



Source : Drugs.com

## Injection d'ifosfamide et de mesna



**Forme posologique** :trousse d'injection

**Classe de drogue** :Agents alkylants

### Sur cette page

[Avertissement encadré](#)

[Indications et usage](#)

[Dosage et administration](#)

[Formes posologiques et dosages](#)

[Contre-indications](#)

[Avertissements et precautions](#)

[Effets indésirables/effets secondaires](#)

Étendre

### AVERTISSEMENT : MYÉLOSUPPRESSION, NEUROTOXICITÉ et UROTOXICITÉ

La myélosuppression peut être sévère et entraîner des infections mortelles. Surveiller la numération globulaire avant et à intervalles réguliers après chaque cycle de traitement. Les toxicités du SNC peuvent être graves et entraîner une encéphalopathie et la mort. Surveiller la toxicité du SNC et interrompre le traitement de l'encéphalopathie. La néphrotoxicité peut être sévère et entraîner une insuffisance rénale. La cystite hémorragique peut être sévère et peut être réduite par l'utilisation prophylactique de mesna [voir Mises en garde et précautions (5.1 à 5.3)] .

## Indications et utilisation de l'ifosfamide et de l'injection de mesna

L'injection d'ifosfamide est indiquée pour une utilisation en association avec certains autres agents antinéoplasiques approuvés pour la chimiothérapie de troisième intention du cancer testiculaire des cellules germinales. Il doit être utilisé en association avec le mesna pour la prophylaxie de la cystite hémorragique.

## Posologie et administration de l'ifosfamide et de l'injection de mesna

L'injection d'ifosfamide doit être administrée par voie intraveineuse à une dose de 1,2 gramme par m<sup>2</sup> par jour pendant 5 jours consécutifs. Le traitement est répété toutes les 3 semaines ou après guérison de la toxicité hématologique.

Afin de prévenir la toxicité de la vessie, l'injection d'ifosfamide doit être administrée avec une hydratation importante consistant en au moins 2 litres de liquide oral ou intraveineux par jour. Le mesna doit être utilisé pour réduire l'incidence de la cystite hémorragique. L'injection d'ifosfamide doit être administrée en perfusion intraveineuse lente d'une durée minimale de 30 minutes. Aucune étude sur l'injection d'ifosfamide chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale n'a été menée [voir **Utilisation dans des populations spécifiques (8.6, 8.7)**].

Les solutions d'ifosfamide peuvent être diluées davantage pour atteindre des concentrations de 0,6 à 20 mg/mL dans les liquides suivants :

Injection de dextrose à 5 %, USP

Injection de chlorure de sodium à 0,9 %, USP

Injections de ringer lacté, USP

Eau stérile pour injection, USP

Étant donné que des résultats de stabilité essentiellement identiques ont été obtenus pour les mélanges d'eau stérile et pour les autres mélanges (injection de dextrose à 5 %, injection de chlorure de sodium à 0,9 % et injection de Ringer lactate), l'utilisation de flacons en verre parentéraux à grand volume, de poches viaflex ou de poches PAB™ qui contiennent des concentrations intermédiaires ou des mélanges d'excipients (p. ex. injection de dextrose à 2,5 %, injection de chlorure de sodium à 0,45 % ou injection de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,9 %) est également acceptable.

Les solutions reconstituées ou reconstituées et diluées d'injection d'ifosfamide doivent être réfrigérées et utilisées dans les 24 heures. Les solutions contenant de l'alcool benzylique peuvent réduire la stabilité de l'ifosfamide.

Les produits médicamenteux parentéraux doivent être inspectés visuellement pour déceler les particules et la décoloration avant l'administration, chaque fois que la solution et le contenant le permettent.

## Formes posologiques et dosages

Flacon unidose de 1 gramme

Flacon unidose de 3 grammes

## Contre-indications

L'ifosfamide est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Hypersensibilité connue à l'administration d'ifosfamide.
- Obstruction de l'écoulement urinaire.

## Avertissements et précautions

## **Myélosuppression, immunosuppression et infections**

Le traitement par l'ifosfamide peut provoquer une myélosuppression et une suppression significative des réponses immunitaires, ce qui peut entraîner des infections graves. Des issues fatales de la myélosuppression associée à l'ifosfamide ont été rapportées. La myélosuppression induite par l'ifosfamide peut provoquer une leucopénie, une neutropénie, une thrombocytopénie (associée à un risque plus élevé d'événements hémorragiques) et une anémie. Le nadir du nombre de leucocytes a tendance à être atteint approximativement au cours de la deuxième semaine suivant l'administration. Lorsque l'ifosfamide est administré en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques/hématotoxiques et/ou une radiothérapie, une myélosuppression sévère est fréquemment observée. Le risque de myélosuppression est dose-dépendant et est augmenté avec l'administration d'une seule dose élevée par rapport à l'administration fractionnée.

Une immunosuppression sévère a entraîné des infections graves, parfois mortelles. Une septicémie et un choc septique ont également été rapportés. Les infections signalées avec l'ifosfamide comprennent les pneumonies, ainsi que d'autres infections bactériennes, fongiques, virales et parasitaires. Les infections latentes peuvent être réactivées. Chez les patients traités par l'ifosfamide, une réactivation a été rapportée pour diverses infections virales. Les infections doivent être traitées de manière appropriée. Une antibioprofylaxie peut être indiquée dans certains cas de neutropénie à la discrétion du médecin traitant. En cas de fièvre neutropénique, des antibiotiques et/ou des antimycosiques doivent être administrés. Une surveillance hématologique étroite est recommandée. Le nombre de globules blancs (WBC), le nombre de plaquettes et l'hémoglobine doivent être obtenus avant chaque administration et à des intervalles appropriés après l'administration. Sauf si cliniquement indispensable,

L'ifosfamide doit être administré avec prudence, voire pas du tout, aux patients présentant une infection, une immunosuppression sévère ou une réserve médullaire compromise, comme indiqué par une leucopénie, une granulocytopenie, des métastases médullaires étendues, une radiothérapie antérieure ou un traitement antérieur avec d'autres agents cytotoxiques.

## **Toxicité du système nerveux central, neurotoxicité**

L'administration d'ifosfamide peut entraîner une toxicité sur le SNC et d'autres effets neurotoxiques. Le risque de toxicité sur le SNC et d'autres effets neurotoxiques nécessite une surveillance attentive du patient. Des manifestations neurologiques telles que somnolence, confusion, hallucinations, vision floue, comportement psychotique, symptômes extrapyramidaux, incontinence urinaire, convulsions et, dans certains cas, coma, ont été rapportées après un traitement par l'ifosfamide. Des cas de neuropathie périphérique associés à l'utilisation d'ifosfamide ont également été signalés.

La neurotoxicité de l'ifosfamide peut se manifester en quelques heures à quelques jours après la première administration et, dans la plupart des cas, disparaît dans les 48 à 72 heures suivant l'arrêt de l'ifosfamide. Les symptômes peuvent persister plus longtemps. Le traitement de soutien doit être maintenu jusqu'à leur résolution complète. Parfois, la récupération a été incomplète. Des issues fatales de toxicité sur le SNC ont été rapportées. Récidive de la toxicité du SNC après plusieurs traitements sans incident

cours a été signalé. Si une encéphalopathie se développe, l'administration d'ifosfamide doit être interrompue.

En raison du potentiel d'effets additifs, les médicaments agissant sur le SNC (tels que les antiémétiques, les sédatifs, les narcotiques ou les antihistaminiques) doivent être utilisés avec une prudence particulière ou, si nécessaire, être arrêtés en cas d'encéphalopathie induite par l'ifosfamide.

Les manifestations de toxicité du SNC peuvent altérer la capacité d'un patient à faire fonctionner une automobile ou d'autres machines lourdes.

## **Toxicité et effets rénaux et urothéliaux**

L'ifosfamide est à la fois néphrotoxique et urotoxique. La fonction rénale glomérulaire et tubulaire doit être évaluée avant le début du traitement ainsi que pendant et après le traitement. Surveillez régulièrement les sédiments urinaires pour détecter la présence d'érythrocytes et d'autres signes d'uro/néphrotoxicité.

Surveillez régulièrement la chimie du sérum et de l'urine, y compris le phosphore et le potassium. Administrer la thérapie de remplacement appropriée comme indiqué. Des cas de nécrose rénale parenchymateuse et tubulaire ont été rapportés chez des patients traités par l'ifosfamide. Une nécrose tubulaire aiguë, une insuffisance rénale aiguë et une insuffisance rénale chronique secondaires au traitement par l'ifosfamide ont été signalées, et une issue fatale par néphrotoxicité a été documentée.

Les troubles de la fonction rénale (glomérulaire et tubulaire) consécutifs à l'administration d'ifosfamide sont très fréquents. Les manifestations comprennent une diminution du taux de filtration glomérulaire, une augmentation de la créatinine sérique, une protéinurie, une enzymurie, une cylindrurie, une aminoacidurie, une phosphaturie et une glycosurie ainsi qu'une acidose tubulaire. Le syndrome de Fanconi, le rachitisme rénal et le retard de croissance chez les enfants ainsi que l'ostéomalacie chez les adultes ont également été rapportés. Le développement d'un syndrome ressemblant au SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) a été rapporté avec l'ifosfamide.

Des lésions tubulaires peuvent apparaître pendant le traitement, des mois voire des années après l'arrêt du traitement. Le dysfonctionnement glomérulaire ou tubulaire peut disparaître avec le temps, rester stable ou progresser sur une période de plusieurs mois ou années, même après la fin du traitement par l'ifosfamide.

Le risque et les bénéfices attendus du traitement par l'ifosfamide doivent être soigneusement pesés lors de l'examen de l'utilisation de l'ifosfamide chez les patients présentant une insuffisance rénale préexistante ou une réserve de néphron réduite.

Des effets secondaires urotoxiques, en particulier la cystite hémorragique, ont été très fréquemment associés à l'utilisation de l'ifosfamide. Ces effets urotoxiques peuvent être réduits par l'utilisation prophylactique de mesna.

Des cystites hémorragiques nécessitant une transfusion sanguine ont été rapportées avec l'ifosfamide. Le risque de cystite hémorragique est dose-dépendant et augmente avec l'administration de fortes doses uniques par rapport à l'administration fractionnée. Cystite hémorragique après une dose unique d'ifosfamide

a été rapportée. Une radiothérapie antérieure ou concomitante de la vessie ou un traitement par le busulfan peuvent augmenter le risque de cystite hémorragique.

Avant de commencer le traitement, il est nécessaire d'exclure ou de corriger toute obstruction des voies urinaires [**voir Contre-indications (4)**].

Pendant ou immédiatement après l'administration, des quantités adéquates de liquide doivent être ingérées ou perfusées pour forcer la miction afin de réduire le risque de toxicité des voies urinaires. Procédez à une analyse d'urine avant chaque dose d'ifosfamide. Si une hématurie microscopique (plus de 10 globules rouges par champ de puissance élevée) est présente, l'administration ultérieure doit être suspendue jusqu'à résolution complète. L'administration ultérieure d'ifosfamide doit être accompagnée d'une hydratation orale ou parentérale vigoureuse.

L'ifosfamide doit être utilisé avec prudence, voire pas du tout, chez les patients présentant des infections actives des voies urinaires.

## Cardiotoxicité

Les manifestations de cardiotoxicité signalées avec le traitement à l'ifosfamide comprennent :

- Arythmies supraventriculaires ou ventriculaires, y compris tachycardie auriculaire/supraventriculaire, fibrillation auriculaire, tachycardie ventriculaire sans pouls
- Diminution de la tension QRS et modifications du segment ST ou de l'onde T
- Cardiomyopathie toxique entraînant une insuffisance cardiaque avec congestion et hypotension
- Épanchement péricardique, péricardite fibrineuse et fibrose épicaudique

Une issue fatale de cardiotoxicité associée à l'ifosfamide a été rapportée.

Le risque de développer des effets cardiotoxiques est dose-dépendant. Elle est augmentée chez les patients ayant reçu un traitement antérieur ou concomitant par d'autres agents cardiotoxiques ou une radiothérapie de la région cardiaque et, éventuellement, une insuffisance rénale.

Une prudence particulière s'impose lorsque l'ifosfamide est utilisé chez des patients présentant des facteurs de risque de cardiotoxicité et chez des patients présentant une maladie cardiaque préexistante.

## Toxicité pulmonaire

Une pneumonie interstitielle, une fibrose pulmonaire et d'autres formes de toxicité pulmonaire ont été rapportées avec le traitement par l'ifosfamide. Une toxicité pulmonaire entraînant une insuffisance respiratoire ainsi qu'une issue fatale a également été rapportée. Surveiller les signes et symptômes de toxicité pulmonaire et traiter selon les indications cliniques.

## Malignités secondaires

Le traitement par l'ifosfamide implique le risque de tumeurs secondaires et de leurs précurseurs comme séquelles tardives. Le risque d'altérations myélodysplasiques, dont certaines évoluent vers des leucémies aiguës, est

a augmenté. D'autres tumeurs malignes signalées après l'utilisation de l'ifosfamide ou des schémas thérapeutiques avec l'ifosfamide comprennent le lymphome, le cancer de la thyroïde et les sarcomes.

La malignité secondaire peut se développer plusieurs années après l'arrêt de la chimiothérapie.

## Maladie veino-occlusive du foie

Une maladie hépatique veino-occlusive a été rapportée avec une chimiothérapie comprenant de l'ifosfamide.

## Grossesse

L'ifosfamide peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Un retard de croissance fœtale et une anémie néonatale ont été rapportés suite à une exposition à des régimes de chimiothérapie contenant de l'ifosfamide pendant la grossesse. L'ifosfamide est génotoxique et mutagène dans les cellules germinales mâles et femelles. Des effets embryotoxiques et tératogènes ont été observés chez la souris, le rat et le lapin à des doses 0,05 à 0,075 fois la dose humaine.

Les femmes ne doivent pas devenir enceintes et les hommes ne doivent pas avoir d'enfant pendant le traitement par l'ifosfamide. De plus, les hommes ne devraient pas engendrer d'enfant jusqu'à 6 mois après la fin du traitement. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant la prise de ce médicament ou après le traitement, la patiente doit être informée du danger potentiel pour le fœtus [voir Utilisation en Populations spécifiques (8.1)].

## Effets sur la fertilité

L'ifosfamide interfère avec l'ovogenèse et la spermatogenèse. L'aménorrhée, l'azoospermie et la stérilité chez les deux sexes ont été rapportées. Le développement de la stérilité semble dépendre de la dose d'ifosfamide, de la durée du traitement et de l'état de la fonction gonadique au moment du traitement. La stérilité peut être irréversible chez certains patients.

## Patientes

Des cas d'aménorrhée ont été rapportés chez des patientes traitées par l'ifosfamide. Le risque d'aménorrhée permanente induite par la chimiothérapie augmente avec l'âge. Les patientes pédiatriques traitées par l'ifosfamide pendant la prépubescence peuvent ne pas concevoir par la suite et celles qui conservent la fonction ovarienne après la fin du traitement courent un risque accru de développer une ménopause prématurée.

## Patients masculins

Les hommes traités par l'ifosfamide peuvent développer une oligospermie ou une azoospermie. Les patients pédiatriques traités par l'ifosfamide pendant la prépubescence peuvent ne pas développer normalement de caractères sexuels secondaires, mais peuvent présenter une oligospermie ou une azoospermie. L'azoospermie peut être réversible chez certains patients, bien que la réversibilité puisse ne pas se produire avant plusieurs années après l'arrêt du traitement. La fonction sexuelle et la libido sont généralement intactes chez ces patients. Un certain degré d'atrophie testiculaire peut survenir. Les patients traités par l'ifosfamide ont par la suite engendré des enfants.

## Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes et sensibilité croisée

Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été rapportées en association avec l'ifosfamide. Une sensibilité croisée entre les agents cytotoxiques oxazaphosphorine a été rapportée.

### Altération de la cicatrisation des plaies

L'ifosfamide peut interférer avec la cicatrisation normale des plaies.

### Allaitement

L'ifosfamide est excrété dans le lait maternel. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par ifosfamide [voir l'Utilisation dans les Populations Spécifiques (8.3)].

## Effets indésirables

### Effets indésirables des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés à partir de conditions très variables, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques d'un médicament ne peuvent pas être directement comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique clinique. Les effets indésirables et les fréquences ci-dessous sont basés sur 30 publications décrivant l'expérience clinique avec l'administration fractionnée d'ifosfamide en monothérapie avec une dose totale de 4 à 12 g/m<sup>2</sup> par cours.

Classe de système d'organes (SOC)	Effet indésirable	Pourcentage (Rapport)
-----------------------------------	-------------------	--------------------------

\*Les termes d'effets indésirables suivants ont été rapportés pour la leucopénie : neutropénie, granulocytopenie, lymphopénie et pancytopenie. Pour la fièvre neutropénique, voir ci-dessous.

†La catégorie de fréquence de la leucopénie est basée sur la fréquence de la leucopénie < 3 x 10<sup>3</sup>/μL [42,5 % (150/353) non indiqué dans le tableau] et < 1 x 10<sup>3</sup>/μL ; un rapport en pourcentage pertinent ne peut pas être calculé pour les données regroupées et, par conséquent, la catégorie de fréquence conservatrice « Très fréquent » a été incluse dans le tableau.

#La thrombocytopenie peut également être compliquée par des saignements. Des hémorragies avec issue fatale ont été rapportées. §La fréquence de la thrombocytopenie est basée sur la fréquence de la thrombocytopenie < 100 x 10<sup>3</sup>/μL [12,2 % (24/196) non indiqué dans le tableau] et < 50 x 10<sup>3</sup>/μL ; un rapport en pourcentage pertinent ne peut pas être calculé à partir des données regroupées et, par conséquent, la fréquence prudente de « très fréquent » a été incluse dans le tableau.

¶Comprend les cas signalés comme anémie et diminution de l'hémoglobine/hématocrite.

#Une encéphalopathie avec coma et mort a été rapportée.

ELa toxicité du système nerveux central a été signalée comme se manifestant par les signes et symptômes suivants : comportement anormal, labilité affective, agressivité, agitation, anxiété, aphasie, asthénie, ataxie, syndrome cérébelleux, déficience de la fonction cérébrale, trouble cognitif, coma, état confusionnel, convulsions, Dysfonctionnement des nerfs crâniens, état de conscience déprimé, dépression, désorientation, étourdissements, électroencéphalogramme anormal, encéphalopathie, affect plat, hallucinations, maux de tête, idées, léthargie, troubles de la mémoire, changement d'humeur, dysfonctionnement moteur, spasmes musculaires, myoclonies, perte progressive des réflexes du tronc cérébral, Réaction psychotique, Agitation, Somnolence, Tremblements, Incontinence urinaire.

BLa cardiotoxicité a été rapportée sous forme d'insuffisance cardiaque congestive, de tachycardie, d'œdème pulmonaire. Une issue fatale a été signalée

unUne hypotension entraînant un état de choc et une issue fatale a été rapportée. è

L'hépatotoxicité a été rapportée sous forme d'augmentation des enzymes hépatiques, c'est-à-dire d'alanine aminotransférase sérique, d'aspartate aminotransférase sérique, de phosphatase alcaline, de gamma-glutamyltransférase et de lactate déshydrogénase, d'augmentation de la bilirubine, d'ictère, de syndrome hépatorénal.

**r**La fréquence de la cystite hémorragique est estimée en fonction de la fréquence de l'hématurie. Les symptômes signalés de cystite hémorragique comprenaient la dysurie et la pollakiurie. Voir également les effets indésirables post-commercialisation (6.2).

**o**Un dysfonctionnement rénal a été signalé comme se manifestant par : une insuffisance rénale (y compris une insuffisance rénale aiguë, une insuffisance rénale irréversible ; des issues fatales ont été rapportées), une augmentation de la créatinine sérique, une augmentation de l'urée, une diminution de la clairance de la créatinine, une acidose métabolique, une anurie, une oligurie, une glycosurie, une hyponatrémie, Urémie, augmentation de la clairance de la créatinine. Des lésions structurelles rénales se sont manifestées comme suit : nécrose tubulaire aiguë, lésions parenchymateuses rénales, enzymurie, cylindrurie, protéinurie.

**y**Inclut les cas rapportés comme phlébite et irritation des parois veineuses.

**F**Fréquence de la fièvre neutropénique : comprend les cas signalés comme fièvre granulocytopenique.

INFECTIONS ET INFESTATIONS	Infection	9,9 % (112/1128)
TROUBLES DU SANG ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE	Leucopénie*(quelconque)	- †
	Leucopénie < 1 x 10 <sup>3</sup> /μL	43,5 % (267/614)
	Thrombocytopénie‡(quelconque)	- - §
	Thrombocytopénie . 50 x 10 <sup>3</sup> /μL	4,8 % (35/729)
	Anémie¶	37,9 % (202/533)
TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION	Anorexie	1,1 % (15/1317)
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX	Système nerveux central toxicité#,E	15,4 % (154/1001)
	Neuropathie périphérique	0,4 % (5/1317)
TROUBLES CARDIAQUES	Cardiotoxicité§	0,5 % (7/1317)
TROUBLES VASCULAIRES	Hypotensionun	0,3 % (4/1317)
PROBLÈMES GASTRO-INTESTINAUX	Nausées Vomissements	46,8 % (443/964)
	Diarrhée	0,7 % (9/1317)
	Stomatite	0,3 %



		(4/1317)
TROUBLES HÉPATOBIILIAIRES	Hépatotoxicité	1,8 % (22/1190)
TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS	Alopécie	89,6 % (540/603)
	Dermatite	0,08 % (1/1317)
	Éruption papuleuse	0,08 % (1/1317)
TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES	Cystite hémorragique	- ré
	Hématurie	
	- sans mesna	44,1 % (282/640)
	- avec mesna	21,3 % (33/155)
	Macrohématurie	
	- sans mesna	11,1 % (66/594)
	- avec mesna	5,2 % (5/97)
	Dysfonctionnement rénal	--
	Dommages structurels rénaux	--
TROUBLES GÉNÉRAUX ET SITE ADMINISTRATIF CONDITIONS	Phlébite	2,8 % (37/1317)
	Fièvre neutropénique	1% (13/1317)
	Fatigue	0,3 % (4/1317)
	Malaise	Incapable de calculer

### Expérience post-commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation, répertoriés par classe de système d'organes MedDRA (SOC), puis par terme préféré par ordre de gravité, lorsque cela est possible. Étant donné que ces réactions sont signalées volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ou d'établir une relation causale avec l'exposition au médicament.

### **INFECTIONS ET INFESTATIONS :**

Les manifestations suivantes ont été associées à la myélosuppression et à l'immunosuppression causées par l'ifosfamide : augmentation du risque et de la gravité des infections†, pneumonies†, septicémie et choc septique (y compris fatals), ainsi que réactivation d'infections latentes, y compris hépatite virale†, Pneumocystis jirovecii†, zona, Strongyloïdes, leucoencéphalopathie multifocale progressive†, et d'autres infections virales et fongiques.

†Une immunosuppression sévère a entraîné des infections graves, parfois mortelles.

### **TUMEURS BÉNINS ET MALINS ET NON SPÉCIFIÉS (Y COMPRIS KYSTES ET POLYPES) :**

En tant que malignité secondaire liée au traitement\*, Leucémie aiguë\*(Leucémie aiguë myéloïde)\*, Leucémie aiguë promyélocytaire\*, Leucémie lymphoïde aiguë\*, syndrome myélodysplasique, lymphome (lymphome non hodgkinien), sarcomes\*, Carcinome à cellules rénales, Cancer de la thyroïde

### **TROUBLES DU SYSTÈME SANGUIN ET LYMPHATIQUE :**

Hématotoxicité\*. Myélosuppression se manifestant par une insuffisance médullaire, une agranulocytose ; Aplasie fébrile de la moelle osseuse ; Coagulation intravasculaire disséminée, syndrome hémolytique et urémique, anémie hémolytique, anémie néonatale, méthémoglobinémie

### **TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE :**

Angioœdème\*, Réaction anaphylactique, Immunosuppression, Urticaire, Réaction d'hypersensibilité

### **TROUBLES ENDOCRINIENS:**

Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)

### **TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION :**

Syndrome de lyse tumorale, acidose métabolique, hypokaliémie, hypocalcémie, hypophosphatémie, hyperglycémie, polydipsie

### **TROUBLES PSYCHIATRIQUES:**

Attaque de panique, catatonie, manie, paranoïa, illusion, délire, bradyphrénie, mutisme, changement d'état mental, écholalie, logorrhée, persévération, amnésie

**TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX :**

Convulsion\*, État de mal épileptique (convulsif et non convulsif), syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible, leucoencéphalopathie, trouble extrapyramidal, astérisis, trouble du mouvement, polyneuropathie, dysesthésie, hypothésie, paresthésie, névralgie, troubles de la marche, incontinence fécale, dysarthrie

**TROUBLES OCULAIRES :**

Déficiences visuelles, Vision floue, Conjonctivite, Irritation des yeux

**TROUBLES DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE :**

Surdité, hypoacousie, vertiges, acouphènes

**TROUBLES CARDIAQUES :**

Cardiotoxicit \*, Crise cardiaque\*, Fibrillation ventriculaire\*, Tachycardie ventriculaire\*, Choc cardiog nique\*, Infarctus du myocarde\*, Insuffisance cardiaque\*, Bloc de branche gauche, Bloc de branche droit, épanchement péricardique, Hémorrhagie myocardique, Angine de poitrine, Insuffisance ventriculaire gauche, Cardiomyopathie\*, Cardiomyopathie congestive, Myocardite\*, Arythmie\*, Péricardite, Fibrillation auriculaire, Flutter auriculaire, Bradycardie, Extrasystoles supraventriculaires, Contractions auriculaires prématurées, Extrasystoles ventriculaires, Dépression myocardique, Palpitations, Diminution de la fraction d' jection\*, segment ST à l'électrocardiogramme anormal, inversion de l'onde T à l'électrocardiogramme, complexe QRS à l'électrocardiogramme anormal

**TROUBLES VASCULAIRES :**

Embolie pulmonaire, Thrombose veineuse profonde, Syndrome de fuite capillaire, Vascularite, Hypertension, Bouffées vasomotrices, Baisse de la tension artérielle

**TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX :**

Arrêt respiratoire\*, Syndrome de détresse respiratoire aigu \*, Hypertension pulmonaire\*, Pneumopathie interstitielle\*se manifestant par la fibrose pulmonaire\*, Alvéolite allergique, Pneumopathie interstitielle, Pneumonite\*,  d me pulmonaire\*, épanchement pleural, Bronchospasme, Dyspnée, Hypoxie, Toux

**PROBLÈMES GASTRO-INTESTINAUX:**

C cite, colite, entérocolite, pancréatite, iléus, hémorrhagie gastro-intestinale, ulcération des muqueuses, constipation, douleur abdominale, hypersécrétion salivaire

**TROUBLES HÉPATO-BILIAIRES :**

Défaillance h patique\*, Hépatite fulminante\*, Hépatopathie veino-occlusive, Thrombose de la veine porte, Hépatite cytolytique, Cholestase

**TROUBLES DE LA PEAU ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS :**

Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, dermatite à rappel radiatif, nécrose cutanée, gonflement du visage, pétéchies, éruption maculaire, éruption cutanée, prurit, érythème, hyperpigmentation cutanée, hyperhidrose, trouble des ongles

**TROUBLE MUSCULO-SQUELETTIQUE ET DU TISSU CONJONCTIF :**

Rhabdomyolyse, ostéomalacie, rachitisme, retard de croissance, myalgie, arthralgie, douleurs aux extrémités, contractions musculaires

**TROUBLES RÉNAUX ET URINAIRES :**

Syndrome de Fanconi, néphrite tubulo-interstitielle, diabète insipide néphrogénique, phosphaturie, aminoacidurie, polyurie, énurésie, sensation d'urine résiduelle

Les issues fatales de l'insuffisance rénale aiguë et chronique ont été documentées.

**TROUBLES DE L'APPAREIL REPRODUCTEUR ET DES SEINS :**

Infertilité, insuffisance ovarienne, ménopause prématurée, aménorrhée, trouble ovarien, trouble de l'ovulation, azoospermie, oligospermie, altération de la spermatogenèse, diminution des œstrogènes sanguins, augmentation des gonadotrophines sanguines

**TROUBLES CONGÉNITAUX, FAMILIAUX ET GÉNÉTIQUES :**

Retard de croissance fœtale

**TROUBLES GÉNÉRAUX ET CONDITIONS ADMINISTRATIVES DU SITE :**

Défaillance multi-organes\*, Détérioration physique générale, Réactions au site d'injection/de perfusion, y compris gonflement, inflammation, douleur, érythème, sensibilité, prurit ; Douleur thoracique, Œdème, Inflammation des muqueuses, Douleur, Pyrexie, Frissons

\* Y compris les issues fatales

**Interactions médicamenteuses**

L'ifosfamide est un substrat du CYP3A4 et du CYP2B6.

**Inducteurs du CYP3A4**

Les inducteurs du CYP3A4 (p. ex., carbamazépine, phénytoïne, fosphénytoïne, phénobarbital, rifampicine, millepertuis) peuvent augmenter le métabolisme de l'ifosfamide en ses métabolites alkylants actifs. Les inducteurs du CYP3A4 peuvent augmenter la formation du métabolite neurotoxique/néphrotoxique de l'ifosfamide, le chloroacétaldéhyde. Surveiller étroitement les patients prenant de l'ifosfamide avec des inducteurs du CYP3A4 pour les toxicités et envisager un ajustement de la dose.

## Inhibiteurs du CYP3A4

Les inhibiteurs du CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole, le fluconazole, l'itraconazole, le sorafénib, l'apréritant, le fosapréritant, le pamplemousse, le jus de pamplemousse) peuvent diminuer le métabolisme de l'ifosfamide en ses métabolites alkylants actifs, diminuant peut-être l'efficacité du traitement par l'ifosfamide. Les inhibiteurs du CYP 3A4 peuvent également diminuer la formation d'un métabolite neurotoxique/néphrotoxique de l'ifosfamide, le chloroacétaldéhyde.

## UTILISATION DANS DES POPULATIONS SPÉCIFIQUES

### Grossesse

Catégorie de grossesse D.

#### [Voir Avertissements et Précautions (5.8).]

L'ifosfamide peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Un retard de croissance fœtale et une anémie néonatale ont été rapportés suite à une exposition à des régimes de chimiothérapie contenant de l'ifosfamide pendant la grossesse.

Des études animales indiquent que l'ifosfamide est capable de provoquer des mutations génétiques et des lésions chromosomiques in vivo. Chez les souris gravides, les résorptions ont augmenté et des anomalies étaient présentes au jour 19 après une dose de 30 mg/m<sup>2</sup> dose d'ifosfamide a été administrée au jour 11 de la gestation. Des effets embryo-létaux ont été observés chez le rat suite à l'administration de 54 mg/m<sup>2</sup> doses d'ifosfamide du 6e au 15e jour de gestation et les effets embryotoxiques étaient apparents après que les mères aient reçu 18 mg/m<sup>2</sup> doses sur la même période de dosage. L'ifosfamide est embryotoxique pour les lapins recevant 88 mg/m<sup>2</sup>/jour doses du 6e au 18e jour après l'accouplement. Le nombre d'anomalies a également été significativement augmenté par rapport au groupe témoin.

Les femmes ne doivent pas devenir enceintes et les hommes ne doivent pas avoir d'enfant pendant le traitement par l'ifosfamide. De plus, les hommes ne devraient pas engendrer d'enfant jusqu'à 6 mois après la fin du traitement. Si ce médicament est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant la prise de ce médicament ou après le traitement, la patiente doit être informée du danger potentiel pour le fœtus.

### Mères allaitantes

L'ifosfamide est excrété dans le lait maternel. En raison du potentiel d'événements indésirables graves et de la tumorigénicité démontrée pour l'ifosfamide dans les études animales, une décision doit être prise d'interrompre l'allaitement ou d'arrêter le médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par l'ifosfamide.

#### Utilisation pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

#### Utilisation gériatrique

En général, la sélection de la dose pour un patient âgé doit être prudente, reflétant la fréquence plus élevée de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

Une étude portant sur des patients âgés de 40 à 71 ans a indiqué que la demi-vie d'élimination semble augmenter avec l'âge.**voir Pharmacocinétique (12.3)**]. Cette augmentation apparente de la demi-vie semble être liée à l'augmentation du volume de distribution de l'ifosfamide avec l'âge. Aucun changement significatif de la clairance plasmatique totale ou de la clairance rénale ou non rénale avec l'âge n'a été rapporté.

L'ifosfamide et ses métabolites sont connus pour être excrétés en grande partie par les reins, et le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, des précautions doivent être prises lors du choix de la dose et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

#### **Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale**

Aucune étude formelle n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. L'ifosfamide et ses métabolites sont connus pour être excrétés par les reins et peuvent s'accumuler dans le plasma en cas de diminution de la fonction rénale. Les patients atteints d'insuffisance rénale doivent être étroitement surveillés pour la toxicité et une réduction de la dose peut être envisagée. L'ifosfamide et ses métabolites sont dialysables.

#### **Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique**

Aucune étude formelle n'a été menée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. L'ifosfamide est largement métabolisé dans le foie et forme des métabolites à la fois efficaces et toxiques. L'ifosfamide doit être administré avec prudence aux patients présentant une fonction hépatique altérée.

## **Surdosage**

Aucun antidote spécifique de l'ifosfamide n'est connu.

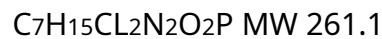
Les patients qui reçoivent un surdosage doivent être étroitement surveillés pour le développement de toxicités. Les conséquences graves d'un surdosage comprennent des manifestations de toxicités dose-dépendantes telles que la toxicité du SNC, la néphrotoxicité, la myélosuppression et la mucosite.**voir Avertissements et précautions (5)**].

La gestion du surdosage comprendrait des mesures générales de soutien pour soutenir le patient pendant toute période de toxicité qui pourrait survenir, y compris un traitement de pointe approprié pour toute infection concomitante, myélosuppression ou autre toxicité. L'ifosfamide ainsi que les métabolites de l'ifosfamide sont dialysables.

La prophylaxie de la cystite par le mesna peut être utile pour prévenir ou limiter les effets urotoxiques en cas de surdosage.

## **Description de l'injection d'ifosfamide et de mesna**

L'injection d'ifosfamide, les flacons à dose unique pour administration par perfusion intraveineuse contiennent chacun 1 gramme ou 3 grammes d'ifosfamide stérile, USP. Le flacon de 1 gramme contient également 69 mg de phosphate de sodium monobasique monohydraté, USP, 21,3 mg de phosphate de sodium dibasique anhydre, USP et de l'eau pour injection, USP, qs. Le flacon de 3 grammes contient également 207 mg de phosphate de sodium monobasique monohydraté, USP, 63,9 mg de phosphate de sodium dibasique anhydre, USP et de l'eau pour injection, USP, qs. L'ifosfamide est un agent chimiothérapeutique chimiquement apparenté aux moutardes azotées et un analogue synthétique du cyclophosphamide. L'ifosfamide est le 2-oxyde de 3-(2-chloroéthyl)-2-[(2-chloroéthyl)amino]tétrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine. Sa formule structurale est :



## **Injection d'ifosfamide et de mesna - Pharmacologie clinique**

### **Mécanisme d'action**

L'ifosfamide est une prodrogue qui nécessite une activation métabolique par les isoenzymes du cytochrome hépatique P450 pour exercer son activité cytotoxique. L'activation se produit par hydroxylation au niveau de l'atome de carbone du cycle formant l'intermédiaire instable 4-hydroxyifosfamide et son tautomère aldo à cycle ouvert, qui se décompose pour donner le composé cytotoxique et urotoxique acroléine et une moutarde isophosphoramide alkylante ainsi que plusieurs autres produits non toxiques. Le mécanisme d'action exact de l'ifosfamide n'a pas été déterminé, mais son action cytotoxique se fait principalement par des liaisons croisées de l'ADN causées par l'alkylation par l'isophosphoramide moutarde aux positions de la guanine N-7. La formation de liaisons croisées inter- et intra-brins dans l'ADN entraîne la mort cellulaire.

### **Pharmacocinétique**

L'ifosfamide présente une pharmacocinétique dose-dépendante chez l'homme. Aux doses uniques de 3,8 à 5 g/m<sup>2</sup>, les concentrations plasmatiques décroissent de manière biphasique et la demi-vie d'élimination terminale moyenne est d'environ 15 heures. Aux doses de 1,6 à 2,4 g/m<sup>2</sup>/jour, la décroissance plasmatique est monoexponentielle et la demi-vie d'élimination terminale est d'environ 7 heures.

L'ifosfamide présente une pharmacocinétique dépendante du temps chez l'homme. Après administration intraveineuse de 1,5 g/m<sup>2</sup> sur 0,5 heure une fois par jour pendant 5 jours chez 15 patients atteints de maladie néoplasique, une diminution de la demi-vie d'élimination médiane de 7,2 heures le jour 1 à 4,6 heures le jour 5 s'est produite avec une augmentation concomitante de la clairance médiane de 66 mL/min le jour 1 à 115 mL/min le jour 5. Il n'y avait aucun changement significatif dans le volume de distribution le jour 5 par rapport au jour 1.

### **Distribution**

Le volume de distribution (Vd) de l'ifosfamide se rapproche du volume total d'eau corporelle, ce qui suggère que la distribution a lieu avec une liaison tissulaire minimale. Après administration intraveineuse de 1,5

g/m<sup>2</sup> sur 0,5 heure une fois par jour pendant 5 jours chez 15 patients atteints d'une maladie néoplasique, la Vd médiane de l'ifosfamide était de 0,64 L/kg le jour 1 et de 0,72 L/kg le jour 5. L'ifosfamide se lie peu aux protéines plasmatiques. L'ifosfamide et ses métabolites actifs sont largement liés par les globules rouges. L'ifosfamide n'est pas un substrat de la glycoprotéine P.

## Métabolisme

L'ifosfamide est largement métabolisé chez l'homme par deux voies métaboliques : l'oxydation du cycle ("activation") pour former le métabolite actif, le 4-hydroxy-ifosfamide et l'oxydation de la chaîne latérale pour former les métabolites inactifs, le 3-déchloro-éthylifosfamide ou le 2-déchloroéthylifosfamide avec libération du métabolite toxique, le chloroacétaldéhyde. De petites quantités (nmol/mL) de moutarde à l'ifosfamide et de 4-hydroxyifosfamide sont détectables dans le plasma humain. Le métabolisme de l'ifosfamide est nécessaire à la génération des espèces biologiquement actives et, bien que le métabolisme soit important, il est également assez variable d'un patient à l'autre.

## Excrétion

Après administration de doses de 5 g/m<sup>2</sup> de l'ifosfamide marqué au C, de 70 % à 86 % de la radioactivité dosée a été récupérée dans l'urine sous forme de métabolites, avec environ 61 % de la dose excrétée sous forme de composé d'origine. Aux doses de 1,6 à 2,4 g/m<sup>2</sup> seulement 12 % à 18 % de la dose ont été excrétés dans l'urine sous forme inchangée dans les 72 heures. Deux dérivés déchloroéthylés différents de l'ifosfamide, le 4-carboxyifosfamide, l'acide thiodiacétique et les conjugués cystéine de l'acide chloroacétique ont été identifiés comme les principaux métabolites urinaires de l'ifosfamide chez l'homme et seules de petites quantités de 4-hydroxyifosfamide et d'acroléine sont présentes.

## Pédiatrie

L'analyse pharmacocinétique de population a été réalisée sur les données plasmatiques de 32 patients pédiatriques atteints de diverses maladies malignes âgés de 1 à 18 ans. Les patients ont reçu un total de 45 cures d'ifosfamide à des doses de 1,2, 2 et 3 g/m<sup>2</sup> administré par voie intraveineuse pendant 1 ou 3 heures sur 1, 2 ou 3 jours. Les estimations moyennes ± erreur type de la population pour la clairance initiale et le volume de distribution de l'ifosfamide étaient de 2,4 ± 0,33 L/h/m<sup>2</sup> et 21 ± 1,6 L/m<sup>2</sup> avec une variabilité interindividuelle de 43% et 32%, respectivement.

## Effet de l'âge

Une étude de 20 patients âgés de 40 à 71 ans recevant 1,5 g/m<sup>2</sup> de l'ifosfamide par jour pendant 3 ou 5 jours a indiqué que la demi-vie d'élimination semble augmenter avec l'âge. L'augmentation de la demi-vie d'élimination semble être liée à l'augmentation du volume de distribution de l'ifosfamide avec l'âge. Aucun changement significatif de la clairance plasmatique totale ou de la clairance rénale avec l'âge n'a été rapporté.

## Toxicologie non clinique

### **Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité**



L'ifosfamide s'est avéré cancérigène chez le rat lorsqu'il est administré par injection intrapéritonéale à raison de 6 mg/kg (37 mg/m<sup>2</sup>, soit environ 3 % de la dose humaine quotidienne en mg/m<sup>2</sup>base) 3 fois par semaine pendant 52 semaines. Les rats femelles présentaient une incidence significativement plus élevée de léiomyosarcomes utérins et de fibroadénomes mammaires que les témoins excipients.

Le potentiel mutagène de l'ifosfamide a été documenté dans des systèmes bactériens in vitro et des cellules de mammifères in vivo. In vivo, l'ifosfamide a induit des effets mutagènes chez la souris et les cellules germinales de *Drosophila melanogaster*, et a induit une augmentation significative des mutations létales dominantes chez les souris mâles ainsi que des mutations létales récessives liées au sexe chez la drosophile.

L'ifosfamide a été administré à des chiens beagle mâles et femelles à des doses de 1 ou 4,64 mg/kg/jour (20 ou 93 mg/m<sup>2</sup>) par voie orale 6 jours sur 7 pendant 26 semaines. Chiens mâles à 4,64 mg/kg (environ 7,7 % de la dose clinique quotidienne sur un mg/m<sup>2</sup>base) avait une atrophie testiculaire avec dégénérescence de l'épithélium tubulaire séminifère. Dans une deuxième étude, des rats mâles et femelles ont reçu 0, 25, 50 ou 100 mg/kg (0, 150, 300 ou 600 mg/m<sup>2</sup>) ifosfamide par voie intrapéritonéale une fois toutes les 3 semaines pendant 6 mois. Une diminution de la spermatogenèse a été observée chez la plupart des rats mâles ayant reçu 100 mg/kg (environ la moitié de la dose clinique quotidienne sur un mg/m<sup>2</sup>base).

## Etudes cliniques

Les patients atteints d'un cancer testiculaire réfractaire (n = 59) ont reçu une combinaison d'ifosfamide, de cisplatine et d'étoposide (VePesid®) ou la vinblastine (VIP) en troisième intention ou plus tard. Le choix de l'étoposide ou de la vinblastine ("V" dans le régime VIP) a été guidé par l'effet thérapeutique obtenu avec les régimes antérieurs. La contribution de l'ifosfamide à l'association VIP a été déterminée chez les patients traités par cisplatine-étoposide avant l'ifosfamide-cisplatine-étoposide ou ceux ayant reçu le cisplatine-vinblastine avant l'ifosfamide-cisplatine-vinblastine.

Au total, 59 patients ont reçu un traitement de sauvetage de troisième ligne qui consistait en ifosfamide 1,2 g/m<sup>2</sup>/jour par voie intraveineuse les jours 1 à 5, cisplatine 20 mg/m<sup>2</sup>/jour par voie intraveineuse les jours 1 à 5, et soit étoposide 75 mg/m<sup>2</sup>/jour par voie intraveineuse les jours 1 à 5 ou vinblastine 0,22 mg/kg par voie intraveineuse le jour 1. Les résultats d'efficacité avec le régime VIP ont été comparés aux données regroupées de six essais de phase II en monothérapie menés entre août 1980 et octobre 1985 incluant un total de 90 patients dont 65 étaient éligibles comme témoins de cette étude. Vingt-trois patients du régime VIP sont devenus indemnes de la maladie avec le VIP seul ou le VIP plus la chirurgie, tandis qu'un seul patient du groupe témoin historique a obtenu une réponse complète. La durée médiane de survie dépassait deux ans dans le groupe VIP contre moins d'un an dans le groupe contrôle. Un indice de performance ≥ 80, un carcinome embryonnaire et une atteinte minime étaient des facteurs pronostiques favorables pour la survie. Dans toutes les catégories pronostiques, la différence entre le VIP et les contrôles historiques est restée très significative.

Tableau 1. Résultats d'efficacité

\*Essais Gehan-Breslow et Mantel-Cox

	Numéro. (%) des patients	

	VIP	Contrôler	valeur p
Nombre total de patients	59 (100)	65 (100)	
Sans maladie	23 (39)	1 (2)	< 0,001
Chimiothérapie seule	15 (25)	1 (2)	< 0,001
Chimiothérapie plus chirurgie	8 (14)	0	
Réponse globale	32 (54)	2 (3)	< 0,001
Temps de progression (semaines)			
Médian	19	4	< 0,001*
Varier	1 à 205+	1 à 29	
Intervalle sans maladie (semaines)			
Médian	114	29	
Varier	13 à 205+	--	
Survie (semaines)			
Médian	53	dix	< 0,001*
Varier	1 à 205+	1 à 123+	

Dans une étude, 50 patients entièrement évaluables atteints d'un cancer du testicule à cellules germinales ont été traités par l'ifosfamide en association avec le cisplatine et la vinblastine ou l'étoposide après avoir échoué (47 patients sur 50) à au moins deux schémas de chimiothérapie antérieurs consistant en cisplatine/vinblastine/bléomycine (PVB), cisplatine/vinblastine/actinomycine D/bléomycine/cyclophosphamide, (VAB6), ou la combinaison de cisplatine et d'étoposide. Les patients ont été sélectionnés pour la sensibilité restante au cisplatine parce qu'ils avaient déjà répondu à un régime contenant du cisplatine et n'avaient pas progressé pendant le régime contenant du cisplatine ou dans les 3 semaines suivant son arrêt. Les patients ont servi de leur propre contrôle sur la base du principe que des réponses complètes à long terme ne pouvaient pas être obtenues par un retraitement avec un régime auquel ils avaient précédemment répondu et recheté par la suite.

Dix des 50 patients entièrement évaluables étaient encore en vie 2 à 5 ans après le traitement. Quatre des 10 survivants à long terme ont été libérés du cancer par résection chirurgicale après traitement avec le régime d'ifosfamide ; la survie médiane pour l'ensemble du groupe de 50 patients entièrement évaluables était de 53 semaines.

## RÉFÉRENCES

1. Alerte NIOSH : Prévention des expositions professionnelles aux antinéoplasiques et autres médicaments dangereux dans les établissements de santé. 2004. Département américain de la santé et des services sociaux, Service de santé publique, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. Manuel technique OSHA, TED 1-0.15A, Section VI : Chapitre 2. Contrôle de l'exposition professionnelle aux médicaments dangereux. 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. Société américaine des pharmaciens du système de santé. Directives de l'ASHP sur la manipulation des médicaments dangereux. Suis J Health-Syst Pharm. 2006 ; 63:1172-1193.
4. Polovich M, White JM, Kelleher LO, (eds.) 2005. Lignes directrices et recommandations pour la pratique de la chimiothérapie et de la biothérapie. (2<sup>nd</sup>éd.) Pittsburgh, Pennsylvanie : Oncology Nursing Society.

## Comment fourni/stockage et manipulation

L'ifosfamide injectable est disponible comme suit :

Numéro NDC	Contenu	Emballer
0703-3427-11	1 g/20 ml	Emballé individuellement
0703-3429-11	3 g/60 ml	Emballé individuellement

L'ifosfamide injectable est disponible en association avec l'injection de mesna sous forme de kit d'administration comme suit :

Trousse d'administration	
Numéro NDC	Taille du paquet
0703-4116-48	Trousse d'administration 10 flacons d'ifosfamide 1 g/20 mL et 10 flacons de mesna 1 g/10 mL
0703-4106-48	Trousse d'administration 2 flacons d'ifosfamide 3 g/60 mL et 6 flacons de mesna 1 g/10 mL
0703-4100-48	Trousse d'administration 5 flacons d'ifosfamide 1 g/20 mL et 3 flacons de mesna 1 g/10 mL

## STOCKAGE

**Injection d'ifosfamide** :Conserver entre 2 ° et 8 °C (36 ° et 46 °F).

**Injection de mesna** :Conserver entre 2 ° et 30 °C (36 ° et 86 °F).

Soyez prudent lorsque vous manipulez l'injection d'ifosfamide. La manipulation et la préparation de l'injection d'ifosfamide doivent toujours être conformes aux directives actuelles sur la manipulation sûre des agents cytotoxiques. Plusieurs lignes directrices à ce sujet ont été publiées.<sup>1-4</sup>Des réactions cutanées associées à une exposition accidentelle à l'injection d'ifosfamide peuvent survenir. Pour minimiser le risque d'exposition cutanée, portez toujours des gants imperméables lors de la manipulation des flacons et des solutions contenant l'injection d'ifosfamide. Si la solution d'ifosfamide entre en contact avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement la peau abondamment à l'eau et au savon ou rincer abondamment les muqueuses à l'eau.

## Informations sur les conseils aux patients

### **Informez les patients des risques associés à l'utilisation de l'ifosfamide ainsi que du plan de contrôle sanguin régulier pendant le traitement.**

Informez spécifiquement les patients de ce qui suit :

- Le traitement par l'ifosfamide peut provoquer une myélosuppression qui peut être sévère et entraîner une issue fatale. Une suppression significative des réponses immunitaires peut également se produire, ce qui peut entraîner des infections graves. Les infections latentes peuvent être réactivées. Les patients doivent signaler de la fièvre ou d'autres symptômes d'infection.
- Le risque de saignement et d'anémie.
- Le risque de toxicité du SNC et d'autres effets neurotoxiques avec issue fatale.
- Le risque de toxicité vésicale et rénale. Les patients doivent être conscients de la nécessité d'augmenter l'apport hydrique et d'uriner fréquemment pour éviter l'accumulation dans la vessie.
- Le risque de cardiotoxicité et d'issue fatale. Les patients doivent signaler une maladie cardiaque préexistante.
- Le risque de toxicité pulmonaire entraînant une insuffisance respiratoire avec issue fatale.
- Le risque de tumeurs malignes secondaires dues au traitement.
- Le risque de maladie veino-occlusive du foie.
- Le danger potentiel pour le fœtus si une patiente devient enceinte ou engendre un enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après le traitement. Des méthodes de contraception efficaces doivent être utilisées pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après le traitement.
- Le potentiel d'effets indésirables graves et de tumorigénicité lorsque les enfants sont allaités pendant le traitement.
- Le risque d'aménorrhée, de ménopause précoce et de stérilité.
- Le risque d'alopécie, de cicatrisation des plaies et d'autres troubles graves de la peau et du tissu sous-cutané.

- Le traitement peut provoquer des troubles gastro-intestinaux et l'alcool peut augmenter les nausées et les vomissements.
- Le risque de stomatite et l'importance d'une bonne hygiène buccale.
- Le risque de troubles oculaires tels qu'une déficience visuelle, une vision floue et une irritation des yeux.
- Le risque de troubles de l'oreille et du labyrinthe tels que la surdité, les vertiges et les acouphènes.

Rév. B 7/2012

Teva Parenteral Medicines, Inc.

Irvine, Californie 92618

## **PANNEAU D'AFFICHAGE PRINCIPAL, Partie 1 de 2**

## **PANNEAU D'AFFICHAGE PRINCIPAL, partie 2 de 2**

### **Kit d'injection d'ifosfamide et de mesna (10 et 10) Texte**

**NDC 0703-4116-48 Rx uniquement**

#### **IFOSFAMIDE injectable**

**1 g/20 ml**  
(50 mg/mL)

Flacon à dose unique **Agent cytotoxique**

Stérile

**10 flacons de 20  
mL RÉFRIGÉRER**

#### **Injection de mesna**

**1 g/10 ml**  
(100 mg/mL)

Flacon à doses multiples

Stérile

**10 flacons de 10 ml**

**TEVA**

## PANNEAU D'AFFICHAGE PRINCIPAL, partie 1 de 2

## PANNEAU D'AFFICHAGE PRINCIPAL, partie 2 de 2

### Kit d'injection d'ifosfamide et de mesna (2 et 6) Texte

NDC 0703-4106-48 Rx uniquement

#### IFOSFAMIDE injectable

**3 g/60 ml**

Fiole à dose unique (50 mg/mL) **Agent cytotoxique**

Stérile

**RÉFRIGÉRER**

**2 flacons de 60 ml**

#### Injection de mesna

**1 g/10 ml**

(100 mg/mL)

Flacon à doses multiples

Stérile

**6 flacons de 10 ml**

**TEVA**

## Panneau d'affichage principal, partie 1 sur 2

## Panneau d'affichage principal, partie 2 sur 2

### Kit d'injection d'ifosfamide et de mesna (5 et 3) Texte

NDC 0703-4100-48 Rx uniquement

**IFOSFAMIDE injectable****1 g/20 ml**

(50 mg/mL)

Flacon à dose unique

Stérile **Agent cytotoxique****5 flacons de 20 mL RÉFRIGÉRER****Injection de mesna****1 g/10 ml**

(100 mg/mL)

Flacon à doses multiples

Stérile

**3 flacons de 10 ml****TEVA**

<b>IFOSFAMIDE ET MESNA</b>			
kit ifosfamide et mesna			
<b>Information produit</b>			
<b>type de produit</b>	ÉTIQUETTE DE MÉDICAMENT D'ORDONNANCE HUMAINE	<b>Code de l'article (Source)</b>	CDN : 0703-4116
<b>Emballage</b>			
<b># Code de l'article</b>	<b>Description du paquet</b>		
<b>1</b>	CDN : 0703-4116-48	1 TROUSSE dans 1 CARTON	
<b>Quantité de pièces</b>			
<b>Quantité de paquet de pièce</b>	<b>Quantité totale de produit</b>		
<b>#</b>			
<b>Partie 1</b>	1 FLACON, UNIDOSE 1	10 ml	
<b>Partie 2</b>	1 FLACON, MULTI-DOSE 2	10 ml	
Partie 1 sur 2			
<b>IFOSFAMIDE</b>			
injection d'ifosfamide			

Information produit			
Code de l'article (Source)	CDN : 0703-3407		
Voie d'administration	INTRAVEINEUX	Horaire DEA	
Ingrédient actif/Fraction active			
Nom de l'ingrédient	Base de force	Force	
IFOSFAMIDE(IFOSFAMIDE)	IFOSFAMIDE	1 g dans 20 ml	
Ingrédients inactifs			
Nom de l'ingrédient			Force
PHOSPHATE DE SODIUM, MONOBASIQUE, MONOHYDRATE			
PHOSPHATE DE SODIUM, DIBASIQUE, ANHYDRE			
L'EAU			
Emballage			
# Code de l'article	Description du paquet		
1 CDN : 0703-3407-01	20 mL en 1 FLACON, UNIDOSE		
Informations de commercialisation			
Commercialisation Catégorie	Numéro de demande ou citation de la monographie	Début de la commercialisation Date	Fin de la commercialisation Date
ANDA	ANDA076657	26/09/2012	
Partie 2 sur 2			
<b>MESNA</b>			
injection de mesna, solution			
Information produit			
Code de l'article (Source)	CDN : 0703-4805		
Voie d'administration	INTRAVEINEUX	Horaire DEA	



**Ingrédient actif/Fraction active**

Nom de l'ingrédient	Base de force	Force
MESNA(ACIDE 2-MERCAPTOETHANESULFONIQUE)	MESNA	100 mg dans 1 ml

**ingrédients inactifs**

Nom de l'ingrédient	Force
ÉDÉTATE DISODIQUE	
HYDROXYDE DE SODIUM	
L'EAU	
L'ALCOOL BENZYLIQUE	

**Emballage**

# Code de l'article	Description du paquet
1 CDN : 0703-4805-01	10 mL dans 1 FLACON, MULTI-DOSE

## Informations de commercialisation

Commercialisation Catégorie	Numéro de demande ou citation de la monographie	Début de la commercialisation Date	Fin de la commercialisation Date
ANDA	ANDA075764	05/01/2002	

## Informations de commercialisation

Commercialisation Catégorie	Numéro de demande ou citation de la monographie	Début de la commercialisation Date	Fin de la commercialisation Date
ANDA	ANDA075874	26/09/2012	

**IFOSFAMIDE ET MESNA**

kit ifosfamide et mesna

**Information produit**

type de produit	ÉTIQUETTE DE MÉDICAMENT D'ORDONNANCE HUMAINE	Code de l'article (Source)	CDN : 0703-4106

Emballage		
#	Code de l'article	Description du paquet
1	CDN : 0703-4106-48	1 TROUSSE dans 1 CARTON

Quantité de pièces		
Quantité de paquet de pièce #		Quantité totale de produit
Partie 0	FLACON, MONODOSE 1	2 ml
Partie 1	FLACON, MULTI-DOSE 2	6 ml

Partie 1 sur 2

**IFOSFAMIDE**

injection d'ifosfamide

Information produit			
Code de l'article (Source)	NDC : 0703-3409		
Voie d'administration	INTRAVEINEUX	Horaire DEA	

Ingrédient actif/Fraction active		
Nom de l'ingrédient	Base de force	Force
IFOSFAMIDE(IFOSFAMIDE)	IFOSFAMIDE	3 g dans 60 ml

Ingrédients inactifs	
Nom de l'ingrédient	Force
PHOSPHATE DE SODIUM, MONOBASIQUE, MONOHYDRATE	
PHOSPHATE DE SODIUM, DIBASIQUE, ANHYDRE	
L'EAU	

Emballage		
#	Code de l'article	Description du paquet

**1** CDN : 0703-3409-01

60 mL en 1 FLACON, UNIDOSE

## Informations de commercialisation

Commercialisation <b>Catégorie</b>	Numéro de demande ou citation de la monographie	Début de la commercialisation <b>Date</b>	Fin de la commercialisation <b>Date</b>
ANDA	ANDA076657	26/09/2012	

Partie 2 sur 2

**MESNA**

injection de mesna, solution

**Information produit**

Code de l'article (Source)	CDN : 0703-4805		
Voie d'administration	INTRAVEINEUX	Horaire DEA	

**Ingrédient actif/Fraction active**

Nom de l'ingrédient	Base de force	Force
<b>MESNA</b> (ACIDE 2-MERCAPTOETHANESULFONIQUE)	MESNA	100 mg dans 1 ml

**ingrédients inactifs**

Nom de l'ingrédient	Force
<b>ÉDÉTATE DISODIQUE</b>	
<b>HYDROXYDE DE SODIUM</b>	
<b>L'EAU</b>	
<b>L'ALCOOL BENZYLIQUE</b>	

**Emballage**

# Code de l'article	Description du paquet
<b>1</b> CDN : 0703-4805-01	10 mL dans 1 FLACON, MULTI-DOSE

Informations de commercialisation

Commercialisation <b>Catégorie</b>	<b>Numéro de demande ou citation de la monographie</b>	Début de la commercialisation <b>Date</b>	Fin de la commercialisation <b>Date</b>
ANDA	ANDA075764	05/01/2002	

Informations de commercialisation			
Commercialisation <b>Catégorie</b>	<b>Numéro de demande ou citation de la monographie</b>	Début de la commercialisation <b>Date</b>	Fin de la commercialisation <b>Date</b>
ANDA	ANDA075874	26/09/2012	

**IFOSFAMIDE ET MESNA**

kit ifosfamide et mesna

**Information produit**

<b>type de produit</b>	ÉTIQUETTE DE MÉDICAMENT D'ORDONNANCE HUMAINE	<b>Code de l'article (Source)</b>	CDN : 0703-4100
------------------------	--	-----------------------------------	-----------------

**Emballage**

# Code de l'article	Description du paquet
<b>1</b> CDN : 0703-4100-48	1 TROUSSE dans 1 CARTON

**Quantité de pièces**

Quantité de paquet de pièce #	Quantité totale de produit
<b>Partie</b> 0 FLACON, MONODOSE <b>1</b>	5 ml
<b>Partie</b> 0 FLACON, MULTI-DOSE <b>2</b>	3 ml

Partie 1 sur 2

**IFOSFAMIDE**

injection d'ifosfamide

**Information produit**

<b>Code de l'article (Source)</b>	CDN : 0703-3407		
<b>Voie d'administration</b>	INTRAVEINEUX	<b>Horaire DEA</b>	

**Ingrédient actif/Fraction active**

Nom de l'ingrédient	Base de force	Force
<b>IFOSFAMIDE</b> (IFOSFAMIDE)	IFOSFAMIDE	1 g dans 20 ml

**ingrédients inactifs**

Nom de l'ingrédient	Force
<b>PHOSPHATE DE SODIUM, MONOBASIQUE, MONOHYDRATE</b>	
<b>PHOSPHATE DE SODIUM, DIBASIQUE, ANHYDRE</b>	
<b>L'EAU</b>	

**Emballage**

# Code de l'article	Description du paquet
<b>1</b> CDN : 0703-3407-01	20 mL en 1 FLACON, UNIDOSE

## Informations de commercialisation

Commercialisation Catégorie	Numéro de demande ou citation de la monographie	Début de la commercialisation Date	Fin de la commercialisation Date
ANDA	ANDA076657	26/09/2012	

Partie 2 sur 2

**MESNA**

injection de mesna, solution

**Information produit**

Code de l'article (Source)	CDN : 0703-4805		
Voie d'administration	INTRAVEINEUX	Horaire DEA	

**Ingrédient actif/Fraction active**

Nom de l'ingrédient	Base de force	Force
<b>MESNA</b> (ACIDE 2-MERCAPTOETHANESULFONIQUE)	MESNA	100 mg dans 1 ml

<b>ingrédients inactifs</b>	
<b>Nom de l'ingrédient</b>	<b>Force</b>
<b>ÉDÉTATE DISODIQUE</b>	
<b>HYDROXYDE DE SODIUM</b>	
<b>L'EAU</b>	
<b>L'ALCOOL BENZYLIQUE</b>	

<b>Emballage</b>		
<b>#</b>	<b>Code de l'article</b>	<b>Description du paquet</b>
<b>1</b>	CDN : 0703-4805-01	10 mL dans 1 FLACON, MULTI-DOSE

Informations de commercialisation			
<b>Commercialisation</b>	<b>Numéro de demande ou citation de la monographie</b>	<b>Début de la commercialisation</b>	<b>Fin de la commercialisation</b>
<b>Catégorie</b>		<b>Date</b>	<b>Date</b>
ANDA	ANDA075764	05/01/2002	

Informations de commercialisation			
<b>Commercialisation</b>	<b>Numéro de demande ou citation de la monographie</b>	<b>Début de la commercialisation</b>	<b>Fin de la commercialisation</b>
<b>Catégorie</b>		<b>Date</b>	<b>Date</b>
ANDA	ANDA075874	05/01/2002	

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

Teva Parenteral Medicines, Inc.