

**ІНСТРУКЦІЯ**

для медичного застосування препарату

**ХОЛОКСАН® 500 мг****(HOLOXAN® 500 mg)****ХОЛОКСАН® 1 г****(HOLOXAN® 1 g)****ХОЛОКСАН® 2 г****(HOLOXAN® 2 g)****Склад:***діюча речовина:* іфосфамід;

1 флакон містить іфосфаміду 500 мг або 1 г, або 2 г.

**Лікарська форма.** Порошок для розчину для ін'єкцій.**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки.

Код АТС L01A A06.

**Клінічні характеристики.****Показання.***Пухлини яєчок*

У комбінованій хіміотерапії пацієнтів із поширеними пухлинами II-IV стадії згідно з класифікацією TNM (міжнародної класифікації злоякісних пухлин) (семіном і несеміном), що недостатньо реагували або взагалі не реагували на первинну хіміотерапію.

*Карцинома яєчників*

У комбінованій хіміотерапії пацієнтів із поширеними пухлинами III і IV стадії за класифікацією FIGO (класифікацією Міжнародної федерації гінекологів і акушерів) при неефективності первинної хіміотерапії, включаючи платину.

*Цервікальна карцинома (карцинома шийки матки)*

У монотерапії пацієнтів із поширеними пухлинами III і IV стадії за класифікацією FIGO (класифікацією Міжнародної федерації гінекологів і акушерів) і рецидивах.

*Рак молочної залози*

У паліативній терапії поширеного резистентного чи рецидивуючого раку молочної залози.

*Недрібноклітинна бронхіальна карцинома*

У монотерапії або комбінованій хіміотерапії пацієнтів із неоперабельними або метастатичними пухлинами.

*Дрібноклітинна бронхіальна карцинома (У складі комбінованої хіміотерапії.)**Саркома м'яких тканин (включаючи остеосаркому і рабдоміосаркому)*

У монотерапії або комбінованій хіміотерапії рабдоміосаркоми або остеосаркоми при неефективності стандартного лікування. У монотерапії або комбінованій хіміотерапії інших сарком м'яких тканин при неефективності хірургічної і радіаційної терапії.

*Саркома Юїнга*

У комбінованій хіміотерапії при неефективності первинної цитостатичної терапії.

*Карцинома підшлункової залози*

У монотерапії або комбінованій хіміотерапії поширених пухлин при неефективності інших схем лікування.

*Неходжкінські лімфоми*

У комбінованій хіміотерапії пацієнтів із високозлоякісними неходжкінськими лімфомами, що недостатньо реагували або взагалі не реагували на первинну терапію. У комбінованій терапії пацієнтів із рецидивуючими пухлинами.

#### *Хвороба Ходжкіна*

У комбінованій хіміотерапії при неефективності первинної цитостатичної терапії у пацієнтів із рецидивуючими чи резистентними лімфомами.

#### **Протипоказання.**

Іфосфамід протипоказаний пацієнтам з:

- відомою гіперчутливістю до іфосфаміду;
- тяжкими порушеннями функції кісткового мозку (особливо пацієнтам, які попередньо проходили лікування цитотоксичними препаратами чи радіаційну терапію);
- запаленням сечового міхура (циститом);
- порушеннями функції нирок та/або обструкцією сечовивідних шляхів;
- гострими інфекціями.

#### **Спосіб застосування та дози.**

Холоксан вводять тільки досвідчений лікар-онколог.

Дозу завжди слід підбирати згідно з індивідуальними потребами з урахуванням загального стану здоров'я і картини крові.

Рекомендовані дози:

*Фракційне введення:* 1,2-2,4 г/м<sup>2</sup> поверхні тіла (= 30-60 мг/кг маси тіла) на добу протягом п'яти днів поспіль.

Загальна доза на цикл становить до 6-12 г/м<sup>2</sup> поверхні тіла (= 150-300 мг/кг маси тіла). Вводять шляхом внутрішньовенної короткотривалої інфузії протягом періоду від 30 хвилин до 2 годин, залежно від об'єму введення.

*Пролонгована інфузія:* 5 г/м<sup>2</sup> поверхні тіла (= 125 мг/кг маси тіла), у вигляді високої одноразової дози зазвичай вводять шляхом 24-годинної пролонгованої інфузії.

Загальна доза на цикл не має перевищувати 8 г/м<sup>2</sup> поверхні тіла (= 200 мг/кг маси тіла). Порівняно з фракційним введенням, введення іфосфаміду у вигляді високої одноразової дози може призвести до більш тяжкої гематологічної, урологічної, нефрологічної і ЦНС-токсичності.

#### *Примітка:*

Вищезазначене рекомендоване дозування слід застосовувати головним чином у випадку монотерапії іфосфамідом. При одночасному застосуванні у комбінованій хіміотерапії з іншими цитостатичними препаратами слід дотримуватись вказівок щодо дозування для відповідної схеми лікування.

При застосуванні у комбінації з іншими хіміотерапевтичними речовинами з подібною токсичністю може виникнути необхідність у зниженні дози та/або подовженні перерв у лікуванні.

#### *Тривалість лікування*

Цикли терапії можна повторювати кожні 3-4 тижні. Тривалість лікування та/або інтервалів між циклами залежить від терапевтичних показань, схеми комбінованої терапії, загального стану здоров'я пацієнта, лабораторних показників, а також відновлення картини крові.

*Особливі рекомендації щодо дозування:*

#### *Діти і підлітки*

Згідно з загальноприйнятими планами лікування, дітям та підліткам можна застосовувати ті ж самі дози, що рекомендовані для дорослих.

#### *Літні чи ослаблені пацієнти*

Взагалі, вибір дози для літніх пацієнтів вимагає обережності, зважаючи на вищу частоту порушень

функції печінки, нирок та серця, а також супутні хвороби чи інше медикаментозне лікування.

#### *Пацієнти з порушеною функцією нирок*

Застосування іфосфаміду пацієнтам з нирковою недостатністю протипоказане. Тому для цієї групи пацієнтів немає доступних (загальноприйнятих) рекомендацій щодо дозування; однак у випадку застосування слід знизити дозу, тому що іфосфамід і його метаболіти виводяться головним чином нирками.

#### *Пацієнти з порушеною функцією печінки*

Іфосфамід метаболізується мікосомальними ензимами у печінці. Внаслідок цього дослідження на пацієнтах із печінковою недостатністю не проводились, і для таких пацієнтів немає доступних рекомендацій з дозування.

#### *Рекомендації з корегування дози у пацієнтів із мієлосупресією*

| Число лейкоцитів/л                                | Число тромбоцитів/л | Доза  |
|---|---------------------|---|
| > 4 x 10 <sup>9</sup> /л                          | > 100 г/л           | 100 % від планової дози   |
| 4 x 10 <sup>9</sup> /л - 2,5 x 10 <sup>9</sup> /л | 100 г/л - 50 г/л    | 50 % від планової дози  |
| < 2,5 x 10 <sup>9</sup> /л                        | < 50 г/л            | Лікування відкладають до нормалізації показників чи приймають індивідуальне рішення |

#### *Приготування розчину для інфузії*

Під час приготування розчину Холоксану® слід дотримуватись техніки безпеки поводження з цитостатичними речовинами. Слід належним чином знищити всі невикористані матеріали, порожні флакони, а також інші відходи.

Необхідно стежити, щоб концентрація готового розчину іфосфаміду не перевищувала 4 %.

Для приготування 4 % ізотонічного готового розчину препарату сухий порошок розчиняють у воді для ін'єкцій таким чином: Холоксан® 500 мг – у 13 мл; Холоксан® 1 г – у 25 мл, а Холоксан® 2 г – у 50 мл води для ін'єкцій.

При енергійному струшуванні флакона речовина розчиняється протягом ½ хвилини після додавання розчинника. Якщо повного розчинення не відбулося одразу, слід залишити розчин на кілька хвилин.

Для проведення інфузії готовий розчин рекомендується розчинити у 5 % розчині глюкози або у 0,9 % розчині NaCl чи розчині Рінгера. Можна використати такий приклад: об'єм розчину слід довести до 250 мл для інфузії протягом 30-60 хвилин і до 500 мл для інфузії впродовж 1-2 годин. Для пролонгованої 24-годинної інфузії високої дози Холоксану® загальну дозу (5 г/м<sup>2</sup>) рекомендується розводити у трьох літрах 5 % розчину глюкози та/або 0,9 % розчину NaCl.

#### ***Побічні реакції.***

У пацієнтів, які отримують монотерапію іфосфамідом, дозолімітуюча токсичність визначається мієлосупресією і уротоксичністю. Застосування уропротектора, такого як месна, активна гідратація і фракціоноване введення можуть значно знизити частоту гематурії, особливо макрогематурії, пов'язаної з геморагічними циститами. Лейкопенія, у випадку її появи, зазвичай легка чи помірною. Інші значущі побічні ефекти включають алопецію, нудоту, блювання і ЦНС-токсичність.

#### **Частота розвитку побічних реакцій**

*Інфекції та інвазії:* часто – інфекції; нечасто – пневмонія, сепсис.

*Новоутворення, доброякісні та злоякісні (включаючи кісти і поліпи):* нечасто – вторинні пухлини, карцинома сечовивідних шляхів, мієлодиспластичний синдром, гостра лейкемія.

*Розлади крові і лімфатичної системи:* дуже часто – мієлосупресія, лейкопенія, нейтропенія; часто – тромбоцитопенія; рідко – анемія; дуже рідко – гемолітичний уремичний синдром, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові.

*Розлади імунної системи:* рідко – реакції гіперчутливості; дуже рідко – анафілактичний шок.

*Ендокринні розлади:* нечасто – необоротні розлади овуляції; рідко – синдром недостатньої секреції

алкогольдегідрогенази.

*Розлади метаболізму:* часто – метаболічний ацидоз; нечасто – анорексія; рідко – гіпонатріємія, дегідратація, затримка води, електролітний дисбаланс; дуже рідко – гіпокаліємія.

*Психічні розлади:* нечасто – галюцинації, депресивний психоз, дезорієнтація, збудження, сплутаність свідомості.

*Розлади з боку нервової системи:* дуже часто – енцефалопатія, в'ялість; нечасто – сонливість, розлади пам'яті, запаморочення; рідко – мозочковий синдром; дуже рідко – кома, напади судом, полінейропатія.

*Розлади з боку органу зору:* рідко – неясність зору; дуже рідко – порушення зору.

*Серцеві розлади:* нечасто – аритмія, шлуночкова аритмія, надшлуночкова аритмія, серцева недостатність; дуже рідко – зупинка серця, інфаркт міокарда.

*Судинні розлади:* нечасто – кровотеча; рідко – артеріальна гіпотензія; дуже рідко – тромбоемболія.

*Порушення з боку дихальної системи:* рідко – розлади дихання, кашель, диспное; дуже рідко – інтерстиціальний пневмоніт, інтерстиціальний пульмонарний фіброз, зупинка дихання, токсичний алергічний набряк легенів.

*Шлунково-кишкові розлади:* дуже часто – нудота, блювання; нечасто – діарея, запор; рідко – стоматит, нетримання калу; дуже рідко – гострий панкреатит.

*Гепатобіліарні розлади:* нечасто – розлади функції печінки.

*Зміни з боку шкіри і підшкірних тканин:* дуже часто – алопеція; рідко – висипи, дерматит; дуже рідко – токсичні шкірні реакції.

*Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини:* рідко – судоми; дуже рідко – рахіт, остеомаляція, рабдоміоліз.

*Розлади з боку нирок і сечовидільної системи:* дуже часто – гематурія, мікрогематурія; часто – геморагічний цистит, нефропатія, каналцева дисфункція, макрогематурія; нечасто – дизурія, утруднене сечовипускання, подразнення сечового міхура; рідко – гломерулярна дисфункція, каналцевий ацидоз, протеїнурія, гостра ниркова недостатність, хронічна ниркова недостатність, нетримання сечі; дуже рідко – синдром Фанконі.

*Розлади репродуктивної системи:* часто – порушення сперматогенезу; нечасто – аменорея, зниження рівня жіночих статевих гормонів; рідко – азооспермія, стійка олігоспермія.

*Загальні розлади і місцеві реакції:* дуже часто – гарячка; часто – астеничний стан, втома, слабкість, дискомфорт; рідко – запалення слизових оболонок, реакції у місці введення; дуже рідко – летальний кінець.

*Лабораторні показники:* нечасто – підйом сегменту ST, зростання рівня печінкових ензимів, зростання рівня аспартат амінотрансферази, зростання рівня аланін амінотрансферази, зростання гамма-GT, зростання рівня лужної фосфатази, зростання рівня білірубіну; рідко – фосфатурія.

*Отруєння і процедурні ускладнення:* дуже рідко – посилена реакція на радіаційну терапію.

*Уроджені, спадкові і генетичні розлади:* рідко – аміноацидурія.

### **Передозування.**

*Симптоми.* У випадку передозування поміж інших реакцій слід очікувати на міелосупресію, головним чином у формі лейкопенії. Тяжкість і тривалість міелосупресії залежить від величини передозування.

*Лікування.* Специфічний антидот іфосфаміду невідомий, тому щоразу при його застосуванні слід дотримуватись особливої обережності. Лікування передозування може включати загальні підтримуючі заходи. Необхідні часті перевірки картини крові, а також ретельний нагляд за пацієнтом. У випадку нейтропенії слід провести профілактику інфекцій за допомогою антибіотиків. У випадку тромбоцитопенії слід забезпечити заміну тромбоцитів відповідно до потреби. Для запобігання уротоксичних станів необхідна уропротекція за допомогою месни. У випадку іфосфамід-індукованої енцефалопатії можна розглянути застосування метиленового синього.

### **Застосування в період вагітності або годування груддю.**

Жінкам не рекомендовано вагітніти під час лікування іфосфамідом.

Дослідження на тваринах довели, що лікування вагітних іфосфамідом може спричинити генотоксичний ефект і ушкодження плода. У випадку життєвих показань у першому триместрі вагітності необхідна медична консультація щодо абортів. Після першого триместру вагітності, якщо лікування не можна відкласти, хіміотерапію можна проводити після попередження пацієнтки про невеликий, але можливий ризик тератогенного ефекту і потенційну небезпеку для плода.

Якщо лікування потребують жінки дітородного віку, їм слід застосовувати надійні методи контрацепції протягом курсу лікування, а також упродовж шести місяців після його завершення. Якщо іфосфамід застосовується у період вагітності чи пацієнтка вагітніє під час лікування іфосфамідом, слід проінформувати її про можливий ризик тератогенного ефекту і потенційну небезпеку для плода.

Невідомо, чи екскретується іфосфамід у материнське молоко. Однак через потенційні серйозні побічні ефекти і канцерогенність іфосфаміду, доведена у дослідженнях на тваринах, слід прийняти рішення про припинення годування груддю або відміну препарату, беручи до уваги важливість лікування для матері.

### **Діти.**

Згідно з загальноприйнятими планами лікування, дітям та підліткам можна застосовувати ті ж самі дози, що рекомендовані для дорослих.

### **Особливості застосування.**

#### *Розлади крові і лімфатичної системи/Лабораторні показники*

Слід регулярно контролювати картину крові до її нормалізації. У пацієнтів, які раніше отримували хіміотерапевтичне та/або радіаційне лікування, або у пацієнтів з порушеннями функції нирок слід очікувати на доволі тяжку мієлосупресію. Тому для таких пацієнтів рекомендований ретельний гематологічний моніторинг. Перед кожним введенням та через необхідні проміжки часу, при необхідності – щодня слід перевіряти кількість лейкоцитів, тромбоцитів і рівень гемоглобіну. Без нагальної потреби іфосфамід не слід вводити пацієнтам з лейкоцитозом нижче 2500/мкл. У випадку гарячки та/або лейкопенії слід профілактично призначити антибіотики та/або антимиотики.

#### *Розлади імунної системи*

Пацієнти зі слабким імунним захистом (наприклад, у випадку цукрового діабету чи хронічних хвороб печінки або нирок) потребують ретельного моніторингу.

#### *Психіатричні розлади/Розлади нервової системи*

Пацієнти з метастазами мозку та/або церебральними симптомами потребують регулярного моніторингу. Ризик розвитку токсичних ефектів ЦНС внаслідок дії іфосфаміду вимагає ретельного моніторингу пацієнта. У випадку енцефалопатії лікування іфосфамідом слід припинити і не розпочинати знову.

Фактори ризику розвитку енцефалопатії – це порушення функції нирок (креатинін > 1,5 мг/дл), попереднє лікування нефротоксичними препаратами (наприклад, цисплатином) і пост-ниркова обструкція (наприклад, пухлини таза). Інші фактори ризику розвитку енцефалопатії включають поганий загальний стан здоров'я, літній вік, алкоголізм в анамнезі, знижений рівень сироваткового альбуміну чи сироваткового гідрокарбонату, ацидоз і дисфункцію печінки. У випадку іфосфамід-індукованої енцефалопатії з особливою обережністю слід призначати препарати, що діють на ЦНС (такі як протиблювотні препарати, транквілізатори, наркотики чи антигістаміни), а при можливості взагалі їх відмінити.

#### *Серцеві розлади*

Особливої обережності слід дотримуватись у пацієнтів з існуючими серцевими розладами. Необхідний регулярний контроль електролітів. Крім того, є докази можливого посилення кардіотоксичного ефекту іфосфаміду у пацієнтів, які раніше отримували радіаційну терапію ділянки серця та/або допоміжне лікування антрациклінами.

#### *Шлунково-кишкові розлади*

Для зменшення стоматиту слід приділити ретельну увагу гігієні ротової порожнини.

Для зниження частоти і тяжкості нудоти і блювання слід вчасно приймати протиблювотні засоби.

#### *Гепатобіліарні розлади*

Доцільність призначення іфосфаміду пацієнтам, які ще до початку лікування страждають на печінкову недостатність, слід проаналізувати індивідуально. Для таких пацієнтів рекомендується ретельний моніторинг (див. також особливі рекомендації з дозування). Алкогольна залежність може підвищити ризик розвитку дисфункції печінки.

#### *Розлади з боку нирок і сечовидільної системи*

Доцільність призначення іфосфаміду пацієнтам, у яких перед початком лікування діагностована ниркова недостатність, слід проаналізувати індивідуально. Для таких пацієнтів рекомендується ретельний моніторинг (див. також особливі рекомендації з дозування). Під час лікування слід регулярно перевіряти функцію нирок, стан сечовивідних шляхів, а також склад осаду сечі.

Перед введенням кожної наступної дози іфосфаміду рекомендується проводити аналіз сечі. Перед початком лікування слід виключити чи усунути розлади відтоку сечі у сечовивідних шляхах, цистит, а також інфекції та електролітний дисбаланс. У випадку появи циститу, що супроводжується макро- чи мікрогематурією, під час лікування іфосфамідом лікування слід припинити до нормалізації стану. Під час лікування іфосфамідом особливу увагу слід приділити достатній гідратації, регулярному опорожненню сечового міхура і введенню м'яса.

Необхідний достатній діурез і регулярний контроль функції нирок, особливо у випадку довготривалого лікування іфосфамідом. Особливо це стосується дітей. У випадку появи нефропатії слід очікувати на необоротне ушкодження нирок при продовженні лікування іфосфамідом. Необхідний ретельний аналіз співвідношення ризик/користь.

Фактори схильності до нефротоксичності включають великі кумулятивні дози іфосфаміду (особливо для дітей віком до 3 років). Тому перед початком, а також протягом та після закінчення терапії слід оцінити і перевірити гломерулярну і канальцеву функцію нирок.

Обережність необхідна у пацієнтів з нефректомією, порушеннями функції нирок, а також у пацієнтів, які раніше отримували лікування нефротоксичними препаратами (такими як цисплатин). У таких пацієнтів зростає частота та інтенсивність мієлотоксичності, нефротоксичності і церебральної токсичності.

#### *Розлади репродуктивної системи/Уроджені, спадкові і генетичні розлади*

Іфосфамід має мутагенний вплив і генотоксичний ефект. Чоловіків, які отримують лікування іфосфамідом, слід попередити про необхідність консервації сперми перед початком лікування і неможливість батьківства як протягом курсу лікування, так і впродовж 6 місяців після його завершення.

#### *Загальні розлади і місцеві реакції*

Цитостатичний ефект іфосфаміду проявляється тільки після його активації у печінці, тому у випадку випадкового черезвенозного введення ризику ушкодження тканин немає. Однак у випадку крововиливу рекомендується негайно припинити інфузію, видалити крововилив шприцом, промити місце крововиливу 0,9 % розчином натрію хлориду і зафіксувати кінцівку.

#### *Лабораторні показники*

У хворих на цукровий діабет слід регулярно перевіряти рівень цукру у крові для вчасної корекції антидіабетичного лікування (див. також взаємодії).

Грейпфрути містять речовину, що призводить до інгібування СYP ізоензимів, і тому може знизити метаболічну активацію іфосфаміду і, відповідно, його ефективність. З цієї причини пацієнтам, які лікуються іфосфамідом, слід уникати вживання грейпфрутів та/або їжі чи напоїв, що містять ці фрукти. Іфосфамід може посилити шкірну реакцію на опромінення (променевиї дерматит).

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.***

Іфосфамід може негативно впливати на здатність керувати автотранспортом чи механізмами як прямо через енцефалопатію, так і непрямо через нудоту і блювання – особливо у випадку одночасного застосування з лікарськими засобами, що діють на ЦНС, чи вживання алкоголю.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

- Слід брати до уваги посилення мієлотоксичності внаслідок взаємодії з іншими цитостатичними речовинами чи радіаційної терапії. Одночасне введення іфосфаміду і алопуринолу чи гідрохлортиазиду також може посилити мієлосупресивний ефект.
- Внаслідок імуносупресивного ефекту іфосфаміду слід очікувати зниження відповіді на вакцини. У випадку введення живих вакцин можуть розвинутих вакцино-індуковані інфекції.
- Одночасне введення іфосфаміду з варфарином може посилити антикоагулянтний ефект останнього і, таким чином, підвищити ризик крововиливу.
- Попереднє чи одночасне застосування нефротоксичних препаратів, таких як цисплатин, аміноглікозиди, ацикловір чи амфотерицин В може посилити нефротоксичний ефект іфосфаміду і, відповідно, його гематотоксичність і ЦНС-токсичність.
- Препарати, що діють на ЦНС (наприклад, протиблювотні препарати, транквілізатори, наркотики чи антигістамінні засоби), слід застосовувати з особливою обережністю у випадку іфосфамід-індукованої енцефалопатії, а при можливості взагалі їх відмінити.
- Лікування іфосфамідом може посилити гіпоглікемічний ефект сульфонілсечовини.
- Результати експериментів *in vitro* доводять, що бупропіон катаболізується головним чином під дією мікросомального ензиму цитохрому P450 2B6 (CYP2B6). Тому слід дотримуватись обережності у випадку одночасного застосування бупропіону і препаратів, що діють на ізоензим CYP2B6 (таких як орфенадрин, циклофосфамід та іфосфамід). У випадку попереднього чи одночасного лікування фенобарбіталом, фенітоїном, бензодіазепінами, примідоном, карбамазепіном, рифампіцином чи хлоралгідратом існує ризик індукування мікросомальних CYP ізоензимів, що присутні головним чином у печінці.
- За аналогією з циклофосфамідом при лікуванні іфосфамідом можна очікувати на такі взаємодії: терапевтичний ефект і токсичність іфосфаміду можуть посилюватись при одночасному застосуванні з хлорпромазином, трийодтреоніном чи інгібіторами альдегіддегідрогенази, такими як дисульфірам. Міорелаксантийний ефект суксаметонію посилюється.

#### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Іфосфамід – цитотоксична речовина з групи оксазафосфоринів. Хімічно він споріднений з азотистим іпритом і є синтетичним аналогом циклофосфаміду.

Іфосфамід неактивний *in vitro* і активується *in vivo* переважно у печінці завдяки мікросомальним ензимам, трансформуючись у 4-гідрокси-іфосфамід, що перебуває у рівновазі зі своїм таутомером альдоіфосфамідом. Альдоіфосфамід спонтанно деградує до акролеїну і алкілюючого метаболіту ізоіфосфаміду-лост. Акролеїн спричиняє уротоксичний ефект іфосфаміду.

Цитотоксичний ефект іфосфаміду є наслідком взаємодії між його алкілюючими метаболітами і ДНК. Переважна точка атаки – це фосфодієфірні містки ДНК. Результатом алкілювання є розрив і зчеплення поперечних зв'язків ниток ДНК.

У клітинному циклі перенесення через фазу G<sub>2</sub> сповільнюється. Цитотоксичний ефект не характерний для певної фази клітинного циклу, однак він характерний для клітинного циклу.

Не можна виключати перехресну резистентність, головним чином зі структурно спорідненими цитостатичними речовинами, такими як циклофосфамід, а також із іншими алкілюючими речовинами. З іншого боку відомо, що пухлини, які можуть бути резистентними до циклофосфаміду чи рецидивувати після лікування циклофосфамідом, часто відповідають на лікування іфосфамідом.

**Фармакокінетика.** Після внутрішньовенного введення іфосфамід визначається у органах і тканинах через кілька хвилин. Існує лінійний зв'язок між концентрацією у плазмі і введеною дозою іфосфаміду.

Іфосфамід і його метаболіти розподіляються у тканинах і органах організму, включаючи мозок. Об'єм розподілу досягає 0,5-0,8 л/кг. Період напіввиведення іфосфаміду з плазми становить 4-7 годин. Іфосфамід може переходити гематоенцефалічний бар'єр у незміненому стані. У дітей метаболіти іфосфаміду також визначаються у спинномозковій рідині, тоді як у дорослих це питання залишається спірним. Немає підтверджених даних щодо проходження іфосфаміду через плаценту чи його екскреції у материнське молоко. Через тератогенність іфосфаміду, підтверджену у дослідженнях на тваринах, і його структурну подібність до циклофосфаміду слід очікувати, що іфосфамід також проходить через плаценту і екскретується у материнське молоко.

Іфосфамід зв'язується з протеїнами плазми приблизно на 20 %.

Метаболізація іфосфаміду розпочинається через кілька хвилин після введення.

Іфосфамід гідроксильється до активного 4-гідрокси-іфосфаміду. Цей процес каталізується головним чином ізоензимом СУР3А4 цитохрому Р450. У реакції розкриття циклу 4-гідрокси-іфосфамід перетворюється на активний альдоіфосфамід. Подальша деградація альдоіфосфаміду відбувається шляхом розщеплення акролеїну до активного ізофосфораміду-лост. Крім того, іфосфамід деактивується на 25-60 % шляхом деалкілювання хлоретильних бокових ланцюгів. Ймовірно, ця реакція каталізується СУР2В6. Альтернативно альдоіфосфамід може окислюватись до неактивного карбоксиіфосфаміду.

Метаболізм іфосфаміду характеризується широкою індивідуальною варіабельністю.

Іфосфамід і його метаболіти виводяться головним чином нирками. При введенні фракціонованої дози 1,6-2,4 г/м<sup>2</sup> поверхні тіла/добу протягом трьох днів поспіль – 57 %, а при введенні високої одноразової дози 3,8-5 г/м<sup>2</sup> поверхні тіла – 80 % від введеної дози виводиться у формі метаболітів чи незміненого іфосфаміду протягом 72 годин. Кількість неметаболізованого іфосфаміду, що виводиться, досягає 15 % і 53 % відповідно.

Нирковий кліренс становить 6-22 мл/хв.

#### *Діти*

Фармакокінетичні властивості іфосфаміду у дітей незначно відрізняються від тих, що спостерігаються у дорослих, але період напіввиведення у дітей коротший і, ймовірно, виведення іфосфаміду і його метаболітів нирками може незначно подовжуватись.

#### *Пацієнти літнього віку / Пацієнти з надмірною вагою*

Для таких пацієнтів період напіввиведення іфосфаміду з сироватки крові подовжується.

#### *Ниркова недостатність*

Формальних досліджень у пацієнтів з порушеннями функції нирок не проводилось. Однак через те, що нирковий кліренс іфосфаміду низький, малоімовірно, що незначне порушення функції нирок впливає на фармакокінетичні властивості іфосфаміду. У випадку ниркової недостатності нефротоксичність іфосфаміду може посилюватись через порушення виведення нирками. Тому для таких пацієнтів рекомендується зниження дози.

#### *Печінкова недостатність*

Іфосфамід головним чином метаболізується у печінці. Порушення функції печінки можуть уповільнити метаболізм іфосфаміду. Печінкова недостатність призводить до повної блокади метаболізму іфосфаміду і його екскреція відбувається виключно у незмінній формі.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** білий порошок у флаконах для препаратів для ін'єкцій з прозорого безбарвного скла об'ємом 20 мл, 30 мл або 50 мл з гумовими пробками, коричневими захисними кришечками, коричневими алюмінієвими кільцями.

**Несумісність.** На даний час не відома.

**Термін придатності.** У закритих флаконах – 5 років.



Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Готовий розчин може зберігатися при температурі 2-8 °С (у холодильнику) протягом 24 годин.

**Упаковка.** По 500 мг, 1 г або 2 г порошку у флаконі з прозорого безбарвного скла.

По 1 флакону у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Бакстер Онкологі ГмбХ.

**Місцезнаходження.**

Кантштрассе 2, 33790 Галле/Вестфален, Німеччина.