



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](http://Drugs.com)

# Ифосфамид и Месна инъекции

**Лекарственная форма:** комплект для инъекций**Класс наркотиков:** Алкилирующие агенты

## На этой странице

[Предупреждение в штучной упаковке](#)[Показания и использование](#)[Дозировка и администрирование](#)[Лекарственные формы и сильные стороны](#)[Противопоказания](#)[Предупреждения и меры предосторожности](#)[Побочные реакции/побочные эффекты](#)[Расширить](#)

### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: МИЕЛОСУПРЕССИЯ, НЕЙРОТОКСИЧЕСКАЯ И УРОТОКСИЧНОСТЬ

Миелосупрессия может быть тяжелой и привести к смертельным инфекциям. Мониторинг показателей крови до и через определенные промежутки времени после каждого цикла лечения. Токсичность ЦНС может быть тяжелой и привести к энцефалопатии и смерти. Следите за токсичностью ЦНС и прекратите лечение энцефалопатии.

Нефротоксичность может быть тяжелой и привести к почечной недостаточности. Геморрагический цистит может быть тяжелым, и его можно уменьшить за счет профилактического применения месны [см.

и меры предосторожности (с 5.1 по 5.3)] .

## Показания и использование для инъекций ифосфамида и месны

Инъекция ифосфамида показана для использования в сочетании с некоторыми другими одобренными противоопухолевыми агентами для химиотерапии третьей линии герминогенного рака яичка. Следует применять в сочетании с месной для профилактики геморрагического цистита.

## Дозировка и введение ифосфамида и месны для инъекций

Инъекцию ифосфамида следует вводить внутривенно в дозе 1,2 г на м<sup>2</sup>.2в сутки 5 дней подряд. Лечение повторяют каждые 3 недели или после выздоровления от гематологической токсичности.

Чтобы предотвратить токсичность мочевого пузыря, инъекции ифосфамида следует проводить с экстенсивной гидратацией, состоящей из не менее 2 литров пероральной или внутривенной жидкости в день. Месну следует применять для снижения частоты геморрагического цистита. Инъекцию ифосфамида следует вводить в виде медленной внутривенной инфузии продолжительностью не менее 30 минут. Исследования инъекций ифосфамида у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью не проводились.**см. Использование в определенных группах населения (8.6, 8.7)].**

Растворы ифосфамида могут быть дополнительно разбавлены для достижения концентрации от 0,6 до 20 мг/мл в следующих жидкостях:

Инъекция 5% декстрозы, USP

0,9% раствор хлорида натрия для инъекций, USP

Инъекции лактата Рингера, USP

Стерильная вода для инъекций, USP

Поскольку для смесей со стерильной водой были получены по существу такие же результаты стабильности, как и для других смесей (инъекция 5% декстрозы, инъекция 0,9% хлорида натрия и инъекция лактата Рингера), использование стеклянных бутылей для парентерального введения большого объема, пакетов виафлекс или пакетов PAB™, которые содержат промежуточные концентрации или смеси вспомогательных веществ (например, 2,5% раствор декстрозы для инъекций, 0,45% раствор натрия хлорида для инъекций или 5% раствор декстрозы и 0,9% раствор натрия хлорида для инъекций).

Приготовленные или приготовленные и дополнительно разбавленные растворы ифосфамида для инъекций следует хранить в холодильнике и использовать в течение 24 часов. Растворы, содержащие бензиловый спирт, могут снижать стабильность ифосфамида.

Перед введением лекарственные препараты для парентерального введения следует визуально проверять на наличие твердых частиц и изменение цвета, если это позволяет раствор и контейнер.

### **Лекарственные формы и сильные стороны**

1 грамм однодозовый флакон

3-граммовый флакон на одну дозу

### **Противопоказания**

Ифосфамид противопоказан пациентам с:

- Известная гиперчувствительность к ифосфамиду.
- Обструкция оттока мочи.

### **Предупреждения и меры предосторожности**

## Миелосупрессия, иммуносупрессия и инфекции

Лечение ифосфамидом может вызвать миелосупрессию и значительное подавление иммунных реакций, что может привести к тяжелым инфекциям. Сообщалось о летальных исходах миелосупрессии, связанной с ифосфамидом. Миелосупрессия, вызванная ифосфамидом, может вызывать лейкопению, нейтропению, тромбоцитопению (связанную с повышенным риском кровотечений) и анемию. Надир числа лейкоцитов имеет тенденцию достигаться примерно в течение второй недели после введения. При применении ифосфамида в сочетании с другими химиотерапевтическими/гематотоксическими средствами и/или лучевой терапией часто наблюдается выраженная миелосупрессия. Риск миелосупрессии зависит от дозы и увеличивается при однократном введении высокой дозы по сравнению с фракционированным введением.

Тяжелая иммуносупрессия приводит к серьезным, иногда смертельным инфекциям. Сообщалось также о сепсисе и септическом шоке. Инфекции, о которых сообщалось при применении ифосфамида, включают пневмонию, а также другие бактериальные, грибковые, вирусные и паразитарные инфекции. Скрытые инфекции могут реактивироваться. У пациентов, получавших ифосфамид, сообщалось о реактивации различных вирусных инфекций. Инфекции необходимо лечить соответствующим образом.

Антимикробная профилактика может быть показана в некоторых случаях нейтропении по усмотрению лечащего врача. В случае нейтропенической лихорадки необходимо назначать антибиотики и/или антимикотики. Рекомендуется тщательный гематологический мониторинг. Количество лейкоцитов (WBC), число тромбоцитов и уровень гемоглобина следует измерять перед каждым введением и через соответствующие промежутки времени после введения. Если нет клинической необходимости,

Ифосфамид следует назначать с осторожностью пациентам с наличием инфекции, выраженной иммуносупрессией или нарушенным резервом костного мозга, на что указывают лейкопения, гранулоцитопения, обширные метастазы в костный мозг, предшествующая лучевая терапия или предшествующая терапия другими цитотоксическими агентами.

### Токсичность центральной нервной системы, нейротоксичность

Введение ифосфамида может вызвать токсичность ЦНС и другие нейротоксические эффекты. Риск токсичности ЦНС и других нейротоксических эффектов требует тщательного наблюдения за пациентом. После терапии ифосфамидом сообщалось о неврологических проявлениях, состоящих из сонливости, спутанности сознания, галлюцинаций, нечеткости зрения, психотического поведения, экстрапирамидных симптомов, недержания мочи, судорог и, в некоторых случаях, комы. Также были сообщения о периферической нейропатии, связанной с применением ифосфамида.

Нейротоксичность ифосфамида может проявляться в течение от нескольких часов до нескольких дней после первого введения и в большинстве случаев проходит в течение 48–72 часов после прекращения приема ифосфамида.

Симптомы могут сохраняться в течение более длительного периода времени. Поддерживающую терапию следует продолжать до их полного разрешения. Иногда восстановление было неполным. Сообщалось о летальных исходах токсичности ЦНС. Рецидив токсичности ЦНС после нескольких без осложнений лечения

Сообщается о курсах. При развитии энцефалопатии введение ифосфамида следует прекратить.

Из-за возможного аддитивного эффекта препараты, действующие на ЦНС (такие как противорвотные, седативные, наркотические или антигистаминные препараты), следует применять с особой осторожностью или, при необходимости, отменить их в случае энцефалопатии, вызванной ифосфамидом.

Проявления токсичности ЦНС могут нарушать способность пациента управлять автомобилем или другой тяжелой техникой.

### **Почечная и уротелиальная токсичность и эффекты**

Ифосфамид одновременно нефротоксичен и уротоксичен. Функцию клубочков и канальцев почек необходимо оценивать до начала терапии, а также во время и после лечения. Регулярно контролируйте осадок мочи на наличие эритроцитов и других признаков уро/нефротоксичности.

Регулярно контролируйте химический состав сыворотки и мочи, включая фосфор и калий. Администрирование соответствующей заместительной терапии, как указано. Сообщалось о некрозе почечной паренхимы и канальцев у пациентов, получавших ифосфамид. Сообщалось об остром канальцевом некрозе, острой почечной недостаточности и хронической почечной недостаточности, вторичной по отношению к терапии ифосфамидом, а также о летальном исходе из-за нефротоксичности.

Нарушения функции почек (клубочковой и канальцевой) после введения ифосфамида очень распространены. Проявления включают снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение уровня креатинина в сыворотке, протеинурию, энзимурию, цилиндрурию, аминокацидурию, фосфатурию и глюкозурию, а также канальцевый ацидоз. Также сообщалось о синдроме Фанкони, почечном рахите и задержке роста у детей, а также остеомалации у взрослых. При применении ифосфамида сообщалось о развитии синдрома, напоминающего SIADH (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона).

Канальцевое повреждение может стать очевидным во время терапии, через месяцы или даже годы после прекращения лечения. Гломерулярная или канальцевая дисфункция может со временем разрешиться, оставаться стабильной или прогрессировать в течение месяцев или лет даже после завершения лечения ифосфамидом.

Риск и ожидаемая польза терапии ифосфамидом должны быть тщательно взвешены при рассмотрении вопроса о применении ифосфамида у пациентов с ранее существовавшей почечной недостаточностью или сниженным резервом нефронов.

Уротоксические побочные эффекты, особенно геморрагический цистит, очень часто связаны с применением ифосфамида. Эти уротоксические эффекты можно уменьшить за счет профилактического применения месны.

При применении ифосфамида сообщалось о случаях геморрагического цистита, требующего переливания крови. Риск геморрагического цистита зависит от дозы и увеличивается при однократном введении высоких доз по сравнению с фракционированным введением. Геморрагический цистит после однократного приема ифосфамида

было сообщено. Прошлые или сопутствующее облучение мочевого пузыря или лечение бусульфаном может увеличить риск геморрагического цистита.

Перед началом лечения необходимо исключить или устранить любую обструкцию мочевыводящих путей.**видеть Противопоказания (4)].**

Во время или сразу после введения следует принимать внутрь или вводить достаточное количество жидкости, чтобы вызвать диурез, чтобы снизить риск токсичности мочевыводящих путей. Получите анализ мочи перед каждой дозой ифосфамида. При наличии микроскопической гематурии (более 10 эритроцитов в поле зрения при большом увеличении) последующее введение следует воздержаться до полного разрешения. Дальнейшее введение ифосфамида следует проводить с энергичной пероральной или парентеральной гидратацией.

Ифосфамид следует применять с осторожностью у пациентов с активными инфекциями мочевыводящих путей.

### **Кардиотоксичность**

Проявления кардиотоксичности, о которых сообщалось при лечении ифосфамидом, включают:

- Наджелудочковые или желудочковые аритмии, включая предсердную/наджелудочковую тахикардию, мерцательную аритмию, желудочковую тахикардию без пульса
- Снижение вольтажа комплекса QRS и изменения сегмента ST или зубца T
- Токсическая кардиомиопатия, приводящая к сердечной недостаточности с застоем и гипотонией
- Перикардальный выпот, фибринозный перикардит и эпикардальный фиброз

Сообщалось о летальном исходе кардиотоксичности, связанной с ифосфамидом.

Риск развития кардиотоксических эффектов зависит от дозы. Он повышается у пациентов с предшествующим или сопутствующим лечением другими кардиотоксическими средствами или облучением области сердца и, возможно, почечной недостаточностью.

Следует соблюдать особую осторожность при применении ифосфамида у пациентов с факторами риска кардиотоксичности и у пациентов с ранее существовавшими заболеваниями сердца.

### **Легочная токсичность**

Сообщалось об интерстициальном пневмоните, легочном фиброзе и других формах легочной токсичности при лечении ифосфамидом. Сообщалось также о легочной токсичности, приводящей к дыхательной недостаточности, а также к летальному исходу. Следите за признаками и симптомами легочной токсичности и лечите в соответствии с клиническими показаниями.

### **Вторичные злокачественные новообразования**

Лечение ифосфамидом сопряжено с риском возникновения вторичных опухолей и их предшественников как поздних осложнений. Риск миелодиспластических изменений, некоторые из которых переходят в острые лейкозы, высок.

вырос. Другие злокачественные новообразования, о которых сообщалось после применения ифосфамида или схем с ифосфамидом, включают лимфому, рак щитовидной железы и саркомы.

Вторичное злокачественное новообразование может развиваться через несколько лет после прекращения химиотерапии.

### **Веноокклюзионная болезнь печени**

Сообщалось о случаях веноокклюзионной болезни печени при химиотерапии, включающей ифосфамид.

### **Беременность**

Ифосфамид может нанести вред плоду при введении беременной женщине. Сообщалось о задержке роста плода и анемии новорожденных после применения схем химиотерапии, содержащих ифосфамид, во время беременности. Ифосфамид является генотоксичным и мутагенным в мужских и женских половых клетках. Эмбриотоксические и тератогенные эффекты наблюдались у мышей, крыс и кроликов при дозах, в 0,05–0,075 раз превышающих дозу для человека.

Женщинам не следует беременеть, а мужчинам не следует заводить ребенка во время терапии ифосфамидом. Кроме того, мужчины не должны быть отцами в течение 6 месяцев после окончания терапии. Если этот препарат используется во время беременности или если пациентка забеременела во время приема этого препарата или после лечения, пациентка должна быть проинформирована о потенциальной опасности для плода [см.

Конкретные группы населения (8.1)].

### **Влияние на фертильность**

Ифосфамид препятствует оогенезу и сперматогенезу. Сообщалось об аменорее, азооспермии и бесплодии у обоих полов. Развитие бесплодия, по-видимому, зависит от дозы ифосфамида, продолжительности терапии и состояния функции гонад во время лечения. Бесплодие может быть необратимым у некоторых пациентов.

#### **Женщины-пациенты**

Сообщалось об аменорее у пациентов, получавших ифосфамид. Риск постоянной аменореи, вызванной химиотерапией, увеличивается с возрастом. Пациентки педиатрического возраста, получавшие ифосфамид в препубертатном периоде, впоследствии могут не забеременеть, а те, у кого сохраняется функция яичников после завершения лечения, подвергаются повышенному риску развития преждевременной менопаузы.

#### **Пациенты мужского пола**

У мужчин, получавших ифосфамид, может развиваться олигоспермия или азооспермия. У детей, получавших ифосфамид в препубертатном периоде, вторичные половые признаки могут не развиваться нормально, но у них может быть олигоспермия или азооспермия. У некоторых пациентов азооспермия может быть обратимой, хотя обратимость может не проявляться в течение нескольких лет после прекращения терапии. Половая функция и либидо у этих пациентов обычно не нарушены. Возможна некоторая степень атрофии яичек. Пациенты, получавшие ифосфамид, впоследствии стали отцами.

## Анафилактические/анафилактоидные реакции и перекрестная чувствительность

Сообщалось об анафилактических/анафилактоидных реакциях в связи с ифосфамидом. Сообщалось о перекрестной чувствительности между оксазафосфориновыми цитотоксическими агентами.

## Нарушение заживления ран

Ифосфамид может препятствовать нормальному заживлению ран.

## Уход

Ифосфамид выделяется с грудным молоком. Женщины не должны кормить грудью во время лечения

ифосфамид [см. Использование в конкретных группах населения (8.3)].

## Неблагоприятные реакции

### Побочные реакции от клинических испытаний

Поскольку клинические испытания проводятся в самых разных условиях, частота побочных реакций, наблюдаемая в клинических испытаниях лекарственного средства, не может быть напрямую сопоставлена с частотой клинических испытаний другого лекарственного средства и может не отражать частоту, наблюдаемую в клинической практике.

Приведенные ниже побочные реакции и их частота основаны на 30 публикациях, описывающих клинический опыт фракционированного введения ифосфамида в качестве монотерапии в общей дозе от 4 до 12 г/м.зза курс.

Системно-органный класс (SOC)	Неблагоприятные реакции	Процент (Соотношение)
-------------------------------	-------------------------	--------------------------

\*Сообщалось о следующих побочных реакциях при лейкопении: нейтропения, гранулоцитопения, лимфопения и панцитопения. О нейтропенической лихорадке см. ниже.

†Категория частоты лейкопении основана на частоте лейкопении < 3 x 10<sup>3</sup>/мкл [42,5% (150/353) не показано в таблице] и < 1 x 10<sup>3</sup>/мкл; соответствующее процентное соотношение не может быть рассчитано для объединенных данных, поэтому в таблицу была включена консервативная категория частоты «Очень часто».

‡Тромбоцитопения также может осложняться кровотечением. Сообщалось о кровотечении с летальным исходом. §Частота тромбоцитопении основана на частоте тромбоцитопении < 100 x 10<sup>3</sup>/мкл [12,2% (24/196) не показано в таблице] и < 50 x 10<sup>3</sup>/мкл; соответствующее процентное соотношение не может быть рассчитано на основе объединенных данных, поэтому в таблицу была включена консервативная частота «очень часто».

¶Включает случаи, описанные как анемия и снижение уровня гемоглобина/гематокрита.

#Сообщалось об энцефалопатии с комой и летальным исходом.

РСообщалось, что токсичность центральной нервной системы проявляется следующими признаками и симптомами: Аномальное поведение, Аффективная лабильность, Агрессия, Ажитация, Тревога, Афазия, Астения, Атаксия, Мозжечковый синдром, Дефицит церебральной функции, Когнитивное расстройство, Кома, Спутанность сознания, Судороги, Дисфункция черепных нервов, Подавленное состояние сознания, Депрессия, Дезориентация, Головокружение, Отклонения от нормы на электроэнцефалограмме, Энцефалопатия, Плоский аффект, Галлюцинации, Головная боль, Идея, Вялость, Нарушение памяти, Изменение настроения, Двигательная дисфункция, Мышечные спазмы, Миоклонус, Прогрессирующая потеря стволовых рефлексов, Психотическая реакция, Беспокойство, Сонливость, Тремор, Недержание мочи.

SSСообщалось о кардиотоксичности в виде застойной сердечной недостаточности, тахикардии, отека легких. Сообщается о летальном исходе

aСообщалось о гипотензии, приводящей к шоку и летальному исходу. э

О гепатотоксичности сообщалось в виде повышения активности печеночных ферментов, т.е. аланинаминотрансферазы в сыворотке, аспартатаминотрансферазы в сыворотке, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы и лактатдегидрогеназы, повышения уровня билирубина, желтухи, гепаторенального синдрома.

♠Частоту геморрагического цистита оценивают на основании частоты гематурии. Сообщаемые симптомы геморрагического цистита включали дизурию и поллакиурию. См. также постмаркетинговые побочные реакции (6.2).

♣Сообщалось, что нарушение функции почек проявляется в виде: почечной недостаточности (включая острую почечную недостаточность, необратимую почечную недостаточность; сообщалось о летальных исходах), повышении уровня креатинина в сыворотке, повышении мочевины мочевины, снижении клиренса креатинина, метаболическом ацидозе, анурии, олигурии, глюкозурии, гипонатриемии, Уремия, клиренс креатинина увеличен. Сообщалось, что структурные повреждения почек проявлялись в виде: острого канальцевого некроза, повреждения почечной паренхимы, энзимурии, цилиндурии, протеинурии.

♣Включает случаи, о которых сообщалось как флебит и раздражение венозных стенок.

♣Частота нейтропенической лихорадки: включает случаи гранулоцитопенической лихорадки.

ИНФЕКЦИИ И ЗАРАЖЕНИЯ	Инфекционное заболевание	9,9% (112/1128)
ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВИ И ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ	лейкопения*(Любые)	- †
	лейкопения < 1 x 10 <sup>3</sup> /мкл	43,5% (267/614)
	Тромбоцитопения‡(Любые)	- - §
	Тромбоцитопения . 50 x 10 <sup>3</sup> /мкл	4,8% (35/729)
	анемия¶	37,9% (202/533)
НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА И ПИТАНИЯ	Анорексия	1,1% (15/1317)
ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	Центральная нервная система токсичность#,р	15,4% (154/1001)
	Периферическая невропатия	0,4% (5/1317)
СЕРДЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	Кардиотоксичностьss	0,5% (7/1317)
СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	Гипопотензияа	0,3% (4/1317)
ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ РАССТРОЙСТВА	Тошнота/рвота	46,8% (443/964)
	Диарея	0,7% (9/1317)
	Стоматит	0,3%



		(4/1317)
ГЕПАТОБИЛИАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	Гепатотоксичность	1,8% (22/1190)
ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ И ПОДКОЖНЫХ ТКАНЕЙ	Алопеция	89,6% (540/603)
	Дерматит	0,08% (1/1317)
	Папулезная сыпь	0,08% (1/1317)
ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК И МОЧЕВЫДЕЛЕНИЯ	Геморрагический цистит	- 0
	Гематурия	
	- без месны	44,1% (282/640)
	- с месной	21,3% (33/155)
	макрогематурия	
	- без месны	11,1% (66/594)
	- с месной	5,2% (5/97)
	Почечная дисфункция»	--
	Почечное структурное повреждение	--
ОБЩИЕ РАССТРОЙСТВА И АДМИНИСТРАТИВНАЯ ЛИСТКА УСЛОВИЯ	Флебиту	2,8% (37/1317)
	нейтропеническая лихорадка»	1% (13/1317)
	Усталость	0,3% (4/1317)
	Недомогание	Невозможно рассчитать

## Постмаркетинговый опыт

В ходе пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы следующие нежелательные реакции, перечисленные по классу системы органов MedDRA (SOC), а затем по предпочтительному термину в порядке тяжести, где это возможно. Поскольку об этих реакциях сообщается добровольно из популяции неопределенного размера, не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с воздействием препарата.

## **ИНФЕКЦИИ И ЗАРАЖЕНИЯ:**

Следующие проявления были связаны с миелосупрессией и иммуносупрессией, вызванной ифосфамидом: повышенный риск и тяжесть инфекций†, пневмонии†, сепсис и септический шок (в том числе с летальным исходом), а также реактивация латентных инфекций, в том числе вирусных гепатитов†, Пневмоциститис йировецит†, опоясывающий герпес, Strongyloides, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия†и другие вирусные и грибковые инфекции.

†Тяжелая иммуносупрессия приводит к серьезным, иногда смертельным инфекциям.

## **Новообразования доброкачественные, злокачественные и неуточненные (включая кисты и полипы):**

Как вторичное злокачественное новообразование, связанное с лечением\*, Острый лейкоз\*(Острый миелоидный лейкоз)\*, Острый промиелоцитарный лейкоз\*, Острый лимфолейкоз\*, Миелодиспластический синдром, Лимфома (неходжкинская лимфома), Саркомы\*, Почечно-клеточный рак, Рак щитовидной железы

## **ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВИ И ЛИМФАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ:**

Гематотоксичность\*, Миелосупрессия проявляется поражением костного мозга, агранулоцитозом; Фебрильная аплазия костного мозга; ДВС-синдром, гемолитико-уремический синдром, гемолитическая анемия, неонатальная анемия, метгемоглобинемия

## **НАРУШЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ:**

ангионевротический отек\*, Анафилактическая реакция, Иммуносупрессия, Крапивница, Реакция гиперчувствительности

## **ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:**

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНАДГ)

## **НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА И ПИТАНИЯ:**

Синдром лизиса опухоли, Метаболический ацидоз, Гипокалиемия, Гипокальциемия, Гипофосфатемия, Гипергликемия, Полидипсия

## **ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА:**

Паническая атака, кататония, мания, паранойя, бред, делирий, брадифрения, мутизм, изменение психического статуса, эхолалия, логорея, персеверация, амнезия

**ЗАБОЛЕВАНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ:**

Судороги\*, Эпилептический статус (судорожный и несудорожный), обратимый синдром задней лейкоэнцефалопатии, лейкоэнцефалопатия, экстрапирамидные расстройства, астериксис, двигательные расстройства, полинейропатия, дизестезия, гипотезия, парестезия, невралгия, нарушение походки, недержание кала, дизартрия

**ГЛАЗНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:**

Нарушение зрения, Затуманенное зрение, Конъюнктивит, Раздражение глаз

**ЗАБОЛЕВАНИЯ УША И ЛАБИРИНТА:**

Глухота, гипоакузия, головокружение, шум в ушах

**СЕРДЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:**

Кардиотоксичность\*, Остановка сердца\*, Мерцание желудочков\*, Вентрикулярная тахикардия\*, Кардиогенный шок\*, Инфаркт миокарда\*, Сердечная недостаточность\*, Блокада ножки пучка Гиса слева, Блокада ножки пучка Гиса справа, Перикардальный выпот, Кровоизлияние в миокард, Стенокардия, Левожелудочковая недостаточность, Кардиомиопатия\*, Застойная кардиомиопатия, Миокардит\*, Аритмия\*, Перикардит, Мерцательная аритмия, Трепетание предсердий, Брадикардия, Наджелудочковые экстрасистолы, Преждевременные сокращения предсердий, Желудочковые экстрасистолы, Депрессия миокарда, Сердцебиение, Фракция выброса снижена\*, Нарушение сегмента ST на электрокардиограмме, Инверсия зубца Т на электрокардиограмме, Нарушение комплекса QRS на электрокардиограмме

**СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:**

Легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, синдром капиллярной утечки, васкулит, гипертония, гиперемия, снижение артериального давления

**ДЫХАТЕЛЬНЫЕ, ГРУДНЫЕ И СРЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:**

Нарушение дыхания\*, Острый респираторный дистресс-синдром\*, Легочная гипертензия\*, Интерстициальное заболевание легких\*что проявляется легочным фиброзом\*, Аллергический альвеолит, Интерстициальный пневмонит, Пневмонит\*, Отек легких\*, Плевральный выпот, Бронхоспазм, Удушье, Гипоксия, Кашель

**ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ РАССТРОЙСТВА:**

Цецит, колит, энтероколит, панкреатит, кишечная непроходимость, желудочно-кишечное кровотечение, изъязвление слизистой оболочки, запор, боль в животе, гиперсекреция слюны

**ГЕПАТОБИЛИАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:**

Печеночная недостаточность\*, Молниеносный гепатит\*, Веноокклюзионная болезнь печени, Тромбоз воротной вены, Цитолитический гепатит, Холестаз

## **ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖИ И ПОДКОЖНЫХ ТКАНЕЙ:**

Токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, радиационный дерматит, некроз кожи, отек лица, петехии, макулярная сыпь, сыпь, зуд, эритема, гиперпигментация кожи, гипергидроз, поражение ногтей

## **НАРУШЕНИЕ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И МЫШЕЧНО-МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ:**

Рабдомиолиз, остеомалация, рахит, задержка роста, миалгия, артралгия, боль в конечностях, подергивание мышц

## **ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК И МОЧЕВЫДЕЛЕНИЯ:**

синдром Фанкони, тубулоинтерстициальный нефрит, нефрогенный несахарный диабет, фосфатурия, аминокацидурия, полиурия, энурез, ощущение остаточной мочи

Задokumentированы летальные исходы острой и хронической почечной недостаточности.

## **ЗАБОЛЕВАНИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ И МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:**

Бесплодие, недостаточность яичников, преждевременная менопауза, аменорея, нарушение функции яичников, нарушение овуляции, азооспермия, олигоспермия, нарушение сперматогенеза, снижение уровня эстрогенов в крови, повышение уровня гонадотропинов в крови

## **ВРОЖДЕННЫЕ, СЕМЕЙНЫЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ:**

Задержка роста плода

## **ОБЩИЕ РАССТРОЙСТВА И АДМИНИСТРАТИВНЫЕ СОСТОЯНИЯ:**

Полиорганная недостаточность\*, общее ухудшение физического состояния, реакции в месте инъекции/инфузии, включая отек, воспаление, боль, эритему, болезненность, зуд; Боль в груди, Отек, Воспаление слизистой оболочки, Боль, Пирексия, Озноб

\* В том числе с летальным исходом

### **Лекарственные взаимодействия**

Ифосфамид является субстратом как для CYP3A4, так и для CYP2B6.

## **Индукторы CYP3A4**

Индукторы CYP3A4 (например, карбамазепин, фенитоин, фосфенитоин, фенобарбитал, рифампицин, зверобой продырявленный) могут усиливать метаболизм ифосфамида до его активных алкилирующих метаболитов. Индукторы CYP3A4 могут увеличивать образование нейротоксического/нефротоксического метаболита ифосфамида, хлорацетальдегида. Внимательно наблюдайте за пациентами, принимающими ифосфамид с индукторами CYP3A4, на предмет токсичности и рассмотрите возможность корректировки дозы.

## Ингибиторы CYP3A4

Ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол, флуконазол, итраконазол, сорафениб, апрепитант, фосапрепитант, грейпфрут, грейпфрутовый сок) могут снижать метаболизм ифосфамида до его активных алкилирующих метаболитов, что, возможно, снижает эффективность лечения ифосфамидом. Ингибиторы CYP 3A4 могут также уменьшать образование нейротоксического/нефротоксического метаболита ифосфамида, хлорацетальдегида.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КОНКРЕТНЫХ НАСЕЛЕНИЯХ

### Беременность

Категория беременности D.

[См. Предупреждения и меры предосторожности (5.8).]

Ифосфамид может нанести вред плоду при введении беременной женщине. Сообщалось о задержке роста плода и анемии новорожденных после применения схем химиотерапии, содержащих ифосфамид, во время беременности.

Исследования на животных показывают, что ифосфамид способен вызывать генные мутации и хромосомные повреждения *in vivo*. У беременных мышей резорбция увеличивалась, а аномалии присутствовали на 19-й день после введения 30 мг/м<sup>2</sup>. Доза ифосфамида вводилась на 11-й день беременности. Эмбриолетальные эффекты наблюдались у крыс после введения 54 мг/м<sup>2</sup> дозы ифосфамида с 6-го по 15-й день беременности, и эмбриотоксические эффекты проявлялись после того, как самки получали дозу 18 мг/м<sup>2</sup> за один и тот же период дозирования. Ифосфамид эмбриотоксичен для кроликов, получающих 88 мг/м<sup>2</sup>/дневные дозы с 6-го по 18-й день после спаривания. Количество аномалий также значительно увеличилось по сравнению с контрольной группой.

Женщинам не следует беременеть, а мужчинам не следует заводить ребенка во время терапии ифосфамидом. Кроме того, мужчины не должны быть отцами в течение 6 месяцев после окончания терапии. Если этот препарат используется во время беременности или если пациентка забеременела во время приема этого препарата или после лечения, пациентка должна быть проинформирована о потенциальной опасности для плода.

### Кормящие матери

Ифосфамид выделяется с грудным молоком. Из-за возможности серьезных нежелательных явлений и канцерогенности, показанной для ифосфамида в исследованиях на животных, следует принять решение о прекращении кормления грудью или прекращении приема препарата, принимая во внимание важность препарата для матери. Женщины не должны кормить грудью во время лечения ифосфамидом.

#### Педиатрическое использование

Безопасность и эффективность не были установлены в педиатрических больных.

#### Гериатрическое использование

В общем, выбор дозы для пожилых пациентов должен быть осторожным, отражая большую частоту снижения функции печени, почек или сердца, а также сопутствующие заболевания или другую лекарственную терапию.

Исследование пациентов в возрасте от 40 до 71 года показало, что период полувыведения увеличивается с возрастом.**см. Фармакокинетику (12.3)**]. Это явное увеличение периода полувыведения, по-видимому, связано с увеличением объема распределения ифосфамида с возрастом. Не сообщалось о значительных изменениях общего плазменного клиренса или почечного или непочечного клиренса с возрастом.

Известно, что ифосфамид и его метаболиты в значительной степени выводятся почками, и риск токсических реакций на этот препарат может быть выше у пациентов с нарушением функции почек. Поскольку у пожилых пациентов более вероятно снижение функции почек, следует соблюдать осторожность при подборе дозы, и может быть полезным контролировать функцию почек.

#### **Использование у пациентов с почечной недостаточностью**

Официальных исследований у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. Известно, что ифосфамид и его метаболиты выводятся почками и могут накапливаться в плазме крови при снижении функции почек. Пациентов с почечной недостаточностью следует тщательно контролировать на предмет токсичности, и можно рассмотреть вопрос о снижении дозы. Ифосфамид и его метаболиты поддаются диализу.

#### **Использование у пациентов с печеночной недостаточностью**

Официальных исследований у пациентов с печеночной недостаточностью не проводилось. Ифосфамид интенсивно метаболизируется в печени с образованием как эффективных, так и токсичных метаболитов. Ифосфамид следует с осторожностью назначать пациентам с нарушением функции печени.

## **Передозировка**

Специфический антидот для ифосфамида неизвестен.

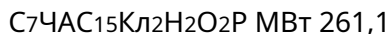
Пациенты, получившие передозировку, должны находиться под пристальным наблюдением на предмет развития токсичности. Серьезные последствия передозировки включают проявления дозозависимой токсичности, такие как токсичность для ЦНС, нефротоксичность, миелосупрессия и мукозит.**см. Предупреждения и меры предосторожности (5)**].

Лечение передозировки должно включать общие поддерживающие меры для поддержания пациента в течение любого периода токсичности, включая соответствующее современное лечение любой сопутствующей инфекции, миелосупрессии или другой токсичности. Ифосфамид, а также метаболиты ифосфамида поддаются диализу.

Профилактика цистита с помощью месны может помочь предотвратить или ограничить уротоксические эффекты при передозировке.

## **Описание инъекций ифосфамида и месны**

Ифосфамид для инъекций, однодозовые флаконы для внутривенного вливания, каждый из которых содержит 1 грамм или 3 грамма стерильного ифосфамида, USP. 1-граммовый флакон также содержит 69 мг моногидрата одноосновного фосфата натрия, USP, 21,3 мг безводного двухосновного фосфата натрия, USP и воду для инъекций, USP, qs. 3-граммовый флакон также содержит 207 мг моногидрата одноосновного фосфата натрия, USP, 63,9 мг безводного двухосновного фосфата натрия, USP и воду для инъекций, USP, qs. Ифосфамид представляет собой химиотерапевтическое средство, химически родственное азотистым ипритам, и синтетический аналог циклофосамида. Ифосфамид представляет собой 3-(2-хлорэтил)-2-[(2-хлорэтил)амино]тетрагидро-2Н-1,3,2-оксазафосфорин 2-оксид. Его структурная формула:



## Ифосфамид и месна для инъекций - клиническая фармакология

### Механизм действия

Ифосфамид является пролекарством, которое требует метаболической активации изоферментами цитохрома Р450 печени для проявления цитотоксической активности. Активация происходит за счет гидроксирования атома углерода в кольце с образованием нестабильного промежуточного соединения 4-гидроксиифосфамида и его альдотаутомера с открытым кольцом, который разлагается с образованием цитотоксического и уротоксического соединения акролеина и алкилирующего изофосфорамидного иприта, а также множества других нетоксичных продуктов. Точный механизм действия ифосфамида не определен, но его цитотоксическое действие в первую очередь связано с перекрестными связями ДНК, вызванными алкилированием изофосфорамидным ипритом в положениях гуанина N-7. Образование меж- и внутрипочечных поперечных связей в ДНК приводит к гибели клеток.

### Фармакокинетика

Фармакокинетика ифосфамида у людей зависит от дозы. В разовых дозах от 3,8 до 5 г/м<sup>2</sup>, концентрации в плазме снижаются двухфазно, а средний конечный период полувыведения составляет около 15 часов. В дозах от 1,6 до 2,4 г/м<sup>2</sup>/день, распад в плазме является моноэкспоненциальным, а конечный период полувыведения составляет около 7 часов.

Фармакокинетика ифосфамида у человека зависит от времени. После внутривенного введения 1,5 г/м<sup>2</sup> более 0,5 часа один раз в день в течение 5 дней у 15 пациентов с опухолевым заболеванием наблюдалось снижение среднего периода полувыведения с 7,2 часов в 1-й день до 4,6 часов в 5-й день с сопутствующим увеличением среднего клиренса с 66 мл/мин. в 1-й день до 115 мл/мин в 5-й день. Объем распределения в 5-й день существенно не изменился по сравнению с 1-м днем.

#### Распределение

Объем распределения ифосфамида (Vd) приблизительно равен общему объему воды в организме, что свидетельствует о том, что распределение происходит при минимальном связывании с тканями. После внутривенного введения 1,5

г/м<sup>2</sup> более 0,5 часа один раз в день в течение 5 дней у 15 пациентов с опухолями, медиана Vd ифосфамида составила 0,64 л/кг в 1-й день и 0,72 л/кг в 5-й день. Ифосфамид мало связывается с белками плазмы. Ифосфамид и его активные метаболиты интенсивно связываются эритроцитами. Ифосфамид не является субстратом для Р-гликопротеина.

## Метаболизм

Ифосфамид в значительной степени метаболизируется в организме человека двумя метаболическими путями: кольцевое окисление («активация») с образованием активного метаболита, 4-гидрокси-ифосфамида, и окисление боковой цепи с образованием неактивных метаболитов, 3-дехлор-этилифосфамида или 2-дехлорэтилифосфамида с высвобождением токсического метаболита хлорацетальдегида. Небольшие количества (нмоль/мл) ифосфамида иприта и 4-гидроксиифосфамида обнаруживаются в плазме крови человека. Метаболизм ифосфамида необходим для образования биологически активных веществ, и, хотя метаболизм экстенсивный, он также весьма вариабелен среди пациентов.

## Экскреция

После введения дозы 5 г/м<sup>2</sup> из <sup>14</sup>C-меченый ифосфамид, от 70% до 86% дозированной радиоактивности выводится с мочой в виде метаболитов, при этом около 61% дозы выводится из организма в виде исходного соединения. В дозах от 1,6 до 2,4 г/м<sup>2</sup> только от 12% до 18% дозы выводится с мочой в неизменном виде в течение 72 часов. Два различных дехлорэтилированных производных ифосфамида, 4-карбоксиифосфамид, тиодиуксусная кислота и цистеиновые конъюгаты хлоруксусной кислоты были идентифицированы как основные метаболиты ифосфамида в моче человека, и присутствуют только небольшие количества 4-гидроксиифосфамида и акролеина.

## Педиатрия

Популяционный фармакокинетический анализ проводили на данных плазмы 32 детей с различными злокачественными заболеваниями в возрасте от 1 до 18 лет. Пациенты получили в общей сложности 45 курсов ифосфамида в дозах 1,2, 2 и 3 г/м<sup>2</sup> внутривенно в течение 1 или 3 часов в течение 1, 2 или 3 дней. Среднее значение ± стандартная ошибка оценки исходного клиренса и объема распределения ифосфамида в популяции составила 2,4 ± 0,33 л/ч/м<sup>2</sup> и 21 ± 1,6 л/м<sup>2</sup> с межиндивидуальной вариабельностью 43% и 32% соответственно.

## Эффект возраста

Исследование 20 пациентов в возрасте от 40 до 71 года, получавших 1,5 г/м<sup>2</sup> ежедневного приема ифосфамида в течение 3 или 5 дней указывает на то, что период полувыведения увеличивается с возрастом. Увеличение периода полувыведения, по-видимому, связано с увеличением объема распределения ифосфамида с возрастом. Значимых изменений общего плазменного клиренса или почечного клиренса с возрастом не наблюдалось.

## Неклиническая токсикология

## Канцерогенез, мутагенез, нарушение фертильности



Было показано, что ифосфамид оказывает канцерогенное действие на крыс при внутрибрюшинном введении в дозе 6 мг/кг (37 мг/м<sup>2</sup>).<sup>2</sup>, или около 3% суточной дозы для человека на мг/м<sup>2</sup>основе) 3 раза в неделю в течение 52 недель. У самок крыс значительно чаще встречались лейомиосаркомы матки и фиброаденомы молочной железы, чем у контрольных животных.

Мутагенный потенциал ифосфамида был зарегистрирован в бактериальных системах *in vitro* и клетках млекопитающих *in vivo*. *In vivo* ифосфамид вызывал мутагенные эффекты у мышей и зародышевых клеток *Drosophila melanogaster*, а также вызывал значительное увеличение доминантных летальных мутаций у самцов мышей, а также рецессивных сцепленных с полом летальных мутаций у *Drosophila*.

Ифосфамид назначали самцам и самкам биглей в дозах 1 или 4,64 мг/кг/день (20 или 93 мг/м<sup>2</sup>).<sup>2</sup>) перорально 6 дней в неделю в течение 26 недель. Самцы собак в дозе 4,64 мг/кг (около 7,7% суточной клинической дозы на мг/м<sup>2</sup>основе) имела атрофия яичек с дегенерацией эпителия семенных канальцев. Во втором исследовании самцам и самкам крыс давали 0, 25, 50 или 100 мг/кг (0, 150, 300 или 600 мг/м<sup>2</sup>) ифосфамид внутрибрюшинно 1 раз в 3 нед в течение 6 мес. Снижение сперматогенеза наблюдалось у большинства самцов крыс, получавших 100 мг/кг (около половины суточной клинической дозы на мг/м<sup>2</sup>основе).

#### Клинические исследования

Пациенты с рефрактерным раком яичка (n = 59) получали комбинацию ифосфамида, цисплатина и либо этопозида (VePesid®) или винбластин (ВИП) в качестве терапии третьей линии или позже. Выбор этопозида или винбластин («V» в схеме VIP) определялся терапевтическим эффектом, достигаемым при предыдущих схемах. Вклад ифосфамида в комбинацию VIP определяли у пациентов, получавших цисплатин-этопозид до ифосфамид-цисплатин-этопозид, или у тех, кто получал цисплатин-винбластин до ифосфамид-цисплатин-винбластин.

В общей сложности 59 пациентов получали схему спасения третьей линии, которая состояла из ифосфамида 1,2 г/м<sup>2</sup>/сут внутривенно с 1 по 5 день, цисплатин 20 мг/м<sup>2</sup>/день внутривенно с 1 по 5 день, и этопозид 75 мг/м<sup>2</sup>/день внутривенно в дни с 1 по 5 или винбластин 0,22 мг/кг внутривенно в день 1. Результаты эффективности режима VIP сравнивали с данными, объединенными в шести испытаниях фазы II с одним препаратом, проведенных между августом 1980 г. и октябрём 1985 г., включая в общей сложности 90 пациентов. из которых 65 подходили для контроля этого исследования. Двадцать три пациента, получавших режим VIP, избавились от болезни только с помощью VIP или с хирургическим вмешательством, в то время как у одного пациента в исторической контрольной группе был достигнут полный ответ. Медиана времени выживания превысила два года в группе VIP по сравнению с менее чем одним годом в контрольной группе. Общий статус  $\geq 80$ , эмбриональная карцинома и минимальное заболевание были благоприятными прогностическими факторами для выживания. Во всех прогностических категориях разница между VIP и историческим контролем оставалась весьма значимой.

Таблица 1. Результаты эффективности

\*Гесты Гехана-Бреслоу и Мانتеля-Кокса

	Число. (%) пациентов
--	----------------------

	VIP	Контроль	p-значение
Всего пациентов	59 (100)	65 (100)	
Без болезней	23 (39)	1 (2)	< 0,001
Только химиотерапия	15 (25)	1 (2)	< 0,001
Химиотерапия плюс операция	8 (14)	0	
Общий ответ	32 (54)	2 (3)	< 0,001
Время до прогресса (недели)			
медиана	19	4	< 0,001*
Диапазон	от 1 до 205+	от 1 до 29	
Безрецидивный период (недели)			
медиана	114	29	
Диапазон	от 13 до 205+	- -	
Выживание (недели)			
медиана	53	10	< 0,001*
Диапазон	от 1 до 205+	от 1 до 123+	

В исследовании 50 полностью поддающихся оценке пациентов с герминогенным раком яичка получали ифосфамид в комбинации с цисплатином и либо винбластином, либо этопозидом после неэффективности (47 из 50 пациентов) как минимум двух предшествующих режимов химиотерапии, состоящих из цисплатина/винбластина/блеомицина (PVB. ), цисплатин/винбластин/актиномицин D/блеомицин/циклофосфамид (VAB6) или комбинацию цисплатина и этопозиды. Пациенты были отобраны по сохраняющейся чувствительности к цисплатину, поскольку они ранее реагировали на схему, содержащую цисплатин, и не имели прогрессирования во время схемы, содержащей цисплатин, или в течение 3 недель после ее прекращения. Пациенты служили своим собственным контролем, исходя из предположения, что долгосрочные полные ответы не могут быть достигнуты путем повторного лечения по схеме, на которую они ранее реагировали, а затем у них возник рецидив.

Десять из 50 полностью поддающихся оценке пациентов были еще живы через 2-5 лет после лечения. Четверо из 10 выживших в течение длительного периода времени избавились от рака путем хирургической резекции после лечения ифосфамидом; медиана выживаемости для всей группы из 50 полностью поддающихся оценке пациентов составила 53 недели.

#### ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Предупреждение NIOSH: Предотвращение профессионального воздействия противоопухолевых и других опасных препаратов в медицинских учреждениях. 2004 г. Министерство здравоохранения и социальных служб США, Служба общественного здравоохранения, Центры по контролю и профилактике заболеваний, Национальный институт охраны труда и здоровья, DHHS (NIOSH), публикация № 2004-165.
2. Техническое руководство OSHA, TED 1-0.15A, Раздел VI: Глава 2. Контроль профессионального воздействия опасных наркотиков. OSHA, 1999. [http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm\\_vi/otm\\_vi\\_2.html](http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html).
3. Американское общество фармацевтов системы здравоохранения. Рекомендации ASHP по обращению с опасными наркотиками. Am J Health-Syst Pharm. 2006 г.; 63:1172-1193.
4. Полович М., Уайт Дж.М., Келлехер Л.О., (ред.) 2005 г. Руководящие принципы и рекомендации по химиотерапии и биотерапии. (2й изд.) Питтсбург, Пенсильвания: Общество медсестер онкологического профиля.

## Способ поставки/хранение и обращение

Ифосфамид для инъекций доступен следующим образом:

Номер НДЦ	Содержание	Упаковка
0703-3427-11	1 г/20 мл	Индивидуально упакованный
0703-3429-11	3 г/60 мл	Индивидуально упакованный

Инъекция ифосфамида доступна в сочетании с инъекцией месны в виде набора для введения следующим образом:

Комплект для администрирования	
Номер НДЦ	Размер посылки
0703-4116-48	Комплект для администрирования 10 фл. ифосфамида 1 г/20 мл и 10 фл. месны 1 г/10 мл.
0703-4106-48	Комплект для администрирования 2 фл. ифосфамида 3 г/60 мл и 6 фл. месны 1 г/10 мл.
0703-4100-48	Комплект для администрирования 5 фл. ифосфамида 1 г/20 мл и 3 фл. месны 1 г/10 мл.

## ХРАНИЛИЩЕ

**Ифосфамид инъекции:** Хранить при температуре от 2° до 8°C (от 36° до 46°F).

**Месна инъекции:**Хранить при температуре от 2° до 30°C (от 36° до 86°F).

Соблюдайте осторожность при обращении с инъекцией ифосфамида. Обращение с инъекцией ифосфамида и ее подготовка всегда должны соответствовать действующим рекомендациям по безопасному обращению с цитотоксическими агентами. Было опубликовано несколько руководств по этому вопросу.<sup>1-4</sup>Могут возникнуть кожные реакции, связанные со случайным воздействием инъекции ифосфамида. Чтобы свести к минимуму риск воздействия на кожу, всегда надевайте непроницаемые перчатки при работе с флаконами и растворами, содержащими инъекцию ифосфамида. При попадании раствора ифосфамида на кожу или слизистые оболочки немедленно тщательно промойте кожу водой с мылом или промойте слизистую обильным количеством воды.

## Информация для пациентов

### **Информировать пациентов о рисках, связанных с применением ифосфамида, а также о плане регулярного мониторинга крови во время терапии.**

В частности, информируйте пациентов о следующем:

- Лечение ифосфамидом может вызвать миелосупрессию, которая может быть тяжелой и привести к летальному исходу. Также может произойти значительное подавление иммунных реакций, что может привести к тяжелым инфекциям. Скрытые инфекции могут реактивироваться. Пациенты должны сообщать о лихорадке или других симптомах инфекции.
- Риск кровотечения и анемии.
- Риск токсичности ЦНС и других нейротоксических эффектов с летальным исходом.
- Риск токсичности мочевого пузыря и почек. Пациенты должны знать о необходимости увеличения потребления жидкости и частого мочеиспускания для предотвращения накопления жидкости в мочевом пузыре.
- Риск кардиотоксичности и летального исхода. Пациенты должны сообщать о ранее существовавших сердечных заболеваниях.
- Риск легочной токсичности, приводящей к дыхательной недостаточности с летальным исходом.
- Риск вторичных злокачественных новообразований из-за терапии.
- Риск веноокклюзионной болезни печени.
- Потенциальная опасность для плода, если пациентка забеременеет или станет отцом во время терапии и в течение 6 месяцев после терапии. Во время терапии и в течение 6 мес после терапии следует использовать эффективные методы контрацепции.
- Возможность серьезных побочных реакций и канцерогенности у детей, находящихся на грудном вскармливании во время терапии.
- Риск аменореи, преждевременной менопаузы и бесплодия.
- Риск алопеции, заживления ран и других серьезных нарушений со стороны кожи и подкожной клетчатки.

- Терапия может вызвать желудочно-кишечные расстройства, а алкоголь может усилить тошноту и рвоту.
- Риск стоматита и важность правильной гигиены полости рта.
- Риск глазных заболеваний, таких как нарушение зрения, нечеткость зрения и раздражение глаз.
- Риск нарушений слуха и лабиринта, таких как глухота, головокружение и шум в ушах.

Версия В 7/2012

Teva Parenteral Medicines, Inc.

Ирвин, Калифорния 92618

## **ОСНОВНАЯ ПАНЕЛЬ ДИСПЛЕЯ, часть 1 из 2**

## **ОСНОВНАЯ ПАНЕЛЬ ДИСПЛЕЯ, часть 2 из 2**

### **Набор для инъекций ифосфамида и месны (10 и 10) Текст**

**Только Rx НДЦ 0703-4116-48**

#### **ИФОСФАМИД Инъекции**

**1 г/20 мл**

(50 мг/мл)

Флакон с одной дозой **Цитотоксический агент**

Стерильный

**10 флаконов по 20**

**мл ОХЛАЖДЕНИЕ**

#### **Месна инъекции**

**1 г/10 мл**

(100 мг/мл)

Флакон с несколькими дозами

Стерильный

**10 флаконов по 10 мл**

**ТЕВА**

## ОСНОВНАЯ ПАНЕЛЬ ДИСПЛЕЯ, часть 1 из 2

## ОСНОВНАЯ ПАНЕЛЬ ДИСПЛЕЯ, часть 2 из 2

**Набор для инъекций ифосфамида и месны (2 и 6) Текст**

**Только Rx НДЦ 0703-4106-48**

**ИФОСФАМИД Инъекции**

**3 г/60 мл**

Однодозовый флакон (50 мг/мл) **Цитотоксический агент**

Стерильный

**ОХЛАЖДЕНИЕ**

**2 флакона по 60 мл**

**Месна инъекции**

**1 г/10 мл**

(100 мг/мл)

Флакон с несколькими дозами

Стерильный

**6 флаконов по 10 мл**

**ТЕВА**

**Основная панель дисплея, часть 1 из 2**

**Основная панель дисплея, часть 2 из 2**

**Набор для инъекций ифосфамида и месны (5 и 3) Текст**

**Только Rx НДЦ 0703-4100-48**

**ИФОСФАМИД Инъекции****1 г/20 мл**

(50 мг/мл)

Флакон с одной дозой

Стерильный Цитотоксический агент

**5 флаконов по 20 мл ОХЛАЖДЕНИЕ****Месна инъекции****1 г/10 мл**

(100 мг/мл)

Флакон с несколькими дозами

Стерильный

**3 флакона по 10 мл****ТЕВА**

<b>ИФОСМИД И МЕСНА</b>			
набор ифосфамид и месна			
<b>Информация о товаре</b>			
<b>Тип продукта</b>	ЭТИКЕТКА ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА	<b>Код предмета (источник)</b>	НДЦ: 0703-4116
<b>Упаковка</b>			
<b># Код изделия</b>	<b>Описание пакета</b>		
<b>1</b> НДЦ: 0703-4116-48	1 КОМПЛЕКТ в 1 КОРОБКЕ		
<b>Количество деталей</b>			
<b>Часть #</b>	<b>Количество в упаковке</b>	<b>Общее количество продукта</b>	
<b>Часть 1</b>	1 ФЛАКОН, ОДНА ДОЗЫ 1	10 мл	
<b>Часть 1</b>	1 ФЛАКОН, МНОГОДОЗОВЫЙ 2	10 мл	
Часть 1 из 2			
<b>ИФОСМИД</b>			
инъекция ифосфамида			

Информация о товаре			
Код предмета (источник)	НДЦ: 0703-3407		
Путь введения	ВНУТРИВЕННО	Расписание ДЭА	
Активный ингредиент/активная часть			
Название ингредиента	Основа силы	Прочность	
ИФОСМИД(ИФОСМИД)	ИФОСМИД	1 г в 20 мл	
Неактивные Ингридиенты			
Название ингредиента			Прочность
НАТРИЯ ФОСФАТ, ОДНООСНОВНЫЙ, МОНОГИДРАТ			
НАТРИЯ ФОСФАТ ДВУХОСНОВНЫЙ БЕЗВОДНЫЙ			
ВОДА			
Упаковка			
# Код изделия	Описание пакета		
1 НДЦ:0703-3407-01	20 мл в 1 флаконе, ОДНОДОЗОВЫЙ		
Маркетинговая информация			
Маркетинг Категория	Номер заявки или ссылка на монографию	Маркетинговый старт Свидание	Маркетинговый конец Свидание
АНДА	АНДА076657	26.09.2012	
Часть 2 из 2			
<b>МЕСНА</b>			
месна раствор для инъекций			
Информация о товаре			
Код предмета (источник)	НДЦ: 0703-4805		
Путь введения	ВНУТРИВЕННО	Расписание ДЭА	



Активный ингредиент/активная часть		
Название ингредиента	Основа силы	Прочность
МЕСНА(2-МЕРКАПТОЭТАНСУЛЬФОННАЯ КИСЛОТА)	МЕСНА	100 мг в 1 мл

Неактивные Ингридиенты	
Название ингредиента	Прочность
ЭДЕТАТ ДИНАТРИЯ	
ГИДРОКСИД НАТРИЯ	
ВОДА	
БЕНЗИЛОВЫЙ СПИРТ	

Упаковка		
# Код изделия	Описание пакета	
1 НДЦ: 0703-4805-01	10 мл в 1 флаконе, МНОГОДОЗОВЫЙ	

Маркетинговая информация			
Маркетинг Категория	Номер заявки или ссылка на монографию	Маркетинговый старт Свидание	Маркетинговый конец Свидание
АНДА	АНДА075764	01.05.2002	

Маркетинговая информация			
Маркетинг Категория	Номер заявки или ссылка на монографию	Маркетинговый старт Свидание	Маркетинговый конец Свидание
АНДА	АНДА075874	26.09.2012	

ИФОСМИД И МЕСНА набор ифосфамид и месна			
Информация о товаре			
Тип продукта	ЭТИКЕТКА ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА	Код предмета (источник)	НДЦ: 0703-4106

**Упаковка**

#	Код изделия	Описание пакета
1	НДЦ: 0703-4106-48	1 КОМПЛЕКТ в 1 КОРОБКЕ

**Количество деталей**

Часть #	Количество в упаковке	Общее количество продукта
Часть 0	ФЛАКОН, ОДНОДОЗОВЫЙ 1	2 мл
Часть 1	ФЛАКОН, МНОГОДОЗОВЫЙ 2	6 мл

Часть 1 из 2

**ИФОСМИД**

инъекция ифосфамида

**Информация о товаре**

Код предмета (источник)	НДЦ: 0703-3409		
Путь введения	ВНУТРИВЕННО	Расписание ДЭА	

**Активный ингредиент/активная часть**

Название ингредиента	Основа силы	Прочность
<b>ИФОСМИД(ИФОСМИД)</b>	ИФОСМИД	3 г в 60 мл

**Неактивные Ингриденты**

Название ингредиента	Прочность
<b>НАТРИЯ ФОСФАТ, ОДНООСНОВНЫЙ, МОНОГИДРАТ</b>	
<b>НАТРИЯ ФОСФАТ ДВУХОСНОВНЫЙ БЕЗВОДНЫЙ</b>	
<b>ВОДА</b>	

**Упаковка**

#	Код изделия	Описание пакета

**1** НДЦ: 0703-3409-01

60 мл в 1 флаконе, ОДНОДОЗОВЫЙ

## Маркетинговая информация

**Маркетинг  
Категория****Номер заявки или ссылка на  
монографию****Маркетинговый старт**  
Свидание**Маркетинговый конец**  
Свидание

АНДА

АНДА076657

26.09.2012

Часть 2 из 2

**МЕСНА**

месна раствор для инъекций

**Информация о товаре****Код предмета (источник)**

НДЦ: 0703-4805

**Путь введения**

ВНУТРИВЕННО

**Расписание ДЭА****Активный ингредиент/активная часть****Название ингредиента****Основа силы****Прочность****МЕСНА(2-МЕРКАПТОЭТАНСУЛЬФОННАЯ КИСЛОТА)**

МЕСНА

100 мг в 1 мл

**Неактивные Ингридиенты****Название ингредиента****Прочность****ЭДЕТАТ ДИНАТРИЯ****ГИДРОКСИД НАТРИЯ****ВОДА****БЕНЗИЛОВЫЙ СПИРТ****Упаковка****# Код изделия****Описание пакета****1** НДЦ: 0703-4805-01

10 мл в 1 флаконе, МНОГОДОЗОВЫЙ

Маркетинговая информация

<b>Маркетинг Категория</b>	<b>Номер заявки или ссылка на монографию</b>	<b>Маркетинговый старт</b> Свидание	<b>Маркетинговый конец</b> Свидание
АНДА	АНДА075764	01.05.2002	

## Маркетинговая информация

<b>Маркетинг Категория</b>	<b>Номер заявки или ссылка на монографию</b>	<b>Маркетинговый старт</b> Свидание	<b>Маркетинговый конец</b> Свидание
АНДА	АНДА075874	26.09.2012	

**ИФОСМИД И МЕСНА**

набор ифосфамид и месна

## Информация о товаре

<b>Тип продукта</b>	ЭТИКЕТКА ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА	<b>Код предмета (источник)</b>	НДЦ: 0703-4100
---------------------	-----------------------	--------------------------------	----------------

## Упаковка

# Код изделия	Описание пакета
<b>1</b> НДЦ: 0703-4100-48	1 КОМПЛЕКТ в 1 КОРОБКЕ

## Количество деталей

Часть #	Количество в упаковке	Общее количество продукта
Часть 0	ФЛАКОН, ОДНОДОЗОВЫЙ 1	5 мл
Часть 0	ФЛАКОН, МНОГОДОЗОВЫЙ 2	3 мл

Часть 1 из 2

**ИФОСМИД**

инъекция ифосфамида

## Информация о товаре

<b>Код предмета (источник)</b>	НДЦ: 0703-3407		
<b>Путь введения</b>	ВНУТРИВЕННО	<b>Расписание ДЭА</b>	

Активный ингредиент/активная часть		
Название ингредиента	Основа силы	Прочность
<b>ИФОСМИД(ИФОСМИД)</b>	ИФОСМИД	1 г в 20 мл

Неактивные Ингридиенты	
Название ингредиента	Прочность
<b>НАТРИЯ ФОСФАТ, ОДНООСНОВНЫЙ, МОНОГИДРАТ</b>	
<b>НАТРИЯ ФОСФАТ ДВУХОСНОВНЫЙ БЕЗВОДНЫЙ</b>	
<b>ВОДА</b>	

Упаковка	
# Код изделия	Описание пакета
<b>1</b> НДЦ:0703-3407-01	20 мл в 1 флаконе, ОДНОДОЗОВЫЙ

Маркетинговая информация			
Маркетинг Категория	Номер заявки или ссылка на монографию	Маркетинговый старт Свидание	Маркетинговый конец Свидание
АНДА	АНДА076657	26.09.2012	

Часть 2 из 2	
<b>МЕСНА</b>	
месна раствор для инъекций	

Информация о товаре			
Код предмета (источник)	НДЦ: 0703-4805		
Путь введения	ВНУТРИВЕННО	Расписание ДЭА	

Активный ингредиент/активная часть		
Название ингредиента	Основа силы	Прочность
<b>МЕСНА(2-МЕРКАПТОЭТАНСУЛЬФОННАЯ КИСЛОТА)</b>	МЕСНА	100 мг в 1 мл

Неактивные Ингридиенты	
Название ингредиента	Прочность
<b>ЭДЕТАТ ДИНАТРИЯ</b>	
<b>ГИДРОКСИД НАТРИЯ</b>	
<b>ВОДА</b>	
<b>БЕНЗИЛОВЫЙ СПИРТ</b>	

Упаковка	
# Код изделия	Описание пакета
<b>1</b> НДЦ: 0703-4805-01	10 мл в 1 флаконе, МНОГОДОЗОВЫЙ

Маркетинговая информация			
Маркетинг Категория	Номер заявки или ссылка на монографию	Маркетинговый старт Свидание	Маркетинговый конец Свидание
АНДА	АНДА075764	01.05.2002	

Маркетинговая информация			
Маркетинг Категория	Номер заявки или ссылка на монографию	Маркетинговый старт Свидание	Маркетинговый конец Свидание
АНДА	АНДА075874	01.05.2002	

Этикетировщик - Teva Parenteral Medicines, Inc (794362533)
--

Teva Parenteral Medicines, Inc.