



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

Ifosfamid och Mesna Injection

**Doseringsform:**injektionssats**Läkemedelsklass:**Alkyleringsmedel**På den här sidan**[Förpackad varning](#)[Indikationer och användning](#)[Dosering och administrering](#)[Doseringsformer och styrkor](#)[Kontraindikationer](#)[Varningar och försiktighetsåtgärder](#)[Biverkningar/biverkningar](#)[Bygga ut](#)**VARNING: MYELOSUPPRESSION, NEUROTOXICITET och UROTOXICITET**

Myelosuppression kan vara allvarlig och leda till dödliga infektioner. Övervaka blodvärden före och med intervaller efter varje behandlingscykel. CNS-toxicitet kan vara allvarlig och leda till encefalopati och död. Övervaka CNS-toxicitet och avbryt behandlingen för encefalopati.

Nefrotoxicitet kan vara allvarlig och leda till njursvikt. Hemorragisk cystit kan vara allvarlig och kan minskas genom profylaktisk användning av mesna [se Varningar

och försiktighetsåtgärder (5.1 till 5.3)] .

Indikationer och användning för Ifosfamid och Mesna Injection

Ifosfamid-injektion är indicerat för användning i kombination med vissa andra godkända antineoplastiska medel för tredje linjens kemoterapi av könszellstestikelcancer. Det ska användas i kombination med mesna för profylax av hemorragisk cystit.

Ifosfamid och Mesna Injektionsdosering och administrering

Ifosfamid-injektion ska administreras intravenöst i en dos av 1,2 gram per m²per dag i 5 dagar i följd. Behandlingen upprepas var tredje vecka eller efter återhämtning från hematologisk toxicitet.

För att förhindra blåstoxicitet bör ifosfamidinjektion ges med omfattande hydrering bestående av minst 2 liter oral eller intravenös vätska per dag. Mesna ska användas för att minska förekomsten av hemorragisk cystit. Ifosfamidinjektion ska administreras som en långsam intravenös infusion som varar i minst 30 minuter. Studier av ifosfamidinjektion hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion har inte utförts [**se Användning i specifika populationer (8.6, 8.7)**].

Lösningar av ifosfamid kan spädas ytterligare för att uppnå koncentrationer på 0,6 till 20 mg/ml i följande vätskor:

5% dextrosinjektion, USP

0,9% natriumkloridinjektion, USP

Laktatad ringers injektioner, USP

Sterilt vatten för injektion, USP

Eftersom i huvudsak identiska stabilitetsresultat erhöles för sterila vattentillsatser som för de andra tillsatserna (5 % dextrosinjektion, 0,9 % natriumkloridinjektion och laktat-ringers injektion), användes stora volymer parenterala glasflaskor, viaflexpåsar eller PAB™-påsar som innehåller mellanliggande koncentrationer eller blandningar av hjälpämnen (t.ex. 2,5 % dextrosinjektion, 0,45 % natriumkloridinjektion eller 5 % dextros och 0,9 % natriumkloridinjektion) är också acceptabelt.

Konstituerade eller konstituerade och ytterligare utspädda lösningar av ifosfamid-injektion ska förvaras i kylskåp och användas inom 24 timmar. Bensylalkoholhaltiga lösningar kan minska stabiliteten hos ifosfamid.

Parenterala läkemedelsprodukter bör inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering, närhelst lösning och behållare tillåter.

Doseringsformer och styrkor

1 gram endosflaska

3 gram endosflaska

Kontraindikationer

Ifosfamid är kontraindicerat hos patienter med:

- Känd överkänslighet mot administrering av ifosfamid.
- Obstruktion av urinutflöde.

Varningar och försiktighetsåtgärder

Myelosuppression, immunsuppression och infektioner

Behandling med ifosfamid kan orsaka myelosuppression och signifikant dämpning av immunsvaret, vilket kan leda till allvarliga infektioner. Fatale utfall av ifosfamid-associerad myelosuppression har rapporterats. Ifosfamid-inducerad myelosuppression kan orsaka leukopeni, neutropeni, trombocytopeni (associerad med en högre risk för blödningshändelser) och anemi. Nadir för leukocytantalet tenderar att nås ungefär under den andra veckan efter administrering. När ifosfamid ges i kombination med andra kemoterapeutiska/hematotoxiska medel och/eller strålbehandling, observeras ofta allvarlig myelosuppression. Risken för myelosuppression är dosberoende och ökar vid administrering av en enstaka hög dos jämfört med fraktionerad administrering.

Allvarlig immunsuppression har lett till allvarliga, ibland dödliga, infektioner. Sepsis och septisk chock har också rapporterats. Infektioner som rapporterats med ifosfamid inkluderar lunginflammationer, såväl som andra bakteriella, svamp-, virus- och parasitinfektioner. Latenta infektioner kan återaktiveras. Hos patienter som behandlats med ifosfamid har reaktivering rapporterats för olika virusinfektioner. Infektioner måste behandlas på lämpligt sätt. Antimikrobiell profylax kan vara indicerad i vissa fall av neutropeni efter bedömning av den behandlande läkaren. Vid neutropen feber ska antibiotika och/eller antimykotika ges. Noggrann hematologisk övervakning rekommenderas. Antal vita blodkroppar (WBC), antal trombocyter och hemoglobin bör erhållas före varje administrering och med lämpliga intervall efter administrering. Såvida det inte är kliniskt nödvändigt,

Ifosfamid bör ges med försiktighet, om alls, till patienter med närvaro av en infektion, allvarlig immunsuppression eller försämrad benmärgsreserv, vilket indikeras av leukopeni, granulocytopeni, omfattande benmärgsmetastaser, tidigare strålbehandling eller tidigare behandling med andra cytotoxiska medel.

Toxicitet i centrala nervsystemet, neurotoxicitet

Administrering av ifosfamid kan orsaka CNS-toxicitet och andra neurotoxiska effekter. Risken för CNS-toxicitet och andra neurotoxiska effekter kräver noggrann övervakning av patienten. Neurologiska manifestationer bestående av somnolens, förvirring, hallucinationer, dimsyn, psykotiskt beteende, extrapyramidala symtom, urininkontinens, kramper och i vissa fall koma, har rapporterats efter ifosfamidbehandling. Det har också rapporterats om perifer neuropati i samband med användning av ifosfamid.

Ifosfamid neurotoxicitet kan visa sig inom några timmar till några dagar efter första administrering och i de flesta fall försvinner inom 48 till 72 timmar efter utsättning av ifosfamid. Symtomen kan kvarstå under längre perioder. Stödande terapi bör bibehållas tills den är fullständigt försvunnen. Ibland har återhämtningen varit ofullständig. Dödliga utfall av CNS-toxicitet har rapporterats. Återfall av CNS-toxicitet efter flera händelselösa behandlingar

kurser har rapporterats. Om encefalopati utvecklas ska administreringen av ifosfamid avbrytas.

På grund av risken för additiva effekter måste läkemedel som verkar på CNS (såsom antiemetika, lugnande medel, narkotika eller antihistaminer) användas med särskild försiktighet eller, om nödvändigt, avbrytas vid ifosfamid-inducerad encefalopati.

Manifestationer av CNS-toxicitet kan försämra en patients förmåga att använda en bil eller andra tunga maskiner.

Njur- och uroteltoxicitet och effekter

Ifosfamid är både nefrotoxiskt och urotoxiskt. Glomerulär och tubulär njurfunktion måste utvärderas före behandlingsstart samt under och efter behandlingen. Övervaka urinsediment regelbundet för förekomst av erythrocyter och andra tecken på uro/nefrotoxicitet.

Övervaka serum- och urinkemi, inklusive fosfor och kalium regelbundet. Administrera lämplig ersättningsterapi enligt indikation. Renal parenkymal och tubulär nekros har rapporterats hos patienter som behandlats med ifosfamid. Akut tubulär nekros, akut njursvikt och kronisk njursvikt sekundärt till ifosfamidbehandling har rapporterats och dödlig utgång från nefrotoxicitet har dokumenterats.

Störningar i njurfunktionen (glomerulär och tubulär) efter administrering av ifosfamid är mycket vanliga. Manifestationer inkluderar en minskning av glomerulär filtrationshastighet, ökad serumkreatinin, proteinuri, enzymuri, cylindruri, aminoaciduri, fosfaturi och glykosuri samt tubulär acidosis. Fanconis syndrom, rakitis och tillväxthämning hos barn samt osteomalaci hos vuxna har också rapporterats. Utveckling av ett syndrom som liknar SIADH (syndrom med olämplig utsöndring av antidiuretiskt hormon) har rapporterats med ifosfamid.

Tubulär skada kan bli uppenbar under behandlingen, månader eller till och med år efter avslutad behandling. Glomerulär eller tubulär dysfunktion kan försvinna med tiden, förbli stabil eller utvecklas under en period av månader eller år, även efter avslutad ifosfamidbehandling.

Riskerna och de förväntade fördelarna med ifosfamidbehandling bör noggrant vägas när man överväger användning av ifosfamid hos patienter med redan existerande njurfunktionsnedsättning eller minskad nefronreserv.

Urotoxiska biverkningar, särskilt hemorragisk cystit, har varit mycket vanligt förknippade med användningen av ifosfamid. Dessa urotoxiska effekter kan minskas genom profylaktisk användning av mesna.

Hemorragisk cystit som kräver blodtransfusion har rapporterats med ifosfamid. Risken för hemorragisk cystit är dosberoende och ökar vid administrering av enstaka höga doser jämfört med fraktionerad administrering. Hemorragisk cystit efter en engångsdos av ifosfamid

har blivit rapporterad. Tidigare eller samtidig strålning av urinblåsan eller busulfanbehandling kan öka risken för hemorragisk cystit.

Innan behandlingen påbörjas är det nödvändigt att utesluta eller korrigera eventuella urinvägsobstruktioner [**ser Kontraindikationer (4)**].

Under eller omedelbart efter administrering ska tillräckliga mängder vätska intas eller infunderas för att framtvinga diuresis för att minska risken för urinvägstoxicitet. Gör en urinanalys före varje dos av ifosfamid. Om mikroskopisk hematuri (mer än 10 röda blodkroppar per högeffektfält) är närvarande, bör efterföljande administrering avbrytas tills fullständig upplösning. Ytterligare administrering av ifosfamid bör ges med kraftig oral eller parenteral hydrering.

Ifosfamid ska användas med försiktighet, om alls, till patienter med aktiva urinvägsinfektioner.

Kardiotoxicitet

Manifestationer av kardiotoxicitet som rapporterats med ifosfamidbehandling inkluderar:

- Supraventrikulära eller ventrikulära arytmier, inklusive atriell/supraventrikulär takykardi, förmaksflimmer, pulslös ventrikulär takykardi
- Minskad QRS-spänning och förändringar i ST-segment eller T-våg
- Toxisk kardiomyopati som leder till hjärtsvikt med trängsel och hypotoni
- Perikardiell effusion, fibrinös perikardit och epikardiell fibros

Dödligt utfall av ifosfamid-associerad kardiotoxicitet har rapporterats.

Risken för att utveckla kardiotoxiska effekter är dosberoende. Den är förhöjd hos patienter med tidigare eller samtidig behandling med andra kardiotoxiska medel eller strålning av hjärtregionen och eventuellt nedsatt njurfunktion.

Särskild försiktighet bör iaktas när ifosfamid används till patienter med riskfaktorer för kardiotoxicitet och hos patienter med redan existerande hjärtsjukdom.

Lungtoxicitet

Interstitiell pneumonit, lungfibros och andra former av pulmonell toxicitet har rapporterats vid behandling med ifosfamid. Lungtoxicitet som leder till andningssvikt samt dödlig utgång har också rapporterats. Övervaka tecken och symtom på pulmonell toxicitet och behandla som kliniskt indicerat.

Sekundära maligniteter

Behandling med ifosfamid innebär risk för sekundära tumörer och deras prekursorer som sena följsjukdomar. Risken för myelodysplastiska förändringar, vissa utvecklas till akut leukemi, är

ökade. Andra maligniteter som rapporterats efter användning av ifosfamid eller kurer med ifosfamid inkluderar lymfom, sköldkörtelcancer och sarkom.

Den sekundära maligniteten kan utvecklas flera år efter att kemoterapi har avbrutits.

Veno-ocklusiv leversjukdom

Veno-ocklusiv leversjukdom har rapporterats med kemoterapi som inkluderade ifosfamid.

Graviditet

Ifosfamid kan orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna. Fostertillväxthämning och neonatal anemi har rapporterats efter exponering för kemoterapiregimer innehållande ifosfamid under graviditet. Ifosfamid är genotoxiskt och mutagen i manliga och kvinnliga könsceller. Embryotoxiska och teratogena effekter har observerats hos möss, råttor och kaniner vid doser 0,05 till 0,075 gånger den mänskliga dosen.

Kvinnor ska inte bli gravida och män ska inte få barn under behandling med ifosfamid. Vidare bör män inte få barn i upp till 6 månader efter avslutad terapi. Om detta läkemedel används under graviditet, eller om patienten blir gravid medan du tar detta läkemedel eller efter behandling, ska patienten informeras om den potentiella faran för ett foster [se Användning i Specifika populationer (8.1)].

Effekter på fertilitet

Ifosfamid interfererar med oogenes och spermatogenes. Amenorré, azoospermi och sterilitet hos båda könen har rapporterats. Utveckling av sterilitet tycks bero på dosen av ifosfamid, behandlingens varaktighet och tillståndet för gonadfunktionen vid behandlingstillfället. Sterilitet kan vara irreversibel hos vissa patienter.

Kvinnliga patienter

Amenorré har rapporterats hos patienter som behandlats med ifosfamid. Risken för permanent amenorré orsakad av kemoterapi ökar med åldern. Pediatriska patienter som behandlas med ifosfamid under prepubescens därefter kanske inte blir gravida och de som behåller ovariefunktionen efter avslutad behandling löper ökad risk att utveckla för tidig klimakteriet.

Manliga patienter

Män som behandlas med ifosfamid kan utveckla oligospermi eller azoospermi. Pediatriska patienter som behandlas med ifosfamid under prepubescens kanske inte utvecklar sekundära sexuella egenskaper normalt, men kan ha oligospermi eller azoospermi. Azoospermi kan vara reversibel hos vissa patienter, även om reversibiliteten kanske inte inträffar förrän flera år efter avslutad behandling. Sexuell funktion och libido är i allmänhet oförsämrade hos dessa patienter. En viss grad av testikelatrofi kan förekomma. Patienter som behandlats med ifosfamid har senare blivit far till barn.

Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner och korskänslighet

Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner har rapporterats i samband med ifosfamid. Korskänslighet mellan oxazafosforin cytotoxiska medel har rapporterats.

Nedsättning av sårhäkning

Ifosfamid kan störa normal sårhäkning.

Amning

Ifosfamid utsöndras i bröstmjolk. Kvinnor får inte amma under behandling med ifosfamid [se Användning i specifika populationer (8.3)].

Negativa reaktioner

Biverkningar från kliniska prövningar

Eftersom kliniska prövningar utförs från vitt skilda tillstånd, kan biverkningsfrekvenser som observerats i kliniska prövningar av ett läkemedel inte direkt jämföras med frekvenser i kliniska prövningar av ett annat läkemedel och återspeglar kanske inte frekvensen som observerats i klinisk praxis. Biverkningarna och frekvenserna nedan är baserade på 30 publikationer som beskriver klinisk erfarenhet av fraktionerad administrering av ifosfamid som monoterapi med en total dos på 4 till 12 g/m² per kurs.

Systemorganklass (SOC)	Biverkning	Procentsats (Förhållande)
------------------------	------------	------------------------------

*Följande biverkningstermer har rapporterats för leukopeni: neutropeni, granulocytopeni, lymfopeni och pancytopeni. För neutropen feber, se nedan.

†Frekvenskategorin av leukopeni är baserad på frekvensen av leukopeni < 3 x 10³/μL [42,5 % (150/353) visas inte i tabellen] och < 1 x 10³/ul; en relevant procentandel kan inte beräknas för de sammanslagna uppgifterna och därför inkluderades den konservativa frekvenskategorin "Mycket vanlig" i tabellen.

‡Trombocytopeni kan också kompliceras av blödning. Blödning med dödlig utgång har rapporterats. §Frekvensen av trombocytopeni baseras på frekvensen av trombocytopeni < 100 x 10³/μL [12,2 % (24/196) visas inte i tabellen] och < 50 x 10³/ul; en relevant procentandel kan inte beräknas från de sammanslagna uppgifterna och därför inkluderades den konservativa frekvensen av "Mycket vanlig" i tabellen.

¶Inkluderar fall som rapporterats som anemi och minskning av hemoglobin/hematokrit.

#Encefalopati med koma och död har rapporterats.

♣Toxicitet i centrala nervsystemet rapporterades manifesteras av följande tecken och symtom: onormalt beteende, affektlabilitet Aggression, agitation, ångest, afasi, asteni, ataxi, cerebellärt syndrom, cerebral funktionsbrist, kognitiv störning, koma, förvirringstillstånd, kramper, Kranial nervdysfunktion, Deprimerat medvetandetillstånd, Depression, Desorientering, Yrsel, Elektroencefalogram onormal, Encefalopati, Platt påverkan, Hallucinationer, Huvudvärk, Idéer, Letargi, Minnesförsämring, Humörförändring, Motorisk dysfunktion, Muskelspasmer, Myoklonus, Progressiv förlust av hjärnstammen, Psykotisk reaktion, Rastlöshet, Somnolens, Tremor, Urininkontinens.

♠Kardiotoxicitet rapporterades som kongestiv hjärtsvikt, takykardi, lungödem. Dödlig utgång har rapporterats

àHypotoni som leder till chock och dödlig utgång har rapporterats. è

Levertoxicitet rapporterades som ökning av leverenzym, dvs serumalaninaminotransferas, serumaspartataminotransferas, alkaliskt fosfat, gamma-glutamyltransferas och laktatdehydrogenas, ökat bilirubin, gulsot, hepatorenalt syndrom.

♣Frekvensen av hemorragisk cystit uppskattas baserat på frekvensen av hematuri. Rapporterade symptom på hemorragisk cystit var dysuri och pollakiuri. Se även Biverkningar efter marknadsföring (6.2).

•Njurdysfunktion rapporterades manifesteras som: njursvikt (inklusive akut njursvikt, irreversibel njursvikt; dödliga utfall har rapporterats), serumkreatinin ökat, BUN ökat, kreatininclearance minskat, metabolisk acidosis, anuri, oliguri, glykosuri, hyponatremi, Uremi, kreatininclearance ökat. Renal strukturell skada rapporterades manifesteras som: Akut tubulär nekros, renal parenkymal skada, Enzymuri, Cylindruri, Proteinuri.

ŸInkluderar fall som rapporterats som flebit och irritation av venväggarna.

£Frekvens av neutropen feber: Inkluderar fall som rapporterats som granulocytopen feber.

INFEKTIONER OCH INFESTATIONER	Infektion	9,9 % (112/1128)
BLOD OCH LYMFATISKA SYSTEMET	Leukopeni*(många)	-- [†]
	Leukopeni < 1 x 10 ³ /µL	43,5 % (267/614)
	Trombocytopeni‡(många)	-- [§]
	Trombocytopeni . 50 x 10 ³ /µL	4,8 % (35/729)
	Anemi¶	37,9 % (202/533)
METABOLISM OCH NÄRINGSSTÖDNINGAR	Anorexi	1,1 % (15/1317)
NERVSYSTEMETS STÖDNINGAR	Centrala nervsystemet giftighet#,p	15,4 % (154/1001)
	Perifer neuropati	0,4 % (5/1317)
HJÄRTSÖKNINGAR	Kardiotoxicitet ^s	0,5 % (7/1317)
VASKULÄRA SJUKDOMAR	Hypotension ^a	0,3 % (4/1317)
GASTROINTESTINALA STÖRNINGAR	Illamående/Kräkningar	46,8 % (443/964)
	Diarre	0,7 % (9/1317)
	Stomatit	0,3 %

		(4/1317)
HEPATOBIÄRA SJUKDOMAR	Hepatotoxicitet ^ε	1,8 % (22/1190)
HUD- OCH UNDERHÅLLA VÄVNADER	Alopeci	89,6 % (540/603)
	Dermatit	0,08 % (1/1317)
	Papulära utslag	0,08 % (1/1317)
NJUR- OCH URINÅRSÖKNINGAR	Hemorragisk cystit	-- ^δ
	Hematuri	
	- utan mesna	44,1 % (282/640)
	- med mesna	21,3 % (33/155)
	Makrohematuri	
	- utan mesna	11,1 % (66/594)
	- med mesna	5,2 % (5/97)
	Renal dysfunktion ^o	--
	Renal strukturell skada	--
ALLMÄNNA STÖRNINGAR OCH ADMINISTRATIV WEBBPLATS BETINGELSER	Flebit ^y	2,8 % (37/1317)
	Neutropen feber ^ε	1 % (13/1317)
	Trötthet	0,3 % (4/1317)
	Obehag	Kan inte Beräkna

Erfarenhet efter marknadsföring

Följande biverkningar har rapporterats efter marknadsintroduktionen, listade efter MedDRA organsystemklass (SOC), sedan efter föredragen term i svårighetsordning, där så är möjligt. Eftersom dessa reaktioner rapporteras frivilligt från en population av osäker storlek är det inte alltid möjligt att på ett tillförlitligt sätt uppskatta deras frekvens eller fastställa ett orsakssamband till läkemedelsexponering.

INFEKTIONER OCH INFESTATIONER:

Följande manifestationer har associerats med myelosuppression och immunsuppression orsakad av ifosfamid: ökad risk för och svårighetsgrad av infektioner†, lunginflammation†, sepsis och septisk chock (inklusive dödliga utfall), såväl som reaktivering av latent infektioner, inklusive viral hepatit†, Pneumocystis jiroveci†, herpes zoster, Strongyloides, progressiv multifokal leukoencefalopati† och andra virus- och svampinfektioner.

†Allvarlig immunsuppression har lett till allvarliga, ibland dödliga, infektioner.

NEOPLASMER, BARIGNA OCH MALIGNA OCH OSPECIFICERADE (INKL. CYSTER OCH POLYPER):

Som behandlingsrelaterad sekundär malignitet*, Akut leukemi*(Akut myeloid leukemi)*, Akut promyelocytisk leukemi*, Akut lymfatisk leukemi*, Myelodysplastiskt syndrom, Lymfom (Non-Hodgkins lymfom), Sarkom*, Njurcellscancer, Sköldkörtelcancer

BLOD OCH LYMFATISKA SYSTEMET:

Hematotoxicitet*, Myelosuppression manifesteras som benmärgssvikt, agranulocytos; Febril benmärgsaplasi; Disseminerad intravaskulär koagulation, hemolytiskt uremiskt syndrom, hemolytisk anemi, neonatal anemi, methemoglobinemi

IMMUNSYSTEMETS STÖDNINGAR:

Angioödem*, Anafylaktisk reaktion, Immunsuppression, Urtikaria, Överkänslighetsreaktion

Endokrina störningar:

Syndrom av olämplig antidiuretisk hormonsekretion (SIADH)

METABOLISM OCH NÄRINGSSTÖDNINGAR:

Tumörlyssyndrom, Metabolisk acidosis, Hypokalemi, Hypokalcemi, Hypofosfatemi, Hyperglykemi, Polydipsi

PSYKIATRISKA STÖRNINGAR:

Panikattack, Catatonia, Mani, Paranoia, Villfarelse, Delirium, Bradyphreni, Mutism, Mental statusförändring, Echolalia, Logorrhea, Perseveration, Amnesi

NERVSYSTEMETS STÖDNINGAR:

Konvulsion*, Status epilepticus (konvulsiv och icke-konvulsiv), reversibelt bakre leukoencefalopatisyndrom, Leukoencefalopati, Extrapiramidal störning, Asterixis, Rörelsestörning, Polyneuropati, Dysestesi, Hypotesi, Parestesi, Neuralgi, Gangstörning, Fekal inkonartinri

ÖGON:

Synnedstättning, suddig syn, konjunktivit, ögonirritation

ÖRON- OCH LABYRINTSJUKDOMAR:

Dövhet, Hypoacusis, Vertigo, Tinnitus

Hjärtsjukdomar:

Kardiotoxicitet*, Hjärtstopp*, Ventrikelflimmer*, Ventrikulär takykardi*, Kardiogen chock*, Hjärtinfarkt*, Hjärtfel*, Bunt grenblock vänster, Bunt grenblock höger, Perikardiell effusion, Myokardblödning, Angina pectoris, Vänsterkammarsvikt, Kardiomyopati*, Kongestiv kardiomyopati, Myokardit*, arytmia*, Perikardit, Förmaksflimmer, Förmaksfladder, Bradykardi, Supraventrikulära extrasystoler, Prematura förmakssammandragningar, Ventrikulära extrasystoler, Myokarddepression, Hjärtklappning, Minskad ejektionsfraktion*, Elektrokardiogram ST-segment onormalt, Elektrokardiogram T-vågsinversion, Elektrokardiogram QRS komplex onormal

VASKULÄRA SJUKDOMAR:

Lungemboli, Djup ventrombos, Kapillärläckagesyndrom, Vaskulit, Hypertoni, Rödning, Sänkt blodtryck

ANDNINGS-, BRÖK- OCH MEDIASTINA SJUKDOMAR:

Andningssvikt*, Akut andnödstillstånd*, Pulmonell hypertoni*, Interstitiell lungsjukdom* som manifesteras av lungfibros*, Alveolit allergisk, Interstitiell pneumonit, Pneumonit*, Lungödem*, Pleurautgjutning, Bronkospasm, Dyspné, Hypoxi, Hosta

GASTROINTESTINALA STÖRNINGAR:

Cecitis, kolit, enterokolit, pankreatit, ileus, gastrointestinala blödningar, slemhinnesår, förstoppning, buksmärter, saliv hypersekretion

HEPATOBIILIÄRA SJUKDOMAR:

Leversvikt*, Hepatit fulminant*, Veno-ocklusiv leversjukdom, Portal ventrombos, Cytolytisk hepatit, Kolestas

HUD- OCH SUBKUTANA VÄVNADSSTÖDNINGAR:

Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, strålningsåterkallande dermatit, Hudnekros, Ansiktssvullnad, Petekier, Makulautslag, Utslag, Klåda, Erytem, Hudhyperpigmentering, Hyperhidros, nagelstörning

MUSKULOSKELETT OCH BUNDVÄVNSSTÖD:

Rabdomyolys, Osteomalaci, Rakitis, Tillväxthämning, Myalgi, Artralgi, Smärta i extremiteter, Muskelryckningar

NJUR- OCH URINÅRSÖKNINGAR:

Fanconis syndrom, Tubulointerstitiell nefrit, Nefrogen diabetes insipidus, Fosfaturi, Aminoaciduri, Polyuri, Enures, Känsla av kvarvarande urin

Dödliga utfall från akut och kronisk njursvikt har dokumenterats.

REPRODUKTIVA SYSTEMET OCH BRÖSTSÖKNINGAR:

Infertilitet, äggstockssvikt, tidig klimakteriet, amenorré, äggstocksstörning, ägglossningsstörning, azoospermi, oligospermi, försämrad spermatogenes, minskat östrogen i blodet, ökat blodgonadotropin

MEDFÖDDA, FAMILJliga och genetiska störningar:

Fostrets tillväxthämning

ALLMÄNNA STÖRNINGAR OCH ADMINISTRATIVA VILLKOR FÖR WEBBPLATSEN:

Multiorgansvikt*, Allmän fysisk försämring, reaktioner på injektions-/infusionsstället inklusive svullnad, inflammation, smärta, erytem, ömhet, klåda; Bröstsmärtor, ödem, slemhinneinflammation, smärta, pyrexia, frossa

* Inklusiva dödliga utfall

Läkemedelsinteraktioner

Ifosfamid är ett substrat för både CYP3A4 och CYP2B6.

Inducerare av CYP3A4

CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenytoin, fosfenytoin, fenobarbital, rifampin, johannesört) kan öka metabolismen av ifosfamid till dess aktiva alkylterande metaboliter. CYP3A4-inducerare kan öka bildningen av den neurotoxiska/nefrotoxiska ifosfamidmetaboliten, kloroacetaldehyd. Övervaka noga patienter som tar ifosfamid med CYP3A4-inducerare för toxicitet och överväg dosjustering.

Hämmare av CYP3A4

CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, flukonazol, itraconazol, sorafenib, aprepitant, fosaprepitant, grapefrukt, grapefruktjuice) kan minska metabolismen av ifosfamid till dess aktiva alkyliserande metaboliter, vilket kanske minskar effekten av ifosfamidbehandling. CYP 3A4-hämmare kan också minska bildningen av en ifosfamid neurotoxisk/nefrottoxisk metabolit, kloroacetaldehyd.

ANVÄND I SPECIFIKA POPULATIONER

Graviditet

Graviditetskategori D.

[Se Varningar och försiktighetsåtgärder (5.8).]

Ifosfamid kan orsaka fosterskador när det ges till en gravid kvinna. Fostertillväxthämning och neonatal anemi har rapporterats efter exponering för kemoterapiregimer innehållande ifosfamid under graviditet.

Djurstudier indikerar att ifosfamid kan orsaka genmutationer och kromosomskador in vivo. Hos gravida möss ökade resorptionerna och anomalier var närvarande på dag 19 efter en 30 mg/m² dos av ifosfamid administrerades på dag 11 av graviditeten. Embryo-letala effekter observerades hos råttor efter administrering av 54 mg/m² doser av ifosfamid från den 6:e till den 15:e dräktighetsdagen och embryotoxiska effekter var uppenbara efter att mödrarna fick 18 mg/m² doser under samma doseringsperiod. Ifosfamid är embryotoxiskt för kaniner som får 88 mg/m²/dag doser från den 6:e till den 18:e dagen efter parning. Antalet anomalier ökade också signifikant jämfört med kontrollgruppen.

Kvinnor ska inte bli gravida och män ska inte bli gravida under behandling med ifosfamid. Vidare bör män inte få barn i upp till 6 månader efter avslutad terapi. Om detta läkemedel används under graviditet, eller om patienten blir gravid medan du tar detta läkemedel eller efter behandling, ska patienten informeras om den potentiella faran för ett foster.

Ammande mödrar

Ifosfamid utsöndras i bröstmjolk. På grund av risken för allvarliga biverkningar och den tumörframkallande egenskapen som visats för ifosfamid i djurstudier, bör ett beslut fattas om att avbryta amningen eller att avbryta läkemedlet, med hänsyn till läkemedlets betydelse för modern. Kvinnor får inte amma under behandling med ifosfamid.

Pediatrik användning

Säkerhet och effektivitet har inte fastställts hos pediatrika patienter.

Geriatrisk användning

I allmänhet bör dosval för en äldre patient vara försiktigt, vilket återspeglar den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion, och samtidig sjukdom eller annan läkemedelsbehandling.

En studie av patienter i åldern 40 till 71 år visade att halveringstiden för eliminering tycks öka med stigande ålder [**se Farmakokinetik (12.3)**]. Denna uppenbara ökning av halveringstiden verkade vara relaterad till öknings i distributionsvolymen av ifosfamid med åldern. Inga signifikanta förändringar i totalt plasmaclearance eller renalt eller icke-renalt clearance med ålder rapporterades.

Ifosfamid och dess metaboliter är kända för att väsentligen utsöndras via njurarna, och risken för toxiska reaktioner på detta läkemedel kan vara större hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom äldre patienter är mer benägna att ha nedsatt njurfunktion, bör man vara försiktig vid val av dos, och det kan vara användbart att övervaka njurfunktionen.

Användning hos patienter med nedsatt njurfunktion

Inga formella studier har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Ifosfamid och dess metaboliter är kända för att utsöndras via njurarna och kan ackumuleras i plasma med nedsatt njurfunktion. Patienter med nedsatt njurfunktion bör övervakas noggrant med avseende på toxicitet och dosreduktion kan övervägas. Ifosfamid och dess metaboliter är dialyserbara.

Användning hos patienter med nedsatt leverfunktion

Inga formella studier har utförts på patienter med nedsatt leverfunktion. Ifosfamid metaboliseras i stor utsträckning i levern och bildar både effektiva och toxiska metaboliter. Ifosfamid ska ges med försiktighet till patienter med nedsatt leverfunktion.

Överdoser

Ingen specifik motgift mot ifosfamid är känd.

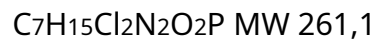
Patienter som får en överdos bör övervakas noga med avseende på utveckling av toxicitet. Allvarliga konsekvenser av överdosering inkluderar manifestationer av dosberoende toxicitet såsom CNS-toxicitet, nefrotoxicitet, myelosuppression och mukositet [**se Varningar och försiktighetsåtgärder (5)**].

Hantering av överdosering skulle innefatta generella stödåtgärder för att upprätthålla patienten genom varje period av toxicitet som kan uppstå, inklusive lämplig toppmodern behandling för varje samtidig infektion, myelosuppression eller annan toxicitet. Ifosfamid såväl som ifosfamidmetaboliter är dialyserbara.

Cystitprofylax med mesna kan vara till hjälp för att förebygga eller begränsa urotoxiska effekter vid överdosering.

Ifosfamid och Mesna Injection Beskrivning

Ifosfamid-injektion, endosflaskor för administrering genom intravenös infusion innehåller vardera 1 gram eller 3 gram steril ifosfamid, USP. Flaskan på 1 gram innehåller även 69 mg monobasiskt natriumfosfatmonohydrat, USP, 21,3 mg vattenfritt tvåbasiskt natriumfosfat, USP och vatten för injektion, USP, qs. Injektionsflaskan på 3 gram innehåller även 207 mg monobasiskt natriumfosfatmonohydrat, USP, 63,9 mg vattenfritt tvåbasiskt natriumfosfat, USP och vatten för injektion, USP, qs. Ifosfamid är ett kemoterapeutiskt medel som är kemiskt relaterat till kvävesenapen och en syntetisk analog av cyklofosfamid. Ifosfamid är 3-(2-kloretyl)-2-[(2-kloretyl)amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazafosforin-2-oxid. Dess strukturformel är:



Ifosfamid och Mesna Injection - Klinisk farmakologi

Handlingsmekanism

Ifosfamid är en prodrug som kräver metabolisk aktivering av hepatiska cytokrom P450 isoenzymer för att utöva sin cytotoxiska aktivitet. Aktivering sker genom hydroxylering vid ringkolatomen som bildar den instabila mellanprodukten 4-hydroxiifosfamid och dess ringöppnade aldo-tautomer, som sönderdelas för att ge den cytotoxiska och urotoxiska föreningen akrolein och en alkylterande isofosforamidsenap samt flera andra icke-toxiska produkter. Den exakta verkningsmekanismen för ifosfamid har inte fastställts, men dess cytotoxiska verkan är främst genom DNA-tvåbindningar orsakade av alkylering av isofosforamidsenap i guanin N-7-positioner. Bildandet av inter- och intrasträng-tvåbindningar i DNA:t resulterar i celldöd.

Farmakokinetik

Ifosfamid uppvisar dosberoende farmakokinetik hos människor. Vid engångsdoser på 3,8 till 5 g/m², sjunker plasmakoncentrationerna bifasiskt och den genomsnittliga terminala halveringstiden för eliminering är cirka 15 timmar. Vid doser på 1,6 till 2,4 g/m²/dag är plasmasonderfallet monoexponentiellt och den terminala eliminationshalveringstiden är cirka 7 timmar.

Ifosfamid uppvisar tidsberoende farmakokinetik hos människor. Efter intravenös administrering av 1,5 g/m² över 0,5 timmar en gång dagligen i 5 dagar till 15 patienter med neoplastisk sjukdom, inträffade en minskning av medianhalveringstiden för eliminering från 7,2 timmar på dag 1 till 4,6 timmar på dag 5 med en åtföljande ökning av medianclearance från 66 ml/min. på dag 1 till 115 ml/min på dag 5. Det fanns ingen signifikant förändring i distributionsvolymen på dag 5 jämfört med dag 1.

Distribution

Ifosfamid distributionsvolym (V_d) approximerar den totala kroppsvattenvolymen, vilket tyder på att distributionen sker med minimal vävnadsbindning. Efter intravenös administrering av 1,5

g/m²över 0,5 timmar en gång dagligen i 5 dagar till 15 patienter med neoplastisk sjukdom, var medianvärdet för Vd för ifosfamid 0,64 l/kg dag 1 och 0,72 l/kg dag 5. Ifosfamid visar liten plasmaproteinbindning. Ifosfamid och dess aktiva metaboliter är i hög grad bundna av röda blodkroppar. Ifosfamid är inte ett substrat för P-glykoprotein.

Ämnesomsättning

Ifosfamid metaboliseras i stor utsträckning hos människor genom två metabola vägar: ringoxidation ("aktivering") för att bilda den aktiva metaboliten, 4-hydroxi-ifosfamid och sidokedjeoxidation för att bilda de inaktiva metaboliterna, 3-dekloretylifosfamid eller 2-dekloretylifosfamid med frigöring av den toxiska metaboliten kloracetaldehyd. Små mängder (nmol/ml) ifosfamidsenap och 4-hydroxiifosfamid kan detekteras i human plasma. Metabolism av ifosfamid krävs för genereringen av den biologiskt aktiva arten och även om metabolismen är omfattande, är den också ganska varierande bland patienter.

Exkretion

Efter administrering av doser på 5 g/m²av ¹⁴C-märkt ifosfamid, från 70 % till 86 % av den doserade radioaktiviteten återfanns i urinen som metaboliter, varvid cirka 61 % av dosen utsöndrades som modersubstans. Vid doser på 1,6 till 2,4 g/m²endast 12 % till 18 % av dosen utsöndrades i urinen som oförändrat läkemedel inom 72 timmar. Två olika dekloroetylerade derivat av ifosfamid, 4-karboxiifosfamid, tiodiättiksyra och cysteinkonjugat av klorättiksyra har identifierats som de huvudsakliga urinmetaboliterna av ifosfamid hos människor och endast små mängder 4-hydroxiifosfamid och akrolein finns närvarande.

Pediatrik

Populations-PK-analys utfördes på plasmadata från 32 pediatrika patienter med olika maligna sjukdomar i åldrarna 1 och 18 år. Patienterna fick totalt 45 kurer med ifosfamid i doser på 1,2, 2 och 3 g/m²ges intravenöst under 1 eller 3 timmar på 1, 2 eller 3 dagar. Medelvärde ± standardfelpopulationsuppskattningar för initial clearance och distributionsvolym för ifosfamid var 2,4 ± 0,33 l/h/m²och 21 ± 1,6 l/m²med en interindividuell variabilitet på 43 % respektive 32 %.

Effekt av ålder

En studie på 20 patienter mellan 40 och 71 år som fick 1,5 g/m²av ifosfamid dagligen i 3 eller 5 dagar indikerade att elimineringshalveringstiden tycks öka med åldern. Ökningen av eliminationshalveringstiden verkade vara relaterad till ökningen av ifosfamids distributionsvolym med åldern. Inga signifikanta förändringar i totalt plasmaclearance eller renalt clearance med ålder rapporterades.

Icke-klinisk toxikologi

Karcinogenes, Mutagenes, Nedsatt fertilitet

Ifosfamid har visat sig vara cancerframkallande hos råttor när det administreras genom intraperitoneal injektion med 6 mg/kg (37 mg/m²) eller cirka 3 % av den dagliga dosen för människor på en mg/m²-basis) 3 gånger i veckan i 52 veckor. Honråttor hade en signifikant högre incidens av uterina leiomyosarkom och bröstfibroadenom än vehikelkontroller.

Den mutagena potentialen för ifosfamid har dokumenterats i bakteriesystem in vitro och däggdjursceller in vivo. In vivo har ifosfamid inducerat mutagena effekter i möss och *Drosophila melanogaster* könsceller, och har inducerat en signifikant ökning av dominant dödliga mutationer hos hanmöss såväl som recessiva könsbundna dödliga mutationer i *Drosophila*.

Ifosfamid administrerades till beagle-han- och honhundar i doser på 1 eller 4,64 mg/kg/dag (20 eller 93 mg/m²) oralt 6 dagar i veckan i 26 veckor. Hanhundar vid 4,64 mg/kg (cirka 7,7 % av den dagliga kliniska dosen på en mg/m²-basis) hade testikelatrofi med degeneration av det seminiferösa tubulära epitelet. I en andra studie gavs han- och honråttor 0, 25, 50 eller 100 mg/kg (0, 150, 300 eller 600 mg/m²) ifosfamid intraperitonealt en gång var tredje vecka i 6 månader. Minskad spermatogenes observerades hos de flesta hanråttor som fick 100 mg/kg (ungefär hälften av den dagliga kliniska dosen på en mg/m²-grund).

Kliniska studier

Patienter med refraktär testikelcancer (n = 59) fick en kombination av ifosfamid, cisplatin och antingen etoposid (VePesid®) eller vinblastin (VIP) som tredje linjens terapi eller senare. Valet av etoposid eller vinblastin ("V" i VIP-regimen) styrdes av den terapeutiska effekten som uppnåddes med tidigare regimer. Bidraget från ifosfamid till VIP-kombinationen bestämdes hos patienter som behandlats med cisplatin-etoposid före ifosfamid-cisplatin-etoposid eller de som fick cisplatin-vinblastin före ifosfamid-cisplatin-vinblastin.

Totalt 59 patienter fick en tredje linjens räddningsregim som bestod av ifosfamid 1,2 g/m²/dag intravenöst dag 1 till 5, cisplatin 20 mg/m²/dag intravenöst dag 1 till 5, och antingen etoposid 75 mg/m²/dag intravenöst dag 1 till 5 eller vinblastin 0,22 mg/kg intravenöst dag 1. Effekresultaten med VIP-kuren jämfördes med data som samlats från sex fas II-studier med enstaka medel som genomfördes mellan augusti 1980 och oktober 1985, inklusive totalt 90 patienter av vilka 65 var kvalificerade som kontroller av denna studie. Tjugotre patienter i VIP-regimen blev fria från sjukdom med enbart VIP eller VIP plus operation, medan en enda patient i den historiska kontrollgruppen uppnådde fullständigt svar. Medianöverlevnadstiden översteg två år i VIP-gruppen jämfört med mindre än ett år i kontrollgruppen. Prestationsstatus ≥ 80 , embryonalt karcinom och minimal sjukdom var gynnsamma prognostiska faktorer för överlevnad. I alla prognostiska kategorier förblev skillnaden mellan VIP och historiska kontroller mycket signifikant.

Tabell 1. Effektivitetsresultat

*Gehan-Breslow och Mantel-Cox tester

	Siffror (%) av patienterna	

	VIP	Kontrollera	p-värde
Totalt antal patienter	59 (100)	65 (100)	
Sjukdomsfri	23 (39)	1 (2)	< 0,001
Enbart kemoterapi	15 (25)	1 (2)	< 0,001
Kemoterapi plus kirurgi	8 (14)	0	
Övergripande respons	32 (54)	2 (3)	< 0,001
Tid till progression (veckor)			
Median	19	4	< 0,001*
Räckvidd	1 till 205+	1 till 29	
Sjukdomsfritt intervall (veckor)			
Median	114	29	
Räckvidd	13 till 205+	--	
Överlevnad (veckor)			
Median	53	10	< 0,001*
Räckvidd	1 till 205+	1 till 123+	

I en studie behandlades 50 fullt utvärderbara patienter med könszellstestikelcancer med ifosfamid i kombination med cisplatin och antingen vinblastin eller etoposid efter att ha misslyckats (47 av 50 patienter) minst två tidigare kemoterapiregimer bestående av cisplatin/vinblastin/bleomycin, (PVB) , cisplatin/vinblastin/aktinomycin D/bleomycin/cyklofosfamid, (VAB6), eller kombinationen av cisplatin och etoposid. Patienter valdes ut för kvarvarande cisplatinkänslighet eftersom de tidigare hade svarat på en cisplatinnehållande kur och inte hade utvecklats under den cisplatinnehållande kuren eller inom 3 veckor efter att de avslutats. Patienterna fungerade som sin egen kontroll baserat på antagandet att långsiktiga fullständiga svar inte kunde uppnås genom återbehandling med en regim som de tidigare svarat på och därefter återfallit.

Tio av 50 fullt utvärderbara patienter levde fortfarande 2 till 5 år efter behandlingen. Fyra av de 10 långtidsöverlevande gjordes fria från cancer genom kirurgisk resektion efter behandling med ifosfamid-kuren; medianöverlevnaden för hela gruppen med 50 fullt utvärderbara patienter var 53 veckor.

REFERENSER

1. NIOSH Alert: Förhindrar yrkesmässig exponering för antineoplastiska och andra farliga läkemedel i hälsovårdsmiljöer. 2004. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) publikation nr 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Avsnitt VI: Kapitel 2. Kontroll av yrkesexponering för farliga droger. OSHA, 1999.http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html.
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP:s riktlinjer för hantering av farliga läkemedel. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63:1172-1193.
4. Polovich M, White JM, Kelleher LO, (red.) 2005. Kemoterapi och bioterapi riktlinjer och rekommendationer för praktik. (2ndred.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

Hur levereras/förvaring och hantering

Ifosfamid Injection är tillgänglig enligt följande:

NDC-nummer	Innehåll	Paket
0703-3427-11	1 g/20 ml	Individuellt förpackad
0703-3429-11	3 g/60 ml	Individuellt förpackad

Ifosfamide Injection finns tillgängligt tillsammans med mesna-injektion som ett administreringspaket enligt följande:

Administration Kit	
NDC-nummer	Paketstorlek
0703-4116-48	Administration Kit 10 flaskor ifosfamid 1 g/20 mL och 10 flaskor mesna 1 g/10 mL
0703-4106-48	Administration Kit 2 flaskor ifosfamid 3 g/60 mL och 6 flaskor mesna 1 g/10 mL
0703-4100-48	Administration Kit 5 flaskor ifosfamid 1 g/20 mL och 3 flaskor mesna 1 g/10 mL

LAGRING

Ifosfamid Injektion:Förvara vid 2° till 8°C (36° till 46°F).

Mesna Injection:Förvara vid 2° till 30°C (36° till 86°F).

Iaktta försiktighet vid hantering av ifosfamidinjektion. Hanteringen och beredningen av ifosfamidinjektion bör alltid ske i enlighet med gällande riktlinjer för säker hantering av cellgifter. Flera riktlinjer i detta ämne har publicerats.¹⁻⁴Hudreaktioner associerade med oavsiktlig exponering för ifosfamidinjektion kan förekomma. För att minimera risken för hudexponering, använd alltid ogenomträngliga handskar när du hanterar injektionsflaskor och lösningar som innehåller ifosfamidinjektion. Om ifosfamidlösning kommer i kontakt med huden eller slemhinnan, tvätta omedelbart huden noggrant med tvål och vatten eller skölj slemhinnan med rikliga mängder vatten.

Information om patientrådgivning

Informera patienterna om riskerna med användningen av ifosfamid samt planen för regelbunden blodövervakning under behandlingen.

Informera patienter specifikt om följande:

- Behandling med ifosfamid kan orsaka myelosuppression som kan vara allvarlig och leda till dödlig utgång. Betydande dämpning av immunsvaret kan också förekomma vilket kan leda till allvarliga infektioner. Latenta infektioner kan återaktiveras. Patienter ska rapportera feber eller andra symtom på en infektion.
- Risk för blödning och anemi.
- Risken för CNS-toxicitet och andra neurotoxiska effekter med dödlig utgång.
- Risken för blås- och njurtoxicitet. Patienter bör vara medvetna om behovet av att öka vätskeintaget och frekvent tömning för att förhindra ansamling i urinblåsan.
- Risken för kardiotoxicitet och dödlig utgång. Patienter bör rapportera redan existerande hjärtsjukdom.
- Risken för lungtoxicitet som leder till andningssvikt med dödlig utgång.
- Risken för sekundära maligniteter på grund av terapi.
- Risken för veno-ocklusiv leversjukdom.
- Den potentiella faran för ett foster om en patient blir gravid eller får ett barn under behandlingen och i upp till 6 månader efter behandlingen. Effektiva preventivmetoder bör användas under behandlingen och i upp till 6 månader efter behandlingen.
- Risken för allvarliga biverkningar och tumörframkallande egenskaper när barn ammas under behandlingen.
- Risken för amenorré, för tidig klimakteriet och sterilitet.
- Risken för alopeci, sårläkning och andra allvarliga hud- och subkutana vävnadssjukdomar.

- Terapi kan orsaka gastrointestinala störningar och alkohol kan öka illamående och kräkningar.
- Risken för stomatit och vikten av korrekt munhygien.
- Risken för ögonsjukdomar som synnedsättning, dimsyn och ögonirritation.
- Risken för öron- och labyrintsjukdomar som dövhet, yrsel och tinnitus.

Rev. B 7/2012

Teva Parenteral Medicines, Inc.

Irvine, CA 92618

PRINCIPAL DISPLAY PANEL, del 1 av 2

PRINCIPAL DISPLAY PANEL, del 2 av 2

Ifosfamide och Mesna Injection Kit (10 och 10) Text

Endast NDC 0703-4116-48 Rx

IFOSFAMIDE Injektion

1 g/20 ml

(50 mg/ml)

Endosflaska **Cytotoxiskt medel**

Steril

10 x 20 ml

injektionsflaskor KYL

Mesna Injection

1 g/10 ml

(100 mg/ml)

Flerdosflaska

Steril

10 x 10 ml injektionsflaskor

TEVA

PRINCIPAL DISPLAY PANEL, del 1 av 2

PRINCIPAL DISPLAY PANEL, del 2 av 2

Ifosfamide och Mesna Injection Kit (2 och 6) Text

Endast NDC 0703-4106-48 Rx

IFOSFAMIDE Injektion

3 g/60 ml

Endosflaska (50 mg/ml) **Cytotoxiskt medel**

Steril

KYLA

2 x 60 ml injektionsflaskor

Mesna Injection

1 g/10 ml

(100 mg/ml)

Flerdosflaska

Steril

6 x 10 ml injektionsflaskor

TEVA

Huvuddisplaypanel, del 1 av 2

Huvuddisplaypanel, del 2 av 2

Ifosfamide och Mesna Injection Kit (5 och 3) Text

Endast NDC 0703-4100-48 Rx

IFOSFAMIDE Injektion**1 g/20 ml**

(50 mg/ml)

Endosflaska

Steril **Cytotoxiskt medel****5 x 20 ml injektionsflaskor KYL****Mesna Injection****1 g/10 ml**

(100 mg/ml)

Flerdosflaska

Steril

3 x 10 ml injektionsflaskor

TEVA

IFOSFAMIDE OCH MESNA			
ifosfamide och mesna kit			
Produktinformation			
Produkttyp	ETIKETT FÖR HUMAN RECEPT Drug	Artikelkod (källa)	NDC:0703-4116
Förpackning			
#	Produktkod	Paketbeskrivning	
1	NDC:0703-4116-48	1 KIT i 1 KARTONG	
Antal delar			
Del #	Paket Kvantitet	Total produktkvantitet	
Del1	FLASKA, ENKEL DOS 1	10 ml	
Del1	FLASKA, MULTIDOS 2	10 ml	
Del 1 av 2			
IFOSFAMIDE			
ifosfamid injektion			

Produktinformation			
Artikelkod (källa)	NDC:0703-3407		
ADMINISTRERINGSVÄG	INTRAVENÖS	DEA-schema	
Aktiv ingrediens/aktiv del			
Ingrediensens namn	Grunden för styrka	Styrka	
IFOSFAMIDE(IFOSFAMIDE)	IFOSFAMIDE	1 g i 20 ml	
Inaktiva Ingredienser			
Ingrediensens namn			Styrka
NATRIUMFOSFAT, MONOBASISK, MONOHYDRAT			
NATRIUMFOSFAT, DIBASISK, VATTENFRITT			
VATTEN			
Förpackning			
# Produktkod	Paketbeskrivning		
1 NDC:0703-3407-01	20 ml i 1 FLASKA, ENKEL DOS		
Marknadsföringsinformation			
Marknadsföring	Ansökningsnummer eller monografisk hänvisning	Marknadsföringsstart	Marknadsföringslut
Kategori		Datum	Datum
ANDA	ANDA076657	2012-09-26	
Del 2 av 2			
MESNA			
mesna injektion, lösning			
Produktinformation			
Artikelkod (källa)	NDC:0703-4805		
ADMINISTRERINGSVÄG	INTRAVENÖS	DEA-schema	

Aktiv ingrediens/aktiv del

Ingrediensens namn	Grunden för styrka	Styrka
MESNA (2-MERKAPTOETANSULFONSYRA)	MESNA	100 mg i 1 ml

Inaktiva Ingredienser

Ingrediensens namn	Styrka
EDETATE DINATRIUM	
NATRIUMHYDROXID	
VATTEN	
BENSYLALKOHOL	

Förpackning

#	Produktkod	Paketbeskrivning
1	NDC:0703-4805-01	10 ml i 1 FLASKA, MULTIDOS

Marknadsföringsinformation

Marknadsföring Kategori	Ansökningsnummer eller monografisk hänvisning	Marknadsföringsstart Datum	Marknadsföringslut Datum
ANDA	ANDA075764	05/01/2002	

Marknadsföringsinformation

Marknadsföring Kategori	Ansökningsnummer eller monografisk hänvisning	Marknadsföringsstart Datum	Marknadsföringslut Datum
ANDA	ANDA075874	2012-09-26	

IFOSFAMIDE OCH MESNA

ifosfamide och mesna kit

Produktinformation

Produkttyp	Artikelkod (källa)	NDC:0703-4106
ETIKETT FÖR HUMAN RECEPT Drug		

Förpackning		
#	Produktkod	Paketbeskrivning
1	NDC:0703-4106-48	1 KIT i 1 KARTONG

Antal delar		
Del	Paket Kvantitet	Total produktkvantitet
Del0	FLASKA, ENKEL DOS 1	2 ml
Del1	FLASKA, MULTIDOS 2	6 ml

Del 1 av 2
IFOSFAMIDE ifosfamid injektion

Produktinformation			
Artikelkod (källa)	NDC:0703-3409		
ADMINISTRERINGSVÄG	INTRAVENÖS	DEA-schema	

Aktiv ingrediens/aktiv del		
Ingrediensens namn	Grunden för styrka	Styrka
IFOSFAMIDE (IFOSFAMIDE)	IFOSFAMIDE	3 g i 60 ml

Inaktiva Ingredienser	
Ingrediensens namn	Styrka
NATRIUMFOSFAT, MONOBASISK, MONOHYDRAT	
NATRIUMFOSFAT, DIBASISK, VATTENFRITT	
VATTEN	

Förpackning		
#	Produktkod	Paketbeskrivning

1 NDC:0703-3409-01

60 mL i 1 FLASKA, ENKEL DOS

Marknadsföringsinformation

Marknadsföring Kategori	Ansökningsnummer eller monografisk hänvisning	Marknadsföringsstart Datum	Marknadsföringslut Datum
ANDA	ANDA076657	2012-09-26	

Del 2 av 2

MESNA

mesna injektion, lösning

Produktinformation

Artikelkod (källa)	NDC:0703-4805		
ADMINISTRERINGSVÄG	INTRAVENÖS	DEA-schema	

Aktiv ingrediens/aktiv del

Ingrediensens namn	Grunden för styrka	Styrka
MESNA(2-MERKAPTOETANSULFONSYRA)	MESNA	100 mg i 1 ml

Inaktiva Ingredienser

Ingrediensens namn	Styrka
EDETATE DINATRIUM	
NATRIUMHYDROXID	
VATTEN	
BENSYLALKOHOL	

Förpackning

# Produktkod	Paketbeskrivning
1 NDC:0703-4805-01	10 ml i 1 FLASKA, MULTIDOS

Marknadsföringsinformation

Marknadsföring Kategori	Ansökningsnummer eller monografisk hänvisning	Marknadsföringsstart Datum	Marknadsföringslut Datum
ANDA	ANDA075764	05/01/2002	

Marknadsföringsinformation			
Marknadsföring Kategori	Ansökningsnummer eller monografisk hänvisning	Marknadsföringsstart Datum	Marknadsföringslut Datum
ANDA	ANDA075874	2012-09-26	

IFOSFAMIDE OCH MESNA

ifosfamid och mesna kit

Produktinformation			
Produkttyp	ETIKETT FÖR HUMAN RECEPT Drug	Artikelkod (källa)	NDC:0703-4100

Förpackning			
#	Produktkod	Paketbeskrivning	
1	NDC:0703-4100-48	1 KIT i 1 KARTONG	

Antal delar		
Del #	Del Paket Kvantitet	Total produktkvantitet
Del0	FLASKA, ENKEL DOS 1	5 ml
Del0	FLASKA, MULTIDOS 2	3 ml

Del 1 av 2
IFOSFAMIDE ifosfamid injektion

Produktinformation			
Artikelkod (källa)	NDC:0703-3407		
ADMINISTRERINGSVÄG	INTRAVENÖS	DEA-schema	

Aktiv ingrediens/aktiv del		
Ingrediensens namn	Grunden för styrka	Styrka
IFOSFAMIDE (IFOSFAMIDE)	IFOSFAMIDE	1 g i 20 ml

Inaktiva Ingredienser	
Ingrediensens namn	Styrka
NATRIUMFOSFAT, MONOBASISK, MONOHYDRAT	
NATRIUMFOSFAT, DIBASISK, VATTENFRITT	
VATTEN	

Förpackning	
# Produktkod	Paketbeskrivning
1 NDC:0703-3407-01	20 ml i 1 FLASKA, ENKEL DOS

Marknadsföringsinformation			
Marknadsföring Kategori	Ansökningsnummer eller monografisk hänvisning	Marknadsföringsstart Datum	Marknadsföringslut Datum
ANDA	ANDA076657	2012-09-26	

Del 2 av 2	
MESNA mesna injektion, lösning	

Produktinformation	
Artikelkod (källa)	NDC:0703-4805
ADMINISTRERINGSVÄG	INTRAVENÖS
DEA-schema	

Aktiv ingrediens/aktiv del		
Ingrediensens namn	Grunden för styrka	Styrka
MESNA (2-MERKAPTOETANSULFONSYRA)	MESNA	100 mg i 1 ml

Inaktiva Ingredienser	
Ingrediensens namn	Styrka
EDETATE DINATRIUM	
NATRIUMHYDROXID	
VATTEN	
BENSYLALKOHOL	

Förpackning	
# Produktkod	Paketbeskrivning
1 NDC:0703-4805-01	10 ml i 1 FLASKA, MULTIDOS

Marknadsföringsinformation			
Marknadsföring Kategori	Ansökningsnummer eller monografisk hänvisning	Marknadsföringsstart Datum	Marknadsföringslut Datum
ANDA	ANDA075764	05/01/2002	

Marknadsföringsinformation			
Marknadsföring Kategori	Ansökningsnummer eller monografisk hänvisning	Marknadsföringsstart Datum	Marknadsföringslut Datum
ANDA	ANDA075874	05/01/2002	

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

Teva Parenteral Medicines, Inc