

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ифосфамид, 0,2 г, порошок для приготовления раствора для инфузий.

Ифосфамид, 0,5 г, порошок для приготовления раствора для инфузий.

Ифосфамид, 1 г, порошок для приготовления раствора для инфузий.

Ифосфамид, 2 г, порошок для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ифосфамид.

Ифосфамид, 0,2 г, порошок для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 0,2 г ифосфамида.

Ифосфамид, 0,5 г, порошок для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 0,5 г ифосфамида.

Ифосфамид, 1 г, порошок для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 1 г ифосфамида.

Ифосфамид, 2 г, порошок для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 2 г ифосфамида.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления раствора для инфузий.

Белый или почти белый мелкокристаллический порошок. Допускается наличие слабого специфического запаха.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ифосфамид показан к применению у взрослых и детей.

- Злокачественные опухоли яичка.
- Рак яичников.
- Рак шейки матки.
- Рак молочной железы.
- Рак легкого (немелкоклеточный и мелкоклеточный).
- Саркомы мягких тканей, включая остеосаркому и рабдомиосаркому.
- Саркома Юинга.
- Рак поджелудочной железы.
- Неходжкинские лимфомы.
- Лимфогранулематоз.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Назначать препарат Ифосфамид может врач, имеющий опыт применения этого лекарственного средства, и только при условии постоянного мониторинга формулы клинических, биохимических и гематологических параметров, как перед началом каждого цикла химиотерапии, так и в промежутках между циклами.

Режим дозирования

Доза препарата подбирается индивидуально. В качестве монотерапии у взрослых пациентов наиболее часто используется фракционированное применение. Дозы, длительность циклов терапии и интервалов между циклами зависят от показаний к применению, общего состояния пациента, функционирования органов и результатов лабораторных исследований.

Применение препаратов, стимулирующих кроветворение (колониестимулирующих факторов и стимуляторов эритропоэза), может рассматриваться как мера снижения риска осложнений в виде миелосупрессии и/или как мера, способствующая достижению необходимой терапевтической концентрации препарата. При этом необходимо помнить о потенциальном взаимодействии с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ), поскольку они могут вызвать токсические легочные эффекты.

Если не предписано иначе, препарат Ифосфамид рекомендуется применять по следующим схемам:

1. Общая доза за цикл – $8\text{--}12 \text{ г/м}^2$ ($200\text{--}300 \text{ мг/кг}$ массы тела) в виде фракционированной дозы $1,6\text{--}2,4 \text{ г/м}^2$ ($40\text{--}60 \text{ мг/кг}$ массы тела) ежедневно в течение 3–5 дней. Введение выполняется в виде внутривенной кратковременной инфузии в течение периода времени от 30 мин до 2 ч в зависимости от вводимого объема.
2. Общая доза за цикл – $5\text{--}6 \text{ г/м}^2$ ($125\text{--}150 \text{ мг/кг}$ массы тела) – не должна превышать 10 г/м^2 (250 мг/кг массы тела) – в виде высокой однократной дозы, применяемой обычно в ходе длительной 24-часовой инфузии.

Введение ифосфамида в виде однократной высокой дозы может приводить к более тяжелым проявлениям гематологической, урологической, нефрологической и неврологической токсичности.

Частота применения препарата Ифосфамид определяется степенью миелосупрессии и временем, необходимым для восстановления адекватной функции костного мозга. Обычно проводят 4 курса терапии, но в клинической практике проводили до 7 курсов (в виде инфузий от 6 до 24 часов). Повторный курс проводился после рецидива заболевания.

Приведенные выше рекомендации по дозированию относятся преимущественно к монотерапии препаратом Ифосфамид. При использовании с другими цитостатиками в составе комбинированной терапии должны соблюдаться инструкции по дозированию в соответствии с терапевтической схемой. При использовании в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами, обладающими сходной токсичностью, может потребоваться снижение дозы и/или увеличение интервалов между введениями.

Во время или сразу после введения препарата Ифосфамид необходимо обеспечить организм достаточным количеством жидкости (можно в виде инфузии) для форсирования диуреза с целью снижения уротелиальной токсичности.

Для профилактики геморрагического цистита препарат Ифосфамид необходимо применять в комбинации с месной.

При применении препарата Ифосфамид в комбинации с любым другим цитостатиком требуется проводить мониторинг формулы периферической крови, как перед началом каждого

цикла химиотерапии, так и в промежутках между циклами. По результатам мониторинга формулы периферической крови может потребоваться коррекция дозы препарата.

Циклы терапии могут быть возобновлены через 3–4 недели. Интервалы между циклами зависят от факторов, включающих показатели клинического анализа крови и степень восстановления от любых нежелательных явлений или сопутствующих симптомов.

Миелосупрессия

В случае развития миелосупрессии доза ифосфамида должна быть снижена в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице ниже:

Лимфоциты/мкл	Тромбоциты/мкл	Действия
> 4 000	> 100 000	100 % плановой дозы
4 000–2 500	100 000–50 000	50 % плановой дозы
< 2 500	< 50 000	Отмена терапии до нормализации или индивидуальное решение

Количество лейкоцитов, тромбоцитов и концентрацию гемоглобина следует определять перед каждым введением ифосфамида и с определенными интервалами после введения, при необходимости ежедневно. За исключением необходимых случаев, ифосфамид не следует назначать пациентам с количеством лейкоцитов ниже 2 500/мкл.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

При подборе дозы и проведении мониторинга токсичности ифосфамида у пожилых пациентов следует учитывать сниженную функцию печени, почек, сердца и других органов, а также сопутствующие заболевания или применение других видов терапии.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушениями функции почек, особенно в тяжелой форме, снижение почечной экскреции может привести к увеличению концентрации ифосфамида и его метаболитов в плазме. Это, в свою очередь, может вызвать усиление проявлений токсичности (нейротоксичности, нефротоксичности и гематотоксичности) и должно учитываться при определении дозы ифосфамида для таких пациентов (см. раздел 4.4).

Ифосфамид и его метаболиты подвергаются диализу.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Поражение печени, особенно тяжелое, может быть связано со снижением активации ифосфамида, что может повлиять на эффективность терапии.

Снижение содержания альбумина в сыворотке и нарушение функции печени являются факторами риска проявления токсичности в отношении центральной нервной системы (ЦНС-токсичности). Нарушения функции печени могут приводить к увеличению образования метаболитов ифосфамида, которые, возможно, вызывают ЦНС-токсичность и нефротоксичность или способствуют ее развитию. Это необходимо учитывать при подборе дозы препарата Ифосфамид и при оценке ответа на выбранную дозу (см. раздел 4.4).

Дети

Дозирование и режим введения препарата Ифосфамид у детей зависят от типа опухоли, стадии ее развития, общего состояния пациента, проводившейся ранее терапии цитостатиками и возможности совместить химиотерапию и лучевую терапию.

В клинических исследованиях использовались следующие дозы:

1. 5 г/м² (125 мг/кг массы тела) в виде высокой однократной дозы, применяемой обычно в виде длительной 24-часовой инфузии;
2. 9 г/м² (225 мг/кг массы тела) в виде фракционированной дозы, применяемой обычно в течение 5 дней;
3. 9 г/м² (225 мг/кг массы тела) в виде высокой однократной дозы, применяемой обычно в виде длительной 72-часовой инфузии.

Способ применения

Внутривенно в виде инфузии.

Перед введением раствор следует визуально проверить на предмет наличия частиц или изменения цвета.

Используют раствор с концентрацией ифосфамида не выше 4 %.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при работе с ним

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ифосфамиду или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Обструкция мочевыводящих путей.
- Тяжелые нарушения функции костного мозга (особенно у пациентов, ранее получавших лечение цитотоксическими препаратами или лучевой терапией).
- Воспаление мочевого пузыря (цистит).
- Острые инфекционные заболевания.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Гипопротеинемия (гипоальбуминемия).
- Нарушение электролитного баланса.
- Пожилой возраст.
- Иммуносупрессия.
- Сахарный диабет.
- Нарушение функции печени.
- Хроническая печеночная недостаточность.
- Метастазы в головной мозг.
- Церебральные симптомы.
- Нарушение функции почек и/или затрудненное мочеиспускание.
- Активные инфекции мочевыводящих путей.
- Ветряная оспа (в том числе недавно перенесенная или после контакта с заболевшими).
- Опоясывающий герпес.
- Предшествующая лучевая терапия.
- Ослабленные пациенты.

Особые указания

Миелосупрессия

Лечение ифосфамидом может вызывать миелосупрессию и значительное подавление иммунного ответа, что может привести к серьезным инфекциям, включая пневмонию и другие бактериальные, грибковые, вирусные или паразитарные инфекции, а также к сепсису и септическому шоку. Поступали сообщения о летальных исходах миелосупрессии и связанным с ней развитием тяжелых инфекций на фоне применения ифосфамида.

Терапия ифосфамидом может спровоцировать реактивацию латентных вирусных инфекций, требующую соответствующего лечения.

Ифосфамид-индуцированная миелосупрессия может проявляться лейкопенией, нейтропенией, тромбоцитопенией (связанной с повышенным риском кровотечений) и анемией. Введение ифосфамида обычно сопровождается снижением количества лейкоцитов. Этот показатель достигает минимума примерно через 2 недели после начала введения ифосфамида, а затем вновь повышается.

В некоторых случаях при нейтропении по решению лечащего врача может быть назначена антимикробная профилактика. При нейтропенической лихорадке необходима терапия антибиотиками и/или антимикотиками.

У пациентов, которым предварительно или одновременно проводили химиотерапию гематотоксическими препаратами, иммуносупрессорами и/или лучевую терапию, а также у пациентов с нарушенной функцией почек или сахарным диабетом следует ожидать развития тяжелой миелосупрессии и иммуносупрессии (см. раздел 4.5). Совместное применение других иммуносупрессоров может усиливать иммуносупрессию, вызванную ифосфамидом.

Риск развития миелосупрессии носит дозозависимый характер и увеличивается при введении однократной дозы по сравнению с фракционированной дозой.

Ифосфамид следует применять с осторожностью, если применять вообще, у пациентов с нарушением функции костного мозга, при тяжелой иммуносупрессии и при наличии инфекций (в частности, у пациентов с ветряной оспой, в т.ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшим, пациентов с опоясывающим герпесом).

Нейротоксичность

При терапии ифосфамидом может развиваться ЦНС-токсичность и другие нейротоксические эффекты. Симптомы ЦНС-токсичности при лечении ифосфамидом включали: спутанность сознания, сонливость, кому, галлюцинации, «размытое» зрение, психотическое поведение, экстрапирамидные симптомы, недержание мочи, судороги. Поступали сообщения о развитии периферической нейропатии, связанной с применением ифосфамида.

Нейротоксичность ифосфамида может проявляться в период от нескольких часов до нескольких дней после первого применения препарата и в большинстве случаев купируется через 48–72 часа после прекращения введения препарата. В некоторых случаях эти симптомы могут сохраняться дольше 72 часов. Иногда восстановление было неполным. Сообщалось о летальных исходах ЦНС-токсичности, а также о повторном проявлении ЦНС-токсичности после нескольких курсов лечения. О ЦНС-токсичности ифосфамида сообщается достаточно часто и, по всей видимости, данная нежелательная реакция является дозозависимой.

Другими факторами риска развития нейротоксичности ифосфамида, которые были продемонстрированы или обсуждались в литературе, являются: нарушение функции почек и повышенная концентрация креатинина в сыворотке; низкое содержание альбумина в сыворотке; нарушение функции печени; низкая концентрация билирубина, гемоглобина, уменьшение количества лейкоцитов; ацидоз, низкая концентрация бикарбоната сыворотки; нарушение баланса электролитов, гипонатриемия и неадекватная секреция

антидиуретического гормона (вазопрессина), водная интоксикация, низкое потребление жидкости; наличие метастазов в мозге, предшествующее заболевание ЦНС, облучение мозга; церебральный склероз, периферическая васкулопатия; наличие опухоли в нижней части брюшной полости, генерализованная лимфаденопатия; снижение работоспособности, пожилой возраст, молодой возраст; ожирение, женский пол, индивидуальная предрасположенность; взаимодействие с другими лекарственными препаратами (в частности, с апрепитантом, ингибиторами изофермента CYP3A4), алкогольная или лекарственная зависимость или предшествующая терапия цисплатином. Поскольку нейротоксичность может проявляться при отсутствии выявленных факторов риска ее развития, это требует тщательного мониторинга состояния пациента.

В случае развития энцефалопатии применение ифосфамида следует прекратить. Возможность возобновления применения ифосфамида должна быть определена после тщательной оценки соотношения пользы и риска индивидуально для каждого пациента. Сообщается как об успешных, так и о неудачных случаях применения метиленового синего для купирования и профилактики энцефалопатии, связанной с применением ифосфамида.

Учитывая нежелательные эффекты ифосфамида на ЦНС, пациентам следует вовремя принимать противорвотные средства. При этом из-за возможного аддитивного эффекта лекарственные средства, действующие на ЦНС (противорвотные, седативные, наркотические анальгетики или антигистаминные препараты), должны применяться с особой осторожностью. В случае развития ифосфамид-индуцированной энцефалопатии их прием должен быть, по возможности, прекращен.

Нефротоксичность и уротоксичность

Ифосфамид является как нефротоксичным, так и уротоксичным препаратом.

До начала лечения ифосфамидом следует оценить гломерулярную и тубулярную функции почек и мониторировать их состояние во время и после лечения. При терапии ифосфамидом необходимо регулярно контролировать мочевой осадок на предмет присутствия эритроцитов и других признаков уро- или нефротоксичности. Рекомендуются проведение тщательного клинического мониторинга биохимических показателей сыворотки крови и мочи, включая фосфор, калий и другие лабораторные параметры, применяемые для идентификации нефротоксичности и уротелиальной токсичности. По показаниям должна назначаться соответствующая заместительная терапия.

Нефротоксические эффекты

Возможность применения ифосфамида у пациентов с имеющимися повреждениями почек или снижением функции почек следует рассматривать индивидуально, внимательно оценив отношение ожидаемой пользы к вероятному риску.

У пациентов, получавших терапию ифосфамидом, наблюдались некроз почечной паренхимы и тубулярный некроз.

Очень распространены нарушения гломерулярной и/или тубулярной функции почек, появляющиеся после применения ифосфамида. Данные проявления включают снижение скорости гломерулярной фильтрации и повышение содержания сывороточного креатинина, протеинурию, ферментурию, цилиндрурию, аминокацидурию, фосфатурию и глюкозурию, а также ацидоз почечных канальцев, синдром де Тони-Дебре-Фанкони, почечный рахит, и замедление роста у детей, а также остеомалацию у взрослых. В отдельных случаях отмечалась гипокалиемия.

Дистальная тубулярная дисфункция приводит к нарушению способности почек концентрировать мочу. Сообщалось о развитии синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона на фоне применения ифосфамида.

Тубулярные повреждения могут быть выявлены во время терапии ифосфамидом, через несколько месяцев или даже лет после прекращения лечения.

Гломерулярная или тубулярная дисфункция может купироваться, оставаться стабильной или прогрессировать через месяцы и годы после окончания лечения ифосфамидом.

Поступали также сообщения о том, что острый тубулярный некроз, острая почечная недостаточность и хроническая почечная недостаточность были вторичны по отношению к терапии ифосфамидом.

В случае необходимости совместного применения с такими потенциально нефротоксичными препаратами как аминогликозиды, ацикловир и амфотерицин В, следует быть особенно внимательными. Хотя указанные препараты не усугубляют тубулярную почечную дисфункцию, они могут нарушать гломерулярную функцию почек. Факторами риска развития нефротоксичности являются применение высоких кумулятивных доз ифосфамида, наличие почечной патологии, предварительная или сопутствующая терапия потенциально нефротоксическими препаратами (в частности, цисплатином), ранний возраст у детей (до 5 лет), отсутствие одной почки как у пациентов с опухолями почек, так и у тех, кому проводилось облучение области почек или унилатеральная нефрэктомия. При лечении ифосфамидом таких пациентов необходимо соблюдать осторожность, поскольку у них может быть повышена частота и интенсивность проявлений миелотоксичности, нефротоксичности и неврологической токсичности.

Уротелиальные эффекты

Геморрагический цистит, сопровождающийся микро- или макрогематурией, является частым дозозависимым осложнением при лечении ифосфамидом. Сообщалось о развитии геморрагического цистита, требующего переливания крови.

Риск развития геморрагического цистита повышается при использовании высоких однократных доз по сравнению с фракционированным введением. Есть данные о развитии геморрагического цистита после однократного применения ифосфамида.

Для профилактики геморрагического цистита ифосфамид всегда необходимо применять в комбинации с месной. Месна значительно снижает частоту и выраженность геморрагического цистита и не оказывает влияния на терапевтическое действие препарата.

До начала терапии ифосфамидом должны быть исключены или устранены любые нарушения проходимости мочевыводящих путей, цистит и другие инфекции почек и мочевыводящих путей, а также дисбаланс электролитов (см. раздел 4.3). Перед введением очередной дозы ифосфамида рекомендуется провести общий анализ мочи (ОАМ) и исследование мочевого осадка.

При длительном применении ифосфамида очень важно обеспечить регулярный контроль функции почек, диуреза и мочевого осадка, особенно у детей. Необходимо уделять особое внимание достаточной гидратации и регулярному опорожнению мочевого пузыря. В ходе инфузии ифосфамида или сразу после ее окончания пациент должен выпить необходимое количество жидкости для форсирования диуреза и снижения риска развития уротоксических эффектов.

Если при терапии ифосфамидом развивается цистит, сопровождающийся макро- или макрогематурией, препарат следует отменить до тех пор, пока цистит не будет излечен.

В случае развития нефропатии и дальнейшего продолжения терапии ифосфамидом следует ожидать развития необратимого повреждения почек. При решении вопроса о продолжении лечения ифосфамидом следует тщательно оценить соотношение ожидаемой пользы к возможному риску.

Ифосфамид следует применять с осторожностью, если применять вообще, у пациентов с активными инфекциями мочевыводящих путей. Имеющиеся в анамнезе облучение мочевого пузыря или лечение бусульфаном могут увеличить риск развития геморрагического цистита.

Для циклофосфамида, другого препарата группы оксазафосфоринов, были зарегистрированы следующие проявления уротоксичности: летальный исход уротелиальной токсичности, а также необходимость цистэктомии из-за фиброза, кровотечения, или вторичного озлокачествления; геморрагический цистит, в том числе с тяжелыми формами язв и некрозов; гематурия, которая может быть более тяжелой и рецидивирующей в отличие от обычной гематурии, проходящей в течение нескольких дней после прекращения лечения, она может сохраняться; признаки уротелиального раздражения (например, болезненное мочеиспускание, чувство остаточной мочи, частое мочеиспускание, никтурия, недержание мочи), а также развитие фиброза мочевого пузыря, небольшой емкости мочевого пузыря, телеангиэктазий и признаков хронического раздражения мочевого пузыря; пиелит и уретрит.

Кардиотоксические эффекты

Сообщалось о летальных исходах кардиотоксического действия ифосфамида. Риск развития кардиотоксических эффектов ифосфамида зависит от дозы и увеличивается у пациентов с предварительным или сопутствующим лечением другими кардиотоксическими препаратами или применением облучения области сердца и, возможно, при нарушении функции почек. В связи с этим необходимо соблюдать особую осторожность при применении ифосфамида у пациентов, имеющих факторы риска развития кардиотоксичности, и у пациентов с заболеваниями сердца. Требуется проводить регулярный контроль электролитного баланса.

Проявлениями кардиотоксичности являются: наджелудочковая или желудочковая аритмия, в том числе предсердная/наджелудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия без пульса; сниженный вольтаж комплекса QRS и изменения сегмента ST или зубца T; токсическая кардиомиопатия, приводящая к сердечной недостаточности с явлениями застоя и гипотензии; экссудативный перикардит, фибринозный перикардит и эпикардальный фиброз.

Легочная токсичность

Отмечались летальные случаи легочной токсичности, приводившей к дыхательной недостаточности. Сообщается, что на фоне лечения ифосфамидом развиваются интерстициальный пневмонит и пневмосклероз, а также другие формы легочной токсичности.

Вторичные опухоли

Подобно любой цитотоксической терапии, лечение ифосфамидом связано с риском развития вторичных опухолей и их клеток-предшественников. Вторичное озлокачествление может развиваться даже через несколько лет после прекращения химиотерапии.

В частности, повышается риск развития миелодиспластических изменений и их прогрессии в острые лейкозы. Другими злокачественными опухолями, о которых сообщалось после использования ифосфамида или терапевтических схем с его применением, являются лимфомы, рак щитовидной железы и саркомы.

Злокачественные новообразования также имели место после внутриутробного воздействия циклофосфамида – другого цитотоксического препарата группы оксазафосфоринов.

Веноокклюзионная болезнь

Поступали сообщения о веноокклюзионной болезни печени, развившейся при химиотерапии с применением ифосфамида. Хорошо известно также о развитии этого осложнения при применении циклофосфамида – другого цитотоксического препарата группы оксазафосфоринов.

Мутагенность, канцерогенность и генотоксичность

В связи с наличием алкилирующего действия, ифосфамид является мутагенным и потенциально канцерогенным веществом. Следует избегать контактов препарата с кожей и слизистыми оболочками.

Ифосфамид обладает мутагенным потенциалом и генотоксичностью в отношении мужских и женских половых клеток. Женщины не должны беременеть во время лечения ифосфамидом и в течение не менее 6 месяцев после его окончания. В случае выявления беременности в этот период настоятельно рекомендуется генетическое консультирование. Мужчин, которым должен быть назначен ифосфамид, необходимо информировать о консервации спермы перед началом лечения и о том, что им не следует зачать детей ни во время терапии, ни как минимум в течение шести месяцев после ее окончания. Сексуально активные женщины и мужчины должны пользоваться надежными средствами контрацепции во время лечения ифосфамидом и в течение не менее 6 месяцев после его окончания (см. раздел 4.6).

Результаты исследований на животных, полученные для циклофосфамида, другого цитотоксического препарата группы оксазафосфоринов, демонстрируют, что воздействие на ооциты во время развития фолликула может привести к снижению показателя имплантаций и развития жизнеспособной беременности и к повышению риска пороков развития плода. Это следует учитывать при искусственном оплодотворении или беременности после прекращения терапии ифосфамидом. Точная продолжительность развития фолликулов у человека неизвестна, но она может длиться более 12 месяцев.

Оогенез и сперматогенез

Ифосфамид влияет на процессы оогенеза и сперматогенеза. Известны случаи аменореи, азооспермии и бесплодия у обоих полов. Развитие бесплодия, вероятно, зависит от дозы ифосфамида, продолжительности терапии и состояния функции половых желез во время лечения. У некоторых пациентов развившееся бесплодие может стать необратимым.

Сообщалось о развитии аменореи у пациенток, получавших ифосфамид. Циклофосфамид, другой цитотоксический препарат группы оксазафосфоринов, способен вызывать олигоменорею.

Постоянная химиотерапия повышает риск аменореи у пожилых женщин. У девочек, получающих лечение ифосфамидом в период до полового созревания, могут в дальнейшем нормально развиваться вторичные половые признаки, регулярные менструации и способность к зачатию. Однако у девочек с сохранной функцией яичников после завершения лечения, существует повышенный риск развития преждевременной менопаузы.

У мужчин, получающих лечение ифосфамидом, может развиваться олигоспермия или азооспермия, хотя половая функция и либидо, как правило, не затрагиваются.

У мальчиков, получающих лечение ифосфамидом в период до полового созревания, могут нормально развиваться вторичные половые признаки, но может развиваться и олигоспермия или азооспермия. Вероятно также развитие некоторой степени атрофии яичек.

Азооспермия может быть обратимой у некоторых пациентов, хотя восстановление нормального сперматогенеза может занять несколько лет. В соответствии с имеющимися наблюдениями мужчины, получавшие лечение ифосфамидом, впоследствии обладали способностью к зачатию.

Анафилактические/анафилктоидные реакции

При лечении ифосфамидом были зарегистрированы анафилактические/анафилктоидные реакции, а также перекрестная чувствительность между цитостатиками группы оксазафосфоринов.

Репаративная способность

Ифосфамид может влиять на процесс нормального заживления ран.

Алопеция

При терапии ифосфамидом частым дозозависимым осложнением является алопеция, иногда приводящая к полному облысению. В дальнейшем волосы могут отрасти снова, но могут различаться по фактуре и цвету.

Тошнота и рвота

Введение ифосфамида может вызывать тошноту и рвоту. Необходимо следовать существующим рекомендациям по применению противорвотных препаратов для предупреждения и снижения тяжести тошноты и рвоты. Потребление этанола может усиливать вызванную ифосфамидом тошноту и рвоту.

Стоматит

Введение ифосфамида может приводить к развитию стоматита (оральный мукозит). Во избежание развития стоматита следует уделять внимание тщательной гигиене полости рта. Необходимо следовать существующим рекомендациям по предупреждению и снижению тяжести стоматита.

Экстравазация

Поскольку цитостатический эффект ифосфамида проявляется только после его активации в печени, риск повреждения тканей при случайной экстравазации отсутствует. Однако в случае экстравазации рекомендуется немедленно прекратить инфузию, аспирировать экстравазат с помощью канюли, промыть 0,9 % раствором натрия хлорида и провести иммобилизацию конечности.

Пациенты с почечной недостаточностью

Возможность применения ифосфамида у пациентов с почечной недостаточностью следует рассматривать индивидуально. У пациентов с нарушениями функции почек, особенно в тяжелой форме, снижение почечной экскреции может привести к увеличению концентрации ифосфамида и его метаболитов в плазме. Это, в свою очередь, может вызвать усиление проявлений нейротоксичности, нефротоксичности и гематотоксичности и должно учитываться при определении дозы ифосфамида для таких пациентов.

Ифосфамид и его метаболиты подвергаются диализу. При необходимости проведения диализа следует рассмотреть возможность использования постоянного временного интервала между назначением ифосфамида и проведением процедуры диализа.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Возможность применения ифосфамида у пациентов с печеночной недостаточностью следует рассматривать индивидуально. При принятии решения о проведении терапии ифосфамидом следует тщательно контролировать состояние этих пациентов.

Поражение печени, особенно тяжелое, может быть связано со снижением активации ифосфамида, что может повлиять на эффективность терапии.

Снижение содержания альбумина и нарушение функции печени являются факторами риска развития ЦНС-токсичности. Нарушения печени могут усиливать образование метаболитов, которые способны вызывать или способствовать развитию ЦНС-токсичности и нефротоксичности, что необходимо учитывать при подборе дозы ифосфамида и в оценке ответа на выбранную дозу.

Употребление этанола повышает риск развития дисфункции печени.

Лица пожилого возраста

При подборе дозы и проведении мониторинга токсичности ифосфамида у пожилых пациентов следует учитывать сниженную функцию печени, почек, сердца и других органов, а также сопутствующие заболевания или применение других видов терапии.

Особые группы пациентов

Необходимо тщательно мониторировать состояние пациентов с ослабленной иммунной защитой, в частности, с сахарным диабетом или хроническими нарушениями функции печени или почек. У пациентов с сахарным диабетом необходимо регулярно проверять показатели метаболизма сахаров с целью коррекции противодиабетической терапии.

Контроль пациентов с метастазами в головной мозг и/или с церебральными симптомами должен осуществляться на регулярной основе.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Плановое совместное или сопутствующее назначение других веществ или методов терапии, которые способны увеличить вероятность и тяжесть токсических эффектов за счет фармакодинамических или фармакокинетических взаимодействий, требует тщательной индивидуальной оценки соотношения ожидаемой пользы и возможного риска. С целью своевременного вмешательства необходимо тщательно следить за пациентами, получающими подобную комбинированную терапию.

Пациенты, получающие ифосфамид совместно с препаратами, способными замедлять его активацию из-за возможного снижения эффективности терапии или необходимости коррекции дозы, должны находиться под постоянным наблюдением врача.

Усиление гематотоксичности и/или иммуносупрессии может возникнуть в результате совместного применения ифосфамида и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (могут вызвать лейкопению), карбоплатина, цисплатина и натализумаба.

Комбинация ифосфамида с антрациклинами или с облучением области сердца может приводить к повышению кардиотоксичности.

Вследствие комбинированного применения ифосфамида с амиодароном или с Г-КСФ, ГМ-КСФ может увеличиваться легочная токсичность.

Предшествующее или одновременное применение нефротоксичных препаратов, таких как цисплатин, аминогликозиды, ацикловир и амфотерицин В может усиливать нефротоксичные эффекты ифосфамида и, вследствие этого, гематотоксичность и неврологическую токсичность.

Комбинированное применение ифосфамида с бусульфаном, а также при облучении области мочевого пузыря может приводить к повышению риска развития геморрагического цистита.

При совместном назначении ифосфамида с противорвотными средствами, антигистаминными препаратами, наркотическими анальгетиками и седативными препаратами могут проявляться дополнительные нежелательные реакции со стороны ЦНС.

Индукторы микросомальных ферментов печени, в частности, цитохрома P₄₅₀ и внепеченочных микросомальных ферментов

Следует учитывать возможность усиленного образования цитотоксичных метаболитов в случае предшествующего или сопутствующего применения карбамазепина, глюкокортикостероидов, рифампицина, фенобарбитала, бензодиазепинов, хлоралгидрата, фенитоина и препаратов зверобоя продырявленного.

Ингибиторы изофермента СYP3A4

Снижение активации и метаболизма ифосфамида может изменить эффективность терапии. Ингибиторы изофермента СYP3A4, такие как кетоконазол, флуконазол и итраконазол, могут привести к увеличению образования метаболитов ифосфамида, обладающих ЦНС-токсичностью и нефротоксичностью.

Апрепитант

Указывают на взаимосвязь нейротоксичности ифосфамида с приемом апрепитанта для профилактики рвоты, являющегося как индуктором, так и умеренным ингибитором изофермента СYP3A4.

Доцетаксел

В случаях, когда ифосфамид вводили до инфузии доцетаксела, отмечалось увеличение желудочно-кишечной токсичности.

Производные кумарина

У пациентов, получавших ифосфамид и варфарин, отмечалось увеличение международного нормализованного отношения (МНО).

Вакцины

Можно ожидать, что ифосфамид, являясь иммуносупрессором, снижает ответ организма на вакцинацию. Использование живых вакцин может привести к инфекции, вызванной вакциной.

Тамоксифен

Совместное применение тамоксифена и ифосфамида может увеличить риск тромбоэмболических осложнений.

Цисплатин

Вызванная цисплатином потеря слуха может усугубляться при одновременном назначении ифосфамида (см. также взаимодействия выше).

Иринотекан

Образование активных метаболитов иринотекана может снижаться при одновременном применении с ифосфамидом.

Этанол

У некоторых пациентов этанол может вызывать тошноту и рвоту при одновременном приеме с ифосфамидом.

Другие цитостатические препараты и облучение

Следует учитывать усиление миелотоксичности ифосфамида вследствие взаимодействия с другими цитостатическими препаратами или облучением.

Аллопуринол и гидрохлоротиазид

Одновременное применение ифосфамида и аллопуринола или гидрохлоротиазида может также увеличивать миелосупрессивный эффект.

Препараты, действующие на ЦНС

Препараты, действующие на ЦНС, в частности, противорвотные, транквилизаторы, наркотические анальгетики и антигистаминные препараты, должны применяться с особой осторожностью и, в случае развития ифосфамид-индуцированной энцефалопатии, по возможности, отменены.

Производные сульфонилмочевины

Ифосфамид усиливает сахароснижающий эффект производных сульфонилмочевины.

Суксаметоний

Ифосфамид усиливает миорелаксирующее действие суксаметония.

Бупропион

Результаты экспериментов *in vitro* свидетельствуют, что бупропион преимущественно катаболизируется посредством микросомального изофермента CYP2B6. Поэтому необходимо проявлять осторожность в случае одновременного применения бупропиона и препаратов, которые действуют на изофермент CYP2B6 (таких как орфенадрин, циклофосфамид и ифосфамид).

Грейпфрут

Грейпфрут содержит вещество, которое вызывает угнетение изоферментов цитохрома P₄₅₀, и поэтому может снижать метаболическую активацию ифосфамида и, следовательно, его эффективность. При лечении ифосфамидом пациентам следует избегать употребления в пищу грейпфрута и/или продуктов или напитков, содержащих этот фрукт.

Радиационное облучение

Ифосфамид может усиливать кожные реакции на облучение (ретроспективный радиационный синдром).

Хлорпромазин, трийодтиронин, дисульфирам

Для ифосфамида, подобно циклофосфамиду, возможны следующие взаимодействия: терапевтический эффект и токсичность ифосфамида могут усиливаться при одновременном применении хлорпромазина, трийодтиронина или ингибиторов альдегиддегидрогеназы, таких как дисульфирам.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Ифосфамид обладает мутагенным потенциалом и генотоксичностью в отношении половых клеток (см. раздел 4.4).

Женщины не должны беременеть и должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии ифосфамидом и в течение не менее 6 месяцев после ее окончания.

Мужчинам не следует зачинать детей во время терапии ифосфамидом и в течение как минимум 6 месяцев после ее окончания. В этот период мужчины должны использовать надежные средства контрацепции.

Беременность

В исследованиях на животных установлено, что введение ифосфамида может сопровождаться проявлениями гено- и фетотоксичности, что позволяет предположить возможность нарушений развития плода у беременных женщин при терапии ифосфамидом. Сообщалось о задержке роста плода и неонатальной анемии после проведения химиотерапии ифосфамидом во время беременности. Кроме того, воздействие циклофосфамида, другого цитотоксического препарата группы оксазафосфоринов, сходного по структуре с ифосфамидом, являлось причиной самопроизвольного аборта, пороков развития (мальформаций) после воздействия в течение первого триместра, а также неонатальных нарушений, в том числе лейкопении, панцитопении, тяжелой гипоплазии костного мозга и гастроэнтерита.

Данные применения циклофосфида у животных свидетельствуют о том, что повышенный риск невынашивания беременности и мальформаций может сохраняться и после прекращения действия препарата, поскольку ооциты и/или фолликулы, подвергшиеся воздействию в любой из фаз созревания, существуют длительное время (см. раздел 4.4).

В случае наступления беременности во время проведения цикла химиотерапии ифосфамидом, либо после его завершения, пациентка должна быть проинформирована о потенциальной опасности для плода. В этом случае настоятельно рекомендуется генетическое консультирование (см. раздел 4.4).

Лактация

Ифосфамид может экскретироваться в грудное молоко. Вследствие этого у детей, находящихся на грудном вскармливании, могут развиваться токсические эффекты, в частности, нейтропения, тромбоцитопения, снижение концентрации гемоглобина и диарея. На время лечения ифосфамидом грудное вскармливание следует прекратить.

Фертильность

Ифосфамид влияет на процессы оогенеза и сперматогенеза. Известны случаи аменореи, азооспермии и бесплодия у обоих полов (см. раздел 4.4). Развитие бесплодия, вероятно, зависит от дозы ифосфамида, продолжительности терапии и состояния функции половых желез во время лечения. У некоторых пациентов развившееся бесплодие может стать необратимым. Перед началом терапии мужчинам следует проконсультироваться о возможности консервации спермы (см. раздел 4.4).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Ифосфамид может приводить к ухудшению способности к вождению автотранспорта и управлению механизмами напрямую, вызывая энцефалопатию, или опосредованно, приводя к тошноте и рвоте, особенно при сопутствующем применении лекарственных препаратов, действующих на ЦНС, или употреблении этанола.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

У пациентов, получающих ифосфамид в качестве монотерапии в общей дозе от 4 до 12 г/м² на курс, критериями для ограничения дозы являются такие токсические эффекты как миелосупрессия и уротоксичность. Применение месны в качестве уропротектора, а также интенсивная гидратация и фракционирование дозы могут существенно снизить частоту гематурии, особенно макрогематурии, связанной с геморрагическим циститом. Другие значимые нежелательные реакции включают алопецию, тошноту, рвоту и токсические явления со стороны ЦНС.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, выявленные при применении ифосфамида в ходе проведения клинических исследований и во время пострегистрационного наблюдения, перечислены ниже в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости.

Частота определена следующим образом:

- очень часто ($\geq 1/10$);
- часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);
- нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);
- редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);
- очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии

часто: инфекции*;

нечасто: пневмония;

частота неизвестна: сепсис (септический шок)**.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

нечасто: вторичные опухоли**, карцинома мочевыводящих путей, миелодиспластический синдром, острый лейкоз** (острый миелоидный лейкоз**, острый промиелоидный лейкоз**), острый лимфоцитарный лейкоз**;

частота неизвестна: лимфома (неходжкинская лимфома), саркома**, почечно-клеточная карцинома, рак щитовидной железы, прогрессирование сопутствующих злокачественных новообразований.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

очень часто: миелосупрессия***, лейкопения¹, нейтропения, тромбоцитопения², анемия³;

частота неизвестна: гематотоксичность**, агранулоцитоз, фебрильная аплазия костного мозга, десминированное внутрисосудистое свертывание, гемолитический уремический синдром, гемолитическая анемия, неонатальная анемия, метгемоглобинемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

редко: реакции гиперчувствительности;

очень редко: шок;

частота неизвестна: отек Квинке**, анафилактические реакции, иммуносупрессия, крапивница.

Эндокринные нарушения

редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Нарушения метаболизма и питания

часто: анорексия, метаболический ацидоз;

редко: гипонатриемия, задержка жидкости;

очень редко: гипокалиемия;

частота неизвестна: синдром распада опухоли, гипокальциемия, гипофосфатемия, гипергликемия, полидипсия.

Психические нарушения

нечасто: галлюцинации, депрессивный психоз, дезориентация, тревожность, спутанность сознания;

частота неизвестна: панические атаки, кататония, мания, паранойя, бред, делирий, брадифрения, мутизм, изменение психического статуса, эхолалия, логорея, персеверация, амнезия.

Нарушения со стороны нервной системы

очень часто: ЦНС-токсичность^{4,5}, энцефалопатия, вялость;

нечасто: сонливость, периферическая нейропатия, забывчивость, головокружение;

редко: мозжечковый синдром, судороги**;

очень редко: кома, полинейропатия;

частота неизвестна: дизартрия, эпилептический статус, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии, лейкоэнцефалопатия, экстрапирамидные расстройства, астериксис

(печеночный тремор), апраксия, дизестезия, гипестезия, парестезии, невралгия, нарушение движений, нарушение походки, недержание кала.

Нарушения со стороны органа зрения

редко: нарушение зрения;

частота неизвестна: «размытое» зрение, конъюнктивит, раздражение глаз.

Нарушение со стороны органа слуха и лабиринта

частота неизвестна: глухота, тугоухость, системное головокружение, звон в ушах.

Нарушения со стороны сердца

нечасто: кардиотоксичность^{6,**}, желудочковая аритмия, желудочковая экстрасистолия, наджелудочковая аритмия, наджелудочковая экстрасистолия, сердечная недостаточность**;

частота неизвестна: фибрилляция желудочков**, желудочковая тахикардия**, фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, преждевременная деполяризация предсердий, брадикардия, остановка сердца**, инфаркт миокарда**, кардиогенный шок**, блокада левой/правой ножки пучка Гиса, экссудативный перикардит, миокардиальное кровоизлияние, стенокардия, нарушение функции левого желудочка, кардиомиопатия**, застойная кардиомиопатия, миокардит**, депрессия миокарда, учащенное сердцебиение, снижение фракции выброса**, изменения на электрокардиограмме (изменение сегмента ST, инверсия зубца T, изменение комплекса QRS).

Нарушения со стороны сосудов

нечасто: гипотензия⁷, риск кровотечений;

очень редко: флебиты⁸;

частота неизвестна: тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз глубоких вен, синдром повышенной проницаемости капилляров, васкулит, гипертензия, приливы крови к коже лица.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

очень редко: интерстициальный фиброз легких**, интерстициальный пневмонит, отек легких**;

частота неизвестна: дыхательная недостаточность**, острый респираторный дистресс-синдром**, легочная гипертензия**, аллергический альвеолит, пневмония**, плевральный выпот, бронхоспазм, одышка, гипоксия, кашель.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: тошнота, рвота;

нечасто: диарея, стоматит, обстипация;

очень редко: панкреатит;

частота неизвестна: воспаление слепой кишки, колит, энтероколит, кишечная непроходимость, желудочно-кишечные кровотечения, изъязвление слизистой оболочки, боль в животе, гиперсекреция слюны.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

нечасто: гепатотоксичность^{9,**}, печеночная недостаточность;

частота неизвестна: фульминантный гепатит**, веноокклюзионная болезнь печени, тромбоз портальной вены, цитолитический гепатит, холестаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

очень часто: алопеция;

редко: дерматит, папулезная сыпь;

частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона,

ладонно-подошвенная эритродизестезия, местная воспалительная реакция в ранее облученной области, некроз кожи, отек лица, петехии, сыпь, макулярная сыпь, зуд, эритема, гиперпигментация кожи, потливость, поражение ногтей.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

очень редко: остеомалация, рахит;

частота неизвестна: рабдомиолиз, задержка роста, миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

очень часто: геморрагический цистит¹⁰, гематурия (на фоне и без применения месны), макрогематурия (без применения месны), нарушение функции почек¹¹, структурные повреждения почек¹²;

часто: макрогематурия (на фоне применения месны), нефропатия, тубулярная дисфункция;

нечасто: недержание мочи;

редко: нарушение гломерулярной фильтрации, тубулярный ацидоз, протеинурия;

очень редко: синдром де Тони-Дебре-Фанкони;

частота неизвестна: тубулоинтерстициальный нефрит, нефрогенный несахарный диабет, фосфатурия, аминокислотурия, полиурия, энурез, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, острая почечная недостаточность**, хроническая почечная недостаточность**.

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния

часто: нарушение сперматогенеза;

нечасто: недостаточность функции яичников, аменорея, снижение уровня эстрогена в крови;

редко: азооспермия, олигоспермия;

частота неизвестна: бесплодие, преждевременная менопауза, расстройство овуляции, повышение уровня гонадотропина в крови.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

редко: гипераминоацидурия;

частота неизвестна: задержка развития плода.

Врожденные, семейные и генетические нарушения

очень редко: усиление реакции на лучевую терапию.

Общие нарушения и реакции в месте введения

очень часто: лихорадка;

часто: нейтропеническая лихорадка¹³, слабость;

нечасто: повышенная утомляемость;

частота неизвестна: дисфория, полиорганная недостаточность**, общее физическое истощение, реакции в месте инъекции/инфузии****, боль в груди, отек, воспаление слизистых оболочек, боль, гипертермия, озноб.

* включая реактивацию скрытых инфекций, таких как вирусный гепатит, пневмоцистная пневмония, опоясывающий герпес, стронгилоидоз, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия и другие вирусные и грибковые инфекции;

** включая случаи с летальным исходом;

*** миелосупрессия, выраженная недостаточностью костного мозга;

**** включая отечность, воспаление, боль, покраснение, болезненную чувствительность и зуд.

¹ Сообщались следующие симптомы лейкопении: нейтропения, гранулоцитопения, лимфопения и панцитопения.

² Тромбоцитопения может осложняться развитием кровотечения. Сообщалось о развитии кровотечений с летальным исходом.

³ Включает случаи анемии и снижения гемоглобина/гематокрита.

- ⁴ Поступали сообщения об энцефалопатии с развитием комы и летальным исходом.
- ⁵ ЦНС-токсичность проявлялась следующими симптомами: измененным поведением, аффективной лабильностью, агрессией, возбуждением, тревожностью, афазией, астенией, атаксией, мозжечковым синдромом, недостаточностью церебральной функции, когнитивными расстройствами, комой, спутанностью сознания, дисфункцией черепно-мозговых нервов, депрессивным состоянием сознания, депрессией, дезориентацией, головокружением, отклонением показателей электроэнцефалографии, энцефалопатией, уплощенным аффектом, галлюцинациями, головной болью, нарушением мышления, вялостью, ухудшением памяти, изменением настроения, двигательными расстройствами, мышечными спазмами, миоклонусом, прогрессирующей потерей стволовых рефлексов, психотическими реакциями, беспокойством, сонливостью, тремором, недержанием мочи.
- ⁶ Кардиотоксичность проявлялась застойной сердечной недостаточностью, тахикардией, отеком легких.
- ⁷ Сообщалось о гипотензии, приводящей к шоку и летальному исходу.
- ⁸ Включает случаи, сообщенные как флебит и раздражение стенок вены.
- ⁹ Гепатотоксичность проявлялась повышением активности ферментов печени (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы и лактатдегидрогеназы) и повышением концентрации билирубина, желтухой и печеночно-почечным синдромом.
- ¹⁰ Частота геморрагического цистита оценивалась по частоте гематурии. Симптомы включали дизурию и поллакиурию.
- ¹¹ Нарушение функции почек проявлялось почечной недостаточностью (в том числе, острой почечной недостаточностью, необратимой почечной недостаточностью; зарегистрированы летальные исходы), повышением концентрации креатинина в сыворотке, повышением концентрации азота мочевины крови, снижением клиренса креатинина, метаболическим ацидозом, анурией, олигурией, глюкозурией, гипонатриемией, уремией, повышением клиренса креатинина.
- ¹² Повреждение структуры почек проявлялось в виде острого тубулярного некроза, повреждения почечной паренхимы, ферментурии, цилиндрурии, протеинурии.
- ¹³ При оценке частоты нейтропенической лихорадки учитывали случаи гранулоцитопенической лихорадки.

Класс-специфические реакции

Следующие реакции были зарегистрированы для циклофосфида – другого цитотоксического препарата группы оксафосфорина:

- рак почечной лоханки, рак мочеочника, рак мочевого пузыря, некроз мочевого пузыря, фиброз мочевого пузыря, контрактура мочевого пузыря, геморрагический пиелит, геморрагический уретрит, язвенный цистит;
- внутриутробная гибель плода, нарушение развития плода, фетотоксичность (включая миелосупрессию и гастроэнтерит), преждевременные роды, атрофия яичек и олигоменорея.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Телефон: + 7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Серьезные последствия передозировки включают проявления дозозависимой токсичности, такой как ЦНС-токсичность, а также нефротоксичности, миелосупрессии и воспаления слизистых оболочек. В случае передозировки необходимо внимательно следить за состоянием пациента в связи с возможным развитием токсичности.

Миелосупрессия проявляется, в основном, лейкопенией. Тяжесть и длительность миелосупрессии зависит от степени передозировки. Требуется регулярный контроль картины крови, а также тщательный мониторинг состояния пациента.

Лечение

Для лечения передозировки следует применять поддерживающую терапию, направленную на своевременную профилактику и лечение смешанной инфекции, миелосупрессии или других возможных проявлений токсичности.

Если в результате передозировки ифосфамида развилась нейтропения, необходимо осуществлять профилактику инфекций.

В случае развития тромбоцитопении, необходимо обеспечить восполнение тромбоцитов в соответствии с потребностью.

При развитии энцефалопатии, связанной с применением ифосфамида, можно рассмотреть возможность применения метиленового синего.

Для профилактики цистита и снижения уротоксических эффектов показано применение месны.

Для ифосфамида не существует специфического антидота. Ифосфамид и его метаболиты могут быть удалены с помощью диализа. При суицидальной или непреднамеренной передозировке, либо интоксикации следует проводить экстренный гемодиализ.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; алкилирующие средства; аналоги азотистого иприта.

Код АТХ: L01AA06.

Механизм действия

Ифосфамид – алкилирующий цитостатик из группы азотистого иприта, производное оксазафосфоринов. Противоопухолевая активность ифосфамида обусловлена алкилированием нуклеофильных центров, нарушением синтеза ДНК и блокированием митотического деления опухолевых клеток. Повреждения ДНК наиболее часто происходят в фазах G1 и G2 клеточного цикла.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика ифосфамида у человека носит дозозависимый характер.

Абсорбция и распределение

Через несколько минут после внутривенного введения ифосфамид определяется в органах и тканях. Связывание с белками плазмы низкое. Объем распределения примерно соответствует общему объему жидкости в организме и достигает 0,5–0,8 л/кг.

Неизмененный ифосфамид может проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Способность активных метаболитов ифосфамида проникать через ГЭБ окончательно не выяснена. Учитывая структурное сходство ифосфамида с циклофосфамидом, другим цитотоксическим препаратом группы оксазафосфоринов, для которого был доказан тератогенный эффект, можно предположить, что ифосфамид способен проникать через плаценту и экскретироваться в грудное молоко.

Биотрансформация

Действующее вещество – ифосфамид – представляет собой пролекарство (неактивную транспортную форму). После внутривенного введения ифосфамид преобразуется микросомальными оксидазами печени в фармакологически активный метаболит 4-гидроксиифосфамид. У пациентов с нарушениями функции печени активация ифосфамида может быть замедлена и даже снижена.

Элиминация

Ифосфамид и его метаболит выводятся, в основном, почками. Период полувыведения ($T_{1/2}$) ифосфамида и его 4-гидроксиметаболита составляет 4–8 часов. При однократном введении около 80 % дозы ифосфамида выводится в течение 24 часов. Около 80 % введенной дозы выводится в виде метаболитов. Значительное количество неизмененного ифосфамида обнаруживается в спинномозговой жидкости, видимо, вследствие высокой липофильности вещества. Почечный клиренс составляет 6–22 мл/мин.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

Клинические исследования с участием пациентов в возрасте от 40 до 71 года демонстрируют, что период полувыведения ифосфамида увеличивается в зависимости от возраста, что позволяет предположить увеличение объема распределения ифосфамида с возрастом. Значительных изменений скорости выведения ифосфамида почками или иным путем не выявлялось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Отсутствуют.

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

Приготовленный раствор

Восстановленные и разбавленные растворы могут храниться в течение 24 ч при температуре 2–8 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке/коробке) для защиты от света и влаги.

Условия хранения после приготовления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 0,2 г или 0,5 г действующего вещества во флакон из трубки стеклянной для лекарственных средств вместимостью 10 мл, герметично укупоренный пробкой резиновой, обжатым колпачком алюминиевым.

По 1,0 г или 2,0 г действующего вещества во флакон бесцветного стекла II гидролитического класса, вместимостью 25 мл или 50 мл, герметично укупоренный пробкой резиновой, обжатым колпачком алюминиевым.

По 1, 5 или 10 флаконов помещают в пачку из картона вместе с инструкцией по медицинскому применению.

50 флаконов с приложением равного количества инструкций по медицинскому применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Меры предосторожности, принимаемые перед применением цитотоксического препарата или при работе с ним

В результате случайного воздействия ифосфамида могут наблюдаться кожные реакции. Чтобы свести к минимуму риск воздействия на кожу, при работе с флаконами и растворами, содержащими ифосфамид, следует всегда надевать водонепроницаемые перчатки. Если раствор ифосфамида попал на кожу или слизистую оболочку, немедленно промыть кожу водой с мылом или промыть слизистую большим количеством воды.

Приготовление раствора для инфузий

Перед применением препарата необходимо провести визуальную оценку раствора для выявления наличия твердых частиц и/или изменения цвета. Перед введением препарат должен быть полностью растворен. Порошок во флаконах растворяют в воде для инъекций до получения концентрации 40 мг/1 мл.

После прибавления воды для инъекций флаконы следует энергично встряхнуть, чтобы порошок полностью растворился. Обычно растворение происходит за 30–60 с. Если за это время порошок полностью не растворился, разрешается оставить флаконы с раствором на несколько минут.

Для проведения инфузии рекомендуется разбавлять восстановленный раствор 5 % раствором декстрозы, 0,9 % раствором натрия хлорида или раствором Рингера. Для инфузии в течение 30–60 мин используют разбавление до 250 мл, а для инфузии в течение 1–2 ч – до 500 мл. Для длительной 24-часовой инфузии высокой дозы ифосфамида (например, 5 г/м²) рекомендуется использовать разведение в 3 л 5 % раствора декстрозы и/или 0,9 % раствора натрия хлорида.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств-членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «ПРОМОМЕД РУС»
Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13
Телефон: +7 (495) 640 25 28
Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:
Российская Федерация
ООО «ПРОМОМЕД РУС»
Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13
Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)
Электронная почта: hot_line@promomed.pro

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Ифосфамид доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.