החיים של הביטול עולה עם העלייה בגיל [**ראה פרמקוקינטיקה (12.3)**]. עלייה לכאורה זו במחצית החיים נראתה קשורה לעלייה בנפח ההפצה של ifosfamide עם הגיל. לא דווח על שינויים משמעותיים בפינוי הכולל של הפלזמה או בפינוי הכלייתי או הלא-כליתי עם הגיל.

ידוע כי Ifosfamide ומטבוליטים שלו מופרשים באופן מהותי על ידי הכליה, והסיכון לתגובות רעילות לתרופה זו עשוי להיות גדול יותר בחולים עם תפקוד כליות לקוי. מכיוון שלמטופלים קשישים יש סבירות גבוהה יותר לירידה בתפקוד הכליות, יש לנקוט זהירות בבחירת המינון, וייתכן שיהיה שימושי לעקוב אחר תפקוד הכליות.

שימוש בחולים עם ליקוי כליות

לא נערכו מחקרים רשמיים בחולים עם ליקוי כליות. ידוע כי Ifosfamide ומטבוליטים שלו מופרשים על ידי הכליות ועלולים להצטבר בפלזמה עם ירידה בתפקוד הכליות. יש לעקוב מקרוב אחר חולים עם ליקוי כליות לגבי רעילות ואפשר לשקול הפחתת מינון. Ifosfamide והמטבוליטים שלו ניתנים לדיאליזה.

שימוש בחולים עם ליקוי כבד

לא נערכו מחקרים רשמיים בחולים עם ליקוי כבד. Ifosfamide עובר חילוף חומרים נרחב בכבד ויוצר מטבוליטים יעילים ורעילים כאחד. Ifosfamide צריך להינתן בזהירות לחולים עם תפקוד כבד לקוי.

מינון יתר

לא ידוע על תרופת נגד ספציפית לאיפוספמיד.

חולים המקבלים מנת יתר צריכים להיות במעקב צמוד להתפתחות של רעילות. השלכות חמורות של מינון יתר כוללות ביטויים של רעילות תלויות מינון כגון רעילות של מערכת העצבים המרכזית, רעילות נפרו, דיכוי מיאלו ודלקת רירית [**ראה אזהרות ואמצעי זהירות (5)**].

ניהול מינון יתר יכלול אמצעים תומכים כלליים כדי לקיים את החולה לאורך כל תקופת רעילות שעלולה להתרחש, כולל טיפול מתקדם המתאים לכל זיהום מקביל, דיכוי מיאלוס או רעילות אחרת. Ifosfamide כמו גם מטבוליטים של ifosfamide ניתנים לדיאליזה.

טיפול מונע של דלקת שלפוחית השתן עם Mesna עשוי להיות מועיל במניעה או הגבלת השפעות urotoxic עם מנת יתר.

תיאור הזרקת Ifosfamide ומסנה

הזרקת Ifosfamide, בקבוקונים במינון יחיד למתן בעירוי תוך ורידי, כל אחד מכיל 1 גרם או 3 גרם של ifosfamideסטרילי, USP. הבקבוקון של 1 גרם מכיל גם 69 מ"ג מונוהידראט נתרן פוספט מונו-בסיסי, USP, 21.3מ"ג די-בסיסי נתרן פוספט נטול מים, USP ומים להזרקה, USP, qs. הבקבוקון של 3 גרם מכיל גם 207מ"ג מונוהידראט נתרן פוספט מונו-בסיסי, USP, 63.9 מ"ג נטול סודיום פוספט דו-בסיסי, USP ומים להזרקה, USP, qs. Ifosfamide הוא חומר כימותרפי הקשור כימית לחרדלי החנקן ואנלוג סינתטי של cyclophosphamide. Ifosfamideהוא 3-(2-כלורואתיל)-2-[(2-כלורואתיל)אמינו] טטרה-הידרו-2H-1,3,2-אוקסאזפוספורין 2-אוקסיד. הנוסחה המבנית שלו היא:

P MW 261.1$_{2}$O$_{2}$N$_{2}$Cl$_{15}$H$_{7}$C

הזרקת איפוספמיד ומסנה - פרמקולוגיה קלינית

מנגנון פעולה

.מביאה למוות של תאים DNA-היווצרות של קישורים בין-ובין-גדילים ב .N-7 שנגרמים על ידי אלקילציה על ידי חרדל איזופוספורמיד בעמדות גואנין DNA לא נקבע, אך פעולתו הציטוטוקסית היא בעיקר באמצעות קישורי ifosfamideואת האלדו טאוטומר הנפתח הטבעתי שלו, אשר מתפרק כדי להניב את התרכובת הציטוטוקסית והאורוטוקסית אקרוליין וחרדל איזופוספורמיד אלקילציה, כמו גם מוצרים רבים אחרים שאינם רעילים. מנגנון הפעולה המדויק של hydroxyifosfamide-בכבד כדי להפעיל את הפעילות הציטוטוקסית שלה. ההפעלה מתרחשת על ידי הידרוקסילציה באטום הפחמן הטבעתי, היוצר את חומר הביניים הלא יציב P450 4 היא פרו-תרופה הדורשת הפעלה מטבולית על ידי איזואנזימים ציטוכרום Ifosfamide

פרמקוקינטיקה

מציג פרמקוקינטיקה תלוית מינון בבני אדם. במינונים בודדים של 3.8 עד 5 גרם למטר Ifosfamide$_{2}$, ריכוזי הפלזמה יורדים באופן דו-פאזי וזמן מחצית החיים הממוצע של סילוקין הוא כ-15 שעות. במינונים של 1.6 עד 2.4גרם למטר$_{2}$ליום, דעיכת הפלזמה היא חד-אקספוננציאלית וזמן מחצית החיים של האלימינציה הסופי הוא כ -7שעות.

מציג פרמקוקינטיקה תלוית זמן בבני אדם. לאחר מתן תוך ורידי של 1.5 גרם/מ"ר Ifosfamide$_{2}$מעל 0.5 שעות פעם ביום במשך 5 ימים עד 15 חולים עם מחלה ניאופלסטית, התרחשה ירידה במחצית החיים החציונית של החיסול מ-7.2 שעות ביום 1 ל-4.6 שעות ביום 5 עם עלייה במקביל בפינוי החציוני מ-66 מ"ל/דקה ביום 1 עד 115 מ"ל/דקה ביום 5. לא היה שינוי משמעותי בנפח ההפצה ביום 5 בהשוואה ליום 1.

הפצה

נפח ההפצה של)Vd(Ifosfamide מקרוב את נפח המים הכולל של הגוף, מה שמצביע על כך שההפצה מתרחשת עם קשירת רקמות מינימלית. לאחר מתן תוך ורידי של 1.5

גרם/מ'2מעל 0.5 שעות פעם ביום במשך 5 ימים עד 15 חולים עם מחלה ניאופלסטית, ה-Vd החציוני של ifosfamideהיה 0.64 ליטר/ק"ג ביום 1 ו-0.72 ליטר/ק"ג ביום 5. Ifosfamide מראה מעט קשירה לחלבון פלזמה. Ifosfamide והמטבוליטים הפעילים שלו קשורים באופן נרחב על ידי תאי דם אדומים. Ifosfamide אינו מצע ל-P-glycoprotein.

חילוף חומרים

.נדרש ליצירת המינים הפעילים ביולוגית, ובעוד המטבוליזם נרחב, הוא גם משתנה למדי בקרב חולים ifosfamideניתנות לזיהוי בפלזמה אנושית. מטבוליזם של 4-ו-hydroxyifosfamide של חרדל ifosfamide)nmol/mL(כמויות קטנות .chloroacetaldehyde, עם שחרור המטבוליט הרעיל
dechloroethylifosfamide-או 2 dechloro-ethylifosfamide-וחמצון שרשרת צד ליצירת המטבוליטים הלא פעילים, 3 hydroxy-ifosfamide-עובר חילוף חומרים נרחב בבני אדם באמצעות שני מסלולים מטבוליים: חמצון טבעת ("הפעלה") ליצירת המטבוליט הפעיל, 4 Ifosfamide

הפַרשָׁהָ

לאחר מתן מינונים של 5 גרם/מ"ר2שֹלֶ14מ-70% עד 86% מהרדיואקטיביות במינון התגלתה בשתן כמטבוליטים, כאשר כ-61% מהמינון הופרש כתרכובת אב. במינונים של 1.6 עד 2.4 גרם למטר ,C עם תווית Ifosfamide2רק 12% עד 18% מהמנה הופרשו בשתן כתרופה ללא שינוי תוך 72 שעות. שתי נגזרות שונות של dechloroethylated של ifosfamide, 4-carboxyifosfamide, thiodiacetic acid וציסטאין של חומצה כלורואצטית זוהו כמטבוליטים בשתן העיקריים של ifosfamide בבני אדם ורק כמויות קטנות של 4-hydroxyifosfamideואקרולין קיימות.

רפואת ילדים

ניתוח PK של אוכלוסיה בוצע על נתוני פלזמה של 32 מטופלים ילדים במחלות ממאירות שונות בגילאי 1 עד 18שנים. החולים קיבלו בסך הכל 45 קורסים של ifosfamide במינונים של 1.2, 2 ו-3 גרם/מ"ר2ניתן לוריד במשך 1 או 3 שעות על 1, 2 או 3 ימים. אומדני אוכלוסיית השגיאות הממוצעות ± תקן עבור הפינוי הראשוני ונפח ההפצה של ifosfamide היו 2.4 ± 0.33 ליטר/שעה/מ'2ו-21 ± 1.6 ליטר/מ'2עם שונות בין-אישית של 43%ו-32%, בהתאמה.

השפעת הגיל

מחקר של 20 חולים בגילאי 40 עד 71 שקיבלו 1.5 גרם/מ"ר2של ifosfamide מדי יום במשך 3 או 5 ימים הצביעו על כך שזמן מחצית החיים של האלימינציה עולה עם הגיל. נראה שהעלייה במחצית החיים של החיסול קשורה לעלייה בנפח ההפצה של ifosfamide עם הגיל. לא דווח על שינויים משמעותיים בפינוי הכולל של הפלזמה או בפינוי הכליות עם הגיל.

טוקסיקולוגיה לא קלינית

קרצינוגנזה, מוטגנזה, פגיעה בפוריות

הוכח כי איפוספמיד מסרטן בחולדות כאשר ניתן בזריקה תוך צפקית במינון של 6 מ"ג/ק"ג (37 מ"ג/מ"ר).2, או כ-3% מהמינון היומי של האדם ב-mg/m2בסיס) 3 פעמים בשבוע למשך 52 שבועות. לחולדות נקבות הייתה שכיחות גבוהה יותר באופן משמעותי של לאומיוסרקומות ברחם ופיברואדנומות של חלב בהשוואה לקבוצת הביקורת.

הפוטנציאל המוטגני של ifosfamide תועד במערכות חיידקיות במבחנה ובתאים של יונקים in vivo. Invivo, ifosfamide גרם להשפעות מוטגניות בעכברים ובתאי נבט Drosophila melanogaster, וגרם לעלייה משמעותית במוטציות קטלניות דומיננטיות בעכברים זכרים וכן מוטציות קטלניות הקשורות למין ב-Drosophila.

ניתן לכלבי ביגל זכרים ונקבות במינונים של 1 או 4.64 מ"ג/ק"ג ליום (20 או 93 מ"ג/מ"ר) Ifosfamide2) בעל פה 6 ימים בשבוע למשך 26 שבועות. כלבים זכרים ב-4.64 מ"ג/ק"ג (כ-7.7% מהמינון הקליני היומי במינון מ"ג/מ"ר2על בסיס) היה ניוון אשכים עם ניוון של האפיתל הצינורי הזרע. במחקר שני, חולדות זכר ונקבה קיבלו 0, 50,25 או 100 מ"ג/ק"ג (0, 150, 300 או 600 מ"ג/מ"ר2תוך צפקית אחת ל-3 שבועות במשך 6 חודשים. ירידה בזרע נצפתה ברוב החולדות הזכרים שקיבלו 100 מ"ג/ק"ג (כמחצית מהמינון הקליני היומי במינון מ"ג/מ"ר ifosfamide)2בסִיס).

מחקרים קליניים

חולים עם סרטן אשכים עקשן (n=59) קיבלו שילוב של ifosfamide, cisplatin ו-Etoposide אחד (VePesid®))או וינבלסטין (VIP) כטיפול קו שלישי או מאוחר יותר. הבחירה של etoposide או vinblastine ("V" במשטר ה -VIP)הונחה על ידי ההשפעה הטיפולית שהושגה במשטרים קודמים. התרומה של ifosfamide לשילוב VIP נקבעה בחולים שטופלו ב-cisplatin-etoposide לפני ifosfamide-cisplatin-etoposide או באלה שקיבלו cisplatin-vinblastine לפני ifosfamide-cisplatin-vinblastine.

בסך הכל 59 חולים קיבלו משטר חילוץ קו שלישי שהורכב מאיפוספמיד 1.2 גרם/מ"ר2ליום לוריד בימים 1 עד 5,ציספלטין 20 מ"ג/מ"ר2ליום לוריד בימים 1 עד 5, או אטופוזיד 75 מ"ג/מ"ר2/יום לוריד בימים 1 עד 5 או וינבלסטין 0.22 מ"ג/ק"ג לוריד ביום 1. תוצאות היעילות עם משטר ה-VIP הושוו לנתונים שנאספו משישה ניסויים של תרופה יחידה שלב II שנערכו בין אוגוסט 1980 לאוקטובר 1985, כולל סך של 90 חולים מתוכם 65 היו כשירים כביקורות של מחקר זה. 23 חולים במשטר ה-VIP הפכו נקיים ממחלה עם VIP בלבד או ניתוח VIP פלוס, בעוד שמטופל בודד בקבוצת הביקורת ההיסטורית השיג תגובה מלאה. זמן ההישרדות החציוני עלה על שנתיים בקבוצת ה-VIP לעומת פחות משנה בקבוצת הביקורת. מצב ביצועים ≤ 80, קרצינומה עוברית ומחלה מינימלית היו גורמים פרוגנוסטיים חיוביים להישרדות. בכל הקטגוריות הפרוגנוסטיות, ההבדל בין בקרות VIP והיסטוריות נותר משמעותי ביותר.

טבלה 1. תוצאות יעילות

*בדיקות Gehan-Breslow ו-Mantel-Cox

	מספר. (%) מהמטופלים	

	VIP	לשִׁלוֹט	ערך p
סך המטופלים	59(100)	65(100)	
נטול מחלות	23(39)	1(2)	<0.001
כימותרפיה לבד	15(25)	1(2)	<0.001
כימותרפיה בתוספת ניתוח	8(14)	0	
תגובה כוללת	32(54)	2(3)	<0.001
זמן להתקדמות (שבועות)			
חצֶיוֹן	19	4	<0.001*
טווח	1עד 205+	1עד 29	
מרווח נטול מחלות (שבועות)			
חצֶיוֹן	114	29	
טווח	13עד 205+	- -	
הישרדות (שבועות)			
חצֶיוֹן	53	10	<0.001*
טווח	1עד 205+	1עד 123+	

במחקר, 50 חולים הניתנים להערכה מלאה עם סרטן האשכים של תאי נבט טופלו עם ifosfamide בשילוב עם cisplatin ו-vinblastine או etoposide לאחר כישלון (47 מתוך 50 מטופלים) לפחות שני משטרי כימותרפיה קודמים המורכבים מ-(VAB6(cyclophosphamide/bleomycin/actinomycin D/vinblastine/ cisplatin ,)PVB(cisplatin/vinblastine/bleomycin, , או השילוב של cisplatin ו-etoposide. המטופלים נבחרו לרגישות הנותרת ל-cisplatin מכיוון שהם הגיבו בעבר למשטר המכיל cisplatin ולא התקדמו במהלך הטיפול המכיל cisplatin או תוך 3 שבועות מהפסקתו. המטופלים שימשו שליטה משלהם בהתבסס על ההנחה שלא ניתן להשיג תגובות מלאות לטווח ארוך על ידי טיפול חוזר במשטר שאליו הגיבו בעבר ולאחר מכן חזרו.

עשרה מתוך 50 חולים הניתנים להערכה מלאה עדיין היו בחיים שנתיים עד 5 שנים לאחר הטיפול. ארבעה מתוך 10 השורדים לטווח הארוך שופרו מסרטן על ידי כריתה כירורגית לאחר טיפול במשטר האיפוספמיד; חציון ההישרדות עבור כל הקבוצה של 50 חולים שניתנים להערכה מלאה היה 53 שבועות.

הפניות

1.התראת NIOSH: מניעת חשיפות תעסוקתיות לתרופות אנטי-נאופלסטיות ותרופות מסוכנות אחרות במסגרות בריאות. 2004. משרד הבריאות האמריקאי ושירותי אנוש, שירות בריאות הציבור, מרכזים לבקרת מחלות ומניעתן, המכון הלאומי לבטיחות ובריאות בעבודה, פרסום מס' 2004-165 של)NIOSH(DHHS.

OSHA, .פרק 2. בקרת חשיפה תעסוקתית לסמים מסוכנים :VI סעיף ,Manual, TED 1-0.15A 2. OSHATechnical
1999.http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html.

3.האגודה האמריקאית לרוקחים במערכת הבריאות. הנחיות ASHP לטיפול בתרופות מסוכנות. Am J Health-Syst Pharm. 2006;63:1172-1193.

2005.כימותרפיה וביותרפיה הנחיות והמלצות לתרגול. (2)עורכים(M, White JM, Kelleher LO, Polovich.4נדעורך) פיטסבורג, הרשות הפלסטינית: החברה לסיעוד אונקולוגי.

אופן אספקה/אחסון וטיפול

הזרקת Ifosfamide זמינה באופן הבא:

מספר NDC	תוכן	חבֶילהָ
0703-3427-11	1גרם/20 מ"ל	ארוז בנפרד
0703-3429-11	3גרם/60 מ"ל	ארוז בנפרד

הזרקת Ifosfamide זמינה בשילוב עם הזרקת מסנה כערכת ניהול כדלקמן:

ערכת ניהול	
מספר NDC	גודל החבילה
0703-4116-48	ערכת ניהול 10בקבוקונים ifosfamide 1 גרם/20 מ"ל ו -10בקבוקונים מסנה 1 גרם/10 מ"ל
0703-4106-48	ערכת ניהול 2בקבוקונים ifosfamide 3 גרם/60 מ"ל ו -6בקבוקונים מסנה 1 גרם/10 מ"ל
0703-4100-48	ערכת ניהול 5בקבוקונים ifosfamide 1 גרם/20 מ"ל ו -3בקבוקונים מסנה 1 גרם/10 מ"ל

אחְסוּן

הזרקת Ifosfamide:אחסן בטמפרטורה של 2° עד 8°C (36° עד 46°F).

הזרקת מסנה:אחסן בטמפרטורה של 2° עד 30°C (36° עד 86°F).

היזהר בעת טיפול בהזרקת ifosfamide. הטיפול וההכנה של הזרקת ifosfamide צריכים להיות תמיד בהתאם להנחיות העדכניות לגבי טיפול בטוח בחומרים ציטוטוקסיים. פורסמו מספר הנחיות בנושא זה.[1-4]תגובות עור הקשורות לחשיפה מקרית להזרקת ifosfamide עשויות להתרחש. כדי למזער את הסיכון לחשיפה עורית, יש ללבוש תמיד כפפות אטומות בעת טיפול בבקבוקונים ותמיסות המכילות הזרקת ifosfamide. אם תמיסת ifosfamideנוגעת בעור או ברירית, יש לשטוף מיד את העור ביסודיות במים וסבון או לשטוף את הרירית בכמויות רבות של מים.

מידע ייעוץ למטופל

ליידע את המטופלים על הסיכונים הכרוכים בשימוש באיפוספמיד וכן על התוכנית לניטור דם קבוע במהלך הטיפול.

הודע למטופלים באופן ספציפי על הדברים הבאים:

- טיפול באיפוספמיד עלול לגרום לדיכוי מיאלוס שעלול להיות חמור ולהוביל לתוצאה קטלנית. דיכוי משמעותי של תגובות חיסון יכול להתרחש גם אשר יכול להוביל לזיהומים חמורים. ניתן להפעיל מחדש זיהומים סמויים. על המטופלים לדווח על חום או תסמינים אחרים של זיהום.

- הסיכון לדימום ואנמיה.
- הסיכון לרעילות של מערכת העצבים המרכזית והשפעות נוירוטוקסיות אחרות עם תוצאה קטלנית.
- הסיכון לרעילות שלפוחית השתן והכליות. על המטופלים להיות מודעים לצורך להגביר את צריכת הנוזלים ולריקון תכוף כדי למנוע הצטברות בשלפוחית השתן.
- הסיכון לרעילות לב ותוצאה קטלנית. חולים צריכים לדווח על מחלת לב קיימת.

- הסיכון לרעילות ריאתית המובילה לאי ספיקת נשימה עם תוצאה קטלנית.
- הסיכון לממאירות משנית עקב טיפול.
- הסיכון למחלת כבד חוסמת ורידים.
- הסכנה הפוטנציאלית לעובר אם מטופלת נכנסת להריון או יולדת ילד במהלך הטיפול ועד 6 חודשים לאחר הטיפול. יש להשתמש באמצעי מניעה יעילות במהלך הטיפול ועד 6 חודשים לאחר הטיפול.

- הפוטנציאל לתגובות שליליות חמורות וגידוליות כאשר ילדים יונקים במהלך הטיפול.

- הסיכון לאמנוריאה, גיל המעבר בטרם עת וסטריליות.
- הסיכון להתקרחות, ריפוי פצעים והפרעות חמורות אחרות בעור וברקמות תת עוריות.

- הטיפול עלול לגרום להפרעות במערכת העיכול ואלכוהול עלול להגביר בחילות והקאות.

- הסיכון לסטומטיטיס והחשיבות של היגיינת פה נכונה.
- הסיכון להפרעות עיניים כגון ליקוי ראייה, ראייה מטושטשת וגירוי בעיניים.
- הסיכון להפרעות באוזן ובמבוך כגון חירשות, ורטיגו וטינטון.

כב' ב 7/2012

טבע פרנטרל תרופות בע"מ

אירווין, קליפורניה 92618

פאנל תצוגה עיקרי, חלק 1 מתוך 2

פאנל תצוגה עיקרי, חלק 2 מתוך 2

ערכת הזרקת Ifosfamide ומסנה (10 ו-10) טקסט

בלבד NDC 0703-4116-48 Rx

הזרקת IFOSFAMIDE

1גרם/20 מ"ל

(50מ"ג/מ"ל)

בקבוקון מנה בודד**חומר ציטוטוקסי**

סטרִילִי

מ"ל בקבוקונים

לקרר 20 x 10

הזרקת מסנה

1גרם/10 מ"ל

(100מ"ג/מ"ל)

בקבוקון מרובה מנות

סטרִילִי

בקבוקונים של 10 על 10 מ"ל

TEVA

פאנל תצוגה עיקרי, חלק 1 מתוך 2

פאנל תצוגה עיקרי, חלק 2 מתוך 2

ערכת הזרקה של Ifosfamide ומסנה (2 ו-6) טקסט

בלבד NDC 0703-4106-48 Rx

הזרקת IFOSFAMIDE

3גרם/60 מ"ל

בקבוקון מנה בודד (50 מ"ג/מ"ל)**חומר ציטוטוקסי**

סטרִילִי

לקרַר

2בקבוקונים בגודל 60 מ"ל

הזרקת מסנה

1גרם/10 מ"ל

(100מ"ג/מ"ל)

בקבוקון מרובה מנות

סטרִילִי

מ"ל בקבוקונים 10 x 6

TEVA

לוח תצוגה ראשי, חלק 1 מתוך 2

לוח תצוגה ראשי, חלק 2 מתוך 2

ערכת הזרקת Ifosfamide ומסנה (5 ו-3) טקסט

בלבד NDC 0703-4100-48 Rx

הזרקת IFOSFAMIDE

1גרם/20 מ"ל

(50מ"ג/מ"ל)

בקבוקון מנה בודד

סטרֵילִי**חומר ציטוטוקסי**

מ"ל בקבוקונים לקרר 20 x 5

הזרקת מסנה

1גרם/10 מ"ל

(100מ"ג/מ"ל)

בקבוקון מרובה מנות

סטרֵילִי

מ"ל בקבוקונים 10 x 3

TEVA

ומסנה IFOSFAMIDE

ערכת ifosfamide ומסנה

מידע על המוצר

סוג המוצר	תווית תרופות מרשם אנושי	**קוד פריט (מקור)**	NDC:0703-4116

אריזה

#קוד פריט		תיאור החבילה
1	NDC:0703-4116-48	ערכה אחת בקרטון אחד

כמות חלקים

כמות חבילה של חלק #		כמות מוצר כוללת
חלֵק	בקבוקון 1, במנה אחת **1**	10מ"ל
חלֵק	בקבוקון 1, ריבוי מינונים **2**	10מ"ל

חלק 1 מתוך 2

IFOSFAMIDE

הזרקת ifosfamide

מידע על המוצר			
קוד פריט (מקור)	NDC:0703-3407		
מסלול ניהול	תוֹך וְרִידִי	**לוח זמנים של DEA**	

מרכיב פעיל/חלק פעיל		
שם המרכיב	**בסיס כוח**	**כוח**
IFOSFAMIDE(IFOSFAMIDE)	IFOSFAMIDE	1גרם ב-20 מ"ל

מרכיבים לא פעילים	
שם המרכיב	**כוח**
נתרן פוספט, מונובסי, מונוהידרייט	
נתרן פוספט, דיבאסי, מים מים	
מים	

אריזה		
#	**קוד פריט**	**תיאור החבילה**
1	NDC:0703-3407-01	20מ"ל בבקבוקון אחד, במנה אחת

מידע שיווקי			
שיווק קטגוריה	**מספר בקשה או ציטוט מונוגרפי**	**התחלה שיווקית** תאַרִיך	**סוף שיווק** תאַרִיך
ANDA	ANDA076657	26/09/2012	

חלק 2 מתוך 2

MESNA

הזרקת מסנה, תמיסה

מידע על המוצר			
קוד פריט (מקור)	NDC:0703-4805		
מסלול ניהול	תוֹך וְרִידִי	**לוח זמנים של DEA**	

מרכיב פעיל/חלק פעיל

שם המרכיב	בסיס כוח	כוח
MESNA(חומצה 2-MERCAPTOETHANESULFONIC)	MESNA	100מ"ג ב-1 מ"ל

מרכיבים לא פעילים

שם המרכיב	כוח
EDETATEDISODIUM	
נתרן הידרוקסידי	
מים	
אלכוהול בנזיל	

אריזה

#קוד פריט		תיאור החבילה
1	NDC:0703-4805-01	10מ"ל בבקבוקון אחד, במינון רב

מידע שיווקי

שיווק קטגוריה	מספר בקשה או ציטוט מונוגרפי	התחלה שיווקית תאריך	סוף שיווק תאריך
ANDA	ANDA075764	05/01/2002	

מידע שיווקי

שיווק קטגוריה	מספר בקשה או ציטוט מונוגרפי	התחלה שיווקית תאריך	סוף שיווק תאריך
ANDA	ANDA075874	26/09/2012	

ומסנה IFOSFAMIDE

ערכת ifosfamide ומסנה

מידע על המוצר

סוג המוצר	תווית תרופות מרשם אנושי	קוד פריט (מקור)	NDC:0703-4106

אריזה

#	קוד פריט	תיאור החבילה
1	NDC:0703-4106-48	ערכה אחת בקרטון אחד

כמות חלקים

כמות חבילה של חלק #		כמות מוצר כוללת
חלק 0	בקבוקון, במנה אחת **1**	2מ"ל
חלק	בקבוקון 1, ריבוי מינונים **2**	6מ"ל

חלק 1 מתוך 2

IFOSFAMIDE
הזרקת ifosfamide

מידע על המוצר

קוד פריט (מקור)	NDC:0703-3409		
מסלול ניהול	תוֹך וְרִידִי	**לוח זמנים של DEA**	

מרכיב פעיל/חלק פעיל

שם המרכיב	בסיס כוח	כוח
IFOSFAMIDE() IFOSFAMIDE	IFOSFAMIDE	3גרם ב-60 מ"ל

מרכיבים לא פעילים

שם המרכיב	כוח
נתרן פוספט, מונובסי, מונוהידרייט	
נתרן פוספט, דיבאסי, מים מים	
מים	

אריזה

#	קוד פריט	תיאור החבילה

1	NDC:0703-3409-01	60מ"ל בבקבוקון אחד, במנה אחת

מידע שיווקי

שיווק קטגוריה	מספר בקשה או ציטוט מונוגרפי	התחלה שיווקית תאריך	סוף שיווק תאריך
ANDA	ANDA076657	26/09/2012	

חלק 2 מתוך 2

MESNA
הזרקת מסנה, תמיסה

מידע על המוצר

קוד פריט (מקור)	NDC:0703-4805		
מסלול ניהול	תוֹך וריִדי	**לוח זמנים של DEA**	

מרכיב פעיל/חלק פעיל

שם המרכיב	בסיס כוח	כוח
MESNA(חומצה 2-MERCAPTOETHANESULFONIC)	MESNA	100מ"ג ב-1 מ"ל

מרכיבים לא פעילים

שם המרכיב	כוח
EDETATEDISODIUM	
נתרן הידרוקסידי	
מים	
אלכוהול בנזיל	

אריזה

#קוד פריט		תיאור החבילה
1	NDC:0703-4805-01	10מ"ל בבקבוקון אחד, במינון רב

מידע שיווקי

שיווק קטגוריה	מספר בקשה או ציטוט מונוגרפי	התחלה שיווקית תאַרִיך	סוף שיווק תאַרִיך
ANDA	ANDA075764	05/01/2002	

מידע שיווקי

שיווק קטגוריה	מספר בקשה או ציטוט מונוגרפי	התחלה שיווקית תאַרִיך	סוף שיווק תאַרִיך
ANDA	ANDA075874	26/09/2012	

ומסנה IFOSFAMIDE

ערכת ifosfamide ומסנה

מידע על המוצר

סוג המוצר	תווית תרופות מרשם אנושי	**קוד פריט (מקור)**	NDC:0703-4100

אריזה

#קוד פריט		תיאור החבילה
1	NDC:0703-4100-48	ערכה אחת בקרטון אחד

כמות חלקים

כמות חבילה של חלק #		כמות מוצר כוללת
חלֵק 0	בקבוקון, במנה אחת **1**	5מ"ל
חלֵק 0	בקבוקון, ריבוי מינונים **2**	3מ"ל

חלק 1 מתוך 2

IFOSFAMIDE

הזרקת ifosfamide

מידע על המוצר

קוד פריט (מקור)	NDC:0703-3407	
מסלול ניהול	תוֹך וריִדי	**לוח זמנים של DEA**

מרכיב פעיל/חלק פעיל		
שם המרכיב	**בסיס כוח**	**כוח**
IFOSFAMIDE(IFOSFAMIDE()	IFOSFAMIDE	1גרם ב-20 מ"ל

מרכיבים לא פעילים	
שם המרכיב	**כוח**
נתרן פוספט, מונובסי, מונוהידרייט	
נתרן פוספט, דיבאסי, מים מים	
מים	

אריזה		
#	**קוד פריט**	**תיאור החבילה**
1	NDC:0703-3407-01	20מ"ל בבקבוקון אחד, במנה אחת

מידע שיווקי			
שיווק קטגוריה	**מספר בקשה או ציטוט מונוגרפי**	**התחלה שיווקית** תאריך	**סוף שיווק** תאריך
ANDA	ANDA076657	26/09/2012	

חלק 2 מתוך 2

MESNA

הזרקת מסנה, תמיסה

מידע על המוצר			
קוד פריט (מקור)	NDC:0703-4805		
מסלול ניהול	תוֹך וריִדי	**לוח זמנים של DEA**	

מרכיב פעיל/חלק פעיל		
שם המרכיב	**בסיס כוח**	**כוח**
MESNA(חומצה 2-MERCAPTOETHANESULFONIC)	MESNA	100מ"ג ב-1 מ"ל

מרכיבים לא פעילים	
שם המרכיב	**כוח**
EDETATEDISODIUM	
נתרן הידרוקסידי	
מים	
אלכוהול בנזיל	

אריזה		
#	**קוד פריט**	**תיאור החבילה**
1	NDC:0703-4805-01	10מ"ל בבקבוקון אחד, במינון רב

מידע שיווקי

שיווק קטגוריה	**מספר בקשה או ציטוט מונוגרפי**	**התחלה שיווקית** תאַרִיך	**סוף שיווק** תאַרִיך
ANDA	ANDA075764	05/01/2002	

מידע שיווקי

שיווק קטגוריה	**מספר בקשה או ציטוט מונוגרפי**	**התחלה שיווקית** תאַרִיך	**סוף שיווק** תאַרִיך
ANDA	ANDA075874	05/01/2002	

לייבלר -)794362533(Teva Parenteral Medicines, Inc

טבע פרנטרל תרופות בע"מ