

Ifosfamide pour injection, USP

1 g/fiole

Antinéoplasique

AVERTISSEMENT : L'IFOSFAMIDE EST UN MÉDICAMENT PUISSANT QUE SEULS DES MÉDECINS EXPÉRIMENTÉS EN CHIMIOTHÉRAPIE ANTINÉOPLASIQUE DEVIENNT ADMINISTRE (VOIR MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). ON DOIT ENVISAGER D'INTERROMPRE LE TRAITEMENT OU DE MODIFIER LA POSOLOGIE CHEZ LES PATIENTS QUI CONTRACTENT DES INFECTIONS BACTÉRIENNES, FONGIQUES OU VIRALES. IL FAUT EFFECTUER DES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES À INTERVALLES RÉGULIERS. À CAUSE DE L'EFFET UROTOXIQUE DES OXAZAPHOSPHORINES, L'IFOSFAMIDE NE DEVIENNT PAS ÊTRE ADMINISTRE SANS L'AJOUT D'UN AGENT UROPROTECTEUR TEL QUE LE MESNA (VOIR LA POSOLOGIE ET LE MODE D'ADMINISTRATION DU MESNA POUR INJECTION DANS LA MONOGRAPHIE DU PRODUIT).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'ifosfamide est activé par un métabolisme hépatique grâce au système d'oxydase à fonction mixte du réticulum endoplasmique lisse. Cette activation est déclenchée par l'hydroxylation au niveau du carbone en position 4 sur le noyau. L'ouverture du noyau provoque la formation de l'aldo-ifosfamide, le tautomère de l'hydroxy-4-ifosfamide. Deux métabolites stables, dépourvus de propriétés cytotoxiques, le céto-4-ifosfamide et le carboxy-4-ifosfamide, se retrouvent dans l'urine. On y trouve également l'acide phosphorique N,N'-bis(chloroéthyl)-2 diamide et l'acroléine. L'oxydation enzymatique des chaînes latérales de chloroéthyle, et la désalkylation subséquente, peut donner d'autres métabolites.

L'ADN constitue l'une des principales cibles de l'ifosfamide. L'incubation *in vitro* d'ADN en présence d'ifosfamide activé produit principalement des phosphotriesters. Le traitement de noyaux intacts de cellules peut également entraîner la formation de ponts intercaténaux dans l'ADN. La réparation de l'ADN se produit dans les cellules en phases G-1 et G-2. La capacité de réparation est plus marquée dans les tumeurs moins sensibles. Dans les tumeurs qui réagissent bien, on note une accumulation de cellules en phase G-1.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'ifosfamide pour injection, USP est indiqué dans les cas suivants :

Sarcome des tissus mous

- monothérapie de première intention;
- monothérapie de deuxième intention dans les cas d'échec thérapeutique ou de rechute après d'autres chimiothérapies.

Cancer du pancréas

- monothérapie de deuxième intention dans les cas d'échec thérapeutique ou de rechute après d'autres chimiothérapies.

Cancer du col de l'utérus

- monothérapie ou traitement d'association avec le cisplatine et la bléomycine, en cas de maladie avancée ou récurrente.

CONTRE-INDICATIONS

L'ifosfamide pour injection, USP est contre-indiqué chez les personnes dont l'hypersensibilité à cet agent est connue. Il est également contre-indiqué chez les patients atteints de leucopénie grave, de thrombocytopénie,

d'affections rénale ou hépatique graves, de cystite, d'obstructions du débit urinaire ou d'infections actives. L'ifosfamide ne doit pas être administré aux patients souffrant d'une artériosclérose cérébrale avancée.

MISES EN GARDE

DES EFFETS SECONDAIRES UROTOXIQUES, NOTAMMENT LA CYSTITTE HÉMORRAGIQUE, ONT SOUVENT ÉTÉ ASSOCIÉS À L'UTILISATION DE L'IFOSFAMIDE. JUSQU'À RÉCEMMENT, CES EFFETS DICTAIENT L'ABANDON DU TRAITEMENT. LES BIENFAITS THÉRAPEUTIQUES DU MESNA COMME AGENT UROPROTECTEUR ONT ÉTÉ MIS EN ÉVIDENCE PAR LA BAISSSE DE 40 À 3,5 % DE L'INCIDENCE DES COMPLICATIONS RELIÉES AUX VOIES URINAIRES. L'ADMINISTRATION D'IFOSFAMIDE DEVIENNT DONC TOUJOURS SE FAIRE EN ASSOCIATION AVEC UN TRAITEMENT UROPROTECTEUR, LE MESNA (VOIR LA POSOLOGIE ET LE MODE D'ADMINISTRATION DU MESNA POUR INJECTION DANS LA MONOGRAPHIE DU PRODUIT).

LES PATIENTS, HOMMES OU FEMMES, EN ÂGE DE PROCRÉER, DEVIENNT ÊTRE INFORMÉS DES PROPRIÉTÉS MUTAGÈNES DE L'IFOSFAMIDE. LE RECOURS À DES MÉTHODES DE CONTRACEPTION APPROPRIÉES EST RECOMMANDÉ POUR CES PATIENTS (VOIR EFFETS INDÉSIRABLES).

GROSSESSE : L'IFOSFAMIDE POUR INJECTION PEUT ÊTRE TÉRATOGENE OU PROVOQUER UNE RESORPTION FŒTALE CHEZ LES ANIMAUX DE LABORATOIRE. IL NE DEVIENNT PAS ÊTRE UTILISÉ DURANT LA GROSSESSE, SURTOUT AU DÉBUT, À MOINS QUE LE MÉDECIN NE JUGE QUE LES BIENFAITS POSSIBLES L'EMPORTENT SUR LES RISQUES ÉVENTUELS. À L'INSTAR DES AGENTS ALKYLANTS DE LA CLASSE DES OXAZAPHOSPHORINES, L'IFOSFAMIDE EST EXCRÉTÉ DANS LE LAIT MATERNEL. ON DEVIENNT DONC INDICHER AUX PATIENTS D'ARRÊTER D'ALLAITER AVANT LE DÉBUT D'UN TRAITEMENT AVEC CE MÉDICAMENT.

PUISQU'ON A SIGNALÉ QUE D'AUTRES OXAZAPHOSPHORINES ENTRAVENT LE PROCESSUS NORMAL DE CICATRISATION, ON DEVIENNT ATTENDRE DE 10 À 14 JOURS AU MOINS APRÈS UNE INTERVENTION CHIRURGICALE AVANT D'AMORCER UN TRAITEMENT AVEC L'IFOSFAMIDE.

DES PROPRIÉTÉS ONCOGÈNES ONT ÉTÉ ATTRIBUÉES À L'IFOSFAMIDE, COMME À D'AUTRES AGENTS ALKYLANTS, ADMINISTRES CHEZ L'ANIMAL. LA POSSIBILITÉ QUE CET AGENT AIT DES PROPRIÉTÉS ONCOGÈNES CHEZ L'HUMAIN DOIT ÊTRE PRISE EN CONSIDÉRATION.

PRÉCAUTIONS

L'IFOSFAMIDE DEVIENNT ÊTRE ADMINISTRE AVEC PRUDENCE EN PRÉSENCE DE L'UNE OU L'AUTRE DES AFFECTIONS OU DES SITUATIONS SUIVANTES :

1. leucopénie
2. thrombocytopénie
3. infiltration de la moelle osseuse par des cellules tumorales
4. radiothérapie antérieure
5. traitement antérieur avec d'autres agents antinéoplasiques
6. métastases au cerveau et artériosclérose cérébrale avancée
7. insuffisance rénale
8. insuffisance hépatique
9. infections connues
10. taux anormaux de créatinine sérique et d'albumine sérique

Puisque l'ifosfamide peut affaiblir la fonction immunitaire, l'interruption du traitement ou la modification de la posologie devrnt être envisagée chez les patients qui contractent des infections bactériennes, fongiques ou viraux, particulièrement chez les patients qui subissent une stéroïdothérapie concomitante, car des infections se sont révélées fatales dans certains cas.

Malgré une surveillance étroite avant et pendant le traitement, l'ifosfamide peut causer des toxicités neurologiques, rénales et hématologiques importantes qui peuvent être d'issue fatale.

Avant d'amorcer le traitement, il faut écarter la présence de toute occlusion des voies urinaires efférentes, de cystite, d'infections et de déséquilibres électrolytiques ou les traiter.

Le sédiment urinaire devrnt être examiné à intervalles réguliers. Il faut suivre de près les personnes qui ont subi une néphrectomie unilatérale, les patients atteints d'insuffisance rénale et ceux qui ont été traités au préalable par des médicaments néphrotoxiques (p. ex., le cisplatine) puisque leur tolérance à de fortes doses d'ifosfamide est forcément diminuée. L'ifosfamide ne doit pas être administré moins de trois mois après une néphrectomie. Une plus grande prudence est conseillée chez les patients qui reçoivent simultanément des médicaments ayant un potentiel néphrotoxique (p. ex., les aminosides et l'amphotéricine B).

Il faut exercer une surveillance étroite des patients atteints de métastases cérébrales puisque l'ifosfamide a été associé à plusieurs symptômes liés au SNC.

Des numérations leucocytaires, érythrocytaires et plaquettaires doivent être effectuées à intervalles réguliers. Le nombre de leucocytes diminue habituellement vers le 5^e jour. Selon la posologie et la numération initiale, le nadir est atteint en moyenne entre le 8^e et le 10^e jour. La récupération s'observe entre les 10^e et 14^e jours, et est habituellement complète après 2 ou 3 semaines.

On a observé des manifestations neurologiques dont la somnolence, la confusion, les hallucinations et, dans certains cas, le coma à la suite d'un traitement à l'ifosfamide. Dans le cas où l'ifosfamide entraîne des symptômes liés au SNC, on devrnt cesser, dans la mesure du possible, l'administration des médicaments qui agissent sur le SNC (p. ex., les antiémétiques et les narcotiques), sinon on doit faire preuve de prudence. L'apparition de ces symptômes dicte l'arrêt du traitement par l'ifosfamide. Ces symptômes ont habituellement été réversibles et un traitement de soutien doit être maintenu jusqu'à leur disparition.

EFFETS INDÉSIRABLES

Appareil urinaire

Les patients traités avec l'ifosfamide présentent souvent une cystite hémorragique se manifestant par une hématurie, une dysurie, des mictions fréquentes et, parfois, l'incontinence ou la rétention urinaire. L'incidence, la gravité et la persistance de la cystite hémorragique induite par l'ifosfamide augmentent proportionnellement avec la dose. Dans la plupart des cas, l'hématurie disparaît spontanément dès l'arrêt du traitement avec l'ifosfamide.

Les effets toxiques de l'ifosfamide sur les voies urinaires peuvent être minimisés par l'administration d'un agent uroprotecteur tel que le mesna (voir la posologie et le mode d'administration du Mesna pour injection dans la monographie du produit), par une bonne hydratation et par le maintien adéquat du bilan hydrique.

Des cylindres granuleux dans le sédiment urinaire ont surtout été observés après l'administration de doses élevées d'ifosfamide. La cylindrurie se résorbe habituellement d'elle-même quelques jours après la dernière injection d'ifosfamide.

On a signalé la nécrose du parenchyme et des tubules rénaux qui pourrait mener à une issue fatale. Des troubles de la fonction glomérulaire rénale s'accompagnant d'une augmentation des taux de créatinine sérique ainsi que d'une diminution de la clairance de la créatinine et de la protéinurie surviennent à l'occasion; toutefois, on a constaté que des troubles de la fonction tubulaire rénale accompagnés d'hyperaminocidurie, de phosphaturie, d'acidose ou de protéinurie surviennent plus fréquemment. Les néphropathies graves sont rares. Les facteurs prédisposant à la néphrotoxicité incluent la présence de tumeurs rénales, une insuffisance rénale préexistante, un traitement antérieur avec des médicaments contenant du platine et un traitement concomitant avec des agents potentiellement néphrotoxiques (voir PRÉCAUTIONS).

Les fluctuations de la clairance de la créatinine sont habituellement réversibles.

On a signalé une acidose métabolique chez 31 % des patients participant à une étude au cours de laquelle on a administré des doses d'ifosfamide allant de 2 à 2,5 g/m²/jour, pendant quatre jours.

L'acidose tubulaire rénale, le syndrome de Fanconi et le rachitisme rénal ont également été signalés. On recommande d'effectuer une surveillance clinique étroite de la chimie du sérum et de l'urine, dont le phosphore, le potassium et la phosphatase alcaline, ainsi que d'autres

épreuves de laboratoire appropriées. Il faudrait administrer la thérapeutique de substitution adéquate, selon les indications.

Système hématopoïétique

La leucopénie associée à un risque d'infection menaçante pour la vie est un effet prévisible et sert habituellement de guide thérapeutique. La thrombocytopénie, associée à un risque d'hémorragie, et l'anémie ont été observées chez quelques patients. Ces effets sont presque toujours réversibles à l'arrêt du traitement. Un saignement pétéchial imputable à une thrombocytopénie grave a été signalé à quelques reprises.

Lorsque l'ifosfamide est administré en association avec d'autres agents myélodépressifs, des adaptations posologiques peuvent s'avérer nécessaires.

Appareil digestif

Les nausées et les vomissements sont reliés à la dose ainsi qu'à la sensibilité individuelle. D'autres épisodes indésirables gastro-intestinaux incluent l'anorexie, la diarrhée, la constipation et la stomatite.

Gonades

Une suppression gonadique se traduisant par l'aménorrhée ou l'azoospermie a été signalée lors de l'administration d'autres oxazaphosphorines; par conséquent, elle pourrait également être induite par l'ifosfamide.

Téguments

De façon générale, il est conseillé d'informer à l'avance les patients d'un risque d'alopécie, une complication fréquente du traitement avec l'ifosfamide. Les cheveux repousseront sans doute, bien que leur couleur ou leur texture puissent être différentes. Des cas de dermatite non spécifique et d'inflammation des membranes muqueuses ont été signalés en rapport avec l'ifosfamide.

Système nerveux central

Les effets secondaires cérébraux comprennent principalement la somnolence, la confusion, les hallucinations et la psychose dépressive. D'autres symptômes moins fréquents comprennent les étourdissements, la désorientation, le dysfonctionnement du nerf crânien et des symptômes cérébelleux. Des convulsions de type grand mal ont été rarement signalées. Des cas isolés d'encéphalite, de convulsions généralisées ou comateuses ont également été observés.

La gravité et le nombre des effets cérébraux peuvent augmenter avec l'administration de doses élevées, la présence de métastases au cerveau ou d'une artériosclérose cérébrale avancée. L'incidence et l'étendue des effets cérébraux imputables à l'ifosfamide peuvent aussi être influencées par l'âge du patient, une diminution de la clairance rénale, un prétraitement avec des agents néphrotoxiques et des occlusions post-rénales (p. ex., des tumeurs pelviennes). D'autres facteurs de risques possibles peuvent comprendre des concentrations réduites d'albumine sérique ou de carbonate d'hydrogène ou l'administration concomitante de doses élevées de médicaments antiémétiques.

Cardiotoxicité

Les cas de cardiotoxicité sont rares, mais une arythmie ventriculaire ou supraventriculaire, des modifications du segment S-T et une insuffisance cardiaque peuvent parfois se manifester par suite de l'administration de doses élevées d'ifosfamide, du prétraitement ou du traitement concomitant par des anthracyclines. On a rarement signalé des cas d'hypertension et d'hypotension.

Appareil respiratoire

Une fibrose pulmonaire interstitielle a été signalée chez les patients recevant des doses élevées d'agents alkylants pendant des périodes prolongées. Quoique cet effet n'ait pas été signalé chez les patients traités avec l'ifosfamide, le médecin doit être conscient de ce risque. Des effets toxiques pulmonaires, incluant des cas de pneumonie interstitielle et d'œdème pulmonaire, ont été signalés chez moins de 1 % des patients.

Autres effets

D'autres réactions indésirables, outre celles mentionnées ci-dessus, ont par ailleurs été signalées en rapport avec l'ifosfamide. Ces réactions comprennent les suivantes : infections, en présence ou en l'absence de fièvre,

hématémèse, asthénie, thrombophlébite, augmentation des enzymes hépatiques et (ou) de la bilirubine, réactions allergiques, neuropathie multiple, troubles de l'acuité visuelle ou vision trouble, sensibilité accrue aux irradiations. De plus, on a signalé quelques cas isolés de syndrome d'antidiurèse inappropriée.

On a également signalé des cas isolés de pancréatite.

Interactions médicamenteuses

L'utilisation concomitante d'ifosfamide et de warfarine peut accentuer l'effet anticoagulant de cette dernière et, par conséquent, augmenter le risque d'hémorragie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne connaît pas d'antidote en cas de surdosage avec l'ifosfamide pour injection, USP. Le traitement du surdosage devrait inclure des mesures de soutien générales visant à aider le patient pendant la période de toxicité.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La chimiothérapie avec l'ifosfamide pour injection, USP, à l'instar des autres traitements chimiothérapeutiques antinéoplasiques, comporte des risques et la possibilité de complications d'issue fatale. Seuls des médecins bien au courant des risques inhérents devraient administrer ce médicament. La dose totale administrée au cours d'un cycle se situe habituellement entre 250 et 300 mg/kg. En règle générale, on administre de 50 à 60 mg/kg par voie intraveineuse, sur une période d'au moins 30 minutes, chaque jour, pendant 5 jours consécutifs. Si le calcul de la posologie se fonde sur la surface corporelle, la dose quotidienne recommandée se situe entre 2 000 et 2 400 mg/m² pendant 5 jours consécutifs. Des doses plus faibles d'ifosfamide peuvent être administrées tous les deux jours (1, 3, 5, 7 et 9) ou sur une période de 10 jours consécutifs, s'il est indiqué de diminuer la dose quotidienne ou d'administrer la dose totale sur une plus longue période.

Les cycles de traitement doivent être répétés après une pause d'au moins 3 à 4 semaines. L'administration d'ifosfamide doit toujours être accompagnée d'un traitement uroprotecteur avec le Mesna pour injection. Il est en outre désormais possible d'administrer par perfusion une seule dose élevée atteignant de 5 à 8 g/m²/24 h grâce à la protection d'une perfusion continue de mesna. L'utilisation optimale de l'ifosfamide en association avec d'autres agents myélosuppresseurs exige des adaptations posologiques selon le schéma thérapeutique choisi.

Prévention de la cystite

L'administration concomitante de Mesna pour injection contribue à prévenir les effets secondaires urotoxiques de l'ifosfamide pour injection qui, dans le passé, avaient limité l'usage thérapeutique du médicament. Tout traitement avec l'ifosfamide doit être accompagné d'un traitement uroprotecteur avec le mesna.

Le Mesna pour injection est habituellement administré par injection intraveineuse en même temps que l'ifosfamide pour injection, puis 4 et 8 heures après, chaque dose représentant 20 % de celle de l'ifosfamide pour injection (voir la posologie et le mode d'administration du Mesna pour injection dans la monographie du produit).

Même avec l'administration de l'agent uroprotecteur mesna, l'ingestion quotidienne de liquides doit être d'au moins 2 litres. Si l'excrétion urinaire semble insuffisante, un diurétique à action rapide tel que le furosémide peut être administré.

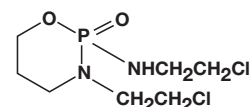
RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

Nom commun : Ifosfamide

Nom chimique : 3-(2-chloroéthyl)-2-[(2-chloroéthyl)amino] tétrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine-2-oxyde

Formule développée :



Formule moléculaire : C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P

Masse moléculaire : 261,09

Description :

L'ifosfamide appartient à la famille des oxazaphosphorines des moutardes azotées. C'est une poudre cristalline blanche, soluble dans l'eau et les solutions salines.

Le pH d'une solution à 10 % (p/v) est compris entre 4,5 et 7,0. Son point de fusion se situe entre 48,0 et 51,0 °C.

Composition

Les fioles d'ifosfamide pour injection, USP renferment de la poudre stérile d'ifosfamide. Le pH des solutions fraîchement reconstituées à 5 % p/v est habituellement compris entre 4 et 7.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

Conserver les fioles d'ifosfamide pour injection, USP à température ambiante entre 15 et 25 °C. Craint les températures supérieures à 30 °C.

Produits parentéraux

Préparation pour injection intraveineuse :

Reconstituer avec de l'eau stérile pour injection de la façon indiquée au tableau ci-après.

Format de la fiole	Volume à ajouter	Volume final approximatif	Concentration moyenne approximative
1 gramme	20 mL	20 mL	50 mg/mL

Bien agiter jusqu'à dissolution. La solution reconstituée peut être diluée davantage pour obtenir, dans les sacs de PVC, des concentrations de 0,6 à 20 mg/mL avec l'une ou l'autre des solutions pour perfusions i.v. indiquées ci-dessous.

Solutions pour perfusions intraveineuses :

Dextrose à 5 % pour injection, USP
Chlorure de sodium à 0,9 %, USP
Soluté lactate de Ringer pour injection, USP

Stabilité des solutions

Les solutions reconstituées doivent être administrées dans les 24 heures qui suivent leur reconstitution, si elles sont conservées à température ambiante, ou dans les 72 heures, si elles sont conservées au réfrigérateur. Utiliser immédiatement les solutions diluées davantage.

À NOTER : Pour tous les produits pour usage parentéral, dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, il faut examiner la solution pour injection avant de l'administrer afin d'en vérifier la limpidité et d'y déceler la présence de particules, précipités, coloration anormale ou fuite. Les solutions troubles, les solutions qui présentent des particules, des précipités ou une coloration anormale, ainsi que les solutions qui fuient ne doivent pas être utilisées. Jeter toute portion inutilisée.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

L'ifosfamide pour injection, USP se présente sous forme de poudre lyophilisée stérile en fioles de 1 g. Le bouchon des fioles est exempt de latex de caoutchouc naturel.

C104210 fioles de 30 mL, à dose unique de 1 g, conditionnées individuellement.

Manipulation et mise au rebut

La préparation de l'ifosfamide pour injection, USP doit être effectuée sous une hotte verticale à flux laminaire (hotte biologique de classe II). Le personnel affecté à la préparation de l'ifosfamide doit porter des gants de PVC, des lunettes de sécurité, un masque et des vêtements protecteurs jetables.

Toutes les aiguilles, seringues, fioles et autres matières ayant été en contact avec l'ifosfamide doivent être isolées et incinérées à 1 000 °C ou plus. Les contenants scellés peuvent exploser. Les fioles intactes doivent être retournées au fabricant qui se chargera de les détruire. Il faut prendre les précautions adéquates qui s'imposent pour emballer le matériel destiné à l'expédition. Le personnel qui participe régulièrement à la préparation et à la manutention de l'ifosfamide doit subir des analyses de sang deux fois par année.