



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.  
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED  
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.Source : [Drugs.com](http://Drugs.com)

## Ифосфамид и Месна инжекция

**Доза от:**инжекционен комплект **Клас****лекарства:**Алкилиращи агенти**На тази страница**[Предупреждение в кутия](#)[Показания и употреба](#)[Дозировка и приложение](#)[Лекарствени форми и сила](#)[Противопоказания](#)[Предупреждения и предпазни мерки](#)[Нежелани реакции/Странични ефекти](#)

Разгънете

### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: МИЕЛОСУПРЕСИЯ, НЕВРОТОКСИЧНОСТ и УРОТОКСИЧНОСТ

Миелосупресията може да бъде тежка и да доведе до фатални инфекции. Следете кръвната картина преди и на интервали след всеки цикъл на лечение. Токсичността на ЦНС може да бъде тежка и да доведе до енцефалопатия и смърт. Наблюдавайте за токсичност на ЦНС и прекратете лечението на енцефалопатия. Нефротоксичността може да бъде тежка и да доведе до бъбречна недостатъчност. Хеморагичният цистит може да бъде тежък и може да бъде намален чрез профилактична употреба на месна (вижте Предупрежденията и Предпазни мерки (5.1 до 5.3]) .

## Показания и употреба на Ифосфамид и Месна инжекция

Инжектирането на ифосфамид е показано за употреба в комбинация с някои други одобрени антинеопластични средства за трета линия химиотерапия на рак на тестисите на зародишните клетки. Трябва да се използва в комбинация с месна за профилактика на хеморагичен цистит.

## Ифосфамид и Месна инжекционна доза и приложение

Инжектирането на ифосфамид трябва да се прилага интравенозно в доза от 1,2 грама на м2на ден в продължение на 5 последователни дни. Лечението се повтаря на всеки 3 седмици или след възстановяване от хематологична токсичност.

За да се предотврати токсичността на пикочния мехур, инжектирането на ифосфамид трябва да се прилага с интензивна хидратация, състояща се от най-малко 2 литра перорална или интравенозна течност на ден. Месна трябва да се използва за намаляване на честотата на хеморагичен цистит. Инжекцията с ифосфамид трябва да се прилага като бавна интравенозна инфузия с продължителност минимум 30 минути. Не са провеждани проучвания за инжектиране на ифосфамид при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане [**вижте Използване в специфични популации (8.6, 8.7)**].

Разтворите на ифосфамид могат да се разреждат допълнително за постигане на концентрации от 0,6 до 20 mg/mL в следните течности:

5% инжекция с декстроза, USP

0,9% инжекция на натриев хлорид, USP

Инжекции на Рингер с лактат, USP

Стерилна вода за инжекции, USP

Тъй като са получени по същество идентични резултати за стабилност за примесите за стерилна вода, както и за другите примеси (5% инжекция с декстроза, 0,9% инжекция на натриев хлорид и инжекция с лактат на Рингер), използването на парентерални стъклени бутилки с голям обем, торбички viaflex или PAB™ торби, които съдържат междинни концентрации или смеси от ексципиенти (напр. 2,5% инжекция с декстроза, 0,45% инжекция на натриев хлорид или 5% декстроза и 0,9% инжекция на натриев хлорид) също е приемливо.

Пригответените или пригответените и допълнително разредени инжекционни разтвори на ифосфамид трябва да се съхраняват в хладилник и да се използват в рамките на 24 часа. Разтворите, съдържащи бензил-алкохол, могат да намалят стабилността на ифосфамид.

Парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за частици и промяна в цвета преди приложение, когато разтворът и контейнерът позволяват.

## Лекарствени форми и сила

1 грам флакон с еднократна доза

3 грама флакон с еднократна доза

## Противопоказания

Ифосфамид е противопоказан при пациенти с:

- Известна свръхчувствителност към приложение на ифосфамид.
- Запушване на изтичането на урина.

## Предупреждения и предпазни мерки

## Миелосупресия, имуносупресия и инфекции

Лечението с ифосфамид може да причини миелосупресия и значително потискане на имунните отговори, което може да доведе до тежки инфекции. Съобщава се за фатални резултати от миелосупресия, свързана с ифосфамид. Индуцираната от ифосфамид миелосупресия може да причини левкопения, неутропения, тромбоцитопения (свързана с по-висок риск от кървене) и анемия. Най-ниската стойност на броя на левкоцитите има тенденция да се достигне приблизително през втората седмица след приложението. Когато ифосфамид се прилага в комбинация с други химиотерапевтични/хематотоксични средства и/или лъчева терапия, често се наблюдава тежка миелосупресия. Рискът от миелосупресия е дозозависим и се повишава при прилагане на единична висока доза в сравнение с фракционирано приложение.

Тежката имуносупресия е довела до сериозни, понякога фатални инфекции. Докладвани са също сепсис и септичен шок. Инфекциите, съобщени с ифосфамид, включват пневмонии, както и други бактериални, гъбични, вирусни и паразитни инфекции. Латентните инфекции могат да бъдат реактивирани. При пациенти, лекувани с ифосфамид, се съобщава за реактивиране при различни вирусни инфекции. Инфекциите трябва да се лекуват по подходящ начин. Антимикробната профилактика може да бъде показана в някои случаи на неутропения по преценка на лекуващия лекар. В случай на неутропенична треска трябва да се дават антибиотици и/или антимикотици. Препоръчва се внимателно хематологично наблюдение. Броят на белите кръвни клетки (WBC), броят на тромбоцитите и хемоглобина трябва да се измерват преди всяко приложение и на подходящи интервали след приложението. Освен ако е клинично наложително,

Ифосфамид трябва да се прилага внимателно, ако изобщо се прилага, на пациенти с наличие на инфекция, тежка имуносупресия или компрометиран костномозъчен резерв, както е показано от левкопения, гранулоцитопения, обширни метастази в костния мозък, предишна лъчева терапия или предишна терапия с други цитотоксични средства.

### Токсичност на централната нервна система, невротоксичност

Прилагането на ифосфамид може да причини токсичност на ЦНС и други невротоксични ефекти. Рискът от токсичност на ЦНС и други невротоксични ефекти налага внимателно наблюдение на пациента. След терапия с ифосфамид са докладвани неврологични прояви, състоящи се от сомнолентност, объркване, халюцинации, замъглено зрение, психотично поведение, екстрапирамидни симптоми, уринарна инконтиненция, гърчове и в някои случаи кома. Има съобщения и за периферна невропатия, свързана с употребата на ифосфамид.

Невротоксичността на ифосфамид може да се прояви в рамките на няколко часа до няколко дни след първото приложение и в повечето случаи отшумява в рамките на 48 до 72 часа след прекратяване на приема на ифосфамид. Симптомите могат да се запазят за по-дълги периоди от време. Поддържащата терапия трябва да се поддържа до пълното им отзвучаване. Понякога възстановяването е непълно. Докладвани са фатални резултати от токсичност на ЦНС. Повторна поява на токсичност на ЦНС след няколко безпроблемни лечения

съобщени са курсове. Ако се развие енцефалопатия, приложението на ифосфамид трябва да се преустанови.

Поради потенциала за адитивни ефекти, лекарствата, действащи върху ЦНС (като антиеметици, успокоителни, наркотици или антихистамини), трябва да се използват с особено внимание или, ако е необходимо, да се преустановят в случай на индуцирана от ифосфамид енцефалопатия.

Проявите на токсичност на ЦНС могат да нарушат способността на пациента да управлява автомобил или други тежки машини.

### **Бъбречна и уротелиална токсичност и ефекти**

Ифосфамидът е както нефротоксичен, така и уротоксичен. Гломерулната и тубулната бъбречна функция трябва да бъде оценена преди започване на терапията, както и по време на и след лечението. Проследявайте редовно уринарния седимент за наличие на еритроцити и други признаци на уро/нефротоксичност.

Редовно наблюдавайте химичния състав на серума и урината, включително фосфор и калий. Прилагайте подходяща заместителна терапия, както е показано. Съобщава се за бъбречна паренхимна и тубулна некроза при пациенти, лекувани с ифосфамид. Докладвани са остра тубулна некроза, остра бъбречна недостатъчност и хронична бъбречна недостатъчност в резултат на терапия с ифосфамид и е документиран фатален изход от нефротоксичност.

Нарушения на бъбречната функция (гломерулни и тубулни) след приложение на ифосфамид са много чести. Проявите включват намаляване на скоростта на гломерулна филтрация, повишен серумен креатинин, протеинурия, ензимурия, цилиндрурия, аминокацидурия, фосфатурия и глюкозурия, както и тубулна ацидоза. Съобщава се също за синдром на Фанкони, бъбречен рахит и забавяне на растежа при деца, както и остеомалация при възрастни. При ифосфамид се съобщава за развитие на синдром, наподобяващ SIADH (синдром на неподходяща секреция на антидиуретичен хормон).

Тубулното увреждане може да стане очевидно по време на терапията, месеци или дори години след прекратяване на лечението. Гломерулната или тубулната дисфункция може да отшуми с времето, да остане стабилна или да прогресира за период от месеци или години, дори след завършване на лечението с ифосфамид.

Рискът и очакваните ползи от терапията с ифосфамид трябва да бъдат внимателно преценени, когато се обмисля употребата на ифосфамид при пациенти с предшестващо бъбречно увреждане или намален нефронов резерв.

Уротоксичните странични ефекти, особено хеморагичният цистит, са много често свързани с употребата на ифосфамид. Тези уротоксични ефекти могат да бъдат намалени чрез профилактична употреба на месна.

При ифосфамид се съобщава за хеморагичен цистит, изискващ кръвопреливане. Рискът от хеморагичен цистит зависи от дозата и се увеличава при прилагане на единични високи дози в сравнение с фракционирано приложение. Хеморагичен цистит след еднократна доза ифосфамид

докладвано е. Предишно или съпътстващо облъчване на пикочния мехур или лечение с бусулфан може да увеличи риска от хеморагичен цистит.

Преди започване на лечението е необходимо да се изключат или коригират всякакви запушвания на пикочните пътища [виж **Противопоказания (4)**].

По време на или непосредствено след приложението, достатъчно количество течност трябва да се погълне или да се влива, за да се засили диурезата, за да се намали рискът от токсичност на пикочните пътища. Направете анализ на урината преди всяка доза ифосфамид. Ако е налице микроскопска хематурия (повече от 10 червени кръвни клетки на поле с висока мощност), последващото приложение трябва да се отложи до пълното разрешаване. По-нататъшното приложение на ифосфамид трябва да се прилага при енергична перорална или парентерална хидратация.

Ифосфамид трябва да се използва с повишено внимание, ако изобщо се прилага при пациенти с активни инфекции на пикочните пътища.

### **Кардиотоксичност**

Проявите на кардиотоксичност, съобщени при лечение с ифосфамид, включват:

- Суправентрикуларни или камерни аритмии, включително предсърдна/суправентрикуларна тахикардия, предсърдно мъждене, камерна тахикардия без пулс
- Намалено QRS напрежение и промени в ST-сегмента или T-вълната
- Токсична кардиомиопатия, водеща до сърдечна недостатъчност със застой и хипотония
- Перикарден излив, фибринозен перикардит и епикардна фиброза

Съобщава се за фатален изход от свързана с ифосфамид кардиотоксичност.

Рискът от развитие на кардиотоксични ефекти зависи от дозата. Повишава се при пациенти с предшестващо или съпътстващо лечение с други кардиотоксични средства или радиация на сърдечната област и евентуално бъбречно увреждане.

Трябва да се внимава с особено внимание, когато ифосфамид се използва при пациенти с рискови фактори за кардиотоксичност и при пациенти с предшестващо сърдечно заболяване.

### **Белодробна токсичност**

При лечение с ифосфамид се съобщава за интерстициален пневмонит, белодробна фиброза и други форми на белодробна токсичност. Съобщава се и за белодробна токсичност, водеща до дихателна недостатъчност, както и до фатален изход. Следете за признаци и симптоми на белодробна токсичност и лекувайте според клиничните показания.

### **Вторични злокачествени заболявания**

Лечението с ифосфамид включва риск от вторични тумори и техните предшественици като късни последствия. Рискът от миелодиспластични промени, някои от които прогресират до остри левкемии, е

увеличена. Други злокачествени заболявания, съобщени след употреба на ифосфамид или схеми с ифосфамид, включват лимфом, рак на щитовидната жлеза и саркоми.

Вторичното злокачествено заболяване може да се развие няколко години след прекратяване на химиотерапията.

### **Вено-оклузивно чернодробно заболяване**

Венооклузивно чернодробно заболяване се съобщава при химиотерапия, включваща ифосфамид.

### **Бременност**

Ифосфамид може да причини увреждане на плода, когато се прилага на бременна жена. Съобщава се за забавяне на растежа на плода и неонатална анемия след излагане на химиотерапевтични схеми, съдържащи ифосфамид, по време на бременност. Ифосфамидът е генотоксичен и мутагенен в мъжките и женските зародишни клетки. Ембриотоксични и тератогенни ефекти са наблюдавани при мишки, плъхове и зайци при дози от 0,05 до 0,075 пъти над дозата при хора.

Жените не трябва да забременяват, а мъжете не трябва да имат дете по време на терапия с ифосфамид. Освен това мъжете не трябва да са баща на дете до 6 месеца след края на терапията. Ако това лекарство се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема това лекарство или след лечение, пациентката трябва да бъде информирана за потенциалната опасност за плода (вижте Употреба в Специфични популации (8.1)).

### **Ефекти върху плодовитостта**

Ифосфамидът пречи на оогенезата и сперматогенезата. Докладвани са аменорея, азооспермия и стерилитет при двата пола. Развитието на стерилитет изглежда зависи от дозата на ифосфамид, продължителността на терапията и състоянието на функцията на половите жлези по време на лечението. Стерилитетът може да бъде необратим при някои пациенти.

### **Жени Пациенти**

Има съобщения за аменорея при пациенти, лекувани с ифосфамид. Рискът от постоянна аменорея, предизвикана от химиотерапия, се увеличава с възрастта. Педиатричните пациенти, лекувани с ифосфамид по време на препубертет впоследствие, може да не заченат, а тези, които запазват функцията на яйчниците след завършване на лечението, са изложени на повишен риск от развитие на преждевременна менопауза.

Пациенти от мъжки пол

Мъжете, лекувани с ифосфамид, могат да развият олигоспермия или азооспермия. Педиатричните пациенти, лекувани с ифосфамид по време на предпубертет, може да не развият нормално вторични сексуални характеристики, но може да имат олигоспермия или азооспермия. Азооспермията може да бъде обратима при някои пациенти, въпреки че обратимостта може да не настъпи няколко години след прекратяване на терапията. Сексуалната функция и либидото обикновено не са нарушени при тези пациенти. Може да се появи известна степен на атрофия на тестисите. Пациентите, лекувани с ифосфамид, впоследствие са раждали деца.

## Анафилактични/Анафилактоидни реакции и кръстосана чувствителност

Съобщавани са анафилактични/анафилактоидни реакции във връзка с ифосфамид. Съобщава се за кръстосана чувствителност между оксазафосфоринови цитотоксични средства.

## Нарушаване на заздравяването на рани

Ифосфамид може да попречи на нормалното заздравяване на рани.

## Кърмене

Ифосфамид се екскретира в кърмата. Жените не трябва да кърмят по време на лечение с ифосфамид [вж. Използване при специфични популации (8.3)].

## Нежелани реакции

### Нежелани реакции от клинични изпитвания

Тъй като клиничните изпитвания се провеждат при много различни състояния, честотата на нежеланите реакции, наблюдавана в клиничните изпитвания на лекарство, не може да бъде директно сравнена с честотата в клиничните изпитвания на друго лекарство и може да не отразява честотата, наблюдавана в клиничната практика. Нежеланите реакции и честотата по-долу се основават на 30 публикации, описващи клиничен опит с фракционирано приложение на ифосфамид като монотерапия с обща доза от 4 до 12 g/m<sup>2</sup>на курс.

Системо-органен клас (SOC)	Нежелана реакция	Процент (съотношение)
----------------------------	------------------	--------------------------

\*Следните термини за нежелани реакции са докладвани за левкопения: неутропения, гранулоцитопения, лимфопения и панцитопения. За неутропенична треска вижте по-долу.

†Честотната категория на левкопенията се основава на честотата на левкопения  $< 3 \times 10^3/\mu\text{L}$  [42,5% (150/353) не е показано в таблицата] и  $< 1 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; съответното процентно съотношение не може да бъде изчислено за обединените данни и по този начин консервативната честотна категория „Много често“ беше включена в таблицата.

‡Тромбоцитопенията може да се усложни и от кървене. Съобщава се за кървене с фатален изход. §Честотата на тромбоцитопенията се основава на честотата на тромбоцитопенията  $< 100 \times 10^3/\mu\text{L}$  [12,2% (24/196) не е показано в таблицата] и  $< 50 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; съответното процентно съотношение не може да бъде изчислено от обединените данни и по този начин консервативната честота на „Много често“ беше включена в таблицата.

¶Включва случаи, докладвани като анемия и намаляване на хемоглобина/хематокрита.

#Съобщава се за енцефалопатия с кома и смърт.

РСъобщава се, че токсичността на централната нервна система се проявява със следните признаци и симптоми: ненормално поведение, лабилност на афекта, агресия, възбуда, тревожност, афазия, астения, атаксия, церебеларен синдром, дефицит на церебрална функция, когнитивно разстройство, кома, състояние на обърканост, конвулсии, Дисфункция на черепно-мозъчните нерви, Депресивно състояние на съзнанието, Депресия, Дезориентация, Замаяност, Ненормална електроенцефалограма, Енцефалопатия, Плосък ефект, Халюцинации, Главоболие, Идеации, Летаргия, Нарушение на паметта, Промяна на настроението, Моторна дисфункция, Мускулни спазми, Загуба на миоклонус на мозъка, Загуба на миоклонус на мозъка, Психотична реакция, Безпокойство, Сомнолентност, Тремор, Инконтиненция на урина.

ВКардиотоксичност се съобщава като застойна сърдечна недостатъчност, тахикардия, белодробен оток. Съобщава се за фатален изход

àСъобщава се за хипотония, водеща до шок и фатален изход. è

Съобщава се за хепатотоксичност като повишаване на чернодробните ензими, т.е., серумна аланин аминотрансфераза, серумна аспартат аминотрансфераза, алкална фосфатаза, гама-глутамилтрансфераза и лактат дехидрогеназа, повишен билирубин, жълтеница, хепаторенален синдром.

**д**Честотата на хеморагичния цистит се определя въз основа на честотата на хематурия. Докладваните симптоми на хеморагичен цистит включват дизурия и полакиурия. Вижте също постмаркетингови нежелани реакции (6.2).

**е**Съобщава се, че бъбречната дисфункция се проявява като: бъбречна недостатъчност (включително остра бъбречна недостатъчност, необратима бъбречна недостатъчност; съобщавани са фатални изходи), повишен серумен креатинин, повишен BUN, намален креатининов клирънс, метаболитна ацидоза, анурия, олигурия, глюкозурия, хипополиурия Уремия, повишен креатининов клирънс.

Съобщава се, че бъбречното структурно увреждане се проявява като: остра тубулна некроза, увреждане на бъбречния паренхим, ензимурия, цилиндрурия, протеинурия.

**у**Включва случаи, съобщени като флебит и дразнене на венозните стени.

**ф**Честота на неутропенична треска: Включва случаи, докладвани като гранулоцитопенична треска.

ИНФЕКЦИИ И ЗАРАЗИ	Инфекция	9,9% (112/1128)
НАРУШЕНИЯ НА КРЪВНАТА И ЛИМФАТНАТА СИСТЕМА	левкопения*(всякакъв)	- †
	левкопения < 1 x 10 <sup>3</sup> /μL	43,5% (267/614)
	Тромбоцитопения‡(всякакъв)	- - §
	Тромбоцитопения . 50 x 10 <sup>3</sup> /μL	4,8% (35/729)
	анемия¶	37,9% (202/533)
МЕТАБОЛИЗЪМ И НАРУШЕНИЯ НА ХРАНЕНИЕТО	анорексия	1,1% (15/1317)
НАРУШЕНИЯ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА	Централна нервна система токсичност#,р	15,4% (154/1001)
	Периферна невропатия	0,4% (5/1317)
СЪРДЕЧНИ НАРУШЕНИЯ	Кардиотоксичноств	0,5% (7/1317)
СЪДОВИ НАРУШЕНИЯ	Хипотенцияа	0,3% (4/1317)
СТОМАШНО ЧРЕВНИ НАРУШЕНИЯ	Гадене/Повръщане	46,8% (443/964)
	диария	0,7% (9/1317)
	Стоматит	0,3%



		(4/1317)
ХЕПАТОБИЛИАРНИ НАРУШЕНИЯ	Хепатотоксичност <sup>а</sup>	1,8% (22/1190)
НАРУШЕНИЯ НА КОЖАТА И ПОДКОЖНИТЕ ТЪКАНИТЕ	алопеция	89,6% (540/603)
	дерматит	0,08% (1/1317)
	Папулезен обрив	0,08% (1/1317)
БЪБРЕЧНИ И УРИНАРНИ НАРУШЕНИЯ	Хеморагичен цистит	- д
	хематурия	
	- без месна	44,1% (282/640)
	- с месна	21,3% (33/155)
	Макрохематурия	
	- без месна	11,1% (66/594)
	- с месна	5,2% (5/97)
	Бъбречна дисфункция <sup>в</sup>	- -
	Структурно увреждане на бъбреците	- -
	ОБЩИ РАЗСТРОЙСТВА И АДМИНИСТРАТИВЕН САЙТ УСЛОВИЯ	флебит <sup>у</sup>
Неутропенична треска <sup>ж</sup>		1% (13/1317)
умора		0,3% (4/1317)
неразположение		Не може да изчисли

## Постмаркетингов опит

Следните нежелани реакции са съобщени в постмаркетинговия опит, изброени по MedDRA системно-органен клас (SOC), след това по Предпочитан термин по реда на тежест, където е възможно. Тъй като тези реакции се съобщават доброволно от популация с несигурен размер, не винаги е възможно надеждно да се оцени тяхната честота или да се установи причинно-следствена връзка с експозицията на лекарството.

## **ИНФЕКЦИИ И ЗАРАЗИ:**

Следните прояви са свързани с миелосупресия и имunosупресия, причинени от ифосфамид: повишен риск и тежест на инфекции†, пневмонии†, сепсис и септичен шок (включително с фатален изход), както и реактивиране на латентни инфекции, включително вирусен хепатит†, Pneumocystis jirovecii†, херпес зостер, стронгилоиди, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия†и други вирусни и гъбични инфекции.

†Тежката имunosупресия е довела до сериозни, понякога фатални инфекции.

## **НЕОПЛАЗМИ, ДОБРООБРАЗНИ И ЗЛОКАЧЕСКИ И НЕУТОЧНЕНИ (ВКЛЮЧИТЕЛНО КИСТИ И ПОЛИПИ):**

Като свързано с лечението вторично злокачествено заболяване\*, Остра левкемия\*(остра миелоидна левкемия)\*, Остра промиелоцитна левкемия\*, Остра лимфоцитна левкемия\*, Миелодиспластичен синдром, Лимфом (Неходжкинов лимфом), Саркоми\*, Бъбречно-клетъчен карцином, Рак на щитовидната жлеза

## **НАРУШЕНИЯ НА КРЪВНАТА И ЛИМФАТНАТА СИСТЕМА:**

Хематотоксичност\*, Миелосупресия, проявяваща се като недостатъчност на костния мозък, агранулоцитоза; Фебрилна аплазия на костния мозък; Дисеминирана интраваскуларна коагулация, хемолитично-уремичен синдром, хемолитична анемия, неонатална анемия, метхемоглобинемия

## **НАРУШЕНИЯ НА ИМУННАТА СИСТЕМА:**

ангиоедем\*, Анафилактична реакция, Имunosупресия, Уртикария, Реакция на свръхчувствителност

## **ЕНДОКРИНИ НАРУШЕНИЯ:**

Синдром на неподходяща секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)

## **МЕТАБОЛИЗЪМ И ХРАНИТЕЛНИ НАРУШЕНИЯ:**

Синдром на туморен лизис, Метаболитна ацидоза, Хипокалиемия, Хипокалцемиа, Хипофосфатемия, Хипергликемия, Полидипсия

## **ПСИХИАТРИЧНИ РАЗСТРОЙСТВА:**

Паническа атака, Кататония, Мания, Параноя, Заблуда, Делириум, Брадифрения, Мутизъм, Промяна на психичното състояние, Ехалалия, Лоорея, Персеверация, Амнезия

**НАРУШЕНИЯ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА:**

Конвулсия\*, Епилептичен статус (конвулсивен и неконвулсивен), синдром на обратима задна левкоенцефалопатия, Левкоенцефалопатия, Екстрапирамидно разстройство, Астериксис, Нарушение на движението, Полиневропатия, Дизестезия, Хипотезия, Парестезия, Невралгия, Нарушение на походката, Нарушение на походката,

**ОЧНИ НАРУШЕНИЯ:**

Зрително увреждане, замъглено зрение, конюнктивит, дразнене на очите

**УШИ И ЛАБИРИНТНИ НАРУШЕНИЯ:**

Глухота, хипоакузис, световъртеж, шум в ушите

**СЪРДЕЧНИ НАРУШЕНИЯ:**

Кардиотоксичност\*, Сърдечен арест\*, Вентрикуларна фибриляция\*, Вентрикуларна тахикардия\*, кардиогенен шок\*, Инфаркт на миокарда\*, Сърдечна недостатъчност\*, Блок на снопче вляво, Блок на снопче вдясно, Перикарден излив, Миокарден кръвоизлив, Ангина пекторис, Левокамерна недостатъчност, Кардиомиопатия\*, Конгестивна кардиомиопатия, Миокардит\*, аритмия\*, Перикардит, Предсърдно мъждене, Предсърдно трептене, Брадикардия, Суправентрикуларни екстрасистоли, Преждевременни предсърдни контракции, Вентрикуларни екстрасистоли, Миокардна депресия, Сърцебиене, Намалена фракция на изтласкване\*, електрокардиограма аномален ST-сегмент, електрокардиограма инверсия на Т-вълна, аномален QRS комплекс на електрокардиограма

**СЪДОВИ НАРУШЕНИЯ:**

Белодробна емболия, Дълбока венозна тромбоза, Синдром на капиллярно изтичане, Васкулит, Хипертония, Зачервяване, Понижено кръвно налягане

**ДИХАТЕЛНИ, ГРЪДНИ И МЕДИАСТИНАЛНИ НАРУШЕНИЯ:**

Дихателна недостатъчност\*, Остър респираторен дистрес синдром\*, Белодробна хипертония\*, Интерстициална белодробна болест\*както се проявява с белодробна фиброза\*, алергичен алвеолит, интерстициален пневмонит, пневмонит\*, Белодробен оток\*, Плеврален излив, Бронхоспазъм, Диспнея, Хипоксия, Кашлица

**Стомашно-чревни разстройства:**

Цецит, колит, ентероколит, панкреатит, илеус, стомашно-чревен кръвоизлив, улцерация на лигавицата, запек, коремна болка, хиперсекреция на слюнката

**ХЕПАТОБИЛИАРНИ НАРУШЕНИЯ:**

Чернодробна недостатъчност\*, Хепатит фулминантен\*, венооклузивно чернодробно заболяване, тромбоза на порталната вена, цитолитичен хепатит, холестаза

## **НАРУШЕНИЯ НА КОЖАТА И ПОДКОЖНАТА ТЪКАН:**

Токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън, синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, дерматит с лъчево припомняне, некроза на кожата, подуване на лицето, петехии, макулен обрив, обрив, сърбеж, еритема, кожна хиперпигментация, хиперхидроза

## **МУСКУЛНО-СКЕЛЕТА И НАРУШЕНИЕ НА СЪЕДИНИТЕЛНАТА ТЪКАН:**

Рабдомиолиза, Остеомалация, Рахит, Забавяне на растежа, Миалгия, Артралгия, Болка в крайниците, Мускулни потрепвания

## **БЪБРЕЧНИ И УРИНАРНИ НАРУШЕНИЯ:**

Синдром на Фанкони, Тубулоинтерстициален нефрит, Нефрогенен диабет insipidus, Фосфатурия, Аминоацидурия, Полиурия, Енуреза, Усещане за остатъчна урина

Документирани са фатални резултати от остра и хронична бъбречна недостатъчност.

## **НАРУШЕНИЯ НА РЕПРОДУКТИВНАТА СИСТЕМА И ГРЪДИТЕ:**

Безплодие, недостатъчност на яйчниците, преждевременна менопауза, аменорея, нарушение на яйчниците, нарушение на овулацията, азооспермия, олигоспермия, нарушение на сперматогенезата, намален естроген в кръвта, повишен кръвен гонадотропин

## **ВРОДЕНИ, ФАМИЛНИ И ГЕНЕТИЧНИ НАСТРОЙСТВА:**

Забавяне на растежа на плода

## **ОБЩИ НАРУШЕНИЯ И АДМИНИСТРАТИВНИ УСЛОВИЯ НА САЙТА:**

Мултиорганна недостатъчност\*, Общо физическо влошаване, Реакции на мястото на инжектиране/инфузия, включително подуване, възпаление, болка, еритема, чувствителност, сърбеж; Болка в гърдите, Оток, Възпаление на лигавицата, Болка, Пирексия, Втрисане

\* Включително и с фатален изход

### **Лекарствени взаимодействия**

Ифосфамидът е субстрат както за CYP3A4, така и за CYP2B6.

### **Индуктори на CYP3A4**

Индуктори на CYP3A4 (напр. карбамазепин, фенитоин, фосфенитоин, фенобарбитал, рифампин, жълт кантарион) могат да увеличат метаболизма на ифосфамид до неговите активни алкилиращи метаболити. Индукторите на CYP3A4 могат да увеличат образуването на невротоксичния/нефротоксичния метаболит на ифосфамид, хлороацеталдехид. Наблюдавайте внимателно пациентите, приемащи ифосфамид с индуктори на CYP3A4 за токсичност и обмислете коригиране на дозата.

## Инхибитори на CYP3A4

Инхибиторите на CYP3A4 (напр. кетоконазол, флуконазол, итраконазол, сорафениб, апрепитант, фосапрепитант, грейпфрут, сок от грейпфрут) могат да намалят метаболизма на ифосфамид до неговите активни алкилиращи метаболити, като вероятно намаляват ефективността на лечението с ifosfami. Инхибиторите на CYP 3A4 могат също да намалят образуването на невротоксичен/нефротоксичен метаболит на ифосфамид, хлороацеталдехид.

## ИЗПОЛЗВАНЕ ПРИ СПЕЦИФИЧНИ ПОПУЛАЦИИ

### Бременност

Категория на бременността D.

[Вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.8).]

Ифосфамид може да причини увреждане на плода, когато се прилага на бременна жена. Съобщава се за забавяне на растежа на плода и неонатална анемия след излагане на химиотерапевтични схеми, съдържащи ифосфамид, по време на бременност.

Проучванията върху животни показват, че ифосфамидът е способен да причини генни мутации и хромозомни увреждания *in vivo*. При бременни мишки резорбцията се увеличава и аномалиите са налице на 19-ия ден след 30 mg/m<sup>2</sup>доза ифосфамид е приложена на 11-ия ден от бременността. Ембрио-летални ефекти са наблюдавани при плъхове след прилагане на 54 mg/m<sup>2</sup>доза ифосфамид от 6-ия до 15-ия ден от бременността и ембриотоксичните ефекти са били очевидни, след като майките са получавали 18 mg/m<sup>2</sup> дози за същия период на дозиране. Ифосфамид е ембриотоксичен за зайци, получаващи 88 mg/m<sup>2</sup>/дневни дози от 6-ия до 18-ия ден след чифтосване. Броят на аномалиите също е значително увеличен спрямо контролната група.

Жените не трябва да забременяват, а мъжете не трябва да имат дете по време на терапия с ифосфамид. Освен това мъжете не трябва да са баща на дете до 6 месеца след края на терапията. Ако това лекарство се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема това лекарство или след лечение, пациентката трябва да бъде информирана за потенциалната опасност за плода.

### Кърмещи майки

Ифосфамид се екскретира в кърмата. Поради потенциала за сериозни нежелани реакции и туморогенността, показана за ифосфамид в проучвания при животни, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови приема на лекарството, като се има предвид значението на лекарството за майката. Жените не трябва да кърмят по време на лечение с ифосфамид.

### Педиатрична употреба

Безопасността и ефективността не са установени при педиатрични пациенти.

### Гериатрична употреба

Като цяло подборът на дозата при пациенти в напреднала възраст трябва да бъде внимателен, отразявайки по-голямата честота на намалена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция и на съпътстващо заболяване или друга лекарствена терапия.

Проучване на пациенти на възраст от 40 до 71 години показва, че елиминационният полуживот изглежда се увеличава с напредване на възрастта [вижте **Фармакокинетика (12.3)**]. Това очевидно увеличение на полуживота изглежда е свързано с увеличаване на обема на разпределение на ифосфамид с възрастта. Не са докладвани значими промени в общия плазмен клирънс или бъбречния или небъбречния клирънс с възрастта.

Известно е, че ифосфамид и неговите метаболити се екскретират в значителна степен през бъбреците и рискът от токсични реакции към това лекарство може да бъде по-голям при пациенти с увредена бъбречна функция. Тъй като пациентите в напреднала възраст са по-склонни да имат намалена бъбречна функция, трябва да се внимава при избора на дозата и може да е полезно да се следи бъбречната функция.

### **Употреба при пациенти с бъбречно увреждане**

Не са провеждани официални проучвания при пациенти с бъбречно увреждане. Известно е, че ифосфамид и неговите метаболити се екскретират през бъбреците и могат да се натрупват в плазмата с намалена бъбречна функция. Пациентите с бъбречно увреждане трябва да бъдат внимателно наблюдавани за токсичност и може да се обмисли намаляване на дозата. Ифосфамид и неговите метаболити се диализират.

### **Употреба при пациенти с чернодробно увреждане**

Не са провеждани официални проучвания при пациенти с чернодробно увреждане. Ифосфамид се метаболизира екстензивно в черния дроб и образува както ефикасни, така и токсични метаболити. Ифосфамид трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с увредена чернодробна функция.

## **Предозиране**

Не е известен специфичен антидот за ифосфамид.

Пациентите, които получават предозиране, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за развитие на токсичност. Сериозните последици от предозирането включват прояви на зависима от дозата токсичност като токсичност на ЦНС, нефротоксичност, миелосупресия и мукозит [вижте **Предупреждения и предпазни мерки (5)**].

Управлението на предозирането би включвало общи поддържащи мерки за поддържане на пациента през всеки период на токсичност, който може да възникне, включително подходящо най-съвременно лечение за всяка съпътстваща инфекция, миелосупресия или друга токсичност. Ифосфамид, както и метаболитите на ифосфамид се диализират.

Профилактиката на цистит с месна може да бъде полезна за предотвратяване или ограничаване на уротоксичните ефекти при предозиране.

## **Описание за инжектиране на ифосфамид и Месна**

Инжектиране на ифосфамид, флакони с еднократна доза за приложение чрез интравенозна инфузия съдържат 1 грам или 3 грама стерилен ифосфамид, USP. Флаконът от 1 грам съдържа също 69 mg едноосновен натриев фосфат монохидрат, USP, 21,3 mg безводен двуосновен натриев фосфат, USP и вода за инжекции, USP, qs. Флаконът от 3 грама съдържа също 207 mg едноосновен натриев фосфат монохидрат, USP, 63,9 mg безводен двуосновен натриев фосфат, USP и вода за инжекции, USP, qs. Ифосфамидът е химиотерапевтично средство, химически свързано с азотните иприти и синтетичен аналог на циклофосфамид. Ифосфамидът е 3-(2-хлороетил)-2-[(2-хлороетил)амино]тетрахидро-2H-1,3,2-оксазафосфорин 2-оксид. Структурната му формула е:



## Ифосфамид и Месна инжекция - Клинична фармакология

### Механизъм на действие

Ифосфамидът е пролекарство, което изисква метаболитно активиране от изоензими на чернодробния цитохром P450, за да прояви своята цитотоксична активност. Активирането става чрез хидроксилиране при въглеродния атом на пръстена, образувайки нестабилния междинен продукт 4-хидроксиифосфамид и неговия алдотавтомер с отворен пръстен, който се разлага, за да се получи цитотоксичното и уротоксично съединение акролеин и алкилиращ изофосфорамид иприт, както и множество други нетоксични продукти. Точният механизъм на действие на ифосфамид не е установен, но цитотоксичното му действие е предимно чрез ДНК кръстосани връзки, причинени от алкилиране от изофосфорамидната горчица в гуанин N-7 позиции. Образоването на между- и вътрешно-верижни кръстосани връзки в ДНК води до клетъчна смърт.

### Фармакокинетика

Ифосфамид проявява дозозависима фармакокинетика при хора. При единични дози от 3,8 до 5 g/m<sup>2</sup> плазмените концентрации намаляват двуфазно и средният терминален елиминационен полуживот е около 15 часа. При дози от 1,6 до 2,4 g/m<sup>2</sup>/ден, плазменият разпад е моноекспоненциален и крайният елиминационен полуживот е около 7 часа.

Ифосфамид показва зависима от времето фармакокинетика при хора. След интравенозно приложение на 1,5 g/m<sup>2</sup> над 0,5 часа веднъж дневно в продължение на 5 дни до 15 пациенти с неопластично заболяване, намаление на средния елиминационен полуживот от 7,2 часа на Ден 1 до 4,6 часа на Ден 5 се наблюдава със съпътстващо увеличение на средния клирънс от 66 mL/min на Ден 1 до 115 mL/min на Ден 5. Нямаше значителна промяна в обема на разпределение на Ден 5 в сравнение с Ден 1.

#### Разпределение

Обемът на разпределение на ифосфамид (Vd) се доближава до общия обем на водата в тялото, което предполага, че разпределението се извършва с минимално свързване с тъканите. След интравенозно приложение на 1,5

г/м<sup>2</sup>над 0,5 часа веднъж дневно в продължение на 5 дни до 15 пациенти с неопластично заболяване, медианата Vd на ифосфамид е 0,64 L/kg на ден 1 и 0,72 L/kg на ден 5. Ифосфамид показва слабо свързване с плазмените протеини. Ифосфамид и неговите активни метаболити се свързват в голяма степен с червените кръвни клетки. Ифосфамид не е субстрат за Р-гликопротеин.

#### Метаболизъм

Ифосфамидът се метаболизира екстензивно при хора чрез два метаболитни пътя: пръстенно окисление („активиране“) за образуване на активния метаболит, 4-хидрокси-ифосфамид и окисление на страничната верига за образуване на неактивни метаболити, 3-дехлоро-етилифосфамид или 2-дехлоро-етилифосфамид или 2-дехлоро-етиллифосфамид с освобождаване на токсичния метаболит хлороацеталдехид. Малки количества (nmol/mL) ифосфамид горчица и 4-хидроксиифосфамид се откриват в човешката плазма. Метаболизмът на ифосфамид е необходим за генерирането на биологично активните видове и докато метаболизмът е екстензивен, той също е доста променлив при пациентите.

#### Екскреция

След прилагане на дози от 5 g/m<sup>2</sup>на<sup>14</sup>C-белязан ифосфамид, от 70% до 86% от дозираната радиоактивност се открива в урината като метаболити, като около 61% от дозата се екскретира като изходно съединение. При дози от 1,6 до 2,4 g/m<sup>2</sup>само 12% до 18% от дозата се екскретира в урината като непроменено лекарство в рамките на 72 часа. Две различни дехлороетилирани производни на ифосфамид, 4-карбоксиифосфамид, тиодиоцетна киселина и цистеинови конюгати на хлороцетната киселина са идентифицирани като основните метаболити на ифосфамид в урината при хора и присъстват само малки количества 4-хидроксиифосфамид и акролеин.

#### Педиатрия

Популационният PK анализ е извършен върху плазмени данни от 32 педиатрични пациенти с различни злокачествени заболявания на възраст между 1 и 18 години. Пациентите са получили общо 45 курса ифосфамид в дози от 1,2, 2 и 3 g/m<sup>2</sup>прилага се интравенозно за 1 или 3 часа на 1, 2 или 3 дни. Средните оценки на популацията от стандартна грешка за първоначалния клирънс и обема на разпределение на ифосфамид са 2,4 ± 0,33 L/h/m<sup>2</sup>и 21 ± 1,6 L/m<sup>2</sup>с интериндивидуална вариабилност съответно от 43% и 32%.

#### Ефект на възрастта

Проучване на 20 пациенти на възраст между 40 и 71 години, получаващи 1,5 g/m<sup>2</sup>на ифосфамид дневно в продължение на 3 или 5 дни показва, че елиминационният полуживот изглежда се увеличава с възрастта. Увеличението на елиминационния полуживот изглежда е свързано с увеличаването на обема на разпределение на ифосфамид с възрастта. Не са докладвани значими промени в общия плазмен клирънс или бъбречния клирънс с възрастта.

## Неклинична токсикология

### Канцерогенеза, мутагенеза, увреждане на плодовитостта



Доказано е, че ифосфамидът е канцерогенен при плъхове, когато се прилага чрез интраперитонеална инжекция при 6 mg/kg (37 mg/m<sup>2</sup> или около 3% от дневната доза при хора на mg/m<sup>2</sup> база) 3 пъти седмично в продължение на 52 седмици. Женските плъхове са имали значително по-висока честота на маточни лейомиосаркоми и фиброаденоми на млечната жлеза в сравнение с контролите с носител.

Мутагенният потенциал на ифосфамид е документиран в бактериални системи *in vitro* и клетки на бозайници *in vivo*. *In vivo*, ифосфамидът предизвиква мутагенни ефекти при мишки и зародишни клетки на *Drosophila melanogaster* и е индуцирал значително увеличение на доминантните летални мутации при мъжки мишки, както и рецесивни свързани с пола летални мутации в *Drosophila*.

Ифосфамид се прилага на мъжки и женски кучета гонче в дози от 1 или 4,64 mg/kg/ден (20 или 93 mg/m<sup>2</sup>) перорално 6 дни в седмицата в продължение на 26 седмици. Мъжки кучета при 4,64 mg/kg (около 7,7% от дневната клинична доза на mg/m<sup>2</sup> основа) имаше атрофия на тестисите с дегенерация на семенния тубулен епител. Във второ проучване на мъжки и женски плъхове са дадени 0, 25, 50 или 100 mg/kg (0, 150, 300 или 600 mg/m<sup>2</sup>) ифосфамид интраперитонеално веднъж на всеки 3 седмици в продължение на 6 месеца. Намалена сперматогенеза е наблюдавана при повечето мъжки плъхове на 100 mg/kg (около половината от дневната клинична доза на mg/m<sup>2</sup> основа).

### Клинични изследвания

Пациенти с рефрактерен рак на тестисите (n = 59) са получавали комбинация от ифосфамид, цисплатин или етопозид (VePesid®) или винбластин (VIP) като терапия от трета линия или по-късно. Изборът на етопозид или винбластин ("V" във VIP режим) се ръководи от терапевтичния ефект, постигнат с предишни схеми. Приносът на ифосфамид към VIP комбинацията е определен при пациенти, лекувани с цисплатин-етопозид преди ифосфамид-цисплатин-етопозид или тези, които са получавали цисплатин-винбластин преди ифосфамид-цисплатин-винбластин.

Общо 59 пациенти са получили схема за спасяване от трета линия, която се състои от ифосфамид 1,2 g/m<sup>2</sup>/ден интравенозно на ден 1 до 5, цисплатин 20 mg/m<sup>2</sup>/ден интравенозно на ден 1 до 5 и етопозид 75 mg/m<sup>2</sup>/ден интравенозно в дни от 1 до 5 или винбластин 0,22 mg/kg интравенозно на ден 1. Резултатите за ефикасност при VIP режима бяха сравнени с данните, събрани от шест изпитвания фаза II с единичен агент, проведени между август 1980 г. и октомври 1985 г., включващи общо 90 пациенти от които 65 са били допустими като контроли на това проучване. Двадесет и трима пациенти в режима VIP се освободиха от заболяване само с VIP или VIP плюс операция, докато един пациент в историческата контролна група постигна пълен отговор. Средното време на преживяемост надвишава две години във VIP групата спрямо по-малко от една година в контролната група. Статус на ефективност  $\geq 80$ , ембрионален карцином и минимално заболяване са благоприятни прогностични фактори за оцеляване. Във всички прогностични категории разликата между VIP и историческия контрол остава много значима.

Таблица 1. Резултати за ефикасност

\*Тестове на Gehan-Breslow и Mantel-Cox

	номер. (%) от пациентите
--	--------------------------

	VIP	Контрол	p-стойност
Общо пациенти	59 (100)	65 (100)	
Без болести	23 (39)	12)	< 0,001
Химиотерапия самостоятелно	15 (25)	12)	< 0,001
Химиотерапия плюс операция	8 (14)	0	
Цялостен отговор	32 (54)	2 (3)	< 0,001
Време за прогресия (седмици)			
Медиана	19	4	< 0,001*
Обхват	1 до 205+	1 до 29	
Интервал без заболяване (седмици)			
Медиана	114	29	
Обхват	13 до 205+	--	
Оцеляване (седмици)			
Медиана	53	10	< 0,001*
Обхват	1 до 205+	1 до 123+	

В едно проучване 50 напълно подлежащи на оценка пациенти с рак на тестисите на зародишните клетки са лекувани с ифосфамид в комбинация с цисплатин и винбластин или етопозид след неуспех (47 от 50 пациенти) най-малко два предходни режима на химиотерапия, състоящи се от цисплатин/винбластин/блеомицин, (PVB), цисплатин/винбластин/актиномицин D/блеомицин/циклофосфамид, (VAB6) или комбинацията от цисплатин и етопозид. Пациентите са избрани за оставаща чувствителност към цисплатин, тъй като преди това са се повлияли от схема, съдържаща цисплатин, и не са прогресирали, докато са на схема, съдържаща цисплатин, или в рамките на 3 седмици след спирането му. Пациентите служеха като собствен контрол, базиран на предпоставката, че дългосрочните пълни отговори не могат да бъдат постигнати чрез повторно лечение с режим, на който преди това са реагирани и впоследствие са имали рецидив.

Десет от 50 напълно оценени пациенти са все още живи 2 до 5 години след лечението. Четирима от 10-те дългосрочно оцелели са освободени от рак чрез хирургична резекция след лечение със схемата на ифосфамид; средната преживяемост за цялата група от 50 напълно оценени пациенти е 53 седмици.

## ПРЕПРАТКИ

1. Предупреждение за NIOSH: Предотвратяване на професионална експозиция на антинеопластични и други опасни лекарства в здравни заведения. 2004. Министерство на здравеопазването и човешките услуги на САЩ, Служба за обществено здраве, Центрове за контрол и превенция на заболяванията, Национален институт за безопасност и здраве при работа, Публикация на DHHS (NIOSH) № 2004-165.
2. Технически наръчник на OSHA, TED 1-0.15A, Раздел VI: Глава 2. Контролиране на професионалната експозиция на опасни лекарства. 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. Американското дружество на фармацевтите по здравна система. Насоки на ASHP за работа с опасни лекарства. Am J Health-Syst Pharm. 2006 г.; 63:1172-1193.
4. Polovich M, White JM, Kelleher LO, (eds.) 2005. Химиотерапия и биотерапия насоки и препоръки за практика. (2<sup>нд</sup>изд.) Питсбърг, Пенсилвания: Общество за медицински сестри по онкология.

## Как се доставя/съхранение и манипулиране

Ифосфамид инжекция се предлага, както следва:

NDC номер	Съдържание	Пакет
0703-3427-11	1 g/20 ml	Индивидуално опаковани
0703-3429-11	3 g/60 mL	Индивидуално опаковани

Ifosfamide Injection се предлага във връзка с месна инжекция като комплект за приложение, както следва:

Административен комплект	
NDC номер	размер на пакета
0703-4116-48	Административен комплект 10 флакона ифосфамид 1 g/20 mL и 10 флакона месна 1 g/10 mL
0703-4106-48	Административен комплект 2 флакона ифосфамид 3 g/60 mL и 6 флакона месна 1 g/10 mL
0703-4100-48	Административен комплект 5 флакона ифосфамид 1 g/20 mL и 3 флакона месна 1 g/10 mL

## СЪХРАНЕНИЕ

**Инжекция с ифосфамид:** Да се съхранява при 2° до 8°C (36° до 46°F).

**Месна инжекция:** Да се съхранява при 2° до 30°C (36° до 86°F).

Бъдете внимателни при работа с инжекция с ифосфамид. Работата и подготовката на инжектиране на ифосфамид трябва винаги да бъдат в съответствие с настоящите указания за безопасно боравене с цитотоксични агенти. Публикувани са няколко насоки по този въпрос.<sup>1-4</sup> Могат да се появят кожни реакции, свързани със случайно излагане на инжекция с ифосфамид. За да сведете до минимум риска от дермална експозиция, винаги носете непроницаеми ръкавици, когато боравите с флакони и разтвори, съдържащи инжекция ифосфамид. Ако разтворът на ифосфамид влезе в контакт с кожата или лигавицата, незабавно измийте кожата обилно със сапун и вода или изплакнете лигавицата с обилно количество вода.

### **Информация за консултиране на пациенти**

## **Информирайте пациентите за рисковете, свързани с употребата на ифосфамид, както и за плана за редовно проследяване на кръвта по време на терапията.**

По-конкретно информирайте пациентите за следното:

- Лечението с ифосфамид може да причини миелосупресия, която може да бъде тежка и да доведе до фатален изход. Може да възникне и значително потискане на имунните отговори, което може да доведе до тежки инфекции. Латентните инфекции могат да бъдат реактивирани. Пациентите трябва да съобщават за треска или други симптоми на инфекция.
- **Рискът от кървене и анемия.**
- Рискът от токсичност на ЦНС и други невротоксични ефекти с фатален изход.
- Рискът от токсичност на пикочния мехур и бъбреците. Пациентите трябва да са наясно с необходимостта от увеличаване на приема на течности и често изпразване, за да се предотврати натрупването в пикочния мехур.
- Рискът от кардиотоксичност и фатален изход. Пациентите трябва да съобщават за съществуващо сърдечно заболяване.
- Рискът от белодробна токсичност, водеща до дихателна недостатъчност с фатален изход.
- Рискът от вторични злокачествени заболявания поради терапия.
- Рискът от вено-оклузивно чернодробно заболяване.
- Потенциалната опасност за плода, ако пациентката забременее или стане баща на дете по време на терапията и до 6 месеца след терапията. По време на лечението и до 6 месеца след терапията трябва да се използват ефективни методи за контрацепция.
- Възможността за сериозни нежелани реакции и туморогенност, когато децата са кърмени по време на терапията.
- Рискът от аменорея, преждевременна менопауза и стерилитет.
- Рискът от алопеция, зарастване на рани и други сериозни заболявания на кожата и подкожната тъкан.

- Терапията може да причини стомашно-чревни нарушения, а алкохолът може да засили гаденето и повръщането.
- Рискът от стоматит и значението на правилната устна хигиена.
- Рискът от очни заболявания като зрително увреждане, замъглено зрение и дразнене на очите.
- Рискът от нарушения на ушите и лабиринта като глухота, световъртеж и шум в ушите.

Rev. B 7/2012

Teva Parenteral Medicines, Inc.

Ървайн, Калифорния 92618

## ГЛАВЕН ДИСПЛЕЙ ПАНЕЛ, Част 1 от 2

## ГЛАВЕН ДИСПЛЕЙ ПАНЕЛ, част 2 от 2

**Ифосфамид и комплект за инжектиране на Месна (10 и 10) Текст**

**NDC 0703-4116-48 Само Rx**

**IFOSFAMIDE инжекция**

**1 g/20 ml**

(50 mg/mL)

Флакони с единична доза **Цитотоксичен агент**

Стерилни

**10 x 20 mL флакони**

**ОХЛАЖДАТЕ**

**Месна инжекция**

**1 g/10 ml**

(100 mg/mL)

Многодозов флакон

Стерилни

**10 x 10 mL флакони**

**TEVA**

## ГЛАВЕН ДИСПЛЕЙ ПАНЕЛ, част 1 от 2

## ГЛАВЕН ДИСПЛЕЙ ПАНЕЛ, част 2 от 2

Ифосфамид и комплект за инжектиране на Месна (2 и 6) Текст

Само NDC 0703-4106-48 Rx

**IFOSFAMIDE инжекция**

**3 g/60 mL**

Еднодозов флакон (50 mg/mL) **Цитотоксичен агент**

Стерилни

**ОХЛАЖДАТЕ**

**2 x 60 mL флакона**

**Месна инжекция**

**1 g/10 mL**

(100 mg/mL)

Многодозов флакон

Стерилни

**6 x 10 mL флакона**

**TEVA**

## Основен дисплей, част 1 от 2

## Основен дисплей, част 2 от 2

Ифосфамид и комплект за инжектиране на Месна (5 и 3) Текст

Само NDC 0703-4100-48 Rx

**IFOSFAMIDE инжекция****1 g/20 ml**

(50 mg/mL)

Флакон с единична доза

Стерилни **Цитотоксичен агент****5 x 20 mL флакона ОХЛАЖДАТЕ****Месна инжекция****1 g/10 ml**

(100 mg/mL)

Многодозов флакон

Стерилни

**3 x 10 mL флакона****TEVA**

<b>ИФОСФАМИД И МЕСНА</b>			
ифосфамид и месна комплект			
<b>Информация за продукта</b>			
<b>Вид продукт</b>	ЕТИКЕТ ЗА ЛЕКАРСТВО ЗА ЧОВЕКА	<b>Код на артикула (Източник)</b>	НДЦ: 0703-4116
<b>Опаковка</b>			
<b># Код на артикула</b>	<b>Описание на пакета</b>		
<b>1</b>	НДЦ: 0703-4116-48	1 КОМПЛЕКТ в 1 КАШОН	
<b>Количество на части</b>			
<b>Част пакет</b>	<b>Количество</b>	<b>Общо количество на продукта</b>	
<b>#</b>			
<b>част1</b>	ФЛАКОН, ЕДНОДОЗА <b>1</b>	10 мл	
<b>част1</b>	ФЛАКОН, МНОГОДОЗОВ <b>2</b>	10 мл	
Част 1 от 2			
<b>ИФОСФАМИД</b>			
инжекция с ифосфамид			

<b>Информация за продукта</b>			
Код на артикула (Източник)	НДЦ: 0703-3407		
Път на администрацията	ИНТРАВЕНОЗНО	График на DEA	

<b>Активна съставка/активна част</b>		
Име на съставката	Основа на силата	Сила
ИФОСФАМИД(ИФОСФАМИД)	ИФОСФАМИД	1 g в 20 ml

<b>неактивни съставки</b>	
Име на съставката	Сила
НАТРИЕВ ФОСФАТ, МОНОБАЗЕН, МОНОХИДРАТ	
НАТРИЕВ ФОСФАТ, ДВИЗЕН, БЕЗВОДЕН	
ВОДА	

<b>Опаковка</b>	
# Код на артикула	Описание на пакета
1 НДЦ: 0703-3407-01	20 mL в 1 ФЛАКОН, ЕДНИЧНА ДОЗА

Маркетингова информация			
Маркетинг Категория	Номер на заявлението или цитиране на монография	Маркетингово начало Дата	Маркетингов край Дата
ANDA	ANDA076657	26.09.2012 г	

Част 2 от 2	
<b>МЕСНА</b>	
месна инжекция, разтвор	

<b>Информация за продукта</b>			
Код на артикула (Източник)	NDC: 0703-4805		
Път на администрацията	ИНТРАВЕНОЗНО	График на DEA	



Активна съставка/активна част		
Име на съставката	Основа на силата	Сила
МЕСНА(2-МЕРКАПТОЕТАНСУЛФОВА КИСЕЛИНА)	МЕСНА	100 mg в 1 ml

неактивни съставки	
Име на съставката	Сила
ЕДЕТАТ ДИНАТРИЙ	
НАТРИЕВ ХИДРОКСИД	
ВОДА	
БЕНЗИЛОВ АЛКОХОЛ	

Опаковка	
# Код на артикула	Описание на пакета
1 НДЦ: 0703-4805-01	10 mL в 1 ФЛАКОН, МНОГОДОЗИ

Маркетингова информация			
Маркетинг Категория	Номер на заявлението или цитиране на монография	Маркетингово начало Дата	Маркетингов край Дата
ANDA	ANDA075764	05/01/2002	

Маркетингова информация			
Маркетинг Категория	Номер на заявлението или цитиране на монография	Маркетингово начало Дата	Маркетингов край Дата
ANDA	ANDA075874	26.09.2012 г	

ИФОСФАМИД И МЕСНА			
ифосфамид и месна комплект			
Информация за продукта			
Вид продукт	ЕТИКЕТ ЗА ЛЕКАРСТВО ЗА ЧОВЕКА	Код на артикула (Източник)	НДЦ: 0703-4106

Опаковка		
#	Код на артикула	Описание на пакета
1	НДЦ: 0703-4106-48	1 КОМПЛЕКТ в 1 КАШОН

Количество на части		
Част пакет	Количество	Общо количество на продукта
част0	ФЛАКОН, ЕДНОДОЗА 1	2 mL
част1	ФЛАКОН, МНОГОДОЗОВ 2	6 mL

Част 1 от 2		
<b>ИФОСФАМИД</b>		
инжекция с ифосфамид		

Информация за продукта			
Код на артикула (Източник)	НДЦ: 0703-3409		
Път на администрацията	ИНТРАВЕНОЗНО	График на DEA	

Активна съставка/активна част		
Име на съставката	Основа на силата	Сила
ИФОСФАМИД(ИФОСФАМИД)	ИФОСФАМИД	3 g в 60 ml

неактивни съставки	
Име на съставката	Сила
НАТРИЕВ ФОСФАТ, МОНОБАЗЕН, МОНОХИДРАТ	
НАТРИЕВ ФОСФАТ, ДВИЗЕН, БЕЗВОДЕН	
ВОДА	

Опаковка		
#	Код на артикула	Описание на пакета

**1** НДЦ: 0703-3409-01

60 mL в 1 ФЛАКОН, ЕДНИЧНА ДОЗА

## Маркетингова информация

Маркетинг Категория	Номер на заявлението или цитиране на монография	Маркетингово начало Дата	Маркетингов край Дата
ANDA	ANDA076657	26.09.2012 г	

Част 2 от 2

**МЕСНА**

месна инжекция, разтвор

## Информация за продукта

Код на артикула (Източник)	NDC: 0703-4805		
Път на администрацията	ИНТРАВЕНОЗНО	График на DEA	

## Активна съставка/активна част

Име на съставката	Основа на силата	Сила
<b>МЕСНА</b> (2-МЕРКАПТОЕТАНСУЛФОВА КИСЕЛИНА)	МЕСНА	100 mg в 1 ml

## неактивни съставки

Име на съставката	Сила
<b>ЕДЕТАТ ДИНАТРИЙ</b>	
<b>НАТРИЕВ ХИДРОКСИД</b>	
<b>ВОДА</b>	
<b>БЕНЗИЛОВ АЛКОХОЛ</b>	

## Опаковка

# Код на артикула	Описание на пакета
<b>1</b> НДЦ: 0703-4805-01	10 mL в 1 ФЛАКОН, МНОГОДОЗИ

## Маркетингова информация

<b>Маркетинг Категория</b>	<b>Номер на заявлението или цитиране на монография</b>	<b>Маркетингово начало Дата</b>	<b>Маркетингов край Дата</b>
ANDA	ANDA075764	05/01/2002	

## Маркетингова информация

<b>Маркетинг Категория</b>	<b>Номер на заявлението или цитиране на монография</b>	<b>Маркетингово начало Дата</b>	<b>Маркетингов край Дата</b>
ANDA	ANDA075874	26.09.2012 г	

**ИФОСФАМИД И МЕСНА**

ифосфамид и месна комплект

## Информация за продукта

<b>Вид продукт</b>	ЕТИКЕТ ЗА ЛЕКАРСТВО ЗА ЧОВЕКА	<b>Код на артикула (Източник)</b>	NDC: 0703-4100
--------------------	-------------------------------	-----------------------------------	----------------

**Опаковка**

# Код на артикула	Описание на пакета
<b>1</b> НДЦ: 0703-4100-48	1 КОМПЛЕКТ в 1 КАШОН

## Количество на части

Част пакет #	Количество	Общо количество на продукта
част0	ФЛАКОН, ЕДНОДОЗА 1	5 mL
част0	ФЛАКОН, МНОГОДОЗОВ 2	3 mL

Част 1 от 2

**ИФОСФАМИД**

инжекция с ифосфамид

## Информация за продукта

<b>Код на артикула (Източник)</b>	НДЦ: 0703-3407		
<b>Път на администрацията</b>	ИНТРАВЕНОЗНО	<b>График на DEA</b>	

**Активна съставка/активна част**

Име на съставката	Основа на силата	Сила
ИФОСФАМИД(ИФОСФАМИД)	ИФОСФАМИД	1 g в 20 ml

**неактивни съставки**

Име на съставката	Сила
НАТРИЕВ ФОСФАТ, МОНОБАЗЕН, МОНОХИДРАТ	
НАТРИЕВ ФОСФАТ, ДВИЗЕН, БЕЗВОДЕН	
ВОДА	

**Опаковка**

# Код на артикула	Описание на пакета
1 НДЦ: 0703-3407-01	20 mL в 1 ФЛАКОН, ЕДНИЧНА ДОЗА

## Маркетингова информация

Маркетинг Категория	Номер на заявлението или цитиране на монография	Маркетингово начало Дата	Маркетингов край Дата
ANDA	ANDA076657	26.09.2012 г	

Част 2 от 2

**МЕСНА**

месна инжекция, разтвор

**Информация за продукта**

Код на артикула (Източник)	NDC: 0703-4805		
Път на администрацията	ИНТРАВЕНОЗНО	График на DEA	

**Активна съставка/активна част**

Име на съставката	Основа на силата	Сила
МЕСНА(2-МЕРКАПТОЕТАНСУЛФОВА КИСЕЛИНА)	МЕСНА	100 mg в 1 ml

<b>неактивни съставки</b>	
<b>Име на съставката</b>	<b>Сила</b>
<b>ЕДЕТАТ ДИНАТРИЙ</b>	
<b>НАТРИЕВ ХИДРОКСИД</b>	
<b>ВОДА</b>	
<b>БЕНЗИЛОВ АЛКОХОЛ</b>	

<b>Опаковка</b>		
# Код на артикула	<b>Описание на пакета</b>	
<b>1</b> НДЦ: 0703-4805-01	10 mL в 1 ФЛАКОН, МНОГОДОЗИ	

Маркетингова информация			
<b>Маркетинг Категория</b>	<b>Номер на заявлението или цитиране на монография</b>	<b>Маркетингово начало Дата</b>	<b>Маркетингов край Дата</b>
ANDA	ANDA075764	05/01/2002	

Маркетингова информация			
<b>Маркетинг Категория</b>	<b>Номер на заявлението или цитиране на монография</b>	<b>Маркетингово начало Дата</b>	<b>Маркетингов край Дата</b>
ANDA	ANDA075874	05/01/2002	

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

Teva Parenteral Medicines, Inc