

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ХОЛОКСАН® 500 мг
(HOLOXAN® 500 mg)
ХОЛОКСАН® 1 г
(HOLOXAN® 1 g)
ХОЛОКСАН® 2 г
(HOLOXAN® 2 g)

Склад:

діюча речовина: ifosfamide;

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

Лікарська форма. Порошок для розчину для ін'єкцій.

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

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Алкілюючі сполуки, аналоги азотистого іприту.

Код АТХ L01A A06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Іфосфамід неактивний *in vitro* і активується *in vivo* переважно у печінці завдяки мікосомальним ензимам, трансформуючись у 4-гідрокси-іфосфамід, що перебуває у рівновазі зі своїм таутомером альдоіфосфамідом. Альдоіфосфамід спонтанно деградує до акролеїну і алкілюючого метаболіту ізоіфосфаміду-лост. Акролеїн спричиняє уротоксичний ефект іфосфаміду. Альтернативним шляхом метаболізму є окиснення і деалкілювання бічних ланцюгів хлоретилу.

Цитотоксичний ефект іфосфаміду є наслідком взаємодії між його алкілюючими метаболітами і ДНК.

Переважна точка атаки – це фосфодієфірні містки ДНК. Результатом алкілювання є розрив і зчеплення поперечних зв'язків ниток ДНК.

У клітинному циклі перенесення через фазу G₂ сповільнюється. Цитотоксичний ефект не характерний для певної фази клітинного циклу, однак він характерний для клітинного циклу.

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

Фармакокінетика.

Існує лінійний зв'язок між концентрацією у плазмі і введеною дозою іфосфаміду. Зв'язування з білками плазми крові є низьким. Об'єм розподілу приблизно відповідає об'єму рідини всього організму. При внутрішньовенному введенні іфосфамід виявляється в органах і тканинах через декілька хвилин.

Іфосфамід може переходити гематоенцефалічний бар'єр у незміненому стані, стосовно активних метаболітів це питання все ще дискутується. Немає підтверджених даних щодо проходження іфосфаміду через плаценту чи його екскреції у грудне молоко. Через тератогенність іфосфаміду, підтверджену дослідженнями на тваринах, і його структурну подібність до циклофосфаміду слід очікувати, що іфосфамід також проходить через плаценту і екскретується у грудне молоко.

Період напіввиведення іфосфаміду та його 4-гідроксиметаболіту з плазми крові становить від 4 до 7 годин.

Іфосфамід і його метаболіти виводяться головним чином нирками. При введенні фракційної дози 1,6-2,4 г /м² поверхні тіла/добу протягом трьох днів поспіль – 57 %, а при введенні високої одноразової дози 3,8-5 г /м² поверхні тіла – 80 % введеної дози виводиться у формі метаболітів чи незміненого іфосфаміду протягом 72 годин. Кількість неметаболізованого іфосфаміду, що виводиться, досягає 15 % і 53 % відповідно.

Клінічні характеристики.

Показання.

Пухлини яєчок

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

Цервікальна карцинома (карцинома шийки матки)

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

Рак молочної залози

Як паліативна терапія поширеного резистентного чи рецидивуючого раку молочної залози.

Недрібноклітинна бронхіальна карцинома

Як монотерапія або у складі комбінованої хіміотерапії у пацієнтів із неоперабельними або метастатичними пухлинами.

Дрібноклітинна бронхіальна карцинома

У складі комбінованої хіміотерапії.

Саркома м'яких тканин (включаючи остеосаркому і рабдоміосаркому)

Як монотерапія або у складі комбінованої хіміотерапії рабдоміосаркоми або остеосаркоми при неефективності стандартного лікування. Як монотерапія або у складі комбінованої хіміотерапії інших сарком м'яких тканин при неефективності хірургічної і радіаційної терапії.

Саркома Юїнга

У складі комбінованої хіміотерапії при неефективності первинної цитостатичної терапії.

Неходжкінські лімфоми

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

Хвороба Ходжкіна

Для лікування пацієнтів з хворобою Ходжкіна, насамперед з прогресуючим перебігом або на початку рецидиву (тривалість повної ремісії менше одного року), після невдалого проведення первинної хіміотерапії або радіохіміотерапії в рамках встановлених режимів комбінованої хіміотерапії, таких як Протокол MINE.

Протипоказання.

Іфосфамід протипоказаний пацієнтам з:

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Плановане супутнє або послідовне застосування інших препаратів або методів лікування, які можуть збільшити ймовірність або тяжкість токсичних ефектів (внаслідок фармакодинамічних або фармакокінетичних взаємодій), вимагає ретельної індивідуальної оцінки очікуваної користі і ризиків. Стан пацієнтів, які отримують такі комбінації, потрібно ретельно контролювати щодо появи ознак токсичності для забезпечення своєчасного втручання.

Стан пацієнтів, які отримують лікування іфосфамідом та препаратами, що знижують його активацію, слід контролювати щодо потенційного зниження терапевтичної ефективності та необхідності корекції дози препарату.

- Слід брати до уваги посилення мієлотоксичності внаслідок взаємодії з іншими цитостатичними препаратами чи радіаційної терапії, наприклад, з алопуринолом чи гідрохлоротіазидом.
- Внаслідок імуносупресивного ефекту іфосфаміду слід очікувати зниження відповіді на вакцини. У разі введення живих вакцин можуть розвинутися вакциноіндуковані інфекції.
- Похідні кумарину: про збільшення INR (збільшення рівнів міжнародного нормалізованого відношення) повідомлялося у пацієнтів, які отримують іфосфамід і варфарин. Одночасне введення іфосфаміду з варфарином може посилити антикоагулянтний ефект останнього і, таким чином, підвищити ризик крововиливу.
- Одночасне застосування нефротоксичних препаратів, таких як цисплатин, аміноглікозиди, ацикловір, карбоплатин чи амфотерицин В, може посилити нефротоксичний ефект іфосфаміду.
- Кумулятивний вплив на ЦНС може спостерігатися, якщо іфосфамід застосовують одночасно, наприклад, з протиблювотними засобами, нейролептиками, транквілізаторами, наркотиками, селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, трициклічними антидепресантами чи антигістамінними засобами). Зазначені вище препарати слід застосовувати з особливою обережністю у разі іфосфамідіндукованої енцефалопатії, а по можливості взагалі їх відмінити.
- Лікування іфосфамідом може посилити гіпоглікемічний ефект сульфонілсечовини.
- Апрепітант: звіти свідчать про підвищену нейротоксичність у результаті застосування іфосфаміду в пацієнтів, які отримують профілактичне лікування протиблювотним препаратом апрепітант, який є одночасно індуктором і помірним інгібітором CYP 3A4. У разі проведення попереднього або супутнього лікування необхідно взяти до уваги можливість підвищеного утворення метаболітів, відповідальних за розвиток цитотоксичності та інших видів токсичності (залежно від індукованих ферментів).
- Інгібітори CYP 3A4: зниження активації і метаболізму іфосфаміду може впливати на ефективність лікування іфосфамідом. Інгібування CYP 3A4 може також призвести до підвищеного утворення метаболіту іфосфаміду, пов'язаного з розвитком ЦНС-і нефротоксичності. Інгібітори CYP 3A4 включають флуконазол, ітраконазол, кетоконазол, сорafenіб.
- Індуктори печінкових і позапечінкових мікосомальних ферментів людини (наприклад ферментів цитохрому P450). Необхідно взяти до уваги можливість підвищеного утворення метаболітів, відповідальних за розвиток цитотоксичності та інших видів токсичності (залежно від індукованих ферментів), у разі проведення попереднього або супутнього лікування такими препаратами, як карбамазепін, кортикостероїди, препарати звіробоя, фенобарбітал, фенітоїн, рифампін.
- Потенціювання гематотоксичності та/або імуносупресії може бути результатом одночасного застосування з інгібіторами АПФ, оскільки вони можуть спричинити розвиток лейкопенії і агранулоцитозу; карбоплатином, що може призвести до збільшення нефротоксичності; цисплатином – цисплатиніндукована втрата слуху може погіршитися під час супутньої терапії іфосфамідом; наталізумабом.
- Підвищення кардіотоксичності може бути результатом спільної дії іфосфаміду і, наприклад, антрациклінів, опромінення ділянки серця.
- Підвищення легеневої токсичності може бути результатом спільної дії іфосфаміду і, наприклад, аміодарону, G-CSF, GM-CSF (колонієстимулюючого фактора гранулоцитів, колонієстимулюючого фактора гранулоцитів і макрофагів).
- Підвищений ризик розвитку геморагічного циститу може бути результатом спільної дії іфосфаміду і, наприклад, бусульфану, опромінення сечового міхура.
- Підвищений терапевтичний ефект і токсичність у разі супутнього застосування хлорпромазину трийодтироніну або інгібіторів альдегіддегідрогенази, таких як дисульфірам (Антабус).
- Потенціювання м'язово-розслаблюючого впливу суксаметонію.
- Алкоголь: у деяких пацієнтів алкоголь може збільшити тяжкість іфосфамідіндукованої нудоти і блювання.

- Доцетаксел: про збільшення частоти випадків шлунково-кишкової токсичності повідомлялося, коли іфосфамід застосовувався до інфузії доцетакселу.
- Тамоксифен: одночасне застосування тамоксифену і хіміотерапії може збільшити ризик тромбоемболічних ускладнень.
- Іринотекан: зниження рівня активного метаболіту іринотекану.

Іфосфамід може посилити прояви шкірних реакцій під час променевої терапії.

Грейпфрути містять речовину, яка може зменшити активацію іфосфаміду і, отже, його ефективність. З цієї причини пацієнтам, які отримують лікування іфосфамідом, слід уникати споживання грейпфрутів або грейпфрутового соку.

Особливості застосування.

В окремих пацієнтів фактори ризику розвитку токсичної дії іфосфаміду та її наслідків, описані в цьому та в інших розділах, можуть прирівнюватися до протипоказань. У таких ситуаціях необхідна індивідуальна оцінка ризику та очікуваних переваг від застосування препарату. У разі розвитку небажаних реакцій, залежно від їх тяжкості, може виникнути необхідність у зміні дозування або припиненні лікування.

Мієлосупресія, імуносупресія, інфекції

Лікування іфосфамідом може спричинити мієлосупресію і значне пригнічення імунних реакцій, що може призвести до розвитку тяжких інфекційних захворювань. Надходили повідомлення про летальні наслідки, пов'язані з розвитком мієлосупресії в результаті застосування іфосфаміду.

Мієлосупресія, індукована застосуванням іфосфаміду, може призводити до розвитку лейкопенії, нейтропенії, тромбоцитопенії (пов'язаної з підвищеним ризиком розвитку кровотеч) та анемії.

Застосування іфосфаміду, як правило, супроводжується подальшим зниженням кількості лейкоцитів.

Максимальне зниження кількості лейкоцитів зазвичай настає приблизно на другому тижні застосування препарату. Попім кількість лейкоцитів знову підвищується.

Розвитку тяжкої мієлосупресії особливо слід очікувати у пацієнтів, які попередньо отримали лікування та /або отримують супутню хіміотерапію/гематотоксичні препарати та/або променеви терапію. Одночасне застосування інших імунодепресантів може збільшити тяжкість імуносупресії, спричиненої іфосфамідом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ризик розвитку мієлосупресії залежить від дози препарату і збільшується у разі застосування однієї високої дози порівняно з таким при фракційному введенні препарату.

Ризик розвитку мієлосупресії збільшується у пацієнтів зі зниженою функцією нирок.

Імуносупресія тяжкого ступеня призводила до розвитку серйозних, іноді з летальним наслідком, інфекцій.

Також надходили повідомлення про випадки сепсису і септичного шоку. Інфекції, про розвиток яких повідомлялося у зв'язку із застосуванням іфосфаміду, включають пневмонії, а також інші бактеріальні, грибкові, вірусні та паразитарні інфекції.

Може спостерігатися реактивація латентних інфекцій. У пацієнтів, які отримували лікування іфосфамідом, повідомлялося про реактивацію різних вірусних інфекцій. Інфекційні захворювання потрібно лікувати відповідним чином.

У деяких випадках нейтропенії може бути доцільним (на розсуд лікаря, який призначає лікування) проведення антимікробної профілактики.

У разі розвитку нейтропенічної лихоманки потрібно призначати антибіотики та/або протигрибкові препарати.

Рекомендується проведення ретельного моніторингу гематологічних показників. Кількість лейкоцитів, тромбоцитів і рівні гемоглобіну потрібно визначати перед кожним застосуванням препарату та через певні проміжки часу після застосування препарату.

Іфосфамід слід застосовувати з обережністю абсолютно усім пацієнтам з тяжкими порушеннями функції кісткового мозку, імуносупресією тяжкого ступеня і при наявності інфекції.

Токсичний вплив на центральну нервову систему, нейротоксичність

Застосування іфосфаміду може стати причиною токсичного впливу на ЦНС та призвести до розвитку інших нейротоксичних ефектів.

Прояви токсичної дії на ЦНС, про які повідомлялося під час лікування іфосфамідом, включають сплутаність свідомості, сонливість, кому, галюцинації, нечіткість зору, психотичну поведінку, екстрапірамідні симптоми, нетримання сечі, судоми.

Також повідомлялося про периферичну нейропатію, пов'язану із застосуванням іфосфаміду.

Нейротоксичний вплив іфосфаміду може проявитися впродовж періоду від декількох годин до декількох днів після першого введення препарату і в більшості випадків зникає протягом 48-72 годин після припинення застосування іфосфаміду. Симптоми можуть зберігатися протягом більш тривалого часу. Іноді одужання було неповним. Надходили повідомлення про летальні наслідки, пов'язані з токсичним впливом препарату на ЦНС.

Зареєстровані випадки рецидиву токсичного впливу препарату на ЦНС після декількох звичайних курсів лікування.

Про токсичний вплив препарату на ЦНС повідомлялося дуже часто і, очевидно, цей вплив залежить від дози препарату.

Інші фактори ризику, які були продемонстровані або зазначені в публікаціях, включають порушення функції нирок, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові; низькі рівні сироваткового альбуміну; печінкову дисфункцію; низькі рівні білірубину, низькі рівні гемоглобіну, зниження кількості лейкоцитів; ацидоз, низькі рівні сироваткових бікарбонатів; електролітний дисбаланс, гіпонатріємію і неадекватну секрецію АДГ (вазопресину), водну інтоксикацію, низьке споживання рідини; наявність метастазів у головному мозку, попереднє захворювання ЦНС, опромінення головного мозку; церебральний склероз, периферичну васкулопатію; наявність пухлини у нижній частині живота, масивне захворювання органів черевної порожнини; незадовільний загальний стан, літній вік, дитячий вік; ожиріння, жіночу стать, індивідуальну схильність; взаємодію з іншими лікарськими препаратами (наприклад апрепітант, інгібітори СYP 3A4), алкоголем, зловживання лікарськими засобами або попереднє лікування цисплатином.

Нейротоксичність часто проявляється у пацієнтів без ідентифікованих факторів ризику.

У разі ризику токсичної дії препарату на ЦНС та інших нейротоксичних ефектів необхідний ретельний моніторинг стану пацієнта.

У разі розвитку енцефалопатії застосування іфосфаміду необхідно припинити; повторне призначення препарату протипоказане.

У публікаціях повідомляється про успішне та неуспішне застосування метиленового синього для лікування і профілактики енцефалопатій, пов'язаних із застосуванням іфосфаміду.

Через наявність потенціалу щодо розвитку додаткових ефектів лікарські засоби, що діють на ЦНС (такі як, протиблювотні, седативні, наркотичні або антигістамінні препарати), слід застосовувати з особливою обережністю або, якщо це необхідно, їх застосування потрібно припинити у разі розвитку енцефалопатії, індукованої застосуванням іфосфаміду.

Кардіотоксичність, застосування препарату пацієнтам із серцевими захворюваннями

Прояви кардіотоксичності, про які повідомлялося при лікуванні іфосфамідом, включають надшлуночкову або шлуночкову аритмії, у тому числі передсердну/надшлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь, шлуночкову тахікардію без пульсу; зниження вольтажу QRS-сегмента і зміни ST-сегмента або T-хвилі; токсичну кардіоміопатію, що призводить до розвитку серцевої недостатності із застоєм і артеріальною гіпотензією; ексудативний перикардит, фібринозний перикардит і епікардіальний фіброз.

Надходили повідомлення про розвиток пов'язаної із застосуванням іфосфаміду кардіотоксичності з летальними наслідками.

Ризик розвитку кардіотоксичних ефектів залежить від дози препарату. Він підвищений у пацієнтів, які отримували попереднє або супутнє лікування іншими кардіотоксичними препаратами або променевою терапією в ділянці серця, і, можливо, у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Особливу обережність слід проявляти при застосуванні іфосфаміду пацієнтам із факторами ризику розвитку кардіотоксичності і пацієнтам з існуючими раніше хворобами серця.

Ниркова і уротеліальна токсичність

Іфосфамід чинить нефротоксичну і уротоксичну дію.

Клубочкову і тубулярну функції нирок потрібно оцінити і перевірити до початку терапії, а також під час і після лікування.

Осад сечі необхідно регулярно перевіряти на наявність еритроцитів та щодо інших ознак уро-/нефротоксичності.

Рекомендується проведення ретельного клінічного моніторингу біохімічних показників сироватки крові та сечі, включаючи фосфор, калій, а також інших лабораторних показників, придатних для виявлення нефротоксичності та уротеліальної токсичності.

Потрібно застосовувати, як показано, відповідну замісну терапію.

Нефротоксичні ефекти

Випадки ниркового паренхіматозного і тубулярного некрозу були зареєстровані у пацієнтів, які отримували лікування іфосфамідом.

Випадки порушення функції нирок (клубочкової і тубулярної) після введення іфосфаміду є дуже частими. Прояви включають зниження швидкості клубочкової фільтрації та підвищення сироваткових рівнів креатиніну, протейнурію, ензімурію, циліндрурію, аміноацидурію, фосфатурію і глюкозурію, а також нирковий тубулярний ацидоз. Повідомлялося також про випадки синдрому Фанконі, ниркового рахіту і уповільнення росту у дітей, а також про випадки остеомалачії у дорослих.

Дисфункція дистальних каналців порушує здатність нирок концентрувати сечу.

У разі застосування іфосфаміду повідомлялося про розвиток синдрому, що нагадує SIADH (синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону).

Під час лікування, а також впродовж місяців або навіть років після припинення лікування можуть стати очевидними каналцеві ушкодження.

Клубочкова або каналцева недостатність може минути з часом, залишитися стабільною або прогресувати протягом декількох місяців або років навіть після завершення лікування іфосфамідом. Були зареєстровані випадки гострого тубулярного некрозу, гострої ниркової недостатності, хронічної ниркової недостатності, яка була вторинною стосовно лікування іфосфамідом; також був задокументований випадок нефротоксичності з летальним наслідком.

Ризик розвитку клінічних проявів нефротоксичності збільшується у зв'язку з, наприклад, високими кумулятивними дозами іфосфаміду; порушеннями ниркової функції, які існували раніше; попереднім або одночасним лікуванням потенційно нефротоксичними препаратами; молодшим віком дітей (особливо до 5 років); зниженням резерву нефронів як у пацієнтів з пухлинами нирок, так і у пацієнтів, у яких проводилося опромінювання нирок або була виконана одностороння нефректомія.

Ризики і переваги, очікувані від лікування іфосфамідом, повинні бути ретельно зважені при розгляді питання про застосування іфосфаміду пацієнтам із порушеннями функції нирок, які існували раніше, або зі зниженим резервом нефронів.

Уротеліальні ефекти

Застосування іфосфаміду пов'язане з розвитком уротоксичних ефектів, які можна зменшити шляхом профілактичного застосування месни.

Прояви уротоксичності в результаті застосування циклофосфаміду, ще одного цитотоксичного препарату з групи оксазафосфоринів, включають геморагічний цистит (у тому числі тяжкі форми, що супроводжуються виразками і некрозом), гематурію, яка може бути тяжкою, ознаки уротеліального подразнення (наприклад, сечовипускання, що супроводжується болем, відчуття неповного випорожнення сечового міхура, часте сечовипускання, ніктурія, нетримання сечі), а також розвиток фіброзу сечового міхура, зниження ємності сечового міхура, розвиток телеангіектазії, рецидивуючої гематурії і ознак хронічного подразнення сечового міхура.

Були зареєстровані випадки пієліту і уретериту внаслідок застосування циклофосфаміду.

Повідомлялося про виникнення геморагічного циститу, що вимагає переливання крові у результаті застосування ізофосфаміду. У разі застосування циклофосфаміду повідомлялося про випадки уротеліальної токсичності з летальним наслідком, а також про необхідність цистектомії через розвиток фіброзу, кровотечі або вторинних злоякісних новоутворень.

Досвід роботи з циклофосфамідом показав, що гематурія зазвичай проходить через кілька днів після припинення лікування, однак вона може і зберігатися.

Ризик розвитку геморагічного циститу залежить від дози препарату і збільшується у разі застосування окремих високих доз порівняно з таким при фракційному введенні препарату.

Надходили повідомлення про випадки геморагічного циститу після застосування одноразової дози іфосфаміду.

Якщо цистит, який супроводжується мікрогематурією або макрогематурією, спостерігається під час лікування препаратом Холоксан®, лікування слід перервати до нормалізації стану пацієнта.

Перед початком лікування необхідно виключити або усунути всі види обструкцій сечових шляхів (див. розділ «Протипоказання»).

З метою прискорення діурезу для зниження ризику токсичної дії препарату на сечовивідні шляхи під час або відразу після введення препарату в організм повинна надходити (внутрішньо або у вигляді інфузії) адекватна кількість рідини.

Для профілактики геморагічного циститу іфосфамід необхідно застосовувати у поєднанні з препаратом месна.

Іфосфамід слід застосовувати з обережністю абсолютно всім пацієнтам з активними інфекціями сечовивідних шляхів.

Променева терапія в минулому чи супутньо застосовувана променева терапія для лікування захворювань сечового міхура або лікування бусульфаном можуть збільшити ризик розвитку геморагічного циститу.

Генотоксичність

Іфосфамід чинить генотоксичну і мутагенну дію на чоловічі і жіночі статеві клітини. Таким чином, жінкам і чоловікам рекомендується уникати зачаття під час терапії іфосфамідом.

Чоловікам рекомендується використовувати надійні засоби контрацепції протягом 6 місяців після закінчення терапії.

Дані, отримані у ході проведення на тваринах досліджень циклофосфаміду, ще одного цитотоксичного препарату з групи оксазафосфоринів, показують, що вплив препарату на ооцити під час фолікулярного розвитку може призвести до зниження частоти випадків імплантацій і життєздатної вагітності та до підвищення ризику вад розвитку. Цей ефект слід враховувати у разі передбачуваного запліднення або вагітності і після припинення терапії іфосфамідом. Точна тривалість розвитку фолікулів у людини невідома, але може тривати більше ніж 12 місяців.

Вплив на фертильність

Іфосфамід впливає на оогенез і сперматогенез. Надходили повідомлення про випадки аменореї, азооспермії і стерильності в обох статей.

Розвиток стерильності, імовірно, залежить від дози іфосфаміду, тривалості терапії, а також від стану функції статевих залоз під час лікування. У деяких пацієнтів стерильність може бути необоротною.

Пацієнти жіночої статі

У пацієнок, які отримували лікування іфосфамідом, повідомлялося про випадки аменореї. Крім того, у разі застосування циклофосфаміду, ще одного цитотоксичного препарату з групи оксазафосфоринів, повідомлялося про випадки олігоменореї.

Ризик тривалої аменореї, спричиненої хіміотерапією, збільшується у жінок старшого віку.

У дівчат, які отримували лікування іфосфамідом у препубертатному віці, можуть нормально розвиватися вторинні статеві ознаки зі збереженням регулярного менструального циклу.

У дівчат, які отримували лікування іфосфамідом у препубертатному віці, згодом відтворюється здатність до зачаття.

Дівчата, у яких функція яєчників після завершення лікування була збережена, мають підвищений ризик розвитку передчасної менопаузи.

Пацієнти чоловічої статі

У чоловіків, які одержували лікування іфосфамідом, може розвинутися олігоспермія або азооспермія.

Сексуальна функція і лібідо, як правило, у цих пацієнтів не порушуються.

У хлопчиків, які отримували лікування іфосфамідом у препубертатному віці, можуть нормально розвиватися вторинні статеві ознаки, але при цьому можливі олігоспермія або азооспермія.

Може спостерігатися деякий ступінь атрофії яєчок.

У деяких пацієнтів азооспермія може бути оборотною, але відновлення функції сперматогенезу можливе протягом декількох років після припинення терапії.

Легенева токсичність

У разі лікування іфосфамідом були зареєстровані випадки інтерстиціального пневмоніту та фіброзу легенів. Також повідомлялося про інші форми легеневої токсичності. Були зареєстровані випадки легеневої токсичності, яка призводила до розвитку дихальної недостатності, а також до летальних наслідків.

Вторинні злоякісні новоутворення

Як і у всіх інших випадках цитотоксичної терапії, лікування іфосфамідом характеризується ризиком виникнення вторинних пухлин і їх провісників у вигляді віддалених ускладнень.

Ризик мієлодиспластичних змін із прогресуванням деяких із них до гострих лейкозів, збільшується. Інші злоякісні новоутворення, про які повідомлялося після застосування іфосфаміду або схем лікування з іфосфамідом, включають лімфому, рак щитовидної залози і саркоми.

Вторинні злоякісні новоутворення можуть розвинути через декілька років після припинення хіміотерапії.

Про виникнення злоякісних новоутворень також повідомлялося після впливу *in utero* циклофосфаміду, ще одного цитотоксичного препарату з групи оксазафосфоринів.

Венооклюзивне захворювання печінки

У разі застосування хіміотерапії, яка включала іфосфамід, повідомлялося про випадки венооклюзивного захворювання печінки, також це захворювання є відомим ускладненням у разі застосування циклофосфаміду, ще одного цитотоксичного препарату з групи оксафосфоринів.

Анафілактичні/анафілактоїдні реакції, перехресна чутливість

У зв'язку із застосуванням іфосфаміду були зареєстровані випадки анафілактичних/анафілактоїдних реакцій.

Надходили повідомлення про перехресну чутливість між цитотоксичними препаратами з групи оксафосфоринів.

Порушення загоєння ран

Іфосфамід може впливати на нормальне загоєння ран.

Алопеція

Алопеція є дуже поширеним, дозозалежним явищем, що виникає у результаті застосування іфосфаміду.

Алопеція, індукована хіміотерапією, може прогресувати до облисіння.

Волосся може вирости знову, хоча воно може відрізнятися за текстурою чи кольором.

Нудота і блювання

Застосування іфосфаміду може спричинити нудоту і блювання.

Щодо профілактики і зменшення інтенсивності нудоти і блювання необхідно взяти до уваги сучасні керівництва із застосування протиблювотних лікарських засобів.

Споживання алкоголю може збільшити інтенсивність спричинених хіміотерапією нудоти і блювання.

Стоматит

Застосування іфосфаміду може спричинити розвиток стоматиту (запалення слизової оболонки порожнини рота).

Щодо профілактики і зменшення проявів стоматиту необхідно взяти до уваги сучасні керівництва.

Паравенозне введення препарату

Цитотоксична дія іфосфаміду спостерігається після його активації, яка проходить в основному в печінці.

Таким чином, ризик пошкодження тканин у результаті випадкового паравенозного введення препарату низький.

У разі випадкового паравенозного введення іфосфаміду інфузію слід негайно припинити, позасудинний розчин іфосфаміду необхідно аспірувати за допомогою канюлі в місці, де це сталося; також потрібно вжити інших заходів у разі необхідності.

Застосування препарату пацієнтам з порушеннями функції нирок

У пацієнтів з порушеннями функції нирок, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок тяжкого ступеня, зниження ниркової екскреції може призвести до збільшення плазматичних рівнів іфосфаміду та його метаболітів, а отже, до збільшення токсичності (зокрема нейротоксичності, нефротоксичності, гематотоксичності), і це необхідно враховувати при визначенні режиму дозування для таких пацієнтів.

Застосування препарату пацієнтам з порушеннями функції печінки

Порушення функції печінки, особливо тяжкого ступеня, можуть бути пов'язані зі зниженням активації іфосфаміду. Це може призвести до зміни ефективності лікування іфосфамідом. Низькі рівні альбуміну в сироватці крові та порушення функції печінки також вважаються факторами ризику розвитку токсичних ефектів з боку ЦНС. Порушення функції печінки може призвести до збільшення утворення метаболіту, що, як вважається, спричиняє або сприяє токсичному впливу препарату на ЦНС, а також робить свій внесок у розвиток нефротоксичності.

Це необхідно враховувати при виборі дози препарату та інтерпретації відповіді на застосування обраної дози.

Порушення відтоку в еферентних сечовивідних шляхах, цистит, а також інфекції та електролітний дисбаланс потрібно виключити або усунути до початку лікування.

Як і всі цитотоксичні препарати, Холоксан® у цілому слід застосовувати з обережністю ослабленим пацієнтам або пацієнтам літнього віку, а також пацієнта, які попередньо отримували променеву терапію.

Особлива обережність також показана пацієнтам з ослабленим імунним захистом, наприклад, у разі цукрового діабету або хронічних порушень з боку печінки або нирок.

Стан пацієнтів з метастазами в головний мозок, церебральними симптомами та/або порушеннями функції нирок слід регулярно контролювати.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Було показано, що застосування іфосфаміду під час органогенезу призводить до фетотоксичного ефекту у мишей, щурів і кролів і, отже, може привести до пошкодження плода при застосуванні препарату вагітним жінкам.

Існують тільки дуже обмежені дані щодо лікування іфосфамідом під час вагітності. Випадки затримки росту плода та анемії новонароджених були зареєстровані після застосування під час вагітності режимів хіміотерапії, які включали в себе іфосфамід. Численні вроджені відхилення були зареєстровані після застосування препарату протягом першого триместру вагітності. Дані, отримані у ході проведення на тваринах досліджень циклофосфаміду, ще одного цитотоксичного препарату з групи оксафосфоринів, припускають, що підвищений ризик невдалої вагітності та вад розвитку може зберігатися після припинення застосування препарату, поки існують ооцити/фолікули, які піддавалися впливу препарату під час будь-якого з їх етапів дозрівання.

Крім того, вплив циклофосфаміду, як повідомлялося, призводив до викиднів, вад розвитку (після впливу препарату протягом першого триместру вагітності) і таких ефектів у новонароджених, як лейкопенія, панцитопенія, тяжка гіпоплазія кісткового мозку і гастроентерит.

З огляду на результати досліджень на тваринах, повідомлення про випадки у людей, а також дані про механізм дії речовини застосування іфосфаміду під час вагітності, особливо в першому триместрі, не рекомендується.

У кожному окремому випадку потрібно зважити переваги лікування та можливі ризики для плода.

Якщо іфосфамід застосовують під час вагітності або якщо жінка вагітніє під час застосування цього препарату чи після лікування цим препаратом, то пацієнтку слід проінформувати про потенційну небезпеку для плода.

Годування груддю

Іфосфамід проникає в грудне молоко і може спричинити розвиток нейтропенії, тромбоцитопенії, зниження концентрації гемоглобіну та появу діареї у дітей. Іфосфамід протипоказаний під час годування груддю.

Фертильність

Іфосфамід впливає на оогенез і сперматогенез. Це може призвести до безпліддя в обох статей.

Застосування іфосфаміду може спричинити короткочасну або стійку аменорею у жінок і олігоспермію або азооспермію у хлопчиків під час препубертатного періоду.

Чоловіків до лікування іфосфамідом інформують про можливість кріоконсервації сперми.

Генотоксичність

Іфосфамід чинить генотоксичний і мутагенний вплив на чоловічі і жіночі статеві клітини. Таким чином, жінкам і чоловікам рекомендується уникати зачаття під час терапії іфосфамідом.

Чоловікам рекомендується уникати зачаття протягом 6 місяців після закінчення терапії.

Жінки і чоловіки повинні використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування іфосфамідом та протягом 6 місяців після закінчення терапії препаратом.

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

Іфосфамід може негативно впливати на здатність керувати автотранспортом чи іншими механізмами як внаслідок енцефалопатії, так і у зв'язку з нудотою і блюванням, особливо у разі одночасного застосування з лікарськими засобами, що діють на ЦНС, чи вживання алкоголю.

Спосіб застосування та дози.

Холоксан® вводять тільки досвідчений лікар-онколог.

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

У разі комбінації з іншими препаратами з аналогічною токсичністю може бути необхідним зниження дози препарату або розширення інтервалів між проведенням лікування.

Там, де це показано, застосування гемопоезстимулюючих препаратів (колонієстимулюючих факторів і еритропоезстимулюючих препаратів) можливе для зменшення ризику розвитку міслосупресивних ускладнень. Для отримання інформації про потенційну взаємодію препарату з колонієстимулюючим фактором гранулоцитів (G-CSF) і колонієстимулюючим фактором гранулоцитів і макрофагів (GM-CSF) див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

З метою прискорення діурезу для зниження ризику розвитку уротеліальної токсичності в організм під час або відразу після введення препарату повинна надходити (внутрішньо або у вигляді інфузії) адекватна кількість рідини (див розділ «Особливості застосування»).

Для профілактики геморагічного циститу іфосфамід необхідно застосовувати у поєднанні з препаратом месна.

Рекомендовані дози

Фракційне застосування препарату є найбільш поширеним для проведення монотерапії дорослим пацієнтам.

Фракційне введення: 1,2-2,4 г/м² поверхні тіла (до 60 мг/кг маси тіла) на добу протягом п'яти днів поспіль у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Вводять шляхом внутрішньовенної інфузії протягом періоду від 30 хвилин до 2 годин, залежно від об'єму введення.

Пролонгована інфузія: 5 г/м² поверхні тіла (=125 мг/кг маси тіла), у вигляді високої одноразової дози зазвичай вводять шляхом 24-годинної пролонгованої інфузії.

Загальна доза на цикл не повинна перевищувати 8 г/м² поверхні тіла (=200 мг/кг маси тіла). Порівняно з фракційним введенням, введення іфосфаміду у вигляді високої одноразової дози може призвести до більш тяжкої гематологічної, урологічної, нефрологічної і ЦНС-токсичності.

Готовий до застосування розчин іфосфаміду не повинен перевищувати концентрацію 4 %. При застосуванні іфосфаміду, як і у випадку з будь-яким іншим цитостатичним препаратом, необхідно проводити моніторинг аналізу крові перед кожним циклом хіміотерапії і в проміжках між циклами. Залежно від результатів аналізу крові може бути необхідною корекція доз препарату.

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

Необхідно регулярно контролювати показники аналізу крові, функції нирок, перевіряти стан сечовивідних шляхів, а також проводити дослідження аналізу сечі. Можливе застосування протиблювотних лікарських засобів, беручи до уваги всі можливі небажані впливи препаратів на ЦНС у разі їх застосування у поєднанні з іфосфамідом. У разі появи лихоманки та/або розвитку лейкопенії з метою профілактики слід призначити антибіотики та/або протигрибкові засоби. Потрібно приділяти увагу ретельній гігієні порожнини рота.

У разі тривалого лікування іфосфамідом необхідно підтримувати достатній діурез і регулярно контролювати функцію нирок. Це стосується, зокрема, дітей. У разі появи нефропатії, якщо лікування іфосфамідом триває, можливий розвиток необоротного ушкодження нирок. Необхідно провести оцінку співвідношення ризиків і переваг лікування. Обережно слід застосовувати препарат пацієнтам з видаленою ниркою, пацієнтам з порушеннями функції нирок та пацієнтам, які попередньо отримували нефротоксичні препарати, такі як цисплатин. У таких пацієнтів частота випадків та інтенсивність проявів мієлотоксичності, нефротоксичності та церебральної токсичності можуть бути збільшені.

Через свій алкілюючий ефект іфосфамід є мутагенною та потенційно канцерогенною речовиною. Тому контакту зі шкірою та слизовими оболонками слід уникати.

Особливі рекомендації щодо дозування

Пацієнти літнього віку

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

Пацієнти з порушеною функцією нирок

У пацієнтів з порушеннями функції нирок, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок тяжкого ступеня, зниження ниркової екскреції може привести до збільшення плазматичних рівнів іфосфаміду і його метаболітів. Це може привести до збільшення токсичності (зокрема нейротоксичності, **гемотоксичних ефектів** і нефротоксичних ефектів) і має враховуватися при визначенні режиму дозування препарату таким пацієнтам.

Іфосфамід і його метаболіти піддаються діалізу. Щодо пацієнтів, які потребують проведення діалізу, слід розглянути питання про дотримання узгодженого інтервалу між застосуванням іфосфаміду та проведенням діалізу.

Пацієнти з порушеною функцією печінки

У пацієнтів з порушеннями функції печінки, особливо у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки, можливе зниження активності іфосфаміду. Це може впливати на ефективність лікування іфосфамідом. Низькі рівні сироваткового альбуміну або порушення функції печінки вважаються факторами ризику розвитку токсичних явищ з боку ЦНС. Порушення функції печінки може збільшити накопичення метаболіту, що, як припускається, призведе до розвитку токсичних явищ з боку ЦНС. Це необхідно враховувати при виборі дози препарату та інтерпретації відповіді на застосування обраної дози.

Рекомендації зі зниження дози пацієнтам із мієлосупресією

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

При застосуванні разом з іншими цитостатичними препаратами в складі комбінованої хіміотерапії режим дозування препарату слід адаптувати до відповідної схеми лікування. При застосуванні в поєднанні з іншими мієлотоксичними препаратами режим дозування потрібно адаптувати за необхідності.

Примітка. Враховуючи уротоксичний ефект іфосфаміду, препарат завжди слід поєднувати з препаратом месна. Месна не впливає на інші види токсичності та терапевтичні ефекти іфосфаміду. Якщо цистит, який супроводжується мікрогематурією або макрогематурією, спостерігається під час лікування іфосфамідом, лікування необхідно призупинити, поки не буде досягнуто нормалізації стану пацієнта.

Приготування розчину для інфузії

Під час приготування розчину Холоксану® слід дотримуватись техніки безпеки поводження з цитостатичними речовинами.

Можуть спостерігатися шкірні реакції, пов'язані з випадковим впливом іфосфаміду. Щоб звести до мінімуму ризик впливу препарату через шкіру, при роботі з флаконами і розчинами, що містять іфосфамід, завжди використовуйте водонепроникні рукавички. Якщо відбувся контакт розчину іфосфаміду зі шкірою або слизовими оболонками, негайно промийте шкіру водою з милом або промийте слизові оболонки великою кількістю води.

Для приготування 4 % готового розчину препарату сухий порошок розчиняють у воді для ін'єкцій таким чином: Холоксан® 500 мг – у 13 мл; Холоксан® 1 г – у 25 мл, а Холоксан® 2 г – у 50 мл води для ін'єкцій. При енергійному струшуванні флакона речовина розчиняється протягом ½-1 хвилини після додавання розчинника. Якщо повного розчинення не відбулося одразу, слід залишити розчин на кілька хвилин. Перед застосуванням препарати, призначені для парентерального введення, потрібно перевіряти візуально на присутність твердих частинок і знебарвлення.

Перед парентеральним введенням речовина повинна бути повністю розчинена.

Для проведення внутрішньовенної інфузії готовий розчин рекомендується розчинити у 5 % розчині глюкози або 0,9 % розчині NaCl чи розчині Рінгера. Наприклад: об'єм розчину слід довести до 250 мл для інфузії, тривалість якої протягом 30-60 хвилин і до 500 мл для інфузії, тривалість впродовж 1-2 годин. Для пролонгованої 24-годинної інфузії високої дози Холоксану® загальну дозу (5 г/м²) рекомендується розводити у трьох літрах 5 % розчину глюкози або 0,9 % розчину NaCl.

Діти.

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

Передозування.

Специфічний антидот іфосфаміду невідомий, тому щоразу при його застосуванні слід дотримуватись особливої обережності. Таким чином, при лікуванні будь-якого передозування з метою сьциду чи випадкового передозування або інтоксикації показаний швидкий гемодіаліз.

Серйозні наслідки передозування включають прояви дозозалежної токсичності, такі як токсичний вплив на ЦНС, нефротоксичність, мієлосупресія і запалення слизової оболонки (див. розділ «*Особливості застосування*»). Тяжкість і тривалість мієлосупресії залежать від ступеня передозування.

Пацієнти, які отримали надлишкову дозу препарату, повинні знаходитися під ретельним наглядом щодо розвитку ознак токсичності. У разі тяжкої нейтропенії слід провести профілактику інфекцій за допомогою антибіотиків. У разі тромбоцитопенії слід забезпечити заміну тромбоцитів відповідно до потреби. Для запобігання або обмеження уротоксичних станів необхідна уропротекція за допомогою месни. У разі іфосфамідіндукованої енцефалопатії можна розглянути застосування метиленового синього.

Примітка. Жодного ризику пошкодження тканин у результаті випадкового паравенозного введення препарату немає, оскільки цитотоксичний ефект іфосфаміду відбувається тільки після його активації в печінці.

Побічні реакції.

Побічні реакції і частота, що наводяться нижче, базуються на даних, отриманих з публікацій, які описують клінічний досвід фракційного застосування іфосфаміду як монотерапії із загальною дозою від 4 до 12 г/м² на курс.

Частота розвитку побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не можна оцінити з наявних даних).

Інфекції та інвазії: часто – інфекції*; нечасто – пневмонія; частота невідома – сепсис (септичний шок)**.

Новоутворення, доброякісні та злоякісні (включаючи кісти і поліпи): нечасто – вторинні пухлини, рак сечовивідних шляхів, мієлодиспластичний синдром, гостра лейкемія***, гострий лімфоцитарний лейкоз*; частота невідома – лімфома (неходжкінська лімфома), саркома**, нирковоклітинна карцинома, рак щитовидної залози, прогресування існуючого злоякісного захворювання*.

Розлади крові і лімфатичної системи: дуже часто – мієлосупресія****, лейкопенія¹, нейтропенія, тромбоцитопенія², анемія³; частота невідома – гематотоксичність**, агранулоцитоз, фебрильна нейтропенія, гемолітичний уремічний синдром, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, гемолітична анемія, анемія новонароджених, метгемоглобінемія.

Розлади імунної системи: рідко – реакції гіперчутливості; дуже рідко – анафілактичний шок; частота невідома – ангіоневротичний набряк**, анафілактична реакція, імуносупресія, кропив'янка.

Ендокринні розлади: рідко – синдром недостатньої секреції антидіуретичного гормону.

Розлади метаболізму та харчування: часто – метаболічний ацидоз, анорексія; рідко – гіпонатріємія, затримка води; дуже рідко – гіпокаліємія; частота невідома – синдром лізису пухлини, гіпокальціємія, гіпофосфатемія, гіперглікемія, полідипсія.

Психічні розлади: нечасто – галюцинації, депресивний психоз, дезорієнтація, збудження, сплутаність свідомості; частота невідома – панічна атака, кататонія, манія, параноя, делірій, брадифренія, мутизм, зміни психічного стану, ехолоалія, логорея, персеверація, амнезія.

Розлади з боку нервової системи: дуже часто – токсичні прояви з боку ЦНС, енцефалопатія, в'ялість; нечасто – сонливість, розлади пам'яті, запаморочення, периферична нейропатія; рідко – мозочковий синдром, судоми*; дуже рідко – кома, полінейропатія; частота невідома – нейротоксичність^{3,4} (дизартрія, епілептоїдний статус, сидном зворотної задньої лекоенцефалопатії, лейкоенцефалопатія, екстрапірамідальні порушення моторної системи, астериксис, апраксія, дизестезія, гіпоестезія, парестезія, невралгія, порушення ходи, нетримання анального сфінктера).

Розлади з боку органів зору: рідко – порушення зору; частота невідома – неясність зору, кон'юнктивіт, подразнення ока.

Розлади з боку органів слуху та лабіринту: частота невідома – глухота, зниження слуху, вертіго, шум у вухах.

Серцеві розлади: нечасто – кардіотоксичність⁶ (шлуночкова аритмія, шлуночкова екстрасистолія, надшлуночкова аритмія, надшлуночкова екстрасистолія, серцева недостатність**); частота невідома – аритмія (шлуночкова фібриляція*, шлуночкова тахікардія**, надшлуночкова фібриляція, тріпотіння передсердь, передчасне скорочення передсердь), брадикардія, зупинка серця**, інфаркт міокарда, кардіогенний шок**, блокада лівої ніжки пучка Гіса, блокада правої ніжки пучка Гіса, перикардіальний

випіт, крововилив у міокард, стенокардія, лівошлуночкова недостатність, кардіоміопатія**, застійна кардіоміопатія, міокардит**, перикардит, міокардіальна депресія, серцебиття, зниження фракції викиду**, зміни на електрокардіограмі (сегмент ST, сегмент T, QRS-комплекс).

Судинні розлади: нечасто – гіпотензія⁷, ризик кровотечі; дуже рідко – флебіт¹⁰; частота невідома – емболія легеневої артерії, тромбоз глибоких вен, синдром протікання капілярів, васкуліт, артеріальна гіпертензія, гіпотензія, припливи.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже рідко – інтерстиціальний пневмоніт, інтерстиціальний пульмонарний фіброз** (як маніфестний пульмонарний фіброз), набряк легень**; частота невідома – зупинка дихання**, гострий респіраторний синдром**, легенева гіпертензія**, алергічний альвеоліт, пневмоніт**, плевральний випіт, бронхоспазм, диспное, гіпоксія, кашель, дихальна недостатність.

Шлунково-кишкові розлади: дуже часто – нудота, блювання; нечасто – діарея, стоматит, запор; дуже рідко – панкреатит; частота невідома – тифліт, коліт, ентероколіт, кишкова непрохідність, крововилив у шлунково-кишковий тракт, виразкування слизових оболонок, біль у животі, гіперсекреція слини.

Гепатобіліарні розлади: нечасто – розлади функції печінки, гепатотоксичність⁸; частота невідома – гепатотоксичність**, блискавичний гепатит**, вазооклюзивне захворювання печінки, тромбоз портальної вени, цитолітичний гепатит, холестаза.

Зміни з боку шкіри і підшкірних тканин: дуже часто – алопеція; рідко – папульозні висипи, дерматит; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, синдром долонно-підшовної еритродизестезії, дерматит у ділянці опромінення, некроз шкіри, набряк обличчя, петехії, висипання, макулярні висипання, свербіж, еритема, гіперпігментація шкіри, гіпергідроз, розлади з боку нігтів.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: дуже рідко – рахіт, остеомаліяція; частота невідома – рабдоміоліз, затримка росту, міалгія, артралгія, біль у кінцівках, спазми м'язів.

Розлади з боку нирок і сечовидільної системи: дуже часто – гематурія, мікрогематурія, макрогематурія, геморагічний цистит, ниркова дисфункція¹⁰, порушення структури нирок; часто – нефропатія, каналцева дисфункція; нечасто – нетримання сечі; рідко – гломерулярна дисфункція, каналцевий ацидоз, протеїнурія; дуже рідко – синдром Фанконі; частота невідома – гостра ниркова недостатність**, хронічна ниркова недостатність**, тубулоінтерстиціальний нефрит, нейрогенний нецукровий діабет, фосфатурія, аміноацидурія, поліурія, енурез, відчуття неповного випорожнення сечового міхура.

Вагітність, післяпологовий період і перинатальний стан: часто – порушення сперматогенезу; нечасто – недостатність функції яєчників, аменорея, зниження рівня естрогену у крові; рідко – азооспермія, олігоспермія; частота невідома – безпліддя, передчасна менопауза, порушення функції яєчників, збільшення рівня гонадотропіну у крові.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз: рідко – гіпераміноацидурія; частота невідома – затримка росту плода.

Врождені, сімейні та генетичні розлади: дуже рідко – підвищена реакція на опромінення.

Загальні розлади і місцеві реакції: дуже часто – гарячка; часто – нейтропенічна лихоманка¹², слабкість; нечасто – втомлюваність; частота невідома – нездужання, мультиорганна недостатність**, погіршення загального стану, реакції у місці введення****, біль у грудях, набряк, запалення слизових оболонок, біль, підвищення температури тіла, озноб.

* Включаючи також реактивацію латентних інфекцій, у тому числі вірусного гепатиту, *Pneumocystis jiroveci*, оперізуючого герпесу, *Strongyloides* прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію та інші вірусні та грибові інфекції.

** У тому числі з летальним наслідком.

*** Включаючи гострий мієлоїдний лейкоз, гострий промієлоцитарний лейкоз, гострий лімфоцитарний лейкоз.

**** Мієлосупресія проявляється у вигляді недостатності кісткового мозку.

***** У тому числі набряки, запалення, біль, еритема, хвороблива чутливість, свербіж.

¹ Терміни щодо побічних реакцій, які були зареєстровані стосовно лейкопенії: нейтропенія, гранулоцитопенія, лімфопенія і панцитопенія. Щодо нейтропенічної лихоманки див. нижче.

² Тромбоцитопенія також може ускладнюватися кровотечею. Повідомлялося про випадки кровотечі з летальним наслідком.

³ Включає випадки, зареєстровані як анемія і зниження рівнів гемоглобіну/гематокриту.

4 Повідомлялося про випадки енцефалопатії з комою і летальним наслідком.

5 Токсичний вплив на центральну нервову систему, як повідомлялося, проявлявся такими симптомами: аномальна поведінка, афективна лабільність, агресія, збудження, тривожність, афазія, астения, атаксія, мозочковий синдром, недостатність церебральної функції, когнітивний розлад, кома, **сплутаність** свідомості, дисфункція черепних нервів, депресивний стан свідомості, депресія, дезорієнтація, запаморочення, відхилення показників електроенцефалограми від норми, енцефалопатія, емоційна тупість, галюцинації, головний біль, порушення уяви, млявість, погіршення пам'яті, зміна настрою, моторна дисфункція, м'язові спазми, міоклонус, прогресуюча втрата рефлексів стовбурової частини мозку, психотична реакція, занепокоєння, сонливість, тремор, нетримання сечі.

6 Повідомлялося про випадки кардіотоксичності, яка проявлялася у вигляді застійної серцевої недостатності, тахікардії, набряку легенів. Повідомлялося про випадки з летальним наслідком.

7 Повідомлялося про випадки гіпотензії, яка призводила до шоку і летального наслідку.

8 Повідомлялося про випадки гепатотоксичності, яка проявлялася у вигляді зростання активності печінкових ферментів, а саме сироваткової аланінамінотрансферази, сироваткової аспартатамінотрансферази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтрансферази і лактатдегідрогенази, збільшення рівнів білірубину, жовтяниці, гепаторенального синдрому.

9 Частота випадків геморагічного циститу оцінюється на основі частоти випадків гематурії. У зазначені симптоми геморагічного циститу були включені дизурія і **полакіурія**.

10 Порушення функції нирок, як повідомлялося, проявлялися у вигляді ниркової недостатності (включаючи гостру ниркову недостатність, незворотну ниркову недостатність; були зареєстровані випадки з летальним наслідком), підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, збільшення рівня азоту сечовини крові, зниження кліренсу креатиніну, метаболічного ацидозу, анурії, олігурії, глюкозурії, гіпонатріємії, уремії, підвищення кліренсу креатиніну. Структурні порушення нирок, як повідомлялося, проявлялися у вигляді гострого тубулярного некрозу, пошкодження паренхіми нирок, ензимурії, циліндрурії, протеїнурії.

11 Включає випадки, зареєстровані як флебіт і запалення венозних стінок.

12 Частота нейтропенічної лихоманки включає випадки, зареєстровані як гранулоцитопенічна лихоманка.

Термін придатності.

У закритих флаконах – 5 років.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

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

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

Несумісність.

На даний час невідома. Розчини, що містять бензиловий спирт, можуть зменшувати стабільність іфосфаміду.

Упаковка.

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

По 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Бакстер Онколоджі ГмбХ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Кантштрассе 2, 33790 Галле/Вестфален, Німеччина.