

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вескомид, 0,2 г, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Вескомид, 0,5 г, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Вескомид, 1 г, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Вескомид, 2 г, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ифосфамид.

Вескомид, 0,2 г, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 0,2 г ифосфамида.

Вескомид, 0,5 г, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 0,5 г ифосфамида.

Вескомид, 1 г, порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 1 г ифосфамида.

Вескомид, 2 г, порошок для приготовления концентрата 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 концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Мелкокристаллический порошок белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Вескомид показан взрослым, детям и подросткам.

- 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 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

Взрослые

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 G-CSF и GM-CSF (гранулоцитарным колониестимулирующим фактором и колониестимулирующим фактором гранулоцитов и макрофагов), поскольку они могут вызвать токсические легочные эффекты.

Если не предписано иначе, препарат Вескомид 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 Вескомид определяется степенью миелосупрессии и времени, необходимого для восстановления адекватной функции костного мозга. Обычно проводят 4 курса терапии, но в клинической практике проводили до 7 курсов. Повторный курс проводился после рецидива заболевания.

Приведенные выше рекомендации по дозированию относятся преимущественно к монотерапии препаратом Вескомид. 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 Вескомид необходимо обеспечить организм достаточным количеством жидкости (можно в виде инфузии) для форсирования диуреза с целью снижения уротелиальной токсичности.

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

При применении препарата Вескомид 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:

Число лимфоцитов крови/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

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 Вескомид и в оценке ответа на выбранную дозу (см. раздел 4.4.).

Пожилые пациенты

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.

Дети

Дозирование и режим введения препарата Вескомид 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

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

Информация по работе с цитотоксическими препаратами приведена в разделе 6.6.

Применяется внутривенно в виде инфузии (от 6 до 24 часов).

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

Используют раствор с концентрацией ифосфамида не выше 4 %.

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

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 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, тяжелой иммуносупрессии и при наличии инфекций.

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 невропатии, 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, это дозозависимый побочный эффект. 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 без последующего возобновления. 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. Рекомендуется проведение тщательного клинического контроля биохимии сыворотки 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, наблюдался 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 Фанкони, почечный рахит, и замедление роста у детей, а также остеомалицию 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 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 микрогематурией, 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 мочевых путей. Имеющееся в анамнезе облучение мочевого пузыря или лечение бусульфаном могут увеличить риск развития геморрагического цистита.

Для циклофосфамида, другого препарата группы оксазафосфаринов, 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, телеангиоэктазий 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: суправентрикулярная или вентрикулярная аритмия, в том числе предсердная/суправентрикулярная тахикардия, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия без пульса; сниженный вольтаж комплекса 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 оксазафосфорина.

Вено-окклюзионная болезнь

Поступали сообщения о вено-окклюзионной болезни печени, развившейся при химиотерапии с применением ифосфамида. Хорошо известно также о развитии этого осложнения при применении циклофосфамида, - другого цитотоксического препарата группы оксазафосфаринов.

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. В случае выявления беременности во время терапии 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 зачинать 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 (см. раздел 4.6.).

Результаты исследований на животных, полученные для циклофосфамида, другого цитотоксического препарата группы оксазафосфаринов, 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 не известна, но она может длиться более 12 месяцев.

Оогенез и сперматогенез

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

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

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

У мальчиков, леченых ифосфамидом в период до полового созревания, могут нормально развиваться вторичные половые признаки, но может развиваться и олигоспермия или азооспермия. Также вероятно 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/анафилактоидные реакции

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

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 (мукозит полости рта). 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 хлорида натрия и провести иммобилизацию конечности.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Возможность применения ифосфамида у пациентов с почечной недостаточностью следует рассматривать индивидуально. У пациентов с нарушением 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 больных.

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

Применение у пациентов 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 в сыворотке 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 на выбранную дозу.

Употребление этанола повышает риск развития дисфункции печени.

Применение у пожилых пациентов

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.

Применение препарата Вескомид с осторожностью требуется у пациентов с ветряной оспой (в т. ч. недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), пациентов с опоясывающим герпесом, пациентов с предшествующей лучевой терапией.

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 ангиотензинпревращающего 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 и амиодарона, ГКСФ, (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор), ГМКСФ (гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор) может увеличиваться легочная токсичность.

Повышенная нефротоксичность, и вследствие этого, гематотоксичность и неврологическую токсичность может быть результатом совместного применения препарата с ацикловиром, аминогликозидами, амфотерицином В, карбоплатином и цисплатином.

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 побочные эффекты 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 CYP3A4

Снижение активации и метаболизма ифосфамида может изменить эффективность терапии. Ингибиторы изофермента CYP3A4 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 CYP3A4.

Доцетаксел

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

Производные кумарина

У пациентов, получающих ифосфамид и варфарин, отмечалось увеличение международного нормализованного отношения.

Вакцины

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

Тамоксифен

Сопутствующее применение тамоксифена и ифосфамида может увеличить риск тромбозмболических 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 гидрохлортиазид

Одновременное применение ифосфамида и аллопуринола или гидрохлортиазида 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, трийодтирониона или ингибиторов альдегиддегидрогеназы таких как дисульфирам (Антабус).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Во время лечения ифосфамидом женщинам не следует беременеть. Женщины детородного возраста, по жизненным показаниям получающие терапию ифосфамидом, должны использовать надежные способы контрацепции, как во время терапии, так и в течение не менее 6 месяцев после ее окончания.

В случае выявления беременности во время терапии настоятельно рекомендуется генетическое консультирование (см. раздел 4.4).

В течение указанных периодов времени сексуально активным мужчинам и женщинам следует использовать эффективные методы контрацепции. Длительность периода контрацепции после химиотерапии должна определяться в соответствии с прогнозом основного заболевания и желанием родителей иметь детей. В этом случае показано генетическое консультирование.

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 оксазафосфаринов, сходного по структуре с ифосфамидом, являлось причиной выкидыша, пороков развития (мальформаций) после воздействия в течение первого триместра и неонатальных нарушений, в том числе лейкопении, панцитопении, тяжелой гипоплазии костного мозга и гастроэнтерита.

Данные применения циклофосфамида у животных свидетельствуют о том, что повышенный риск неудачного исхода 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 «Мутагенность, канцерогенность и генотоксичность»).

В случае наступления беременности во время проведения цикла химиотерапии ифосфамидом, либо после его завершения, пациентка должна быть проинформирована о потенциальной опасности для плода.

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 сохранения 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 побочные эффекты включают алопецию, тошноту, рвоту и токсические явления со стороны ЦНС.

Табличное резюме нежелательных реакций

Побочные реакции, встречавшиеся при применении ифосфамида в ходе проведения клинических исследований и во время пострегистрационного наблюдения, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	часто	инфекции*
	нечасто	пневмония
	частота неизвестна	сепсис (септический шок)**
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	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
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	очень часто	миелосупрессия***, лейкопения ¹ , нейтропения, тромбоцитопения ² , анемия ³
	частота неизвестна	гематотоксичность**, агранулоцитоз, фебрильная аплазия костного мозга, дессиминированное внутрисосудистое свертывание, гемолитический уремический синдром, гемолитическая анемия, неонатальная анемия, метгемоглобинемия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	редко	реакции гиперчувствительности
	очень редко	шок
	частота неизвестна	Отек Квинке**, анафилактические реакции, иммуносупрессия, крапивница
<i>Эндокринные нарушения</i>	редко	Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
	часто	анорексия, метаболический ацидоз
	редко	гипонатриемия, задержка жидкости

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательная реакция
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	очень редко	гипокалиемиа
	частота неизвестна	синдром распада опухоли, гипокальциемиа, гипофосфатемиа, гипергликемиа, полидипсия
<i>Психические нарушения</i>	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
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	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
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	редко	нарушение зрения
	частота неизвестна	«размытое» зрение, конъюнктивит, раздражение глаз

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательная реакция
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	частота неизвестна	глухота, тугоухость, системное головокружение, звон в ушах
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	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)
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	нечасто	гипотензия ⁷ , риск кровотечений
	очень редко	флебиты ⁸
	частота неизвестна	тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), тромбоз глубоких вен, синдром повышенной проницаемости

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательная реакция
		капилляров, васкулит, гипертензия, приливы крови к коже лица
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	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
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	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
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	нечасто	гепатотоксичность ⁹ , печеночная недостаточность
	частота неизвестна	фульминантный гепатит**, веноокклюзионная болезнь печени, тромбоз портальной вены, цитолитический гепатит, холестаз
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	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

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательная реакция
		лица, петехии, сыпь, макулярная сыпь, зуд, эритема, гиперпигментация кожи, потливость, поражение ногтей
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	очень редко	остеомалация, рахит
	частота неизвестна	рабдомиолиз, задержка роста, миалгия, артралгия, боль в конечностях, мышечные спазмы
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	очень часто	геморрагический цистит ¹⁰ , гематурия (на фоне и без применения месны), макрогематурия (без применения месны), нарушение функции почек ¹¹ , структурные повреждения почек ¹²
	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, аминоацидурия, полиурия, энурез, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, острая почечная недостаточность**, хроническая почечная недостаточность**
<i>Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния</i>	часто	нарушение сперматогенеза,
	нечасто	недостаточность функции яичников, аменорея, снижение уровня эстрогена в крови
	редко	азооспермия, олигоспермия

Системно-органный класс	Частота возникновения	Нежелательная реакция
	частота неизвестна	бесплодие, преждевременная менопауза, расстройство овуляции, повышение уровня гонадотропина в крови
<i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	редко	гипераминоацидурия
	частота неизвестна	задержка развития плода
<i>Врожденные, семейные и генетические нарушения</i>	очень редко	усиление реакции на лучевую терапию
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	очень часто	лихорадка
	часто	нейтропеническая лихорадка ¹³ , 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, снижение 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 нежелательные реакции встречались при применении циклофосфида, цитотоксического препарата группы оксафосфаринов: рак почечной лоханки, рак мочеточника, рак мочевого пузыря, некроз мочевого пузыря, фиброз мочевого пузыря, контрактура мочевого пузыря, геморрагический пиелит, геморрагический уретрит,

язвенный цистит, внутриутробная гибель плода, нарушение развития плода, эмбриотоксичность (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, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», Республиканская клинико-фармацевтическая лаборатория

Адрес: 220045, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, корпус 15, 8 этаж

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by/>

Республика Казахстан

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg/>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика
Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am/>

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.

Возможно развитие тяжелого геморрагического цистита, если его профилактика не проводилась вообще или была недостаточной.

Лечение

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

Для профилактики цистита и снижения уротоксических эффектов показано применение месны.

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 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 оксазафосфаринов, для которого был доказан тератогенный эффект, можно предположить, что ифосфамид способен проникать через плаценту и экскретироваться в грудное молоко.

Биотрансформация

Активное 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 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 лиофильности вещества. Почечный клиренс составляет 6–22 мл/мин.

Пожилые пациенты

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

3 года

Приготовленный раствор

После разведения лекарственный препарат стабилен в течение 24 часов, однако рекомендуется использовать восстановленные и разбавленные растворы сразу после разведения, либо хранить не более 24 часов при температуре 2–8 °С при условии того, что препарат был разведен в контролируемых и валидируемых асептических условиях.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 0,2 г, 0,5 г, 1 г или 2 г ифосфамида помещают во флакон из бесцветного стекла 1 гидролитического класса I типа вместимостью от 13,5 мл до 62,0 мл. Флакон герметично укупоривают бромбутиловой пробкой. Флакон с пробкой обкатывают алюминиевым колпачком с надписью «flip off» или без надписи. На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

По 1, 5 или 10 флаконов вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 20, 30 или 50 флаконов вместе с равным количеством листов-вкладышей помещают в картонную коробку (для стационаров). На картонную коробку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся. Картонные коробки помещают в групповую упаковку.

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

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 растворяют в воде для инъекций следующим образом:

0,2 г препарата Вескомид – в 5 мл,

0,5 г препарата Вескомид – в 12,5 мл,

1 г препарата Вескомид – в 25 мл,

2 г препарата Вескомид – в 50 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.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н

Тел.: 8 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Вескомид доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.