

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ІФОСФАМІД
(IFOSFAMIDE)

Склад:

діюча речовина: 1 флакон містить 1 г іфосфаміду.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки.

Код АТС L01AA06.

Клінічні характеристики.**Показання.**

- **Пухлини яєчка (тестикулярні пухлини):** для комбінованої хіміотерапії пацієнтів з поширеними пухлинами II-IV стадії відповідно до Міжнародної класифікації злоякісних пухлин (семіноми і несеміноми), що реагували недостатньо або взагалі не реагували на первинну хіміотерапію;
- **карцинома яєчника:** для комбінованої хіміотерапії пацієнтів з поширеними пухлинами (III і IV стадії відповідно до класифікації Міжнародної федерації гінекологів і акушерів) при неефективності первинної хіміотерапії, включаючи платину;
- **цервікальна карцинома (карцинома шийки матки):** для монотерапії пацієнтів з поширеними пухлинами (III і IV стадії відповідно до класифікації Міжнародної федерації гінекологів і акушерів) і рецидивах;
- **рак молочної залози:** для паліативного лікування давнього резистентного або рецидивуючого раку молочної залози;
- **недрібноклітинні бронхіальні карциноми:** для моно- або комбінованої хіміотерапії пацієнтів з неоперабельними або метастатичними пухлинами;
- **дрібноклітинна бронхіальна карцинома:** для комбінованої хіміотерапії;
- **саркома м'яких тканин (вкл. остеосаркому і рабдоміосаркому):** для моно- або комбінованої хіміотерапії рабдоміосаркоми або остеосаркоми у разі неефективності стандартних схем лікування. Для моно- або комбінованої хіміотерапії інших сарком м'яких тканин при неефективності хірургічної і радіаційної терапії;
- **саркома Юїнга:** для комбінованої хіміотерапії при неефективності первинного цитостатичного лікування;
- **карцинома підшлункової залози:** для моно- або комбінованої хіміотерапії пацієнтів з поширеними пухлинами при неефективності інших схем лікування;
- **неходжкінські лімфоми:** для комбінованої хіміотерапії пацієнтів з високозлоякісними неходжкінськими лімфомами, що реагували недостатньо або взагалі не реагували на первинну терапію. Для комбінованого лікування пацієнтів з рецидивуючими пухлинами;
- **хвороба Ходжкіна:** для комбінованої хіміотерапії пацієнтів з рецидивуючими або резистентними лімфомами при неефективності первинних цитостатичних схем лікування.

Протипоказання.

- Встановлена гіперчутливість до іфосфаміду;
- пригнічена функція кісткового мозку (особливо у пацієнтів, які попередньо лікувалися цитотоксичними засобами або променевою терапією);
- активні інфекції;
- недостатність функції нирок та/або обструкції сечовивідних шляхів;
- геморагічний цистит;
- печінкова недостатність;

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

- вагітність;
- період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Лікування Іфосфамідом проводиться винятково досвідченими лікарями-онкологами.

Дозування необхідно завжди добирати для кожного пацієнта індивідуально. Найбільш поширеною формою дозування при терапії дорослих є фракціоноване введення препарату. При фракціонованому застосуванні внутрішньовенно вводиться 1,2-2,4 г іфосфаміду/м² поверхні тіла на добу (до 60 мг/кг маси тіла), як правило, протягом п'ятьох послідовних днів. Тривалість інфузії, залежно від об'єму, становить від 30 до 120 хвилин. Іфосфамід можна також вводити у високій одноразовій дозі, звичайно у вигляді 24-годинної безперервної інфузії. Звичайна доза становить 5 г/м² поверхні тіла (125 мг/кг маси тіла). Загальна доза не повинна перевищувати 8г/м² поверхні тіла (200 мг/кг маси тіла) в одному циклі лікування. Великі одноразові дози можуть призводити до більш тяжкої гематологічної, урологічної, нефрологічної токсичності і нейротоксичності. Необхідно стежити, щоб концентрація іфосфаміду в готовому для застосування розчині не перевищувала 4 %. Як і при лікуванні іншими цитостатиками, слід контролювати картину крові перед кожним циклом хіміотерапії іфосфамідом, а також в інтервалах між циклами. Залежно від показників аналізу крові регулюють дозу.

Рекомендації щодо зниження дози для пацієнтів з пригніченням функції кісткового мозку

Кількість лейкоцитів	Кількість тромбоцитів	Доза
> 4 x 10 ⁹ /л	> 100 x 10 ⁹ /л	100 % розрахованої дози
4 – 2, 5 x 10 ⁹ /л	100 – 50 x 10 ⁹ /л	50 % розрахованої дози
< 2,5 x 10 ⁹ /л	< 50 x 10 ⁹ /л	Лікування відкладають до нормалізації показників або приймають окреме рішення

При комбінованій хіміотерапії разом з іншими цитостатичними речовинами слід дотримуватись інструкцій з дозування для відповідної схеми лікування. При застосуванні в комбінації з іншими мієлотоксичними препаратами, можливо, буде потрібна корекція дози Іфосфаміду.

Тривалість лікування.

Терапевтичні цикли можуть повторюватися кожні 3 – 4 тижні. Інтервали між ними залежать, у тому числі, від показників аналізу крові і наявності побічних ефектів.

Приготування розчину.

При поводженні з Іфосфамідом необхідно дотримуватись загальних запобіжних заходів щодо цитотоксичних препаратів. Для приготування 4 % ізотонічного розчину для ін'єкцій у порошок додають воду для ін'єкцій у таких кількостях:

Порошок	1 г	2 г
Вода для ін'єкцій	25 мл	50 мл

Речовина добре розчиняється, якщо після додавання води для ін'єкцій енергійно струшувати флакон протягом 0,5 – 1 хвилини. Якщо речовина не розчинилася одразу ж і повністю, рекомендується дати флакону постояти кілька хвилин. Для внутрішньовенних інфузій (тривалістю приблизно 30 – 120 хв) приготований, як наведено вище, розчин Іфосфаміду розводять у 250 мл розчину Рінгера, або 5 % розчину глюкози, або 0,9 % розчину натрію хлориду. Для більш тривалих інфузій (понад 1–2 год) рекомендується розводити розчин Іфосфаміду у 500 мл вищенаведених розчинів. Для безперервної 24 - годинної інфузії високої одноразової дози Іфосфаміду його приготований розчин (наприклад розрахований на 5 г/м² поверхні тіла) розводять у 3 літрах 5 % розчину глюкози і/або 0,9 % розчину натрію хлориду.

Внаслідок своєї алкілюючої дії іфосфамід є мутагенною і потенційно канцерогенною речовиною. Тому треба уникати контактів зі шкірою і слизовими оболонками.

Побічні реакції.

З боку крові та кровотворної системи. Залежно від дози Іфосфамід може спричинити пригнічення функції кісткового мозку різного ступеня (лейкоцитопенію, тромбоцитопенію та анемію). Потрібно зважати на пов'язаний з розвитком лейкоцитопенії ризик інфекційних захворювань, які загрожують життю, та пов'язаний із розвитком тромбоцитопенії ризик кровотечі. Найнижчі рівні лейкоцитів і тромбоцитів звичайно реєструються через один-два тижні від початку лікування, а їх повернення до норми – протягом третього-четвертого тижня. Анемія звичайно спостерігається після кількох курсів лікування.

З боку сечовидільної системи. Геморагічний цистит (макро- та мікрогематурія) часто є ускладненням після прийому Іфосфаміду, що залежить від його дози. Іноді можуть спостерігатись порушення гломерулярної функції нирок з підвищенням рівня креатиніну у сироватці, зниженням кліренсу креатиніну та протеїнуриєю. Частіше спостерігаються порушення тубулярної функції нирок з гіпераміноацидуриєю, фосфатуриєю, ацидозом або протеїнуриєю. Тяжкі нефропатії зустрічаються рідко.

З боку нервової системи. У 10–20 % випадків виникає енцефалопатія, яка розвивається від кількох годин до кількох днів від початку лікування. Факторами ризику є порушення функції нирок (креатинін > 1,5 мг/дл), попереднє лікування нефротоксичними препаратами (наприклад, цисплатином) і постренальна обструкція (наприклад, тазові пухлини); літній вік; зловживання алкоголем; знижений рівень сироваткового альбуміну або гідрокарбонатів; печінкова недостатність; паралельне лікування високими дозами антиеметичних препаратів. Найбільш поширеним симптомом енцефалопатії є сонливість, яка може розвинути до коми. Іншими симптомами можуть бути слабкість, запаморочення; депресивні психози, дезорієнтація, неспокій, галюцинації, церебральні симптоми, судоми. Енцефалопатії звичайно є оборотними і самостійно припиняються протягом кількох днів після останнього прийому Іфосфаміду. Судомні напади, периферична полінейропатія.

З боку кишково-шлункового тракту. Нудота та блювання залежить від дози ліків, помірні та тяжкі форми можуть спостерігатись приблизно у 50 % випадків. Повідомлялося про окремі випадки гострого панкреатиту. Анорексія, діарея, запор і запалення слизової оболонки (стоматит, мукозит) спостерігаються з меншою частотою.

З боку шкіри та її похідних. Алопеція, що зустрічається майже у 100 % пацієнтів і, залежно від дози і тривалості лікування, є оборотною; поодинокі випадки запалення шкіри і слизової оболонки.

З боку органа зору. Поодинокі випадки порушення зору.

З боку органів дихання. Окремі випадки хронічного проміжного фіброзу легенів. Повідомляли лише про один випадок токсико-алергічного набряку легенів.

Репродуктивні органи. Внаслідок того що дія іфосфаміду базується на механізмі алкілювання, він може спричинити частково необоротне порушення сперматогенезу, яке призводить до азооспермії або постійної олігоспермії. Рідше іфосфамід може спричинити необоротні порушення овуляції, які призводять до аменореї та зниження рівня жіночих статевих гормонів.

З боку серцево-судинної системи. Повідомляли про окремі випадки суправентрикулярної або вентрикулярної аритмії. Зміни у сегменті ST-T і серцева недостатність спостерігались після застосування дуже високих доз іфосфаміду і/або після попереднього або паралельного лікування антрациклінами.

Інші. Окремі випадки синдрому неадекватної секреції АДГ (синдром Шварца-Бартера) з гіпонатріємією і затримкою води. Повідомляли лише про один випадок гіпокаліємії. Окремі випадки реакції гіперчутливості, яка в деяких випадках призводила до шокового стану. Іноді може спостерігатись підвищення рівнів ферментів печінки та/або білірубіну. Рідше можуть спостерігатись анорексія, діарея, запор, флебіт або пірексія. В окремих випадках спостерігались полінейропатія, пневмонія, порушення зору або підвищена реакція на опромінення. Так само, як і при будь-якій цитотоксичній терапії, особливо із застосуванням алкілюючих препаратів, лікування Іфосфамідом має ризик віддалених наслідків у вигляді вторинних пухлин.

Передозування. Передозування проявляється посиленням токсичної дії препарату. Найбільш частим проявом є геморагічний цистит. Оскільки специфічний антидот іфосфаміду не відомий, слід дотримуватись особливої обережності при його застосуванні. Іфосфамід виводиться з організму шляхом діалізу. Тому при передозуванні, а також при інтоксикації показаний швидкий гемодіаліз. При передозуванні, поміж інших реакцій, слід припускати пригнічення функції кісткового мозку, найчастіше лейкоцитопенію. Тяжкість і тривалість пригнічення функції кісткового мозку залежать від ступеня передозування. Необхідні часті перевірки складу формених елементів крові і контроль загального стану пацієнта. При появі нейтропенії слід вжити заходів щодо профілактики інфекцій і забезпечити адекватне лікування інфекцій антибіотиками. При розвитку тромбоцитопенії слід забезпечити, за потребою, поповнення кількості тромбоцитів.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Призначення препарату можливе за життєво важливими показаннями. У цьому випадку у першому триместрі вагітності необхідно вирішити питання відносно аборту.

Матері не повинні годувати груддю протягом лікування Іфосфамідом.

Жінок дітородного віку необхідно попереджати про необхідність застосовувати надійну контрацепцію протягом усього періоду лікування Іфосфамідом і ще протягом 3 місяців після його завершення.

Діти. Ефективність та безпека застосування іфосфаміду в педіатрії не встановлена, тому не рекомендується застосовувати препарат у дітей.

Особливі заходи безпеки. При застосуванні іфосфаміду потрібно дотримуватись загальних запобіжних заходів щодо цитотоксичних препаратів. Внаслідок своєї алкілюючої дії іфосфамід виявляє мутагенний ефект і є потенційним канцерогеном. Тому треба уникати контактів зі шкірою і слизовою оболонкою. Протягом тривалого лікування Іфосфамідом необхідно контролювати рівень діурезу та функцію нирок. У випадку розвитку нефропатії можна очікувати необоротні зміни у нирках, якщо не припинити лікування. Тому потрібно ретельно зважити ризик і користь лікування. Іфосфамід з обережністю призначають пацієнтам, у яких видалена одна з нирок, а також пацієнтам з порушеною функцією нирок і пацієнтам, які попередньо лікувались нефротоксичними препаратами (наприклад, цисплатином). У таких пацієнтів Іфосфамід має підвищений мієлотоксичний, церебрально- та нефротоксичний вплив.

У хворих на діабет потрібно регулярно перевіряти рівень цукру в крові для своєчасного коригування антидіабетичної терапії.

Перед початком лікування пацієнти мають бути обстежені щодо наявності обструкції сечовивідних шляхів, циститу, інфекційних захворювань та порушення балансу електролітів. Фракціоноване дозування, достатня кількість води, підтримання рівноваги рідин і, особливо, паралельне лікування м'ясною можуть суттєво знизити частоту та тяжкість геморагічного циститу.

Іфосфамід, так само як і інші цитостатичні препарати, треба з обережністю застосовувати ослабленим пацієнтам і людям літнього віку, а також пацієнтам, які раніше отримували променевию терапію. Пацієнти з ослабленою імунною системою, хворі на діабет, з хронічною печінковою недостатністю, метастазами у мозок, церебральними симптомами потребують ретельного контролю.

Треба наголосити на необхідності регулярного контролю за електролітами і спеціальної уваги при лікуванні пацієнтів із серцевими хворобами в анамнезі.

Через токсичність іфосфаміду відносно центральної нервової системи за пацієнтами слід пильно спостерігати. У разі енцефалопатії треба припинити лікування іфосфамідом і не відновлювати його. Якщо відмінити лікування препаратом неможливо, слід застосовувати інші ліки, що впливають на ЦНС, з особливою обережністю.

Особливості застосування. Лікування має призначати тільки досвідчений онколог. Дозування треба підбирати для кожного пацієнта індивідуально. При терапії дорослих із застосуванням одного

препарату найбільш поширеним методом є прийом препарату дрібними дозами. Через свою дію не сечовивідні шляхи іфосфамід повинен застосовуватись разом з месною. Месна не впливає на інші види токсичності Іфосфаміду та його терапевтичну дію. Якщо під час терапії розвинеться цистит з мікро- та макрогематурією, лікування треба припинити до одужання хворого. До нормалізації картини крові (лейкоцити і тромбоцити) за необхідності її слід контролювати щодня. При одночасному прийомі інших препаратів, що пригнічують функцію кісткового мозку, може знадобитись підбір відповідної дози іфосфаміду. Одна висока доза може частіше спричинити лейкоцитопенію, ніж декілька менших доз. У пацієнтів, які попередньо вже лікувалися хіміотерапією і/або променевою терапією або мають порушену функцію нирок, можна очікувати більш виражене пригнічення функції кісткового мозку. При прийомі іфосфаміду, так само як і при застосуванні інших цитостатиків, аналіз крові треба робити перед кожним курсом хіміотерапії, а також у період між курсами. Для пацієнтів з порушеною функцією печінки і/або нирок необхідно з обережністю призначати терапію Іфосфамідом та підбирати дозування. Рекомендується регулярно контролювати дані лабораторних аналізів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Іфосфамід може впливати на здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами. Цей вплив може бути безпосереднім, коли Іфосфамід призводить до енцефалопатії, або непрямим – як наслідок нудоти або блювання, особливо якщо ліки, які впливають на центральну нервову систему, приймають разом з алкоголем.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Мієлотоксичність Іфосфаміду може зростати внаслідок взаємодії з іншими цитостатичними препаратами або під впливом радіації. Іфосфамід може посилювати реакцію шкіри на опромінення.

Попереднє або паралельне призначення нефротоксичних препаратів, таких як цисплатин, аміноглікозиди, ацикловір або амфотерицин-В, може посилити нефротоксичний ефект Іфосфаміду, а також його гемотоксичний та нейротоксичний (вплив на ЦНС) ефекти.

Імунодепресивний ефект Іфосфаміду може призвести до неадекватної реакції організму на щеплення. Щеплення живою вакциною може призвести до захворювання.

Одночасне застосування Іфосфаміду може підвищити антикоагулянтну дію варфарину у такий спосіб збільшити ризик крововиливу.

За аналогією з циклофосфамідом, можливі такі результати взаємодії з іншими ліками:

- пригнічення функції кісткового мозку може посилюватись при одночасному застосуванні алопуринолу або гідрохлортіазиду;
- дія та токсичність Іфосфаміду можуть посилюватись при паралельному застосуванні хлорпромазину, трийодотироніну або інгібіторів альдегіддегідрогенази, таких як сульфанілпохідні речовини;
- попереднє або одночасне лікування фенобарбіталом, фенітоїном або хлоральгідратом може призвести до активації ферментів мікросом печінки і, таким чином, до прискореного метаболізму іфосфаміду;
- лікування Іфосфамідом може посилити здатність суксаметонію розслаблювати м'язи.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ізофосфамід – алкілюючий цитостатик, похідне оксазафосфоринів. Протипухлинна активність препарату зумовлена алкілуванням нуклеофільних центрів, порушенням синтезу РНК та блокадою проліферації клітин пухлини у пізній S- та ранній G₂- фазі мітотичного циклу.

Як алкілюючий засіб іфосфамід належить до групи нуклеотоксичних або генотоксичних субстанцій. Через це виникає небезпека мутагенних, тератогенних і канцерогенних наслідків.

Фармакокінетика. Іфосфамід *in vitro* є неактивним, а *in vivo* - високоактивним. Активування відбувається переважно в печінці за допомогою мікросомних оксидаз. Виведення іфосфаміду та його метаболітів відбувається переважно із сечею. Час напіввиведення із сироватки крові при дозуванні 1 – 2 г/м² або 3 рази по 1,6 – 2,4 г/м² становить у середньому 4 – 7 годин.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білий кристалічний порошок.

Несумісність. Препарат на слід змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами.
В концентрації 100 мг/мл несумісний з бензиловим спиртом.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 1 г порошку у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Напрод Лайф Саїнсис Пвт. Лтд., Індія.

Місцезнаходження. G-17/1, MIDC, Тарапур Індастріал Ерія, Бойсар, Діст. Тейн-401506, Махараштра, Індія.

Власник реєстраційного посвідчення. ОллМед Інтернешнл, Інк., США.

Місцезнаходження. А/с 10356, Сан Хосе, р/р 95157, США.