

Пам'ятка щодо застосування препарату
Іфосфамід 50 мг/мл, концентрат для інфузійних лікарських засобів (20 мл – 1000 мл)

Склад

- 1 мл препарату містить 50,0 мг іфосфаміду

Допоміжні речовини:

- Натрію дигідрофосфат моногідрат
- Динатрію гідрогенфосфат безводний
- Вода для ін'єкцій

Лікарська форма

Концентрат для інфузійних лікарських засобів.

Інформація щодо застосування

(Витяг з Державного формуляру лікарських засобів, затвердженого Наказом міністерства охорони здоров'я України 13.06.2022 р. № 1011).

Фармакотерапевтична група

L01AA06 – антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки, аналоги азотистого іприту.

Основна фармакотерапевтична дія

Цитотоксична речовина з групи оксазафосфоринів. Хімічно споріднений з азотистим іпритом і є синтетичним аналогом циклофосфаміду. Активується у печінці завдяки мікосомальним ензимам, трансформуючись у 4-гідрокси-іфосфамід, що перебуває у рівновазі зі своїм таутомером альдоіфосфамідом, який спонтанно деградує до акролеїну і алкілюючого метаболіту ізоіфосфаміду-лост. Акролеїн спричиняє уротоксичний ефект іфосфаміду. Цитотоксичний ефект 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 G2 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 та а інші алкілюючі речовини. Відомо, що пухлини, які можуть бути резистентними до циклофосфаміду чи рецидивувати після лікування циклофосфамідом, часто відповідають на лікування іфосфамідом.

Показання

Комбінована хіміотерапія поширених пухлин яєчок II-IV ступеню згідно з класифікацією TNM (семіном і несеміном), що недостатньо реагували або взагалі не реагували на первинну хіміотерапію.

Паліативна комбінована хіміотерапія цисплатином/іфосфамідом (без додаткових комбінованих препаратів) карциноми шийки матки IV B ступеню за класифікацією FIGO (якщо проведення радикального лікування хірургічним шляхом або радіаційної терапії неможливе), як альтернатива паліативної променевої терапії.

Паліативна терапія поширеного резистентного чи рецидивуючого раку молочної залози. Монотерапія або комбінована хіміотерапія у пацієнтів із неоперабельними або метастатичними пухлинами – недрібноклітинна бронхіальна карцинома.

Комбінована хіміотерапія дрібноклітинної бронхіальної карциноми.

Монотерапія або комбінована хіміотерапія рабдоміосаркоми або остеосаркоми при неефективності стандартного лікування, інших сарком м'яких тканин при неефективності хірургічної і радіаційної терапії.

Комбінована хіміотерапія при неефективності первинної цитостатичної терапії саркоми Юїнга. Комбінована хіміотерапія пацієнтів із високозлоякісними неходжкінськими лімфомами, що недостатньо реагували або взагалі не реагували на первинну терапію, рецидивуючими пухлинами. Хвороба Ходжкіна, насамперед з прогресуючим перебігом або на початку рецидиву (тривалість повної ремісії менше 1 р.), після невдалого проведення первинної хіміотерапії або радіохіміотерапії.

Спосіб застосування та дози

Іфосфамід має призначатися виключно фахівцем, компетентним у застосуванні протиракової хіміотерапії!

Увага! Іфосфамід 50 мг/мл, концентрат для інфузійних лікарських засобів має бути розведений перед використанням!

Доза та тривалість лікування підбирається індивідуально, а також інтервали між курсами лікування залежать від показань, схеми комбінованого лікування, індивідуальних потреб пацієнта з урахуванням загального стану здоров'я, функції органів і картини крові.

Фракційне застосування препарату є найбільш поширеним для проведення монотерапії у дорослих пацієнтів. Фракційне введення: 1,2-2,4 г/м² поверхні тіла (до 60 мг/кг маси тіла) на добу протягом 5 днів поспіль у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом періоду від 30 хвилин до 2 годин, залежно від об'єму введення; пролонгована інфузія: 5 г/м² поверхні тіла (=125 мг/кг маси тіла), у вигляді високої одноразової дози шляхом 24-годинної пролонгованої інфузії.

Загальна доза на цикл не повинна перевищувати 8 г/м² поверхні тіла (=200 мг/кг маси тіла). Готовий до застосування розчин не повинен перевищувати концентрацію 4 %.

Цикли терапії можна повторювати кожні 3-4 тижні. Інтервали між циклами залежать від відновлення картини крові та усунення побічних реакцій або супутніх симптомів.

Визначена добова доза (DDD): парентерально – не визначено.

Побічна дія та ускладнення при застосуванні

Інфекції, пневмонія, сепсис (септичний шок); вторинні пухлини, рак сечовивідних шляхів, мієлодиспластичний синдром, гостра лейкемія, гострий лімфоцитарний лейкоз, лімфома (неходжкінська лімфома), саркома, нирковоклітинна карцинома, рак щитовидної залози, прогресування існуючого злоякісного захворювання; мієлосупресія, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія; гематотоксичність, агранулоцитоз, фебрильна нейтропенія, гемолітичний уремічний синдром, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, гемолітична анемія, анемія новонароджених, метгемоглобінемія; реакції гіперчутливості; анафілактичний шок; ангіоневротичний набряк, анафілактична реакція, імуносупресія, кропив'янка; синдром недостатньої секреції антидіуретичного гормону; метаболічний ацидоз, анорексія; гіпонатріємія, затримка води; гіпокаліємія; синдром лізису пухлини, гіпокальціємія, гіпофосфатемія, гіперглікемія, полідипсія; галюцинації, депресивний психоз, дезорієнтація, збудження, сплутаність свідомості; панічна атака, кататонія, манія, параноя, делірій, брадифренія, мутизм, зміни психічного стану, ехोलалія, логорея, персеверація, амнезія; токсичні прояви з боку ЦНС, енцефалопатія, в'ялість; сонливість, розлади пам'яті, запаморочення, периферична нейропатія; мозочковий синдром, судоми; кома, полінейропатія; нейротоксичність (дизартрія, епілептоїдний статус, синдром зворотної задньої лейкоенцефалопатії, лейкоенцефалопатія, екстрапірамідні порушення, астериксис, апраксія, дизестезія, гіпестезія, парестезія, невралгія, порушення ходи, нетримання анального сфинктера); порушення зору; неясність зору, кон'юнктивіт, подразнення ока; глухота,

зниження слуху, вертіго, шум у вухах; кардіотоксичність (шлуночкова аритмія, шлуночкова екстрасистолія, надшлуночкова аритмія, надшлуночкова екстрасистолія, СН); аритмія (шлуночкова фібриляція, шлуночкова тахікардія, надшлуночкова фібриляція, тріпотіння передсердь, передчасне скорочення передсердь), брадикардія, зупинка серця, ІМ, кардіогенний шок, блокада лівої ніжки пучка Гіса, блокада правої ніжки пучка Гіса, перикардіальний випіт, крововилив у міокард, стенокардія, лівошлуночкова недостатність, кардіоміопатія, застійна кардіоміопатія, міокардит, перикардит, міокардіальна депресія, пальпітація, зниження фракції викиду, зміни на електрокардіограмі (сегмент ST, сегмент T, QRS-комплекс); артеріальна гіпотензія, ризик кровотечі; флебіт; емболія легеневої артерії, тромбоз глибоких вен, синдром протікання капілярів, васкуліт, АГ, гіпотензія, припливи; інтерстиціальний пневмоніт, хр. інтерстиціальний пульмонарний фіброз (що маніфестує як пульмонарний фіброз), набряк легень; дихальна недостатність, г. респіраторний синдром, легенева гіпертензія, алергічний альвеоліт, пневмоніт, плевральний випіт, бронхоспазм, диспное, гіпоксія, кашель; нудота, блювання; діарея, стоматит, запор; панкреатит; тифліт, коліт, ентероколіт, кишкова непрохідність, крововилив у ШКТ, виразкування слизових оболонок, біль у животі, гіперсекреція слини; розлади функції печінки, гепатотоксичність; блискавичний гепатит, вазооклюзивне захворювання печінки, тромбоз портальної вени, цитолітичний гепатит, холестаза; алопеція; папульозні висипи, дерматит; токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, с-м долонно-підшовної еритродизестезії, дерматит у ділянці опромінення, некроз шкіри, набряк обличчя, петехії, висипання, макулярні висипання, свербіж, еритема, гіперпігментація шкіри, гіпергідроз, розлади з боку нігтів; рахіт, остеомаляція; рабдоміоліз, затримка росту, міалгія, артралгія, біль у кінцівках, спазми м'язів; гематурія, мікрогематурія, макрогематурія, геморагічний цистит, ниркова дисфункція, порушення структури нирок; нефропатія, канальцева дисфункція; нетримання сечі; гломерулярна дисфункція, канальцевий ацидоз, протеїнурія; синдром Фанконі; г. ниркова недостатність, хр. ниркова недостатність, тубулоінтерстиціальний нефрит, нейрогенний нецукровий діабет, фосфатурія, аміноацидурія, поліурія, енурез, відчуття неповного випорожнення сечового міхура; порушення сперматогенезу; азооспермія, олігоспермія; недостатність функції яєчників, аменорея, зниження рівня естрогену у крові; безпліддя, передчасна менопауза, порушення функції яєчників, збільшення рівня гонадотропіну у крові; гіпераміноацидурія; затримка росту плода; підвищена р-ція на опромінення; гарячка; нейтропенічна лихоманка, слабкість; втомлюваність; нездужання, мультиорганна недостатність, у тому числі з летальним наслідком, погіршення загального стану, реакції у місці введення, у тому числі набряки, запалення, біль, еритема, хвороблива чутливість, свербіж, біль у грудях, набряк, запалення слизових оболонок, біль, підвищення температури тіла, озноб.

Протипоказання

Гіперчутливість до іфосфаміду або до будь-якого з його метаболітів та інших компонентів препарату. Тяжкі порушення функції кісткового мозку (особливо пацієнтам, які попередньо проходили лікування цитотоксичними препаратами чи радіаційну терапію).

Запалення сечового міхура.

Порушення функції нирок та/або обструкція сечовивідних шляхів.

Гостра інфекція.

Період лактації.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Алкоголь – підвищує тяжкість іфосфамідіндукованої нудоти і блювання.

Алопуринол – підвищує мієлотоксичність.

Аміноглікозиди – підвищує нефротоксичний ефект іфосфаміду.

Аміодарон – підвищення легеневої токсичності.
Амфотерицин В – підвищує нефротоксичний ефект іфосфаміду.
Антигістамінні препарати – кумулятивний вплив на центральну нервову систему.
Антрацикліни – підвищення кардіотоксичності.
Апрепітант – підвищує нейротоксичність.
Ацикловір – посилює нефротоксичний ефект іфосфаміду.
Бусульфан – геморагічний цистит.
Варфарин – посилює антикоагулянтний ефект варфарину, підвищує ризик крововиливу.
Гідрохлоротіазид – підвищення мієлотоксичності.
Грейпфрут або грейпфрутовий сік – Протипоказано!!!
Дисульфірам – посилює терапевтичний ефект і токсичність.
Доцетаксел – шлунково-кишкова токсичність (коли іфосфамід застосовувався до інфузії доцетакселу).
Живі вакцини – зниження відповіді на вакцини, вакциноіндуковані інфекції.
Інгібітори АПФ – потенціювання гематотоксичності та/або імуносупресії.
Іринотекан – знижує рівень активного метаболіту іринотекану.
Ітраконазол – посилює утворення метаболіту іфосфаміду.
Карбамазепін – посилює утворення метаболітів, відповідальних за розвиток цитотоксичності та інших видів токсичності.
Карбоплатин – посилює нефротоксичний ефект іфосфаміду.
Кетоконазол – підвищує утворення метаболіту іфосфаміду
Колоніестимулюючий фактор гранулоцитів і макрофагів – підвищення легеневої токсичності.
Кортикостероїди – підвищують утворення метаболітів, відповідальних за розвиток цитотоксичності та інших видів токсичності.
Препарати звіробою – підвищують утворення метаболітів, відповідальних за розвиток цитотоксичності та інших видів токсичності.
Наркотики – кумулятивний вплив на ЦНС.
Нейролептики – кумулятивний вплив на ЦНС.
Опромінення ділянки серця – підвищення кардіотоксичності.
Променева терапія – посилює прояви шкірних реакцій.
Протиблювотні препарати – кумулятивний вплив на ЦНС.
Рифампін – посилює утворення метаболітів, відповідальних за розвиток цитотоксичності та інших видів токсичності.
Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну – кумулятивний вплив на ЦНС.
Сорафеніб – підвищує утворення метаболіту іфосфаміду.
Суксаметоній – потенціювання м'язово-розслаблюючого впливу суксаметонію.
Сульфонілсечовина – посилює гіпоглікемічний ефект.
Тамоксифен – тромбоемболічні ускладнення.
Транквілізатори – кумулятивний вплив на ЦНС.
Трициклічні антидепресанти – кумулятивний вплив на ЦНС.
Фенітоїн – посилює утворення метаболітів, відповідальних за розвиток цитотоксичності та інших видів токсичності.
Фенобарбітал – посилює утворення метаболітів, відповідальних за розвиток цитотоксичності та інших видів токсичності.
Флуконазол – посилює утворення метаболіту іфосфаміду.
Хлорпромазин – посилює терапевтичний ефект і токсичність.
Цисплатин – посилює нефротоксичний ефект іфосфаміду. Цисплатиніндукована втрата слуху.

Особливості застосування

Особливості застосування при порушенні функції печінки.

Порушення функції печінки може призвести до збільшення утворення метаболіту, що сприяє токсичному впливу препарату на ЦНС (це необхідно враховувати при виборі дози препарату).

Особливості застосування при порушенні функції нирок.

Протипоказаний при порушеннях функції нирок або обструкції сечовивідних шляхів. При порушеннях функції нирок тяжкого ступеню – збільшення плазмових рівнів іфосфаміду і його метаболітів та збільшення токсичності. Дотримання узгодженого інтервалу між застосуванням іфосфаміду та проведенням діалізу.

Особливості застосування при порушенні функції серцево-судинної системи.

З обережністю призначати пацієнтам із факторами ризику розвитку кардіотоксичності і пацієнтам з існуючими раніше хворобами серця.

Особливості застосування при порушенні функції дихальної системи.

Може викликати легеневу токсичність.

Особливості застосування у період вагітності.

Не слід застосовувати. У кожному окремому випадку потрібно зважити переваги лікування та можливі ризики для плоду.

Особливості застосування і обмеження у дітей, віком до 12 років.

Згідно з загальноприйнятими схемами лікування, дітям та підліткам можна застосовувати дози, рекомендовані для дорослих.

Особливості застосування і обмеження у осіб похилого та старечого віку.

Вибір дози для літніх пацієнтів вимагає обережності, зважаючи на вищу частоту порушень функції печінки, нирок, серця та інших органів, а також супутні хвороби чи інше медикаментозне лікування. Потрібно посилити увагу щодо розвитку токсичності, також слід розглянути питання про необхідність коригування дози препарату.

Умови та термін зберігання

Зберігати у захищеному від світла місці при температурі від 2 °С до 8 °С.

Термін придатності: 60 діб.

Категорія відпуску

За рецептом лікаря (паперовим) або на вимогу лікувально-профілактичного закладу.

Фармацевтична опіка

Фармацевтична опіка, скерована на лікарів та медичний персонал.

Щоб уникнути або забезпечити ослаблення уротоксичних явищ, постійно поєднувати прийом з месою. Лікування препаратом може спричинити мієлосупресію і значне пригнічення імунних реакцій, що може призвести до розвитку тяжких інфекційних захворювань (пневмоній, бактеріальних грибкових, вірусних, паразитарних інфекцій, сепсису та септичного шоку). Для нормалізації картини крові (червона фракція, лейкоцити і тромбоцити) за необхідності її контролювати щодня. Регулярно контролювати дані лабораторних аналізів. У хворих на цукровий діабет регулярно перевіряти рівень цукру в крові для своєчасного коригування антидіабетичної терапії. Нейротоксичність часто проявляється у пацієнтів без ідентифікованих факторів ризику. У разі розвитку нейтропенічної лихоманки потрібно призначати антибіотики та/або протигрибкові препарати. Про токсичний вплив препарату на центральну нервову систему повідомлялося дуже часто і, очевидно, цей вплив залежить від дози препарату. У разі розвитку енцефалопатії

застосування іфосфаміду припинити. Застосовувати з обережністю абсолютно усім пацієнтам з тяжкими порушеннями функції кісткового мозку, імуносупресією тяжкого ступеня і при наявності інфекції. Стан пацієнтів з метастазами в головний мозок, церебральними симптомами та/або порушеннями функції нирок слід регулярно контролювати. Можливі прояви уротоксичності цитофосфаміду, іншого цитотоксичного агента оксазафосфорину: уротеліальна токсичність з летальним наслідком, необхідність цистектомії через розвиток фіброзу, кровотечі або вторинних злоякісних новоутворень; геморагічний цистит (у тому числі т. форми, що супроводжуються виразками і некрозом); гематурія, яка може бути тяжкою і рецидивуючою; ознаки уротеліального подразнення.

Розвиток фіброзу сечового міхура, зниження ємності сечового міхура, розвиток телеангіектазії та ознак хронічного подразнення сечового міхура. Пієліт і уретерит. Якщо жінка вагітніє під час застосування чи після лікування цим препаратом, її проінформувати про потенційну небезпеку для плоду.

Фармацевтична опіка, скерована на пацієнтів.

Жінкам і чоловікам уникати зачаття під час терапії, чоловікам використовувати засоби контрацепції протягом 6 місяців після закінчення терапії. Впливає на оогенез і сперматогенез, може призвести до безпліддя в обох статей. Може спричинити короткочасну або стійку аменорею у жінок і олігоспермію або азооспермію у хлопчиків під час препубертатного періоду. Може уповільнювати нормальне загоєння ран. Чоловіків до лікування інформують про можливість кріоконсервації сперми. Якщо під час проведення лікування настає вагітність, жінка повинна пройти генетичне обстеження. Може впливати на здатність керувати автомобілем, працювати з іншими механізмами; цей вплив може бути безпосереднім, коли призводить до енцефалопатії, і непрямим – як наслідок нудоти або блювання, особливо якщо ліки, приймають разом з алкоголем. Уникати споживання грейпфрутів або грейпфрутового соку.

Систематизація повідомлень про побічні реакції та побічні дії лікарських засобів від замовників (СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 п. 5.5.24)

У разі виявлення/отримання інформації про непередбачену побічну реакцію або відсутність ефективності лікарського засобу необхідно протягом 24 годин повідомити про це уповноважену особу ЦПФ «ХЕМОТЕКА» за телефоном +380504540690, завантажити/заповнити **карту-повідомлення** і надіслати її на office@chemoteka.com.ua:

<https://docs.google.com/document/d/1da2Afm9Q3syJv-j1kQq7eHYq7KocplqV/>