

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A PRODUSULUI MEDICAMENTOS

HOLOXAN 500 mg

HOLOXAN 1 g

HOLOXAN 2 g

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Holoxan 500 mg

Un comprimat flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă conține ifosfamidă 500 mg.

Holoxan 1 g

Un comprimat flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă conține ifosfamidă 1 g.

Holoxan 2 g

Un comprimat flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă conține ifosfamidă 2 g.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

4. DATE CLINICE

4.1. Indicații terapeutice

Tumori testiculare

În cadrul polichimioterapiei la pacienți cu tumori avansate, în stadiile II – IV conform clasificării TNM (seminoame și non-seminoame), care răspund insuficient sau deloc la chimioterapia inițială.

Carcinom ovarian

În cadrul polichimioterapiei la pacientele cu tumori avansate (stadiile FIGO III și IV) după eșecul chimioterapiei inițiale, inclusiv cu derivați de platină.

Carcinom de col uterin

Ca monoterapie la pacientele cu tumori avansate (FIGO III și IV) și recurente.

Cancer mamar

Terapia paleativă a cancerului mamar avansat, refractar sau recurent.

Carcinom bronșic cu alt tip de celulă decât celulă mică

Ca monoterapie sau în cadrul polichimioterapiei la pacienți cu tumori metastatice sau inoperabile.

Carcinom bronșic cu celulă mică (microcelular)

În cadrul polichimioterapiei.

Sarcoame ale țesuturilor moi (inclusiv osteosarcom și rabdomiosarcom)

Ca monoterapie sau în cadrul polichimioterapiei pentru rabdomiosarcom sau osteosarcom după eșecul tratamentelor standard. Ca monoterapie sau în cadrul polichimioterapiei pentru alte sarcoame ale țesuturilor moi, după eșecul terapiei chirurgicale și radioterapiei.

Sarcomul Ewing

În cadrul polichimioterapiei după eșecul terapiei citostatice primare.

Carcinom pancreatic

Ca monoterapie sau în cadrul polichimioterapiei pentru tumori avansate, după eșecul altor forme de tratament.

Limfoame non-Hodgkin

În cadrul polichimioterapiei la pacienții cu limfoame non-Hodgkin cu grad înalt de malignitate, care răspund insuficient sau deloc la terapia inițială. În cadrul polichimioterapiei la pacienți cu tumori recurente.

Boala Hodgkin

În chimioterapia combinată după eșecul terapiei citostatice primare, la pacienți cu limfoame recurente sau refractare.

4.2. Doze și mod de administrare

Holoxan trebuie administrat exclusiv de medici cu experiență în oncologie.

Este necesară atenție pentru ca soluția preparată de ifosfamidă să nu depășească concentrația de 4%.

Dozele trebuie întotdeauna adaptate individual, luând în considerare starea generală a pacientului și hemoleucograma.

Dacă nu se prescrie altfel, următoarele recomandări de doze trebuie aplicate:

Administrarea fracționată: 1,2 – 2,4 g m² (=30 - 60 mg/kg), zilnic, timp de 5 zile consecutive.

În general, doza totală pentru o cură atinge 6 -12 g/m² (= 150 – 300 mg/kg). Administrarea se face în perfuzie intravenoasă cu durată scurtă, pe o perioadă variind între 30 minute și două ore, în funcție de volumul perfuziei.

Administrarea continuă: 5 g/m² (= 125 g/kg) în doză unică, de obicei sub forma unei perfuzii continue de 24 ore.

Doza totală pentru o cură nu trebuie să depășească 8 g/m² (=200 mg/kg).

Comparativ cu administrarea fracționată, administrarea de ifosfamidă în doză unică mare poate determina efecte toxice hematologice, urologice, nefrologice și asupra SNC mai severe.

Notă: Recomandările privind dozele menționate mai sus se aplică în principal monoterapiei cu ifosfamidă. Când se utilizează în polichimioterapie, împreună cu alte citostatice, trebuie respectate instrucțiunile de doze din schema terapeutică indicată.

În cazul utilizării în asociere cu alte chimioterapice cu toxicitate similară pot fi necesare reducerea dozei și/sau prelungirea intervalelor dintre cure.

Durata tratamentului

Ciclurile terapeutice pot fi repetate la fiecare 3 – 4 săptămâni. Durata tratamentului și/sau intervalele depind de indicația terapeutică, de schema asocierii terapeutice, de starea generală a pacientului, de parametrii de laborator ca și de refacerea tabloului sanguin.

Recomandări speciale de doze

Copii și adolescenți

Pe baza schemelor terapeutice stabilite, la copii și adolescenți vor fi utilizate doze similare celor indicate la adulți.

Vârstnici și pacienți debilitați

În general, alegerea dozei la pacienții vârstnici se face cu prudență, datorită frecvenței mai mari a disfuncțiilor hepatice, renale sau cardiace, a bolilor asociate sau tratamentelor concomitente.

Pacienți cu insuficiență renală

Utilizarea ifosfamidei este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală. Prin urmare nu există recomandări de doze (stabilite) pentru acest grup pacienții și, cu toate acestea, doza trebuie redusă, dat fiind că ifosfamida și metaboliții săi sunt excretați în principal pe cale renală.

Pacienți cu insuficiență hepatică

Ifosfamida este metabolizată de enzimele microsomale hepatice. Dat fiind că nu au fost efectuate studii la pacienți cu insuficiență hepatică, nu există recomandări de doze la acești pacienți.

Indicații privind ajustarea dozei la pacienții cu mielosupresie

Leucocite/ μ l	Trombocite/ μ l	
> 4000	> 100000	100% din doza planificată
4000 – 2500	100000 – 50000	50% din doza planificată
< 2500	< 50000	Amânare până la normalizare sau decizie individuală

4.3 Contraindicații

Ifosfamida este contraindicată la pacienții cu:

- hipersensibilitate cunoscută la ifosfamidă
- deprimare severă a funcției măduvei osoase (în special la pacienții tratați anterior cu agenți citotoxici sau radioterapie)
- inflamația vezicii urinare (cistită)
- insuficiență renală și/sau obstrucție urinară
- infecții acute
- sarcină și alăptare (vezi punctul 4.5 *Sarcina și alăptarea*)

4.4. Atenționări și precauții speciale

Afecțiuni hematologice și ale sistemului limfatic/Investigații

Până la normalizare, tabloul hematologic trebuie controlat cu regularitate. Mielosupresia severă este de așteptat la pacienții cu tratament chimioterapic anterior și/sau radioterapie sau la cei cu insuficiență renală. În consecință, este recomandată monitorizarea hematologică atentă. Numărul de leucocite, de trombocite și valoarea hemoglobinei se determină înaintea fiecărei administrări și, dacă este necesar, zilnic la intervale corespunzătoare. Dacă nu este absolut necesar, ifosfamida nu trebuie administrată la pacienți cu un număr de leucocite mai mic de 2500/ mm^3 . În caz de febră și/sau leucopenie se recomandă administrarea profilactică de antibiotice și/sau antimicotice.

Afecțiuni ale sistemului imunitar

Pacienții cu imunitate redusă (de exemplu în diabet zaharat sau afecțiuni renale sau hepatice cronice) necesită monitorizare atentă.

Afecțiuni psihiatrice/Afecțiuni ale sistemului nervos

Pacienții cu metastaze și/sau simptome cerebrale trebuie monitorizați cu regularitate.

Riscul apariției unor efecte toxice ale ifosfamidei asupra SNC impun monitorizarea atentă a pacientului. În cazul apariției encefalopatiei, tratamentul trebuie întrerupt, fără a mai fi reluat ulterior.

Factorii de risc pentru dezvoltarea encefalopatiei sunt deteriorarea funcției renale (creatinină > 1,5 mg/dl), tratamentul anterior cu medicamente nefrotoxice (de exemplu cisplatina) și obstrucții postrenale (de exemplu, tumori pelvine). Factori de risc suplimentari pentru

encefalopatie sunt starea generală precară de sănătate, vârsta înaintată, istoric de consum de alcool, concentrație plasmatică scăzută a albuminelor sau hidrocarbonaților, acidoza și disfuncția hepatică.

Medicamentele care acționează la nivelul SNC (cum ar fi antiemeticele, tranchilizantele, narcoticele sau antihistaminicele) trebuie utilizate cu deosebită prudență în cazul encefalopatiei induse de ifosfamidă sau întreruptă, dacă este posibil.

Afecțiuni cardiace/Investigații

La pacienții cu afecțiuni cardiace preexistente se impune o atenție specială. Este necesar controlul periodic al ionogramei. Mai mult, există dovezi că efectul cardiotoxic al ifosfamidei poate fi amplificat la pacienții care au făcut anterior radioterapie în regiunea cordului și/sau tratament adjuvant cu antracicline.

Afecțiuni gastro-intestinale

Pentru reducerea frecvenței stomatitei trebuie acordată o atenție specială igienei cavității orale. Este necesară administrarea la momentul oportun a antiemeticelor, pentru a reduce frecvența și severitatea grețurilor și vărsăturilor.

Afecțiuni hepatobiliare

Utilizarea la pacienții cu insuficiență hepatică preexistentă se va face în funcție de evaluarea individuală a cazului. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților. Consumul de alcool poate crește riscul de apariție a unei disfuncții hepatice.

Afecțiuni ale aparatului reno-urinar

Utilizarea la pacienții cu insuficiență renală preexistentă se va face în funcție de evaluarea individuală a cazului. Se recomandă monitorizarea atentă a pacienților.

Sub tratament cu ifosfamidă este necesar controlul regulat al funcției renale, statusului urinar și sedimentului urinar. Înainte de fiecare doză de ifosfamidă se recomandă efectuarea unui examen sumar de urină. Tulburările fluxului în tractul urinar eferent, cistita și infecțiile ca și dezechilibrele electrolitice trebuie excluse înainte de instituirea terapiei. În cazul apariției cistitei însoțite de hematurie macroscopică sau microscopică în timpul tratamentului cu ifosfamidă, terapia trebuie întreruptă până la normalizare.

Sub tratament cu ifosfamidă este necesară o atenție specială privind hidratarea suficientă, drenajul regulat al vezicii urinare și utilizarea mesna (vezi Pct.4.2 *Doze și mod de administrare*).

Asigurarea unei diureze suficiente și controlul regulat al funcției renale vor fi necesare în mod special în cazul tratamentului de lungă durată cu ifosfamidă. În particular, această cerință se aplică mai ales la copii. În cazul instalării nefropatiei sunt de așteptat leziuni renale ireversibile dacă se continuă tratamentul cu ifosfamidă. Este necesară o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc.

Factorii predispozanți pentru nefrotoxicitate includ dozele cumulate mari de ifosfamidă (mai ales la copii sub 3 ani). Din această, caută funcția renală glomerulară și tubulară trebuie evaluate și controlate înainte de inițierea tratamentului, precum și în timpul și după tratament. Este necesară prudență în cazul administrării la pacienți nefrectomizați, cu funcție renală deteriorată și la cei pre-tratați cu medicamente nefrottoxice (de exemplu cisplatina). La acești pacienți frecvența și intensitatea mielotoxicității, nefrotoxicității și toxicității cerebrale sunt crescute.

Sistemul de reproducere și afecțiuni mamare/Boli congenitale, familiale și genetice

Ifosfamida are un potențial mutagenic și efect genotoxic. Bărbații care vor face tratament cu ifosfamidă trebuie informați despre modalitățile de conservare a spermei înainte de inițierea

tratamentului și nu trebuie să conceapă în timpul tratamentului sau până la șase luni după încheierea acestuia.

Tulburări generale și reacții la locul de administrare

Deoarece efectul citostatic al ifosfamidei se instalează numai după activarea sa la nivel hepatic, nu există riscuri de apariție a leziunilor tisulare în caz de administrare paravenoasă a unei soluții de ifosfamidă. Totuși, în caz de extravazare se recomandă întreruperea imediată a perfuziei, aspirarea substanței extravazate cu acul de la locul administrării, spălarea cu ser fiziologic și imobilizarea extremității.

Investigații

La pacienții diabetici, nivelul glicemiei trebuie determinat cu regularitate, pentru ajustarea tratamentului antidiabetic. Vezi de asemenea punctul 4.5 *Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni*.

4.5. Interacțiuni cu alte produse medicamentoase, alte interacțiuni

- Trebuie luată în considerare potențarea mielotoxicității datorită interacțiunii cu alte citostatice sau cu iradierea. Administrarea concomitentă de ifosfamidă și alopurinol sau hidroclorotiazidă poate crește, de asemenea, efectul mielosupresor.
- Datorită efectului imunosupresor al ifosfamidei este de așteptat un răspuns redus la vaccinuri. În cazul vaccinurilor vii există pericolul aparițiilor infecțiilor determinate de vaccin.
- Administrarea concomitentă de ifosfamidă și warfarină poate crește efectul anticoagulant al warfarinei, cu risc crescut de hemoragie.
- Administrarea anterioară sau concomitentă de medicamente nefrotoxice, cum ar fi cisplatină, aminoglicozide, aciclovir sau amfotericină B poate potența nefrotoxicitatea ifosfamidei și consecutiv hematotoxicitatea și toxicitatea SNC.
- Medicamentele cu acțiune asupra SNC (de exemplu, antiemetice, tranchilizante, narcotice sau antihistaminice) trebuie utilizate cu deosebită prudență în caz de encefalopatie indusă de ifosfamidă sau, dacă este posibil, întrerupte.
- Ifosfamida poate potența efectul hipoglicemiant al derivaților de sulfoniluree.
- Observațiile din experimente *in vitro* au indicat că bupropionă este metabolizată, în principal, de enzimele microsomale ale citocromului P450, IIB6 (CYP2B6). De aceea, este necesară prudență în cazul administrării concomitente de bupropionă și preparate cu acțiune asupra izoenzimei CYP2B6 (ca orfenadrină, ciclofosfamidă și ifosfamidă). În caz de tratament anterior sau concomitent cu fenobarbital, fenitoină sau cloralhidrat există un risc de inducție a izoenzimelor microsomale CYP, prezente în mod special la nivel hepatic.
- Fructele de grapefruit conțin o substanță care inhibă izoenzimele CYP și, de aceea, pot reduce activarea metabolică a ifosfamidei și, consecutiv, eficacitatea sa. Din acest motiv, pacienții tratați cu ifosfamidă trebuie să evite consumul de grapefruit și/sau alimente sau băuturi ce conțin acest fruct.
- Ifosfamida poate intensifica reacția dermică la iradiere
- Următoarele interacțiuni sunt posibile, prin analogie cu ciclofosfamida: efect terapeutic și toxicitate intensificate la administrarea concomitentă de clorpromazină, triiodotironină sau inhibitori de aldehiddehidrogenază, ca disulfiramul (Antabus); potențarea efectului miorelaxant al suxametonului.

4.6. Sarcina și alăptarea

Femeile trebuie să evite sarcina în timpul tratamentului cu ifosfamidă.

Studiile efectuate la animale au arătat că tratamentul cu ifosfamidă poate avea un efect genotoxic și poate determina malformații fetale dacă este administrat la gravide.

Consultația medicală privind oportunitatea avortului reprezintă o indicație vitală în primul trimestru de sarcină. După primul trimestru de sarcină, dacă terapia nu poate fi amânată, chimioterapia poate fi efectuată după informarea pacientei privind riscurile minore, dar posibile, de efecte teratogene.

Dacă tratamentul este necesar la femeii de vârstă fertilă, o metodă contraceptivă sigură trebuie utilizată în cursul terapiei precum și până la șase luni după încheierea tratamentului. Dacă ifosfamida este utilizată în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămîne gravidă în timpul tratamentului cu ifosfamidă, pacienta trebuie informată despre riscuri.

Nu se știe dacă ifosfamida este excretată în laptele matern. Cu toate acestea, datorită potențialului de producere a unor reacții adverse severe și a carcinogenității demonstrate pentru ifosfamidă în studii la animale, trebuie luată o decizie privind întreruperea alăptării sau a tratamentului, luând în considerație importanța medicamentului pentru mamă.

4.7. Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Ifosfamida poate determina scăderea capacității de a conduce vehicule sau de a utiliza echipamente, în mod direct prin inducerea encefalopatiei și indirect prin inducerea de greață și vărsături – mai ales în cazul administrării concomitente de medicamente cu acțiune asupra SNC sau alcool.

4.8. Reacții adverse

La pacienții care primesc monoterapie cu ifosfamidă, reacțiile adverse toxice care limitează doza sunt mielosupresia și urotoxicitatea. Utilizarea unui medicament uroprotector, ca mesna, hidratarea abundentă și fracționarea dozelor pot reduce semnificativ incidența hematuriei, în special macroscopice, asociată cu cistită hemoragică. Dacă apare, leucopenia este de obicei ușoară sau moderată. Alte reacții adverse semnificative includ alopecia, greața, vărsăturile și toxicitatea la nivelul sistemului nervos central.

Incidența reacțiilor adverse

Clasificarea în funcție de organe și sisteme	Foarte frecvente > 1/10	Frecvente > 1/100 - < 1/10	Mai puțin frecvente >1/1000 – < 1/100	Rare > 1/10000 - < 1/1000	Foarte rare > 1/10000, inclusiv raportări izolate
Infecții și infestări		Infecții	Pneumonie Stare septicemică		
Tumori benigne și maligne (inclusiv chisturi și polipi)			Tumori secundare Carcinom de tract urinar Sindrom mielodisplazic Leucemie acută		
Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic	Mielosupresie Leucopenie Neutropenie	Trombocitopenie		Anemie	Sindrom hemolitic-uremic Coagulare intravasculară diseminată
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții de hipersensibilitate	Șoc anafilactic
Tulburări endocrine			Afectarea ireversibilă a ovulației	SIADH (Sindromul secreției	

				inadecvate de ADH)	
Tulburări de metabolism și nutriție		Acidoză metabolică	Anorexie	Hiponatremie Deshidratare Retenție de apă Dezechilibru electrolitic	Hipokaliemie
Tulburări psihiatrice			Halucinații Psihoză depresivă Dezorientare Anxietate Confuzie		
Tulburări ale sistemului nervos	Encefalopatie Letargie		Somnolență Pierderea memoriei Amețeală	Sindrom cerebelos	Comă Convulsii Polineuropatie
Tulburări oftalmologice				Vedere neclară	Scăderea acuității vizuale
Tulburări cardiace			Aritmii Aritmii ventriculare Aritmii supraventriculare Insuficiență cardiacă		Stop cardiac Infarct miocardic
Tulburări vasculare			Hemoragii	Hipotensiune arterială	Tromboembolism
Tulburări respiratorii				Afecțiuni pulmonare Tuse Dispnee	Pneumonie interstițială Fibroză pulmonară interstițială Insuficiență respiratorie Edem pulmonar alergic toxic
Tulburări gastro-intestinale	Greață Vărsături		Diaree Constipație	Stomatită Incontinență fecală	Pancreatită acută
Tulburări hepatobiliare			Tulburări funcționale hepatice		
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Alopecie			Rash Dermatită	Reacții cutanate toxice
Tulburări osteomusculare și ale țesutului conjunctiv				Crampe	Rahitism Osteomalacie Rabdomioliză
Tulburări renourinare	Hematurie Microhematurie	Cistită hemoragică Nefropatii Disfuncție tubulară Macrohematurie	Incontinență Disurie Perturbarea frecvenței micțiunilor Iritație vezicală	Disfuncții glomerulare Acidoză tubulară Proteinurie Insuficiență renală acută Insuficiență renală cronică Incontinență urinară	Sindrom Fanconi
Tulburări ale sistemului de reproducere și glandei mamare		Reducerea spermatogenezei	Amenoree Reducerea nivelului hormonilor sexuali feminini	Azoospermie Oligospermie persistentă	

Tulburări generale și reacții la locul administrării	Febră	Astenie Oboseală Slăbiciune Disconfort general		Mucozite Reacții la locul injectării	Deces
Investigații			Supradenivelarea segmentului ST Creșterea enzimelor hepatice Creșterea SGOT Creșterea SGPT Creșterea gamma-GT Creșterea FA Hiperbilirubinemie	Fosfaturie	
Complicații procedurale					Hiperreactivitate la radioterapie
Tulburări congenitale, familiale și genetice				Aminoacidurie	

Infecții și infestări/ Tulburări respiratorii

Puțin frecvent s-a raportat pneumonie.

Pneumonita interstițială și fibroza pulmonară interstițială cronică pot apare foarte rar.

Rareori, tulburările pulmonare sunt acompaniate de semne clinic, respectiv tuse și dispnee, foarte rar evoluând spre insuficiență respiratorie.

Au fost descrise cazuri foarte rare de edem pulmonar toxic-alergic.

Tumori benigne, maligne și neprecizate (inclusiv chisturi și polipi)

Ca în cazul tuturor agenților alchilanți, tratamentul cu ifosfamidă implică un mic risc de dezvoltare a tumorilor secundare sau precursorilor acestora, ca sechele tardive. Printre altele au fost raportate carcinoamele de tract urinar și sindroamele mielodisplazice cu evoluție finală spre leucemie acută. Studiile la animale au dovedit că riscul de cancer al vezicii urinare poate fi marcat redus prin administrarea corespunzătoare de mesna.

Tulburări hematologice și ale sistemului limfatic/Infecții și infestări/Afecțiuni vasculare/Afecțiuni generale și reacții la locul injectării

Mielosupresia este foarte frecventă, corelată cu doza și limitând doza. Constă în principal în leucopenie și, în mai mică măsură, trombocitopenie asociată cu risc crescut de hemoragii. La doze mai mari leucopenia este aproape întotdeauna prezentă. În general anemia este o complicație rară și nu se dezvoltă decât după administrarea mai multor cure terapeutice. De obicei mielosupresia este reversibilă, tratamentul putând fi administrat la intervale de 4 – 5 săptămâni. Când ifosfamida se utilizează în asociere cu alți agenți mielosupresori poate fi necesară ajustarea dozei. Febra poate apare în contextul neutropeniei și poate însoți infecțiile. Pacienții cu mielosupresie severă au un risc crescut de infecții care pot evolua către septicemie cu risc vital.

Există anumite complicații, ca tromboembolismul, CID (coagulare intravasculară diseminată) sau sindromul hemolitic uremic (SHU) care pot fi induse de o boală asociată, dar care se pot manifesta cu o frecvență crescută în cazul chimioterapiei care include ifosfamida.

Tulburări ale sistemului imunitar/ Tulburări vasculare/ Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

În rare cazuri au fost raportate reacții de hipersensibilitate. Semnele clinice obișnuite sunt rash, febră, hipotensiune arterială, etc. Foarte rar reacțiile alergice pot evolua către șoc anafilactic.

Tulburări endocrine/Tulburări de metabolism și nutriție

În rare cazuri au fost observate SIADH (sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic), cu hiponatremie și retenție de apă și simptomele asociate (confuzie, crampe).

Tulburări osteomusculare și ale țesutului conjunctiv

În cazuri foarte rare, polichimioterapia incluzând ifosfamidă poate reprezenta un factor care contribuie la declanșarea rabdomiolizei.

Tulburări psihiatrice/ Tulburări ale sistemului nervos

Encefalopatia poate apare foarte frecvent și se poate instala în interval de câteva ore sau zile de la instituirea tratamentului cu ifosfamidă. Encefalopatia și simptomele asociate sunt, de obicei, reversibile și dispar spontan în câteva zile de la administrarea ultimei doze de ifosfamidă.

Letargia este simptomul de encefalopatie raportat cel mai frecvent, care rareori poate evolua de la somnolență până la comă. Alte simptome infrecvente includ tulburările de memorie, psihoza depresivă, dezorientarea, anxietatea, amețeala, confuzia, halucinațiile și rareori sindromul cerebelos și incontinența (fecală și urinară). Convulsiile și coma cu deznodământ fatal au fost raportate extrem de rar.

S-a raportat ameliorarea mai rapidă a simptomelor în cazul administrării albastrului de metilen la pacienții cu encefalopatie indusă de ifosfamidă. Totuși, alte rapoarte nu susțin utilizarea albastrului de metilen în această situație. În consecință, administrarea albastrului de metilen trebuie luată în considerare ca opțiune terapeutică numai la pacienții cu encefalopatie foarte severă indusă de ifosfamidă, după analiza raportului risc-beneficiu.

Rareori poate surveni o polineuropatie.

Tulburări oftalmice

Rareori au fost raportate cazuri de vedere neclară și scăderea acuității vizuale.

Tulburări cardiace/Investigații

Rareori au fost raportate tulburări de ritm ventricular și supraventriculare, supradenivelarea segmentului ST și insuficiență cardiacă, în special după administrarea unor doze foarte mari de ifosfamidă. În cazuri foarte rare, aritmia poate duce la stop cardiac fatal. Infarctul miocardic a fost raportat foarte rar, neputând fi totuși atribuit cu claritate tratamentului cu ifosfamidă.

Tulburări gastro-intestinale/Tulburări metabolism și nutriție/Tulburări generale și la locul administrării

Greața și vărsăturile sunt reacții adverse dependente de doză. Forme moderate până la severe apar în aproximativ 50% din cazuri și pot duce la deshidratare. Anorexia, diareea și constipația, ca și inflamațiile mucoasei orale de tip stomatită sau mucozită sunt destul de rare. În cazuri rare poate apare pancreatita acută.

Tulburări hepatobiliare/Investigații

Rareori pot apare tulburări funcționale hepatice, cu creșterea SGOT, SGPT, gamma-GT, FA sau și/sau bilirubinei.

Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat

Alopecia este o reacție adversă foarte frecventă. În funcție de doza administrată și durata tratamentului, poate fi prezentă la 100% din pacienți, dar este în general reversibilă.

Pot apare cazuri rare de dermatită și foarte rar reacție cutanată toxică.

Au fost raportate cazuri foarte rare de reacție cutanată intensificată post radioterapie (sindromul postradioterapie).

Tulburări reno-urinare/ Tulburări de metabolism și nutriție/ Tulburări osteoarticulare și ale țesutului conjunctiv/ Tulburări familiale, congenitale sau genetice

Veziică urinară

Hematuria după administrarea de ifosfamidă este o complicație foarte frecventă, dependentă de doză.

Înteruperea tratamentului poate fi necesară în funcție de severitatea hematuriei micro-sau macrosopice sau a cistitei hemoragice.

Alte semne clinice sunt disuria, polakiuria și alte semne de iritație vezicală.

Rinichi

Ifosfamida induce nefropatii care se manifestă de obicei ca disfuncții tubulare sau, mai rar, glomerulare. Semnele clinice ale nefropatiei induse de ifosfamidă sunt reducerea clearance-ului creatininei sau creșterea, de obicei tranzitorie, a concentrațiilor plasmaticice ale ureei și creatininei,

Disfuncția tubulară renală sub tratament cu ifosfamidă este rareori acompaniată de aminoacidurie, fosfaturie, acidoză tubulară, proteinurie și/sau dezechilibru electrolitic.

Acidoza indusă de ifosfamidă este frecvent raportată ca acidoză metabolică.

Cu toate acestea, în cazuri foarte rare, de obicei la copii, pacienți cu disfuncție tubulară renală cronică se poate dezvolta sindromul Fanconi, care poate duce la rahitism sau osteomalacie la adulți. Nefropatiile cu evoluție spre insuficiență renală cronică sau acută, în special în cazul asocierii de medicamente nefrotoxice sunt, de asemenea, foarte rare.

Hipokaliemia a fost raportată foarte rar.

Tulburări la nivelul aparatului genital/Boli endocrine

Datorită mecanismului de acțiune alchilant, ifosfamida poate determina frecvent reducerea spermatogenezei – rareori ireversibilă – cu azoospermie sau oligospermie persistentă.

Tulburări de ovulație ireversibile, cu amenoree și niveluri reduse ale hormonilor sexuali feminini au fost raportate în cazuri rare.

Tulburări generale și reacții la locul administrării

Febra apare frecvent sub tratament cu ifosfamidă, în contextul neutropeniei și în asocierie cu infecțiile sau în contextul reacțiilor de hipersensibilitate, uneori de origine necunoscută.

Oboseala, astenia, disconfortul general, etc., sunt complicații frecvente la pacienții cu cancer.

Ca și alte tratamente citostatice, ifosfamida poate intensifica aceste simptome.

Reacțiile la locul injectării apar rareori.

4.9. Supradozaj

Întrucât nu se cunoaște nici un antidot specific al ifosfamidei, se recomandă utilizarea ei cu mare precauție. Tratamentul supradozajului include măsuri suportive generale pe perioada în care ar fi posibilă apariția oricăror efecte toxice.

Ifosfamida este dializabilă *in vitro*. De aceea, instituirea rapidă a hemodializei este indicată în tratamentul oricărui caz de supradozaj accidental sau în scop de suicid sau în intoxicație. Printre alte reacții, în cazul unei supradozaj este de așteptat mielosupresia, mai ales sub forma leucopeniei. Severitatea și durata mielosupresiei depind de gradul supradozajului. Sunt necesare controlul frecvent al hemogramei și monitorizarea pacientului. Dacă se dezvoltă

neutropenia trebuie efectuată profilaxia infecțiilor iar acestea trebuie tratate adecvat cu antibiotice. Dacă se dezvoltă trombocitopenia, substituția masei trombocitare trebuie efectuată în funcție de necesități. În scopul evitării efectelor urotoxice, administrarea de mesna este absolut necesară. În cazurile de encefalopatie indusă de ifosfamidă poate fi luată în considerare administrarea albastrului de metilen.

5. Proprietăți farmacologice

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice ; agenți alchilanți ; analogi de nitrogen mustard.

Cod ATC: L01A A06

Ifosfamida este un citostatic din grupul oxazafosforinelor. Din punct de vedere chimic, este înrudită cu nitrogen-mustardul și este un analog sintetic al ciclofosfamidei.

Ifosfamida este inactivă *in vitro* și este activată *in vivo* de preferință în ficat, de către enzimele microzomale hepatice, dând naștere principalului metabolit, 4-hidroxi-ifosfamida, care se găsește în echilibru cu forma tautomerică, isoaldofosfamida. Isoaldofosfamida se dezintegrează spontan în acroleină și metabolitul alchilant isofosfamida-mustard. Acroleina este considerată responsabilă de efectul urotoxic al ifosfamidei.

Efectul citotoxic al ifosfamidei se datorează interacțiunilor dintre metaboliții săi alchilanți și ADN. Punctul de acțiune preferat sunt punțile fosfodiesterice ale ADN. Alchilarea are ca rezultat ruperea și cross-linking-ul catenelor ADN.

În ciclul celular, pasajul prin faza G2 este încetinit. Efectul citotoxic nu este specific pentru o anumită fază a ciclului celular.

Nu poate fi exclusă rezistența încrucișată, în special cu citostatice înrudite structural, cum ar fi ciclofosfamida, dar și cu alți agenți alchilanți. Pe de altă parte, s-a descoperit că tumorile rezistente la ciclofosfamidă sau care prezintă recurențe după tratamentul cu ciclofosfamidă răspund adesea la ifosfamidă.

5.2. Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Ifosfamida este detectabilă în țesuturi și organe la câteva minute după administrarea intravenoasă.

Există o relație direct proporțională între concentrația plasmatică și doza de ifosfamidă administrată.

Distribuție

Ifosfamida și metaboliții săi se distribuie în toate țesuturile și organele, inclusiv în creier. Volumul de distribuție este de 0,5-0,8 l/kg. Timpul de înjumătățire plasmatică al ifosfamidei este între 4 și 7 ore.

Ifosfamida nemetabolizată poate traversa bariera hemato-encefalică. La copii, metaboliții ifosfamidei au fost detectați de asemenea în lichidul cefalorahidian, dar acest lucru este controversat în cazul adulților. Nu există date care să confirme pasajul transplacentar sau excreția în laptele matern ale ifosfamidei. Datorită teratogenicității substanței, care a fost confirmată în experimente la animale și a asemănării structurale cu ciclofosfamida, este de așteptat ca ifosfamida să traverseze, de asemenea, placenta și să fie excretată în laptele matern. Ifosfamida este legată de proteinele plasmatice în proporție de 20%.

Metabolizare

Metabolizarea ifosfamidei începe în câteva minute.

Ifosfamida este hidroxilată în forma activă, 4-hidroxi-ifosfamidă. Procesul este catalizat în principal de izoenzima CYP3A4 a citocromului P450. Prin ruperea inelului, 4-hidroxi-

ifosfamida este transformată în aldoifosfamidă activă. În continuare, metabolizarea aldoifosfamidei se desfășoară prin clivarea acroleinei, cu obținerea de isofosforamid-mustard activ. Mai mult, ifosfamida este deactivată la 25 – 60% prin dealchilarea catenelor laterale cloroetilice. Această reacție pare să fie catalizată de CYP2B6. Alternativ, aldoifosfamida poate fi oxidată la carboxifosfamidă inactivă.

Metabolizarea ifosfamidei prezintă o largă variabilitate inter-individuală.

Eliminare

Ifosfamida și metaboliții săi sunt eliminați în principal pe cale renală. La o doză fracționată de 1,6 – 2,4 g/m², administrată 3 zile consecutiv, 57% din doza administrată, iar la o doză unică mare de 3,8 – 5 g/m², 80% din doza administrată este eliminată sub formă de metaboliți sau ca ifosfamidă nemodificată în interval de 72 ore. Cantitatea excretată sub forma nemetabolizată este de 15% și respectiv 53% pentru dozele menționate mai sus.

Clearance-ul renal este de 6 – 22 ml/min.

Farmacocinetica în situații clinice/populații speciale

Copii

Proprietățile farmacocinetice ale ifosfamidei în cazul copiilor nu variază esențial față de cele observate la adulți, dar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este mai scurt și, aparent, eliminarea pe cale renală a ifosfamidei și metaboliților săi este mai mare.

Pacienți vârstnici și obezi

În cazul pacienților vârstnici și/sau obezi, timpul de înjumătățire plasmatică al ifosfamidei este prelungit.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii formale la pacienții cu funcție renală deteriorată. Cu toate acestea, datorită clearance-ului renal scăzut al ifosfamidei, nu este de așteptat ca o deteriorare ușoară a funcției renale să aibă vreo influență asupra proprietăților farmacocinetice ale ifosfamidei. În caz de insuficiență renală, neurotoxicitatea ifosfamidei poate crește datorită reducerii eliminării renale. De aceea, la acești pacienți este indicată scăderea dozei.

Insuficiență hepatică

Ifosfamida este metabolizată în principal la nivel hepatic. Deteriorarea funcției hepatice poate încetini metabolizarea ifosfamidei. Insuficiența hepatică poate duce la blocarea completă a metabolizării ifosfamidei, excreția având loc în acest caz exclusiv sub formă de ifosfamidă.

5.3. Date de siguranță preclinice

Toxicitate acută

Valorile DL₅₀ după administrare intraperitoneală sunt între 520 și 760 mg/kg la șoarece și între 150 și 300 mg/kg la șobolan. La șobolan, semnele de toxicitate apar începând cu o doză de 100 mg/kg i.v. sau mai mare.

Toxicitate cronică

Corespunzând reacțiilor adverse clinice, studiile de toxicitate după doze repetate au avut ca rezultat leziuni ale sistemului limfohematopoetic, tractului gastro-intestinal, vezicii urinare, rinichilor, ficatului și gonadelor.

Potențial carcinogen și mutagen

Fiind un agent alchilant, ifosfamida aparține substanțelor genotoxice și posedă un potențial mutagen corespunzător. În studiile pe termen lung la șobolan și șoarece, ifosfamida a prezentat efect carcinogen.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Ifosfamida are efecte embriotoxice și teratogen. Efectele teratogene au fost observate la trei specii de animale (șoarece, șobolan, iepure) la doze cuprinse între 3 și 7,5 mg/kg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1. Lista excipienților

Nu conține excipienți.

6.2. Incompatibilități

Nu se cunosc până în prezent.

6.3. Perioada de valabilitate

5 ani (produsul finit)

24 ore (soluția reconstituită)

6.4. Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

A se păstra la temperaturi între 2-8 °C (soluția reconstituită).

6.5. Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră a 20 ml cu pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră a 20 ml cu pulbere pentru soluție perfuzabilă.

6.6. Instrucțiuni privind pregătirea produsului medicamentos în vederea administrării și manipularea sa

La prepararea soluțiilor de *Holoxan* trebuie respectate regulile de securitate privind manipularea agenților citostatici.

Soluțiile neutilizate, flacoanele goale și deseurile trebuie îndepărtate corespunzător.

Prepararea soluției pentru perfuzie

Trebuie avut grijă ca soluția preparată de ifosfamidă să nu depășească concentrația de 4%.

Pentru prepararea soluției izotonice cu concentrația de 4%, gata pentru utilizare, pulberea se dizolvă în apă pentru preparate injectabile, după cum urmează: *Holoxan 500 mg* în 13 ml, *Holoxan 1 g* în 25 ml, *Holoxan 2 g* în 50 ml.

Pulberea se dizolvă rapid dacă flacoanele sunt agitate energic timp de ½-1 minut după adăugarea solventului. Dacă dizolvarea completă nu are loc imediat, substanța trebuie lăsată în repaus câteva minute.

Pentru administrarea în perfuzie, se recomandă ca soluția reconstituită să se dilueze în soluție de glucoză 5%, soluție de clorură de sodiu 0,9% sau soluție Ringer. Se recomandă următoarele diluții: în 250 ml pentru o perfuzie cu durată de 30 – 60 minute și în 500 ml pentru o perfuzie administrată în 1-2 ore. Pentru perfuzie continuă de 24 ore cu doze mari de *Holoxan*, se recomandă diluția dozei totale (de exemplu 5 g/m²) în 3 litri de soluție de glucoză 5% și/sau clorură de sodiu 0,9%.

Atât pentru soluția reconstituită cât și pentru cea diluată s-a demonstrat o perioadă de stabilitate chimică și fizică de 48 ore.

Din rațiuni de securitate microbiologică, se recomandă utilizarea soluției reconstituite și/sau diluate imediat după preparare. Dacă acestea nu sunt utilizate imediat, utilizatorului îi revine responsabilitatea de a respecta instrucțiunile privind perioada de valabilitate și condițiile de depozitare; cu toate acestea, nu trebuie depășită o perioadă de 24 ore la 2°-8°C.

Datorită acțiunii alchilante, ifosfamida este o substanță cu efect mutagen și, de asemenea, potențial carcinogen. De aceea, trebuie evitat contactul cu pielea și mucoasele.

La prepararea soluțiilor de *Holoxan* trebuie respectate regulile de securitate privind manipularea agenților citostatici.

Soluțiile neutilizate, flacoanele goale și orice reziduu trebuie îndepărtate corespunzător.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

BAXTER ONCOLOGY GmbH

Kantstraße 2, 33790 Halle, Germania

8. NUMĂRUL DIN REGISTRUL PRODUSELOR MEDICAMENTOASE

Holoxan 500 mg

6048/2005/01-02

Holoxan 1 g

6049/2005/01-02

Holoxan 2 g

6050/2005/01-02

9. DATA AUTORIZĂRII SAU A ULTIMEI REAUTORIZĂRI

Reautorizare- Decembrie 2005

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie, 2008