



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

## İfosfamid ve Mesna Enjeksiyonu



**Dozaj formu:** enjeksiyon kiti

**İlaç sınıfı:** Alkilleyici ajanlar

**Bu sayfada**

[Kutulu Uyarı](#)

[Göstergeler ve kullanımları](#)

[Dozaj ve Uygulama](#)

[Dozaj Formları ve Güçlü Yönleri](#)

[Kontrendikasyonlar](#)

[Uyarılar ve Önlemler](#)

[Olumsuz Reaksiyonlar/Yan Etkiler](#)

[Genişletmek](#)

### UYARI: MİYELOSUPRİZYON, NÖROTOKSİSİTE ve ÜROTOKSİSİTE

Miyelosupresyon şiddetli olabilir ve ölümcül enfeksiyonlara yol açabilir. Her tedavi döngüsünden önce ve sonra aralıklarla kan sayımlarını izleyin. CNS toksisiteleri şiddetli olabilir ve ensefalopati ve ölümle sonuçlanabilir. CNS toksisitesini izleyin ve ensefalopati tedavisini bırakın. Nefrotoksosite şiddetli olabilir ve böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir. Hemorajik sistit şiddetli olabilir ve mesna'nın profilaktik kullanımı ile azaltılabilir (bkz. ve Önlemler (5.1 ila 5.3)] .

## İfosfamid ve Mesna Enjeksiyonu Endikasyonları ve Kullanımı

İfosfamid enjeksiyonu, germ hücreli testis kanserinin üçüncü basamak kemoterapisi için diğer bazı onaylanmış antineoplastik ajanlarla kombinasyon halinde kullanım için endikedir. Hemorajik sistit profilaksisi için mesna ile birlikte kullanılmalıdır.

## İfosfamid ve Mesna Enjeksiyon Dozajı ve Uygulaması

İfosfamid enjeksiyonu, m<sup>2</sup>'de 1.2 gram dozda intravenöz olarak uygulanmalıdır. 25 ardışık gün boyunca günde. Tedavi her 3 haftada bir veya hematolojik toksisiteden kurtulduktan sonra tekrarlanır.

Mesane toksisitesini önlemek için günde en az 2 litre oral veya intravenöz sıvıdan oluşan yoğun hidrasyon ile ifosfamid enjeksiyonu yapılmalıdır. Mesna hemorajik sistit insidansını azaltmak için kullanılmalıdır. İfosfamid enjeksiyonu, minimum 30 dakika süren yavaş intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalarda ifosfamid enjeksiyonu çalışmaları yapılmamıştır [**bkz. Belirli Popülasyonlarda Kullanım (8.6, 8.7)**].

İfosfamid çözeltileri, aşağıdaki sıvılarda 0,6 ila 20 mg/mL konsantrasyonlara ulaşmak için daha da seyreltilebilir:

%5 dekstroz enjeksiyonu, USP

%0.9 sodyum klorür enjeksiyonu, USP

Laktatlı zil enjeksiyonları, USP

Enjeksiyon için steril su, USP

Diğer katkılarla (%5 dekstroz enjeksiyonu, %0.9 sodyum klorür enjeksiyonu ve laktatlı ringer enjeksiyonu) steril su karışımları için esasen aynı stabilite sonuçları elde edildiğinden, büyük hacimli parenteral cam şişelerin, viaflex torbaların veya PAB™ torbaların kullanımı ara konsantrasyonlar veya ekşiyan karışımları içermesi de (örn. %2,5 dekstroz enjeksiyonu, %0.45 sodyum klorür enjeksiyonu veya %5 dekstroz ve %0.9 sodyum klorür enjeksiyonu) kabul edilebilir.

İfosfamid enjeksiyonunun oluşturulmuş veya oluşturulmuş ve daha fazla seyreltilmiş çözeltileri buzdolabında saklanmalı ve 24 saat içinde kullanılmalıdır. Benzil-alkol içeren solüsyonlar ifosfamidin stabilitesini azaltabilir.

Parenteral ilaç ürünleri, solüsyon ve kabın izin verdiği her durumda, uygulamadan önce partikül madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak incelenmelidir.

## Dozaj Formları ve Güçlü Yönleri

1 gram tek dozluk flakon

3 gram tek dozluk flakon

## Kontrendikasyonlar

İfosfamid, aşağıdaki hastalarda kontrendikedir:

- İfosfamid uygulamasına karşı bilinen aşırı duyarlılık.
- İdrar çıkışı tıkanıklığı.

## Uyarılar ve Önlemler

## **Miyelosupresyon, İmmünosupresyon ve Enfeksiyonlar**

İfosfamid ile tedavi, miyelosupresyona ve ciddi enfeksiyonlara yol açabilen bağışıklık tepkilerinin önemli ölçüde baskılanmasına neden olabilir. İfosfamid ile ilişkili miyelosupresyonun ölümcül sonuçları bildirilmiştir. İfosfamidin neden olduğu miyelosupresyon, lökopeni, nötropeni, trombositopeni (yüksek kanama riskiyle ilişkili) ve anemiye neden olabilir. Lökosit sayısının en alt noktasına, uygulamadan sonraki ikinci hafta içinde yaklaşık olarak ulaşılma eğilimindedir. İfosfamid, diğer kemoterapötik/hematotoksik ajanlar ve/veya radyasyon tedavisi ile kombinasyon halinde verildiğinde, sıklıkla şiddetli miyelosupresyon gözlenir. Miyelosupresyon riski doza bağımlıdır ve fraksiyone uygulamaya kıyasla tek bir yüksek dozun uygulanmasıyla artar.

Şiddetli immünosupresyon, ciddi, bazen ölümcül enfeksiyonlara yol açmıştır. Sepsis ve septik şok da bildirilmiştir. İfosfamid ile bildirilen enfeksiyonlar arasında pnömonilerin yanı sıra diğer bakteriyel, fungal, viral ve paraziter enfeksiyonlar yer alır. Gizli enfeksiyonlar yeniden etkinleştirilebilir. İfosfamid ile tedavi edilen hastalarda, çeşitli viral enfeksiyonlar için reaktivasyon bildirilmiştir. Enfeksiyonlar uygun şekilde tedavi edilmelidir. Tedaviyi yürüten doktorun takdirine bağlı olarak bazı nötropeni vakalarında antimikrobiyal profilaksi endike olabilir. Nötropenik ateş durumunda antibiyotik ve/veya antimikotik verilmelidir. Yakın hematolojik izleme önerilir. Beyaz kan hücresi (WBC) sayımı, trombosit sayısı ve hemoglobinin, her uygulamadan önce ve uygulamadan sonra uygun aralıklarla alınmalıdır. Klinik olarak gerekli olmadıkça,

İfosfamid, lökopeni, granülositopeni, yaygın kemik iliği metastazları, önceki radyasyon tedavisi veya diğer sitotoksik ajanlarla önceki tedavi ile belirtildiği gibi, enfeksiyon varlığı, şiddetli immünosupresyon veya bozulmuş kemik iliği rezervi olan hastalara, eğer varsa, dikkatli bir şekilde verilmelidir.

## **Merkezi Sinir Sistemi Toksisitesi, Nörotoksisite**

İfosfamidin uygulanması CNS toksisitesine ve diğer nörotoksik etkilere neden olabilir. CNS toksisitesi ve diğer nörotoksik etkiler riski, hastanın dikkatli bir şekilde izlenmesini gerektirir. İfosfamid tedavisini takiben somnolans, konfüzyon, halüsinasyonlar, bulanık görme, psikotik davranış, ekstrapiramidal semptomlar, üriner inkontinans, nöbetler ve bazı durumlarda komadan oluşan nörolojik belirtiler bildirilmiştir. İfosfamid kullanımıyla ilişkili periferik nöropati raporları da mevcuttur.

İfosfamid nörotoksisitesi, ilk uygulamadan birkaç saat ila birkaç gün sonra ortaya çıkabilir ve çoğu durumda ifosfamidin kesilmesinden sonraki 48 ila 72 saat içinde düzelir. Belirtiler daha uzun süre devam edebilir. Destekleyici tedavi, tamamen çözülene kadar sürdürülmelidir. Bazen, kurtarma tamamlanmadı. CNS toksisitesinin ölümcül sonuçları bildirilmiştir. Birkaç olaysız tedaviden sonra CNS toksisitesinin tekrarı

kurslar bildirildi. Ensefalopati gelişirse, ifosfamid uygulaması kesilmelidir.

İlave etki potansiyeli nedeniyle, CNS üzerinde etkili ilaçlar (antiemetikler, yatıştırıcılar, narkotikler veya antihistaminikler gibi) özellikle dikkatli kullanılmalı veya ifosfamidin neden olduğu ensefalopati durumunda gerekirse kesilmelidir.

CNS toksisitesinin tezahürleri, bir hastanın bir otomobil veya diğer ağır makineleri kullanma becerisini bozabilir.

## **Renal ve Ürotelyal Toksikite ve Etkileri**

İfosfamid hem nefrotoksik hem de ürotoksiktir. Tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında ve sonrasında glomerüler ve tübüler böbrek fonksiyonu değerlendirilmelidir. Eritrositlerin varlığı ve diğer üro/nefrotoksikite belirtileri için idrar sedimentini düzenli olarak izleyin.

Fosfor ve potasyum dahil olmak üzere serum ve idrar kimyalarını düzenli olarak izleyin. Belirtildiği şekilde uygun replasman tedavisi uygulayın. İfosfamid ile tedavi edilen hastalarda renal parankimal ve tübüler nekroz bildirilmiştir. İfosfamid tedavisine ikincil akut tübüler nekroz, akut böbrek yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği bildirilmiştir ve nefrotoksikiteden kaynaklanan ölümcül sonuçlar belgelenmiştir.

İfosfamid uygulamasını takiben böbrek fonksiyon bozuklukları (glomerüler ve tübüler) çok yaygındır. Belirtiler arasında glomerüler filtrasyon hızında azalma, serum kreatinin artışı, proteinüri, enzimüri, silindirüri, aminoasidüri, fosfatüri ve glikozüri ile tübüler asidoz bulunur. Çocuklarda Fanconi sendromu, renal raşitizm ve büyüme geriliği ile yetişkinlerde osteomalazi de bildirilmiştir. İfosfamid ile SIADH'ye (uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu) benzeyen bir sendromun gelişimi bildirilmiştir.

Tübüler hasar tedavi sırasında, tedavinin kesilmesinden aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilir. Glomerüler veya tübüler disfonksiyon, ifosfamid tedavisinin tamamlanmasından sonra bile zamanla düzelebilir, stabil kalabilir veya aylar veya yıllar boyunca ilerleyebilir.

Önceden böbrek yetmezliği veya azalmış nefron rezervi olan hastalarda ifosfamid kullanımı düşünülürken, ifosfamid tedavisinin riski ve beklenen yararları dikkatle değerlendirilmelidir.

Ürotoksik yan etkiler, özellikle hemorajik sistit, ifosfamid kullanımı ile çok yaygın olarak ilişkilendirilmiştir. Bu ürotoksik etkiler, mesna'nın profilaktik kullanımı ile azaltılabilir.

İfosfamid ile kan transfüzyonu gerektiren hemorajik sistit bildirilmiştir. Hemorajik sistit riski doza bağımlıdır ve fraksiyone uygulamaya kıyasla tek yüksek dozların uygulanmasıyla artar. Tek doz ifosfamid sonrası hemorajik sistit

bildirilmiştir. Mesane veya busulfan tedavisinin geçmiş veya eşzamanlı radyasyonu hemorajik sistit riskini artırabilir.

Tedaviye başlamadan önce, idrar yolu tıkanıklıklarını ortadan kaldırmak veya düzeltmek gerekir.**görmek Kontrendikasyonlar (4)].**

Uygulama sırasında veya hemen sonrasında, idrar yolu toksisitesi riskini azaltmak için diürezi zorlamak için yeterli miktarda sıvı yutulmalı veya infüze edilmelidir. Her ifosfamid dozundan önce bir idrar tahlili yapın. Mikroskobik hematüri (yüksek büyütme alanı başına 10 RBC'den fazla) mevcutsa, tam çözülene kadar müteakip uygulama durdurulmalıdır. İfosfamidin daha fazla uygulanması, kuvvetli oral veya parenteral hidrasyon ile verilmelidir.

Aktif idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda ifosfamid dikkatli kullanılmalıdır.

### **kardiyotoksisite**

İfosfamid tedavisi ile bildirilen kardiyotoksisite belirtileri şunları içerir:

- Atriyal/supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon, nabızsız ventriküler taşikardi dahil supraventriküler veya ventriküler aritmiler
- Azalan QRS voltajı ve ST segmenti veya T dalgası değişiklikleri
- Tıkanıklık ve hipotansiyon ile kalp yetmezliğine yol açan toksik kardiyomiyopati
- Perikardiyal efüzyon, fibrinöz perikardit ve epikardiyal fibrozis

İfosfamid ile ilişkili kardiyotoksisitenin ölümcül sonucu bildirilmiştir.

Kardiyotoksik etki geliştirme riski doza bağlıdır. Diğer kardiyotoksik ajanlar veya kardiyak bölge radyasyonu ve muhtemelen böbrek yetmezliği ile önceden veya eşzamanlı tedavi gören hastalarda artar.

Kardiyotoksisite için risk faktörleri olan hastalarda ve önceden kalp hastalığı olan hastalarda ifosfamid kullanıldığında özellikle dikkatli olunmalıdır.

### **Pulmoner Toksisite**

İfosfamid tedavisi ile interstisyel pnömoni, pulmoner fibroz ve diğer pulmoner toksisite formları bildirilmiştir. Ölümcül sonuçların yanı sıra solunum yetmezliğine yol açan pulmoner toksisite de bildirilmiştir. Pulmoner toksisite belirti ve semptomlarını izleyin ve klinik olarak belirtildiği şekilde tedavi edin.

### **İkincil Maligniteler**

İfosfamid ile tedavi, geç sekel olarak sekonder tümörler ve bunların öncülleri riskini içerir. Bazıları akut lösemiye kadar ilerleyen miyelodisplastik değişiklik riski,

artırılmış. İfosfamid veya ifosfamid rejimlerinin kullanımından sonra bildirilen diğer maligniteler arasında lenfoma, tiroid kanseri ve sarkomlar bulunur.

Sekonder malignite kemoterapi kesildikten birkaç yıl sonra gelişebilir.

### **Veno-tıkayıcı Karaciğer Hastalığı**

İfosfamid içeren kemoterapi ile veno-tıkayıcı karaciğer hastalığı bildirilmiştir.

### **Gebelik**

İfosfamid hamile bir kadına verildiğinde cenin zarar görmesine neden olabilir. Hamilelik sırasında ifosfamid içeren kemoterapi rejimlerine maruz kalmayı takiben fetal büyüme geriliği ve neonatal anemi bildirilmiştir. İfosfamid, erkek ve dişi germ hücrelerinde genotoksik ve mutajeniktir. Farelerde, sıçanlarda ve tavşanlarda insan dozunun 0.05 ila 0.075 katı dozlarda embriyotoksik ve teratojenik etkiler gözlenmiştir.

İfosfamid tedavisi sırasında kadınlar hamile kalmamalı ve erkekler çocuk sahibi olmamalıdır. Ayrıca, erkekler tedavinin bitiminden sonra 6 aya kadar çocuk babası olmamalıdır. Bu ilaç hamilelik sırasında kullanılırsa veya hasta bu ilacı alırken veya tedaviden sonra hamile kalırsa, hasta fetusa yönelik potansiyel tehlike konusunda bilgilendirilmelidir [bkz.

Spesifik Popülasyonlar (8.1)].

### **Doğurganlık Üzerine Etkileri**

İfosfamid, oogenez ve spermatogeneze müdahale eder. Her iki cinsiyette de amenore, azospermi ve kısırlık bildirilmiştir. Kısırlığın gelişimi, ifosfamid dozuna, tedavi süresine ve tedavi sırasındaki gonadal fonksiyonun durumuna bağlı görünmektedir. Bazı hastalarda kısırlık geri döndürülemez olabilir.

### **Kadın Hastalar**

İfosfamid ile tedavi edilen hastalarda amenore bildirilmiştir. Kemoterapiye bağlı kalıcı amenore riski yaşla birlikte artar. Ergenlik öncesi dönemde ifosfamid ile tedavi edilen pediyatrik hastalar daha sonra gebe kalmayabilir ve tedaviyi tamamladıktan sonra yumurtalık fonksiyonunu koruyanlarda erken menopoz gelişme riski artar.

### **Erkek Hastalar**

İfosfamid ile tedavi edilen erkeklerde oligospermi veya azospermi gelişebilir. Ergenlik öncesi dönemde ifosfamid ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda ikincil cinsel özellikler normal olarak gelişmeyebilir, ancak oligospermi veya azospermi olabilir. Azospermi bazı hastalarda geri dönüşümlü olabilir, ancak tedavi kesildikten sonraki birkaç yıl içinde geri dönüşüm görülmeyebilir. Bu hastalarda cinsel işlev ve libido genellikle bozulmamıştır. Bir dereceye kadar testiküler atrofi meydana gelebilir. İfosfamid ile tedavi edilen hastaların daha sonra çocukları olmuştur.

## Anafilaktik/Anafilaktoid Reaksiyonlar ve Çapraz Duyarlılık

İfosfamid ile ilişkili olarak anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Oksazafosforin sitotoksik ajanlar arasında çapraz duyarlılık bildirilmiştir.

## Yara İyileşmesinin Bozulması

İfosfamid normal yara iyileşmesini engelleyebilir.

### hemşirelik

İfosfamid anne sütüne geçer. ile tedavi sırasında kadınlar emzirmemelidir.

ifosfamid [bkz. Spesifik Popülasyonlarda Kullanım (8.3)].

## Ters tepkiler

### Klinik Araştırmalardan Olumsuz Reaksiyonlar

Klinik deneyler çok çeşitli koşullarda yürütüldüğünden, bir ilacın klinik deneylerinde gözlenen advers reaksiyon oranları, başka bir ilacın klinik deneylerindeki oranlarla doğrudan karşılaştırılmaz ve klinik uygulamada gözlemlenen oranları yansıtmayabilir. Aşağıdaki advers reaksiyonlar ve sıklık, toplam 4 ila 12 g/m<sup>2</sup>'lik bir monoterapi olarak ifosfamidin fraksiyone uygulanmasıyla ilgili klinik deneyimi tanımlayan 30 yayına dayanmaktadır.2kurs başına.

Sistem Organ Sınıfı (SOC)	Olumsuz Reaksiyon	Yüzde (Oran)
---------------------------	-------------------	--------------

\*Lököpeni için aşağıdaki advers reaksiyon terimleri rapor edilmiştir: nötropeni, granülositopeni, lenfopeni ve pansitopeni. Nötropenik ateş için aşağıya bakın.

†Lököpeni sıklık kategorisi, lököpeni sıklığına bağlıdır < 3 x 10<sup>3</sup>/µL [42,5 (150/353) tabloda gösterilmemiştir] ve < 1 x 10<sup>3</sup>/µL; havuzlanmış veriler için ilgili bir yüzde oranı hesaplanamaz ve bu nedenle "Çok yaygın" ihtiyatlı frekans kategorisi tabloya dahil edilmiştir.

‡Trombositopeni ayrıca kanama ile komplike olabilir. Ölümcül sonuçla kanama bildirilmiştir. §Trombositopeni sıklığı trombositopeni sıklığına bağlıdır < 100 x 10<sup>3</sup>/µL [%12,2 (24/196) tabloda gösterilmemiştir] ve < 50 x 10<sup>3</sup>/µL; havuzlanmış verilerden ilgili bir yüzde oranı hesaplanamaz ve bu nedenle "Çok yaygın" ihtiyatlı sıklığı tabloya dahil edilmiştir.

¶Anemi ve hemoglobin/hematokrit azalması olarak bildirilen vakaları içerir.

#Koma ve ölümlerle birlikte ensefalopati bildirilmiştir.

►Merkezi sinir sistemi toksisitesinin aşağıdaki belirti ve semptomlarla kendini gösterdiği rapor edilmiştir: Anormal davranış, Duygulanım değişkenliği Saldırganlık, Ajitasyon, Anksiyete, Afazi, Asteni, Ataksi, Serebellar sendrom, Serebral fonksiyon eksikliği, Bilişsel bozukluk, Koma, Konfüzyon durumu, Konvülsiyonlar, Kraniyal sinir disfonksiyonu, Depresif bilinç durumu, Depresyon, Oryantasyon bozukluğu, Baş dönmesi, Elektroensefalogram anormal, Ensefalopati, Düz duygulanım, Halüsinasyonlar, Baş ağrısı, Düşünce, Uyuşukluk, Hafıza bozukluğu, Ruh hali değişikliği, Motor fonksiyon bozukluğu, Kas spazmları, Miyoklonus, Beyin sapı reflekslerinde ilerleyici kayıp, Psikotik reaksiyon, Huzursuzluk, Somnolans, Tremor, İdrar kaçırma.

♣Kardiyotoksisite konjestif kalp yetmezliği, taşikardi, pulmoner ödem olarak bildirildi. Ölümcül sonuç bildirildi

aŞok ve ölümcül sonuçlara yol açan hipotansiyon bildirilmiştir. è

Hepatotoksisite karaciğer enzimlerinde, yani serum alanin aminotransferaz, serum aspartat aminotransferaz, alkalın fosfataz, gama-glutamiltransferaz ve laktat dehidrojenaz, artan bilirubin, sarılık, hepatorenal sendromda artış olarak rapor edilmiştir.

**d**Hemorajik sistit sıklığı, hematüri sıklığına göre tahmin edilmektedir. Hemorajik sistitin rapor edilen semptomları arasında dizüri ve pollakiüri yer alır. Ayrıca bkz. Pazarlama Sonrası Olumsuz Reaksiyonlar (6.2).

**Ö**Böbrek fonksiyon bozukluğunun şu şekilde ortaya çıktığı rapor edilmiştir: Böbrek yetmezliği (akut böbrek yetmezliği, geri dönüşü olmayan böbrek yetmezliği dahil; ölümcül sonuçlar bildirilmiştir), Serum kreatinin artışı, BUN artışı, Kreatinin klirensi azalması, Metabolik asidoz, Anüri, Oligüri, Glikozüri, Hiponatremi, Üremi, Kreatinin klirensi arttı. Renal yapısal hasarın şu şekilde ortaya çıktığı bildirilmiştir: Akut tübüler nekroz, renal parankim hasarı, Enzimüri, Silindirüri, Proteinüri.

**f**Flebit ve ven duvarlarının tahrişi olarak bildirilen vakaları içerir.

**£**Nötropenik ateş sıklığı: Granülositopenik ateş olarak bildirilen vakaları içerir.

ENFEKSİYONLAR VE ENFEKSİYONLAR	enfeksiyon	%9.9 (112/128)
KAN VE LENFATİK SİSTEM HASTALIKLARI	lökopeni*(hiç)	- †
	lökopeni < 1x10 <sup>3</sup> /µL	%43,5 (267/614)
	trombositopeni‡(hiç)	- - §
	trombositopeni . 50x10 <sup>3</sup> /µL	%4.8 (35/729)
	Anemi¶	%37.9 (202/533)
METABOLİZMA VE BESLENME BOZUKLUKLARI	anoreksiya	%1,1 (15/1317)
SİNİR SİSTEMİ BOZUKLUKLARI	Merkezi sinir sistemi zehirlilik#,p	%15,4 (154/1001)
	Periferik nöropati	%0.4 (5/1317)
KARDİYAK BOZUKLUKLAR	kardiyotoksites	%0.5 (7/1317)
VASKÜLER HASTALIKLAR	hipotansiyona	%0.3 (4/1317)
Gastrointestinal Bozukluklar	Bulantı kusma	%46.8 (443/964)
	İshal	%0.7 (9/1317)
	stomatit	%0.3



		(4/1317)
HEPATOBİLİER HASTALIKLAR	hepatotoksositee	%1.8 (22/1190)
CİLT VE SUBKÜTAN DOKU BOZUKLUKLARI	alopesi	%89.6 (540/603)
	Dermatit	%0,08 (1/1317)
	Papüler döküntü	%0,08 (1/1317)
BÖBREK VE İDRAR HASTALIKLARI	hemorajik sistit	- d
	hematüri	
	- mesnasız	%44.1 (282/640)
	- mesna ile	%21.3 (33/155)
	makrohematüri	
	- mesnasız	%11,1 (66/594)
	- mesna ile	%5,2 (5/97)
	Böbrek yetmezliğiö	--
	Böbrek yapısal hasarı	--
GENEL HASTALIKLAR VE İDARİ SİTE KOŞULLAR	Flebitı	%2.8 (37/1317)
	nötropenik ateşε	%1 (13/1317)
	Tükenmişlik	%0.3 (4/1317)
	halsizlik	Olanaksız hesaplamak

## Pazarlama Sonrası Deneyim

Aşağıdaki advers reaksiyonlar pazarlama sonrası deneyimde, MedDRA Sistem Organ Sınıfı (SOC) tarafından ve ardından mümkün olduğunda önem derecesine göre Tercih Edilen Terim ile listelenmiştir. Bu reaksiyonlar, büyüklüğü belirsiz bir popülasyondan gönüllü olarak rapor edildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya ilaca maruz kalma ile nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir.

#### **ENFEKSİYONLAR VE ENFEKSİYONLAR:**

Aşağıdaki belirtiler, ifosfamidin neden olduğu miyelosupresyon ve immünosupresyon ile ilişkilendirilmiştir: enfeksiyon riskinde ve ciddiyetinde artış†, pnömoniler†, sepsis ve septik şok (ölümcül sonuçlar dahil) ve viral hepatit dahil gizli enfeksiyonların yeniden aktivasyonu†, Pneumocystis jirovecii†, herpes zoster, Strongyloides, ilerleyici multifokal lökoensefalopati†ve diğer viral ve mantar enfeksiyonları.

†Şiddetli immünosupresyon, ciddi, bazen ölümcül enfeksiyonlara yol açmıştır.

#### **NEOPLAZMLAR, BENİGN VE Malign VE TANIMLANMAMIŞ (KİSTLER VE POLİPLER DAHİL):**

Tedaviye bağlı ikincil malignite olarak\*, Akut lösemi\*(Akut miyeloid lösemi)\*, Akut promyelositik lösemi\*, Akut lenfositik lösemi\*, Miyelodisplastik sendrom, Lenfoma (Hodgkin Dışı lenfoma), Sarkomlar\*, Böbrek hücreli karsinom, Tiroid kanseri

#### **KAN VE LENFATİK SİSTEM HASTALIKLARI:**

hematotoksisite\*, Kemik iliği yetmezliği, Agranülositoz ile kendini gösteren miyelosupresyon; Febril kemik iliği aplazisi; Yaygın damar içi pıhtılaşma, Hemolitik üremik sendrom, Hemolitik anemi, Yenidoğan anemisi, Methemoglobinemi

#### **BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ BOZUKLUKLARI:**

anjioödem\*, Anafilaktik reaksiyon, İmmünosupresyon, Ürtiker, Aşırı duyarlılık reaksiyonu

#### **ENDOKRİN HASTALIKLARI:**

Uyumsuz antidiüretik hormon salgısı sendromu (SIADH)

#### **METABOLİZMA VE BESLENME BOZUKLUKLARI:**

Tümör lizis sendromu, Metabolik asidoz, Hipokalemi, Hipokalsemi, Hipofosfatemi, Hiperglisemi, Polidipsi

#### **PSİKOLOJİK BOZUKLUKLAR:**

Panik atak, Katatoni, Mani, Paranoya, Sanrı, Deliryum, Bradyphrenia, Mutism, Mental durum değişikliği, Ekolali, Logore, Sebat, Amnezi

**SİNİR SİSTEMİ BOZUKLUKLARI:**

konvülsiyon\*, Status epileptikus (konvülsif ve konvülsif olmayan), geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu, Lökoensefalopati, Ekstrapiramidal bozukluk, Asteriks, Hareket bozukluğu, Polinöropati, Disestezi, Hipotez, Parestezi, Nevralji, Yürüyüş bozukluğu, Fekal inkontinans, Dizatri

**GÖZ HASTALIKLARI:**

Görme bozukluğu, Bulanık görme, Konjonktivit, Göz tahrişi

**KULAK VE LABİRENT HASTALIKLARI:**

Sağırılık, Hipoakuzi, Vertigo, Tinnitus

**KARDİYAK BOZUKLUKLAR:**

kardiyotoksisite\*, Kalp durması\*, Ventriküler fibrilasyon\*, Ventriküler taşikardi\*, Kardiyojenik şok\*, Miyokardiyal enfarktüs\*, Kalp yetmezliği\*, Sol dal bloğu, Sağ dal bloğu, Perikardiyal efüzyon, Miyokardiyal kanama, Angina pectoris, Sol ventrikül yetmezliği, Kardiyomiyopati\*, Konjestif kardiyomiyopati, Miyokardit\*, Aritmi\*, Perikardit, Atriyal fibrilasyon, Atriyal çarpıntı, Bradikardi, Supraventriküler ekstrasistoller, Erken atriyal kasılmalar, Ventriküler ekstrasistoller, Miyokardiyal depresyon, Çarpıntı, Ejeksiyon fraksiyonunda azalma\*, Elektrokardiyogram ST-segmenti anormal, Elektrokardiyogram T-dalgası inversiyonu, Elektrokardiyogram QRS kompleksi anormal

**VASKÜLER HASTALIKLAR:**

Pulmoner emboli, Derin ven trombozu, Kılcal kaçak sendromu, Vaskülit, Hipertansiyon, Kızarma, Kan basıncı düşüşü

**SOLUNUM, TORASİK VE MEDİASTİNAL BOZUKLUKLAR:**

Solunum yetmezliği\*, Akut solunum sıkıntısı sendromu\*, Pulmoner hipertansiyon\*, İnterstisyel akciğer hastalığı\*, Pulmoner fibrozis ile kendini gösterdiği gibi\*, Alveolit alerjik, İnterstisyel pnömonit, Pnömonit\*, Akciğer ödemi\*, Plevral efüzyon, Bronkospazm, Dispne, Hipoksi, Öksürük

**Gastrointestinal Bozukluklar:**

Sesit, Kolit, Enterokolit, Pankreatit, İleus, Gastrointestinal kanama, Mukozal ülserasyon, Kabızlık, Karın ağrısı, Aşırı tükürük salgısı

**HEPATOBİLİER HASTALIKLAR:**

Karaciğer yetmezliği\*, Hepatit fulminan\*, Veno-tıkaçıcı karaciğer hastalığı, Portal ven trombozu, Sitolitik hepatit, Kolestaz

**CİLT VE SALT DOKU BOZUKLUKLARI:**

Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu, Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu, Radyasyon geri çağırma dermatiti, Deri nekrozu, Yüz şişmesi, Peteşi, Makula döküntüsü, Döküntü, Kaşıntı, Eritem, Deri hiperpigmentasyonu, Hiperhidroz, tırnak bozukluğu

**KAS-İSKELET VE BAĞ DOKUSU BOZUKLUĞU:**

Rabdomiyoliz, Osteomalazi, Raşitizm, Büyüme geriliği, Miyalji, Artralji, Ekstremitte ağrısı, Kas seğirmesi

**BÖBREK VE İDRAR BOZUKLUKLARI:**

Fanconi sendromu, Tubulointerstisyel nefrit, Nefrojenik diyabet insipidus, Fosfatüri, Aminoasidüri, Poliüri, Enürezis, Artık idrar hissi

Akut ve kronik böbrek yetmezliğinden ölümcül sonuçlar belgelenmiştir.

**ÜREME SİSTEMİ VE MEME HASTALIKLARI:**

Kısırlık, Yumurtalık yetmezliği, Erken menopoz, Amenore, Yumurtalık bozukluğu, Yumurtlama bozukluğu, Azospermi, Oligospermi, Spermatogenezde bozulma, Kan östrojeninde azalma, Kanda gonadotropin artışı

**DOĞUMSAL, AİLESEL VE GENETİK BOZUKLUKLAR:**

Fetal büyüme geriliği

**GENEL BOZUKLUKLAR VE İDARİ SİTE KOŞULLARI:**

Çoklu organ yetmezliği\*, Genel fiziksel bozulma, Şişme, iltihaplanma, ağrı, eritem, hassasiyet, kaşıntı dahil enjeksiyon/İnfüzyon bölgesi reaksiyonları; Göğüs ağrısı, Ödem, Mukozal inflamasyon, Ağrı, Ateş, Titreme

\* Ölümcül sonuçlar dahil

**İlaç etkileşimleri**

İfosfamid, hem CYP3A4 hem de CYP2B6 için bir substrattır.

**CYP3A4 indükleyicileri**

CYP3A4 indükleyicileri (örn., karbamazepin, fenitoin, fosfenitoin, fenobarbital, rifampin, sarı kantaron) ifosfamidin aktif alkilleyici metabolitlerine metabolizmasını artırabilir. CYP3A4 indükleyicileri, nörotoksik/nefrotoksik ifosfamid metaboliti olan kloroasetaldehit oluşumunu artırabilir. CYP3A4 indükleyicileri ile ifosfamid alan hastaları toksisite açısından yakından izleyin ve doz ayarlamasını düşünün.

## CYP3A4 inhibitörleri

CYP3A4 inhibitörleri (örn., ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, sorafenib, aprepitant, fosaprepitant, greyfurt, greyfurt suyu) ifosfamidin aktif alkilleyici metabolitlerine metabolizmasını azaltabilir, belki de ifosfamid tedavisinin etkinliğini azaltabilir. CYP 3A4 inhibitörleri ayrıca bir ifosfamid nörotoksik/nefrotoksik metaboliti olan kloroasetaldehit oluşumunu azaltabilir.

## BELİRLİ POPÜLASYONLARDA KULLANIM

### Gebelik

Gebelik Kategorisi D.

[Bkz. Uyarılar ve Önlemler (5.8).]

İfosfamid hamile bir kadına verildiğinde cenin zarar görmesine neden olabilir. Hamilelik sırasında ifosfamid içeren kemoterapi rejimlerine maruz kalmayı takiben fetal büyüme geriliği ve neonatal anemi bildirilmiştir.

Hayvan çalışmaları, ifosfamidin in vivo olarak gen mutasyonlarına ve kromozomal hasara neden olabildiğini göstermektedir. Hamile farelerde, 30 mg/m<sup>2</sup>'lik bir dozdan sonra 19. günde resorpsiyonlar arttı ve anomaliler mevcuttu. İfosfamid dozu gebeliğin 11. gününde uygulandı. 54 mg/m<sup>2</sup> uygulamasının ardından sıçanlarda embriyo-öldürücü etkiler gözlenmiştir. 26. günden 15. güne kadar ifosfamid dozları ve embriyotoksik etkiler, annelere 18 mg/m<sup>2</sup> verildikten sonra belirgindi. Aynı doz periyodundaki dozlar. İfosfamid, 88 mg/m<sup>2</sup> alan tavşanlar için embriyotoksiktir. 2/gün dozları çiftleşmeden sonraki 6. günden 18. güne kadar. Anomali sayısı da kontrol grubuna göre önemli ölçüde arttı.

İfosfamid tedavisi sırasında kadınlar hamile kalmamalı ve erkekler çocuk sahibi olmamalıdır. Ayrıca, erkekler tedavinin bitiminden sonra 6 aya kadar çocuk babası olmamalıdır. Bu ilaç hamilelik sırasında kullanılırsa veya hasta bu ilacı alırken veya tedaviden sonra hamile kalırsa, hasta fetusa yönelik potansiyel tehlike konusunda bilgilendirilmelidir.

### Emziren Anneler

İfosfamid anne sütüne geçer. Hayvan çalışmalarında ifosfamid için gösterilen ciddi advers olay potansiyeli ve tümörjenite nedeniyle, ilacın anne için önemi göz önünde bulundurularak, emzirmeyi bırakmaya veya ilacı bırakmaya karar verilmelidir. Kadınlar ifosfamid tedavisi sırasında emzirmemelidir.

### Pediyatrik Kullanım

Pediyatrik hastalarda güvenlik ve etkinlik belirlenmemiştir.

### Geriatrik Kullanım

Genel olarak, yaşlı bir hasta için doz seçimi, karaciğer, böbrek veya kardiyak fonksiyon azalması ve eşlik eden hastalık veya diğer ilaç tedavisinin daha yüksek sıklığını yansıtacak şekilde dikkatli olmalıdır.

40 ila 71 yaş arasındaki hastalarda yapılan bir çalışma, eliminasyon yarı ömrünün ilerleyen yaşla birlikte arttığını göstermiştir.**bkz. Farmakokinetik (12.3)**]. Yarı ömürdeki bu belirgin artışın, yaşla birlikte ifosfamid dağılım hacmindeki artışlarla ilişkili olduğu ortaya çıktı. Toplam plazma klerensinde veya renal veya renal olmayan klerenste yaşla birlikte önemli bir değişiklik bildirilmemiştir.

İfosfamid ve metabolitlerinin büyük ölçüde böbrek tarafından atıldığı bilinmektedir ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda bu ilaca karşı toksik reaksiyon riski daha yüksek olabilir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonlarında azalma olması daha olası olduğundan, doz seçiminde dikkatli olunmalıdır ve böbrek fonksiyonunun izlenmesi faydalı olabilir.

### **Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Kullanım**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda resmi bir çalışma yapılmamıştır. İfosfamid ve metabolitlerinin böbrekler tarafından atıldığı bilinmektedir ve azalmış böbrek fonksiyonu ile plazmada birikebilir. Böbrek yetmezliği olan hastalar toksisite açısından yakından izlenmelidir ve doz azaltılması düşünülebilir. İfosfamid ve metabolitleri diyalize uygundur.

### **Karaciğer Bozukluğu Olan Hastalarda Kullanım**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda resmi bir çalışma yapılmamıştır. İfosfamid, karaciğerde geniş ölçüde metabolize olur ve hem etkili hem de toksik metabolitler oluşturur. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara ifosfamid dikkatle verilmelidir.

## **doz aşımı**

İfosfamid için spesifik bir antidotu bilinmemektedir.

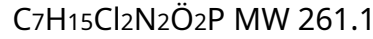
Doz aşımı alan hastalar, toksisite gelişimi açısından yakından izlenmelidir. Doz aşımının ciddi sonuçları, CNS toksisitesi, nefrotoksisite, miyelosupresyon ve mukozit gibi doza bağlı toksisitelerin belirtilerini içerir.**bkz. Uyarılar ve Önlemler (5)**].

Doz aşımının yönetimi, herhangi bir eşzamanlı enfeksiyon, miyelosupresyon veya diğer toksisite için en son teknolojiye sahip uygun tedavi dahil olmak üzere, hastayı oluşabilecek herhangi bir toksisite döneminde sürdürmek için genel destekleyici önlemleri içerecektir. İfosfamid ve ayrıca ifosfamid metabolitleri diyaliz edilebilir.

Mesna ile sistit profilaksisi, aşırı dozda ürotoksik etkilerin önlenmesinde veya sınırlandırılmasında yardımcı olabilir.

## **İfosfamid ve Mesna Enjeksiyon Açıklama**

İfosfamid enjeksiyonu, intravenöz infüzyonla uygulama için tek dozluk flakonların her biri 1 gram veya 3 gram steril ifosfamid, USP içerir. 1 gram flakon ayrıca 69 mg monobazik sodyum fosfat monohidrat, USP, 21.3 mg dibazik sodyum fosfat susuz, USP ve enjeksiyon için su, USP, qs içerir. 3 gramlık flakon ayrıca 207 mg monobazik sodyum fosfat monohidrat, USP, 63.9 mg dibazik sodyum fosfat susuz, USP ve enjeksiyon için su, USP, qs içerir. İfosfamid, kimyasal olarak nitrojen mustardları ve siklofosfamidin sentetik bir analogu ile ilişkili kemoterapötik bir ajandır. İfosfamid 3-(2-kloroetil)-2-[(2-kloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oksazafosforin 2-oksittir. Yapısal formülü:



## İfosfamid ve Mesna Enjeksiyonu - Klinik Farmakoloji

### Hareket mekanizması

İfosfamid, sitotoksik aktivitesini uygulamak için hepatik sitokrom P450 izoenzimleri tarafından metabolik aktivasyon gerektiren bir ön ilaçtır. Aktivasyon, sitotoksik ve ürotoksik bileşik akrolein ve alkilleyici bir izofosforamid hardalın yanı sıra çok sayıda diğer toksik olmayan ürünü vermek üzere ayrılan kararsız ara madde 4-hidroksiifosfamidi ve onun halka açık aldo tautomerini oluşturan halka karbon atomunda hidrosilasyon ile meydana gelir. İfosfamidin tam etki mekanizması belirlenmemiştir, ancak sitotoksik etkisi, esas olarak, guanin N-7 pozisyonlarında izofosforamid hardal tarafından alkilasyonun neden olduğu DNA çapraz bağları yoluyla. DNA'da zincirler arası ve zincir içi çapraz bağların oluşumu hücre ölümüyle sonuçlanır.

### farmakokinetik

İfosfamid, insanlarda doza bağlı farmakokinetik sergiler. 3,8 ila 5 g/m<sup>2</sup>'lik tek dozlarda, plazma konsantrasyonları iki fazlı olarak azalır ve ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 15 saattir. 1,6 ila 2,4 g/m<sup>2</sup> dozlarda/gün, plazma bozunması tek üsteldir ve terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 7 saattir.

İfosfamid, insanlarda zamana bağlı farmakokinetik sergiler. 1.5 g/m<sup>2</sup> intravenöz uygulamayı takiben 25 gün boyunca günde bir kez 0,5 saatten fazla neoplastik hastalığı olan 15 hastaya, medyan eliminasyon yarı ömründe 1. Günde 7.2 saatten 5. Günde 4.6 saate bir azalma, medyan klirenste 66 mL/dk'dan eşzamanlı bir artış meydana geldi. 1. Gün'de 5. Gün'de 115 mL/dak. 1. Gün ile karşılaştırıldığında 5. Günde dağılım hacminde önemli bir değişiklik olmadı.

### Dağıtım

İfosfamid dağılım hacmi (Vd), toplam vücut su hacmine yaklaşıyor, bu da dağılımın minimum doku bağlanması ile gerçekleştiğini gösterir. 1.5'in intravenöz uygulamasını takiben

g/m<sup>2</sup>5 gün boyunca günde bir kez 0,5 saatten fazla, neoplastik hastalığı olan 15 hastaya, ifosfamidin medyan Vd'si 1. Günde 0.64 L/kg ve 5. Günde 0.72 L/kg idi. İfosfamid az plazma protein bağlanması gösterir. İfosfamid ve aktif metabolitleri, geniş ölçüde kırmızı kan hücreleri tarafından bağlanır. İfosfamid, P-glikoprotein için bir substrat değildir.

#### Metabolizma

İfosfamid insanlarda iki metabolik yolla geniş ölçüde metabolize edilir: aktif metaboliti oluşturmak için halka oksidasyonu ("aktivasyon"), 4-hidroksi-ifosfamid ve inaktif metabolitleri oluşturmak için yan zincir oksidasyonu, 3-dekloro-etilifosfamid veya 2-dekloroetilifosfamid ile toksik metabolit olan kloroasetaldehitin serbest bırakılması. İnsan plazmasında küçük miktarlarda (nmol/mL) ifosfamid mustard ve 4-hidroksiifosfamid saptanabilir. Biyolojik olarak aktif türlerin oluşumu için ifosfamid metabolizması gereklidir ve metabolizma geniş olmakla birlikte, hastalar arasında da oldukça değişkendir.

#### Boşaltım

5 g/m<sup>2</sup>'lik dozların uygulanmasından sonra<sup>21</sup> nin-<sup>14</sup>C-etiketli ifosfamid, dozlanan radyoaktivitenin %70 ila %86'sı metabolitler olarak idrarda geri kazanıldı ve dozun yaklaşık %61'i ana bileşik olarak atıldı. 1,6 ila 2,4 g/m<sup>2</sup> dozlarda<sup>2</sup> dozun sadece %12 ila %18'i 72 saat içinde değişmemiş ilaç olarak idrarla atılmıştır. İfosfamidin iki farklı dekloroetillenmiş türeği, 4-karboksifosfamid, tiodiasetik asit ve kloroasetik asidin sistein konjugatları, insanlarda ifosfamidin başlıca idrar metabolitleri olarak tanımlanmıştır ve sadece küçük miktarlarda 4-hidroksiifosfamid ve akrolein mevcuttur.

#### Pediyatri

Nüfus PK analizi, yaşları 1 ile 18 arasında değişen çeşitli habis hastalıkları olan 32 pediyatrik hastadan alınan plazma verileri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hastalara 1,2, 2 ve 3 g/m<sup>2</sup> dozlarında toplam 45 kür ifosfamid verildi.<sup>21</sup> 2 veya 3 gün boyunca 1 veya 3 saatte intravenöz olarak verilir. İfosfamidin ilk klerensi ve dağılım hacmi için ortalama  $\pm$  standart hata popülasyonu tahminleri 2,4  $\pm$  0,33 L/sa/m idi.<sup>2</sup>ve 21  $\pm$  1,6 L/m<sup>2</sup>sırasıyla %43 ve %32'lik bireyler arası değişkenlik ile.

#### Yaşın Etkisi

1.5 g/m<sup>2</sup> alan 40 ila 71 yaşları arasındaki 20 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ifosfamidin 3 veya 5 gün süreyle günlük kullanımı, eliminasyon yarı ömrünün yaşla birlikte arttığını göstermiştir. Eliminasyon yarı ömrü artışının, yaşla birlikte ifosfamid dağılım hacmindeki artışla ilişkili olduğu ortaya çıktı. Toplam plazma klerensinde veya böbrek klerensinde yaşla birlikte önemli bir değişiklik bildirilmemiştir.

#### Klinik Olmayan Toksikoloji

#### Karsinojenez, Mutajenez, Doğurganlığın Bozulması



6 mg/kg'da (37 mg/m<sup>2</sup>) intraperitoneal enjeksiyonla uygulandığında ifosfamidin sıçanlarda kanserojen olduğu gösterilmiştir.2veya mg/m<sup>2</sup>'de günlük insan dozunun yaklaşık %3'üzbaz) 52 hafta boyunca haftada 3 kez. Dişi sıçanlar, araç kontrollerine göre önemli ölçüde daha yüksek uterin leiomyosarkom ve meme fibroadenomu insidansına sahipti.

İfosfamidin mutajenik potansiyeli, in vitro bakteriyel sistemlerde ve in vivo olarak memeli hücrelerinde belgelenmiştir. İn vivo olarak, ifosfamid farelerde ve Drosophila melanogaster germ hücrelerinde mutajenik etkilere neden olmuştur ve erkek farelerde baskın ölümcül mutasyonların yanı sıra Drosophila'da çekinik cinsiyete bağlı ölümcül mutasyonlarda önemli bir artışa neden olmuştur.

İfosfamid, erkek ve dişi av köpeklerine 1 veya 4.64 mg/kg/gün (20 veya 93 mg/m<sup>2</sup>) dozlarında uygulandı. 2) 26 hafta boyunca haftada 6 gün sözlü olarak. Erkek köpekler 4.64 mg/kg'da (mg/m<sup>2</sup>'de günlük klinik dozun yaklaşık %7.7'si)2baz) seminifer tübüler epitel dejenerasyonu ile testiküler atrofi vardı. İkinci bir çalışmada, erkek ve dişi sıçanlara 0, 25, 50 veya 100 mg/kg (0, 150, 300 veya 600 mg/m<sup>2</sup>) verildi.2) 6 ay boyunca 3 haftada bir intraperitoneal olarak ifosfamid. 100 mg/kg (mg/m<sup>2</sup>'de günlük klinik dozun yaklaşık yarısı) verilen erkek sıçanların çoğunda spermatogenezde azalma gözlenmiştir.2temel).

## Klinik çalışmalar

Dirençli testis kanseri olan hastalar (n = 59) ifosfamid, sisplatin ve etoposid (VePesid) kombinasyonunu aldı.®) veya üçüncü basamak tedavi olarak vinblastin (VIP) veya sonrası. Etoposid veya vinblastin seçimi (VIP rejiminde "V"), önceki rejimlerle elde edilen terapötik etki tarafından yönlendirildi. İfosfamidin VIP kombinasyonuna katkısı, ifosfamid-sisplatin-etoposidden önce sisplatin-etoposid ile tedavi edilen hastalarda veya ifosfamid-sisplatin-vinblastinden önce sisplatin-vinblastin alan hastalarda belirlenmiştir.

Toplam 59 hasta, 1.2 g/m<sup>2</sup> ifosfamidden oluşan bir üçüncü basamak kurtarma rejimi almıştır.2/gün 1 ila 5. günlerde intravenöz olarak, sisplatin 20 mg/m<sup>2</sup>/gün 1 ila 5. günlerde intravenöz olarak ve ya etoposid 75 mg/m<sup>2</sup>1 ila 5. günlerde intravenöz olarak /gün veya 1. günde intravenöz olarak 0.22 mg/kg vinblastin VIP rejimi ile etkililik sonuçları, Ağustos 1980 ve Ekim 1985 arasında toplam 90 hastayı içeren altı tek ajan faz II çalışmasından elde edilen verilerle karşılaştırıldı. bunlardan 65'i bu çalışmanın kontrolleri olarak uygun bulunmuştur. VIP rejimindeki yirmi üç hasta, tek başına VIP veya VIP artı cerrahi ile hastalıktan kurtulurken, geçmiş kontrol grubundaki tek bir hasta tam yanıt elde etti. Ortalama sağkalım süresi VIP grubunda iki yılı aşarken, kontrol grubunda bir yıldan azdı. Performans durumu ≥ 80, embriyonal karsinom ve minimal hastalık, sağkalım için olumlu prognostik faktörlerdi. Tüm prognostik kategorilerde, VIP ve geçmiş kontroller arasındaki fark oldukça önemli olmaya devam etti.

Tablo 1. Etkililik Sonuçları

\*Gehan-Breslow ve Mantel-Cox testleri

	Sayı. Hastaların (%)	

	vip	Kontrol	p değeri
Toplam Hasta	59 (100)	65 (100)	
Hastalığa sebep olmayan	23 (39)	1 (2)	< 0.001
Tek başına kemoterapi	15 (25)	1 (2)	< 0.001
Kemoterapi artı cerrahi	8 (14)	0	
Genel Yanıt	32 (54)	2 (3)	< 0.001
İlerleme zamanı (hafta)			
Medyan	19	4	< 0.001*
Menzil	1 ila 205+	1 ila 29	
Hastaliksız aralık (hafta)			
Medyan	114	29	
Menzil	13 ila 205+	--	
Hayatta kalma (hafta)			
Medyan	53	10	< 0.001*
Menzil	1 ila 205+	1 ila 123+	

Bir çalışmada, germ hücreli testis kanseri olan tam olarak değerlendirilebilir 50 hasta, sisplatin/vinblastin/bleomisin (PVB) içeren en az iki önceki kemoterapi rejimi başarısız olduktan sonra (50 hastanın 47'si) sisplatin ve vinblastin veya etoposid ile kombinasyon halinde ifosfamid ile tedavi edilmiştir. ), sisplatin/vinblastin/aktinomisin D/bleomisin/siklofosfamid, (VAB6) veya sisplatin ve etoposid kombinasyonu. Hastalar, daha önce sisplatin içeren bir rejime yanıt verdikleri ve sisplatin içeren rejimdeyken veya onu durdurduktan sonraki 3 hafta içinde ilerleme göstermedikleri için kalan sisplatin duyarlılığı için seçilmiştir. Hastalar, daha önce yanıt verdikleri ve ardından nüksettikleri bir rejimle yeniden tedavi ile uzun vadeli tam yanıtların elde edilemeyeceği öncülüne dayanarak kendi kontrolleri olarak hizmet ettiler.

Tamamen değerlendirilebilir 50 hastadan 10'u tedaviden 2 ila 5 yıl sonra hala hayattaydı. 10 uzun süreli hayatta kalan kişiden dördü, ifosfamid rejimi ile tedaviden sonra cerrahi rezeksiyon ile kanserden kurtuldu; 50 tamamen değerlendirilebilir hasta grubunun tamamı için medyan sağkalım 53 haftaydı.

## REFERANSLAR

1. NIOSH Uyarısı: Sağlık ortamlarında antineoplastik ve diğer tehlikeli ilaçlara mesleki maruziyetin önlenmesi. 2004. ABD Sağlık ve İnsan Hizmetleri Departmanı, Halk Sağlığı Servisi, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri, Ulusal Mesleki Güvenlik ve Sağlık Enstitüsü, DHHS (NIOSH) Yayın No. 2004-165.
2. OSHA Teknik El Kitabı, TED 1-0.15A, Bölüm VI: Bölüm 2. Tehlikeli ilaçlara mesleki maruziyetin kontrol edilmesi. 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. Amerikan Sağlık Sistemi Eczacıları Derneği. Tehlikeli ilaçların işlenmesine ilişkin ASHP yönergeleri. J Health-Syst Ecz. 2006; 63:172-1193.
4. Polovich M, White JM, Kelleher LO, (ed.) 2005. Kemoterapi ve biyoterapi kılavuzları ve uygulama önerileri. (2nded.) Pittsburgh, PA: Onkoloji Hemşireliği Derneği.

## Nasıl Temin Edilir/Depolama ve Taşıma

İfosfamid Enjeksiyonu şu şekilde mevcuttur:

NDC Numarası	İçindekiler	paket
0703-3427-11	1 g/20 mL	Ayrı ayrı paketlenmiş
0703-3429-11	3 g/60 mL	Ayrı ayrı paketlenmiş

İfosfamid Enjeksiyonu, aşağıdaki gibi bir uygulama kiti olarak mesna enjeksiyonu ile birlikte mevcuttur:

Yönetim Kiti	
NDC Numarası	Paket Boyutu
0703-4116-48	Yönetim Kiti 10 flakon ifosfamid 1 g/20 mL ve 10 flakon mesna 1 g/10 mL
0703-4106-48	Yönetim Kiti 2 şişe ifosfamid 3 g/60 mL ve 6 şişe mesna 1 g/10 mL
0703-4100-48	Yönetim Kiti 5 flakon ifosfamid 1 g/20 mL ve 3 flakon mesna 1 g/10 mL

## DEPOLAMAK

**İfosfamid Enjeksiyonu:** 2° ila 8°C (36° ila 46°F) arasında saklayın.

**Mesna Enjeksiyonu:**2° ila 30°C (36° ila 86°F) arasında saklayın.

İfosfamid enjeksiyonunu kullanırken dikkatli olun. İfosfamid enjeksiyonunun kullanımı ve hazırlanması her zaman sitotoksik ajanların güvenli kullanımına ilişkin güncel kılavuzlara uygun olmalıdır. Bu konuyla ilgili çeşitli yönergeler yayınlanmıştır.<sup>1-4</sup>İfosfamid enjeksiyonuna kazara maruz kalma ile ilişkili cilt reaksiyonları meydana gelebilir. Dermal maruz kalma riskini en aza indirmek için, ifosfamid enjeksiyonu içeren flakonları ve solüsyonları tutarken her zaman su geçirmez eldivenler giyin. İfosfamid solüsyonu cilt veya mukoza ile temas ederse, cildi hemen sabun ve suyla iyice yıkayın veya mukozayı bol miktarda suyla yıkayın.

## Hasta Danışmanlığı Bilgileri

### Hastaları ifosfamid kullanımıyla ilişkili riskler ve tedavi sırasında düzenli kan izleme planı hakkında bilgilendirin.

Hastaları özellikle aşağıdakiler hakkında bilgilendirin:

- İfosfamid ile tedavi, şiddetli olabilen ve ölümcül sonuçlara yol açabilen miyelosupresyona neden olabilir. Ciddi enfeksiyonlara yol açabilen bağışıklık tepkilerinin önemli ölçüde baskılanması da meydana gelebilir. Gizli enfeksiyonlar yeniden etkinleştirilebilir. Hastalar ateş veya diğer enfeksiyon semptomlarını bildirmelidir.
- Kanama ve anemi riski.
- CNS toksisitesi ve ölümcül sonucu olan diğer nörotoksik etkiler riski.
- Mesane ve böbrek toksisitesi riski. Hastalar, mesanede birikmeyi önlemek için sıvı alımını artırma ve sık idrara çıkma ihtiyacının farkında olmalıdır.
- Kardiyotoksosite ve ölümcül sonuç riski. Hastalar önceden var olan kalp hastalığını bildirmelidir.
- Ölümle sonuçlanan solunum yetmezliğine yol açan pulmoner toksisite riski.
- Tedaviye bağlı ikincil malignite riski.
- Veno-tıkayıcı karaciğer hastalığı riski.
- Tedavi sırasında ve tedaviden sonra 6 aya kadar bir hasta hamile kalırsa veya bir çocuk babası olursa fetüs için potansiyel tehlike. Tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 6 aya kadar etkili doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.
- Tedavi sırasında çocuklar emzirildiğinde ciddi advers reaksiyonlar ve tümörijenisite potansiyeli.
- Amenore, erken menopoz ve kısırlık riski.
- Saç dökülmesi, yara iyileşmesi ve diğer ciddi cilt ve deri altı doku bozuklukları riski.

- Tedavi gastrointestinal bozukluklara neden olabilir ve alkol bulantı ve kusmayı artırabilir.
- Stomatit riski ve uygun ağız hijyeninin önemi.
- Görme bozukluğu, bulanık görme ve göz tahrişi gibi göz bozuklukları riski.
- Sağırılık, vertigo ve kulak çınlaması gibi kulak ve labirent bozuklukları riski.

Rev. B 7/2012

Teva Parenteral İlaçlar A.Ş.

Irvine, CA 92618

## **ANA EKRAM PANELİ, Bölüm 1 / 2**

## **ANA EKRAM PANELİ, bölüm 2 / 2**

### **İfosfamid ve Mesna Enjeksiyon Kiti (10 ve 10) Metin**

Yalnızca NDC 0703-4116-48 Rx

#### **İFOSFAMIDE Enjeksiyon**

**1 g/20 mL**

(50 mg/mL)

Tek Dozluk Flakon**sitotoksik Ajan**

Steril

**10 x 20 mL**

**flakonlar SOĞUTUN**

#### **Mesna Enjeksiyon**

**1 gr/10 ml**

(100 mg/mL)

Çoklu Doz Şişesi

Steril

**10 x 10 mL'lik şişeler**

**TEVA**

## ANA EKTRAN PANELİ, bölüm 1 / 2

## ANA EKTRAN PANELİ, bölüm 2 / 2

### İfosfamid ve Mesna Enjeksiyon Kiti (2 ve 6) Metin

Yalnızca NDC 0703-4106-48 Rx

#### İFOSFAMIDE Enjeksiyon

**3 g/60 mL**

Tek Dozluk Flakon (50 mg/mL)**sitotoksik Ajan**

Steril

**SOĞUTMA**

2 x 60 mL'lik şişeler

#### Mesna Enjeksiyon

**1 gr/10 ml**

(100 mg/mL)

Çoklu Doz Şişesi

Steril

6 x 10 mL'lik şişeler

**TEVA**

## Ana Ekran Paneli, bölüm 1 / 2

## Ana Ekran Paneli, bölüm 2 / 2

### İfosfamid ve Mesna Enjeksiyon Kiti (5 ve 3) Metin

Yalnızca NDC 0703-4100-48 Rx

**İFOSFAMİDE Enjeksiyon****1 g/20 mL**

(50 mg/mL)

Tek Dozluk Flakon

**Steril sitotoksik Ajan****5 x 20 mL'lik şişeler SOĞUTUN****Mesna Enjeksiyon****1 gr/10 ml**

(100 mg/mL)

Çoklu Doz Şişesi

Steril

**3 x 10 mL'lik şişeler****TEVA**

<b>İFOSFAMİT VE MESNA</b> ifosfamid ve mesna kiti			
<b>Ürün Bilgisi</b>			
<b>ürün tipi</b>	İNSAN REÇETE İLAÇ ETİKETİ	<b>Ürün Kodu (Kaynak)</b>	NDC:0703-4116
<b>Ambalajlama</b>			
<b># Ürün Kodu</b>	<b>paket açıklaması</b>		
1	NDC:0703-4116-48	1 KARTONDA 1 KİT	
<b>Parça Miktarı</b>			
<b>Parça #</b>	<b>Paket Miktarı</b>	<b>Toplam Ürün Miktarı</b>	
<b>Bölüm 1</b>	1 ŞİŞE, TEK DOZ 1	10 ml	
<b>Bölüm 2</b>	1 ŞİŞE, ÇOK DOZ 2	10 ml	
Bölüm 1 / 2			
<b>İFOSFAMİD</b> ifosfamid enjeksiyonu			

Ürün Bilgisi			
Ürün Kodu (Kaynak)	NDC:0703-3407		
Yönetim Yolu	intravenöz	DEA Programı	

Aktif Bileşen/Aktif Parça		
Malzeme Adı	Mukavemet Temeli	Kuvvet
İFOSFAMİD(İFOSFAMİD)	İFOSFAMİD	20 mL'de 1 g

Aktif Olmayan Malzemeler	
Malzeme Adı	Kuvvet
SODYUM FOSFAT, MONOBAZİK, MONOHİDRAT	
SODYUM FOSFAT, DİBASİK, SUSUZ	
SU	

Ambalajlama	
# Ürün Kodu	paket açıklaması
1 NDC:0703-3407-01	1 flakonda 20 mL, TEK DOZ

Pazarlama bilgisi			
Pazarlama Kategorisi	Başvuru Numarası veya Monograf Alıntısı	Pazarlama Başlangıç Tarihi	Pazarlama Sonu Tarihi
ANDA	ANDA076657	26.09.2012	

Bölüm 2 / 2
<b>MESNA</b> mesna enjeksiyon, çözüm

Ürün Bilgisi			
Ürün Kodu (Kaynak)	NDC:0703-4805		
Yönetim Yolu	intravenöz	DEA Programı	



Aktif Bileşen/Aktif Parça		
Malzeme Adı	Mukavemet Temeli	Kuvvet
MESNA(2-MERCAPTOETANESÜLFONİK ASİT)	MESNA	1 mL'de 100 mg

Aktif Olmayan Malzemeler	
Malzeme Adı	Kuvvet
EDETAT DİSODYUM	
SODYUM HİDROKSİT	
SU	
BENZİL ALKOL	

Ambalajlama	
# Ürün Kodu	paket açıklaması
1 NDC:0703-4805-01	1 flakonda 10 mL, ÇOK DOZ

Pazarlama bilgisi			
Pazarlama Kategorisi	Başvuru Numarası veya Monograf Alıntısı	Pazarlama Başlangıç Tarihi	Pazarlama Sonu Tarihi
ANDA	ANDA075764	05/01/2002	

Pazarlama bilgisi			
Pazarlama Kategorisi	Başvuru Numarası veya Monograf Alıntısı	Pazarlama Başlangıç Tarihi	Pazarlama Sonu Tarihi
ANDA	ANDA075874	26.09.2012	

İFOSFAMİT VE MESNA			
ifosfamid ve mesna kiti			
Ürün Bilgisi			
ürün tipi	İNSAN REÇETE İLAÇ ETİKETİ	Ürün Kodu (Kaynak)	NDC:0703-4106

Ambalajlama		
#	Ürün Kodu	paket açıklaması
1	NDC:0703-4106-48	1 KARTONDA 1 KİT

Parça Miktarı		
Parça Paket Miktarı #		Toplam Ürün Miktarı
Bölüm0	ŞİŞE, TEK DOZ 1	2 ml
Bölüm1	ŞİŞE, ÇOK DOZ 2	6 ml

Bölüm 1 / 2
<b>İFOSFAMİD</b> ifosfamid enjeksiyonu

Ürün Bilgisi			
Ürün Kodu (Kaynak)	NDC:0703-3409		
Yönetim Yolu	intravenöz	DEA Programı	

Aktif Bileşen/Aktif Parça		
Malzeme Adı	Mukavemet Temeli	Kuvvet
İFOSFAMİD(İFOSFAMİD)	İFOSFAMİD	60 mL'de 3 g

Aktif Olmayan Malzemeler	
Malzeme Adı	Kuvvet
SODYUM FOSFAT, MONOBAZİK, MONOHİDRAT	
SODYUM FOSFAT, DİBASİK, SUSUZ	
SU	

Ambalajlama		
#	Ürün Kodu	paket açıklaması

1 NDC:0703-3409-01

1 flakonda 60 mL, TEK DOZ

## Pazarlama bilgisi

Pazarlama Kategorisi	Başvuru Numarası veya Monograf Alıntısı	Pazarlama Başlangıç Tarihi	Pazarlama Sonu Tarihi
ANDA	ANDA076657	26.09.2012	

Bölüm 2 / 2

**MESNA**

mesna enjeksiyon, çözüm

## Ürün Bilgisi

Ürün Kodu (Kaynak)	NDC:0703-4805		
Yönetim Yolu	intravenöz	DEA Programı	

## Aktif Bileşen/Aktif Parça

Malzeme Adı	Mukavemet Temeli	Kuvvet
MESNA(2-MERCAPTOETANESÜLFONİK ASİT)	MESNA	1 mL'de 100 mg

## Aktif Olmayan Malzemeler

Malzeme Adı	Kuvvet
EDETAT DİSODYUM	
SODYUM HİDROKSİT	
SU	
BENZİL ALKOL	

## Ambalajlama

# Ürün Kodu	paket açıklaması
1 NDC:0703-4805-01	1 flakonda 10 mL, ÇOK DOZ

## Pazarlama bilgisi

Pazarlama Kategorisi	Başvuru Numarası veya Monograf Alıntısı	Pazarlama Başlangıç Tarihi	Pazarlama Sonu Tarihi
ANDA	ANDA075764	05/01/2002	

## Pazarlama bilgisi

Pazarlama Kategorisi	Başvuru Numarası veya Monograf Alıntısı	Pazarlama Başlangıç Tarihi	Pazarlama Sonu Tarihi
ANDA	ANDA075874	26.09.2012	

**İFOSFAMİT VE MESNA**

ifosfamid ve mesna kiti

**Ürün Bilgisi**

ürün tipi	İNSAN REÇETE İLAÇ ETİKETİ	Ürün Kodu (Kaynak)	NDC:0703-4100

**Ambalajlama**

# Ürün Kodu	paket açıklaması
1 NDC:0703-4100-48	1 KARTONDA 1 KİT

**Parça Miktarı**

Parça Paket Miktarı #	Toplam Ürün Miktarı
Bölüm0 ŞİŞE, TEK DOZ 1	5 ml
Bölüm0 ŞİŞE, ÇOK DOZ 2	3 ml

Bölüm 1 / 2

**İFOSFAMİD**

ifosfamid enjeksiyonu

**Ürün Bilgisi**

Ürün Kodu (Kaynak)	NDC:0703-3407		
Yönetim Yolu	intravenöz	DEA Programı	

Aktif Bileşen/Aktif Parça			
Malzeme Adı	Mukavemet Temeli	Kuvvet	
İFOSFAMİD(İFOSFAMİD)	İFOSFAMİD	20 mL'de 1 g	

Aktif Olmayan Malzemeler	
Malzeme Adı	Kuvvet
SODYUM FOSFAT, MONOBAZİK, MONOHİDRAT	
SODYUM FOSFAT, DİBASİK, SUSUZ	
SU	

Ambalajlama	
# Ürün Kodu	paket açıklaması
1 NDC:0703-3407-01	1 flakonda 20 mL, TEK DOZ

Pazarlama bilgisi			
Pazarlama Kategorisi	Başvuru Numarası veya Monograf Alıntısı	Pazarlama Başlangıç Tarihi	Pazarlama Sonu Tarihi
ANDA	ANDA076657	26.09.2012	

Bölüm 2 / 2	
MESNA	
mesna enjeksiyon, çözüm	

Ürün Bilgisi			
Ürün Kodu (Kaynak)	NDC:0703-4805		
Yönetim Yolu	intravenöz	DEA Programı	

Aktif Bileşen/Aktif Parça		
Malzeme Adı	Mukavemet Temeli	Kuvvet
MESNA(2-MERCAPTOETANESÜLFONİK ASİT)	MESNA	1 mL'de 100 mg

Aktif Olmayan Malzemeler	
Malzeme Adı	Kuvvet
EDETAT DİSODYUM	
SODYUM HİDROKSİT	
SU	
BENZİL ALKOL	

Ambalajlama	
# Ürün Kodu	paket açıklaması
1 NDC:0703-4805-01	1 flakonda 10 mL, ÇOK DOZ

Pazarlama bilgisi			
Pazarlama Kategorisi	Başvuru Numarası veya Monograf Alıntısı	Pazarlama Başlangıç Tarihi	Pazarlama Sonu Tarihi
ANDA	ANDA075764	05/01/2002	

Pazarlama bilgisi			
Pazarlama Kategorisi	Başvuru Numarası veya Monograf Alıntısı	Pazarlama Başlangıç Tarihi	Pazarlama Sonu Tarihi
ANDA	ANDA075874	05/01/2002	

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

Teva Parenteral İlaçlar, Inc