

1. IME ZDRAVILA

HOLOXAN 500 mg prašek za raztopino za infundiranje

HOLOXAN 1 g prašek za raztopino za infundiranje

HOLOXAN 2 g prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 viala HOLOXAN 500 mg praška za raztopino za infundiranje vsebuje 500 mg ifosfamida.

1 viala HOLOXAN 1 g praška za raztopino za infundiranje vsebuje 1 g ifosfamida.

1 viala HOLOXAN 2 g praška za raztopino za infundiranje vsebuje 2 g ifosfamida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

Bela do skoraj bela kristalna snov

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Holoxan smejo uporabljati izključno zdravniki z izkušnjami na področju onkologije.

Rak testisa

Za kombinirano kemoterapijo bolnikov z napredovalim tumorjem II. do IV. stadija po TNM klasifikaciji (seminomi in neseminomi), ki so se nezadostno (če sploh) odzvali na začetno kemoterapijo.

Karcinom ovarijskega jajnika

Za kombinirano kemoterapijo bolnic z napredovalim tumorjem (FIGO III in IV) po neuspehu začetne kemoterapije, npr. s preparati platine.

Karcinom materničnega vratu

Za monoterapijo pri bolnicah z napredovalimi tumorji (FIGO III in IV) in ponovitvami tumorja.

Rak dojke

Za terapijo napredovelega raka dojke ali ponovitev raka dojke.

Nedrobnocelični rak pljuč

Za monoterapijo ali kombinirano kemoterapijo bolnikov z neoperabilnimi ali metastatskimi tumorji.

Drobnocelični rak pljuč

Za kombinirano kemoterapijo.

Sarkomi mehkih tkiv in kosti (vključno z osteosarkomom in rabdomiosarkomom)

Za monoterapijo ali kombinirano kemoterapijo rabdomiosarkoma ali osteosarkoma po neuspehu standardnih načinov zdravljenja. Za monoterapijo ali kombinirano kemoterapijo drugih sarkomov mehkih tkiv po neuspehu kirurškega posega in obsevanja.

Ewingov sarkom

Za kombinirano kemoterapijo po neuspehu primarne terapije s citostatiki.

Karcinom pankreasa

Za monoterapijo ali kombinirano kemoterapijo napredovalih tumorjev po neuspehu drugih načinov zdravljenja.

Ne-Hodgkinovi limfomi

Za kombinirano kemoterapijo pri bolnikih z močno malignimi ne-Hodgkinovimi limfomi, ki so se nazadostno (če sploh) odzvali na začetno terapijo. Za kombinirano kemoterapijo bolnikov s ponavljajočimi se tumorji.

Hodgkinova bolezen

Za kombinirano kemoterapijo po neuspehu primarne terapije s citostatiki pri bolnikih s ponavljajočimi se ali refraktarnimi limfomi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Ifosfamid smejo dajati le zdravniki, ki imajo izkušnje z njegovo uporabo.

Odmerjanje

Odmerjanje zdravila mora biti vedno individualno. Odmerki in trajanje zdravljenja in/ali časovni razmiki med zdravljenji so odvisni od terapevtske indikacije, sheme kombiniranega zdravljenja, bolnikovega splošnega zdravstvenega stanja in delovanja njegovih organov ter izvidov laboratorijskih preiskav.

Način uporabe

Najpogostejši način odmerjanja za monoterapijo pri odraslih je uporaba deljenih odmerkov. Pri uporabi deljenih odmerkov (odvisno od volumna traja infuzija od 30 do 120 min) se uporablja 1,2-2,4 g ifosfamida/m² telesne površine, praviloma vsak dan 5 zaporednih dni (do 60 mg/kg telesne mase), intravensko.

Zdravilo Holoxan se lahko daje tudi v velikem enkratnem odmerku, običajno v 24-urni kontinuirni infuziji. Običajni odmerek zdravila je 5 g/m² telesne površine (125 mg/kg telesne mase) in ne sme preseči 8 g/m² telesne površine (200 mg/kg telesne mase) na cikel.

Cikluse kemoterapije se lahko ponavlja na vsake 3-4 tedne. Razmiki med ciklusi so med drugim odvisni od krvne slike in okrevanja bolnika po morebitnih neželenih učinkih zdravila ali spremljajočih simptomih.

Pri velikih enkratnih odmerkih se lahko pričakuje precej hude hematološke, urološke, nefrološke in nevrološke (CŽS) toksične učinke.

Potrebno je paziti, da koncentracija raztopine ifosfamida ne preseže 4%.

Kot pri vseh citostatikih je potrebno pred vsakim ciklusom kemoterapije z ifosfamidom opraviti preiskavo krvne slike, preiskavo krvne slike pa je potrebno opraviti tudi v vmesnih obdobjih med ciklusi. Glede na krvno sliko je potrebno prilagoditi odmerek zdravila.

Opomba:

Smernice za zmanjšanje odmerka pri mielosupresiji

Št. levkocitov/ μ l	Št. trombocitov/ μ l	
>4.000	>100.000	100% načrtovanega odmerka
4.000-2.500	100.000-50.000	50% načrtovanega odmerka
<2.500	<50.000	odložitev zdravljenja do normalizacije stanja ali individualna odločitev

Pri kombinirani kemoterapiji z drugimi citostatiki je potrebno odmerke prilagoditi dejanskemu režimu zdravljenja pri posamezniku. Pri kombiniranju z drugimi mielotoksičnimi zdravili je lahko potrebna prilagoditev odmerka.

V kombinaciji z drugimi zdravili s podobno toksičnostjo je lahko potrebno zmanjšanje odmerka ali podaljšanje razmikov med posameznimi zdravljenji.

Med ali takoj po dajanju zdravila mora bolnik zaužiti zadostno količino tekočine oziroma mu je treba le-to dati v infuziji, da bi dosegli forsirano diurezo in tako zmanjšali tveganje za urotelijsko toksičnost (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z ledvično okvaro:

Pri bolnikih z ledvično okvaro je lahko potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.4). Ifosfamid in njegovi presnovki se lahko odstranjujejo iz telesa z dializo. Pri bolnikih, ki potrebujejo dializo, je treba upoštevati vedno isti časovni razmik med dajanjem ifosfamida in dializo. Pri profilaksi hemoragičnega cistitisa je treba ifosfamid uporabljati v kombinaciji z mesno.

Bolniki z jetrno okvaro:

Tudi pri bolnikih z jetrno okvaro je lahko potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.4).

Starostniki:

Na splošno je treba pri starostnikih odmerke zdravila določiti previdno zaradi večje pogostnosti zmanjšane delovanja jeter, ledvic ali srca ter spremljajočih bolezni ali drugih zdravljenj z zdravili (glejte poglavje 4.4 in 5.2).

Opozorilo:

Zaradi urotoksičnosti ifosfamida ga je potrebno vedno uporabljati v kombinaciji z mesno. Mesna ne vpliva na druge toksične in terapevtske učinke ifosfamida. Če se v času zdravljenja z ifosfamidom pojavi cistitis z mikro- in makrohematurijo, je potrebno zdravljenje začasno prekiniti, dokler se vrednosti ne normalizirajo.

Potrebne so redne preiskave krvne slike in delovanja ledvic z analizo seča in pregledom sedimenta. Indicirana je zgodnja uporaba antiemetikov, pri čemer morate upoštevati morebitne neželene učinke zdravila na centralni živčni sistem v kombinaciji z ifosfamidom. Pri zvišani telesni temperaturi in/ali hudi levkopeniji je preventivno potrebno predpisati antibiotike in/ali antimikotike. Potrebno je zagotoviti ustrezno diurezo. Pomembna pa je tudi temeljita higienaustne votline.

Potrebni previdnostni ukrepi pred ravnanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Posebno opozorilo:

Zaradi alkilirajočega delovanja je ifosfamid mutagen in potencialno tudi kancerogen, zato je potrebno preprečiti njegov stik s kožo in sluznicami.

Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred uporabo vizualno pregledati, da se ugotovi, ali vsebujejo delce oz. ali so obarvana.

Pred parenteralno uporabo mora biti učinkovina popolnoma raztopljena.

Za navodila za rekonstitucijo zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino,
- močna supresija kostnega mozga (še posebej pri bolnikih, ki so bili predhodno zdravljeni s citostatiki ali obsevanjem),
- vnetje sečnega mehurja (cistitis),
- zapora iztoka seča,
- aktivne okužbe,
- nosečnost (glej točko 4.6),
- dojenje (glej točko 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri posameznih bolnikih lahko dejavniki tveganja za toksičnost ifosfamida in njihove posledice, ki so opisane v tem poglavju in v drugih poglavjih, pomenijo kontraindikacije za njegovo uporabo. V teh primerih je treba pri vsakem posamezniku oceniti tveganje in pričakovane koristi zdravljenja. Pri pojavu neželenih učinkov je lahko potrebna prilagoditev odmerka ali ukinitvev zdravljenja, odvisno od njihove jakosti.

OPOZORILA

Mielosupresija, imunosupresija, okužbe

Zdravljenje z ifosfamidom lahko povzroči mielosupresijo in znatno supresijo imunskega odziva, kar lahko vodi do hudih okužb. Pri z ifosfamidom povzročeni mielosupresiji so že poročali o smrtnem izidu.

Z ifosfamidom povzročena mielosupresija lahko vodi do levkopenije, nevtropenije in trombocitopenije (kar je povezano z večjim tveganjem za krvavitve) ter do anemije.

Prejemu ifosfamida običajno sledi zmanjšanje števila levkocitov pri bolniku. Najmanjše število levkocitov je doseženo približno dva tedna po uporabi ifosfamida, potem pa število levkocitov začne ponovno naraščati.

Pričakovati je treba hudo mielosupresijo in imunosupresijo, še posebej pri tistih bolnikih, ki so bili pred tem zdravljeni s kemoterapijo ali hematotoksičnimi zdravili, imunosupresivi in/ali obsevanjem oziroma sočasno prejemajo ta zdravljenja (glejte poglavje 4.5).

Če je indicirano, se po potrebi bolniku lahko dajejo zdravila za spodbujanje hematopoeze (kolonije spodbujajoče faktorje in zdravila za spodbujanje eritropoeze), kar zmanjša tveganje za mielosupresivne zaplete in/ali bolniku olajša dajanje želenega odmerka. Za informacije o morebitnih interakcijah z G-CSF in GM-CSF (granulocitne kolonije spodbujajočim faktorjem in granulocitne makrofagne kolonije spodbujajočim faktorjem) glejte poglavje 4.5.

Tveganje za mielosupresijo je odvisno od odmerka in je večje pri dajanju enkratnega velikega odmerka kot pri frakcioniranem odmerjanju.

Tveganje za mielosupresijo je tudi večje pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Huda imunosupresija lahko vodi do nastanka resnih, včasih celo smrtnih okužb. Med okužbami, ki so jih prijavili pri uporabi ifosfamida, so bile pljučnice, pa tudi druge bakterijske, glivične, virusne in parazitske okužbe. Poročali so tudi o sepsi in septičnem šoku.

Pride lahko tudi do reaktivacije latentnih okužb. Pri bolnikih, ki se zdravijo z ifosfamidom, so poročali o reaktivaciji pri različnih virusnih okužbah.

V določenih primerih z nevtropenijo je lahko indicirana antimikrobna profilaksa, po presoji lečečega zdravnika.

Priporočljivo je skrbno hematološko spremljanje. Pred vsakim dajanjem zdravila in tudi pozneje je treba ob primernih časovnih razmikih opraviti preiskavo za določitev števila belih krvničk, števila trombocitov in vrednosti hemoglobina.

Toksičnost za centralno živčni sistem, nevrotoksičnost

Uporaba ifosfamida lahko povzroči toksičnost za centralno živčni sistem in druge nevrotoksične učinke, vključno s stanjem zmedenosti, somnolenco, komo, halucinacijami, zamegljenim vidom, psihotičnim vedenjem, ekstrapiramidnimi simptomi, inkontinenco seča in epileptičnimi napadi (glejte poglavje 4.8).

Nevrotoksičnost ifosfamida lahko postane vidna v nekaj urah do nekaj dneh po prvem prejemu zdravila in v večini primerov mine v 48 do 72 urah po ukinitvi ifosfamida. Simptomi pa lahko trajajo tudi dlje časa in včasih ne minejo v celoti. Poročali so tudi o smrtnem izidu zaradi toksičnosti za centralno živčni sistem.

Poročali so o ponovitvi toksičnosti za centralno živčni sistem po več ciklikih zdravljenja, ki pa so potekali brez težav.

O toksičnosti za centralno živčni sistem, ki je verjetno odvisna od odmerka so poročali zelo pogosto.

Drugi dejavniki tveganja, ki so jih dokazali ali so o njih razpravljali v literaturi, so naslednji:

- motnje delovanja ledvic, zvišana vrednost kreatinina v serumu,
- nizka koncentracija albumina v serumu,
- motnje delovanja jeter,
- nizka koncentracija bilirubina, nizka koncentracija hemoglobina, zmanjšano število belih krvničk,
- acidoza, nizka vrednost bikarbonata v serumu,
- motnje ravnovesja elektrolitov, hiponatremija in neustrezno izločanje ADH (vazopresina), zastrupitev z vodo, nezadosten vnos tekočin,
- navzočnost metastaz v možganih, predhodna bolezen centralnega živčnega sistema, obsevanje možganov,
- možganska skleroza, periferna vaskulopatija,
- navzočnost tumorja v spodnjem delu trebuha, bolezen obilnega trebuha,
- slabo zdravstveno stanje bolnika, napredovala starost, mlajša starost,
- debelost, ženski spol, individualna nagnjenost,
- interakcije z drugimi zdravili (npr. aprepitantom, zaviralci izoencima CYP 3A4),
- uživanje alkohola, zloraba zdravil ali drog in predhodno zdravljenje s cisplatinom.

Tudi pri bolnikih, pri katerih ni mogoče ugotoviti nobenih dejavnikov tveganja, se pogosto pokaže nevrotoksičnost zdravila.

Zaradi nevarnosti toksičnih učinkov ifosfamida na centralni živčni sistem je treba bolnike skrbno spremljati. V primeru pojava encefalopatije je treba zdravljenje z ifosfamidom prekiniti. Možnost ponovne uvedbe ifosfamida je treba določiti po natančni oceni koristi in tveganj za posameznega bolnika.

V literaturi so poročali tako o uspešni kot o neuspešni uporabi metilenskega modrila za zdravljenje in profilakso z ifosfamidom povezane encefalopatije.

Zaradi možnosti za nastanek aditivnih učinkov je treba druga zdravila, ki delujejo na centralno živčni sistem (npr. antiemetike, sedative, narkotike ali antihistaminike), uporabljati s posebno previdnostjo oziroma jih po potrebi ukiniti v primeru z ifosfamidom povzročene encefalopatije.

Toksičnost za ledvice in urotelij

Ifosfamid je tako nefrotoksičen kot urotoksičen.

Pred začetkom zdravljenja, pa tudi med in po zdravljenju, je treba ovrednotiti in preverjati delovanje ledvičnih glomerulov in ledvičnih tubulov.

Redno je treba pregledovati sediment seča, da se ugotovi morebitno navzočnost eritrocitov in drugih znakov urotoksičnosti ali nefrotoksičnosti.

Priporočljivo je skrbno klinično spremljanje kemične sestave seruma in seča, vključno s spremljanjem koncentracije fosforja, kalija in drugih laboratorijskih parametrov, ki so primerni za ugotavljanje nefrotoksičnosti in urotelijske toksičnosti.

Nefrotoksični učinki

Dokumentiran je že bil smrtni izid nefrotoksičnosti.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z ifosfamidom, so poročali o nekrozi ledvičnega parenhima in ledvičnih tubulov.

Zelo pogost je pojav motenj delovanja ledvic (tako glomerulov kot tubulov) po prejemu ifosfamida (glejte poglavje 4.8). Med njihove znake sodijo zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije in povečanje vrednosti kreatinina v serumu, proteinurija, encimurija, cilindurija, aminoacidurija, fosfaturija in glukozurija, pa tudi ledvična tubulna acidoza. Poročali so tudi o pojavu Fanconijevega sindroma, ledvičnega rahitisa in zastoja rasti pri otrocih ter o osteomalaciji pri odraslih.

Pri uporabi ifosfamida so poročali tudi o nastanku sindroma, ki je podoben sindromu neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH).

Okvara ledvičnih tubulov lahko postane očitna že med zdravljenjem ali pa nekaj mesecev ali celo let po prenehanju zdravljenja.

Motnje delovanja ledvičnih glomerulov ali tubulov lahko s časom popolnoma izginejo oziroma ostanejo nespremenjene ali pa napredujejo skozi obdobje več mesecev ali celo let, tudi po zaključku zdravljenja z ifosfamidom. Poročali so o akutni tubulni nekrozi, akutni ledvični odpovedi in kronični ledvični odpovedi, ki je nastala sekundarno po zdravljenju z ifosfamidom (glejte poglavje 4.8).

Tveganje za nastanek kliničnih znakov nefrotoksičnosti je povečano na primer pri:

- uporabi velikih kumulativnih odmerkov ifosfamida,
- že obstoječi ledvični okvari,
- predhodnem ali sočasnem zdravljenju s potencialno nefrotoksičnimi zdravili,
- mlajših otrocih (še posebej pri tistih do približno 5. leta starosti),
- zmanjšani nefronski oz. ledvični rezervi, npr. pri bolnikih z ledvičnimi tumorji in pri tistih, ki so imeli obsevanje ledvic ali enostransko nefrektomijo.

Pred uporabo ifosfamida pri bolnikih z obstoječo ledvično okvaro ali zmanjšano nefronsko oz. ledvično rezervo je potrebno skrbno pretehtati tveganja in pričakovane koristi zdravljenja z ifosfamidom.

Učinki na urotelij

Uporaba ifosfamida je povezana z urotoksičnimi učinki, ki pa jih je mogoče ublažiti s profilaktično uporabo mesne.

Pri uporabi ifosfamida so poročali o hemoragičnem cistitisu, zaradi katerega je bolnik potreboval transfuzije krvi.

Tveganje za nastanek hemoragičnega cistitisa je odvisno od odmerka in je večje pri dajanju velikih enkratnih odmerkov kot pri frakcioniranem odmerjanju.

Poročali so o pojavu hemoragičnega cistitisa tudi po enkratnem odmerku ifosfamida.

Pred začetkom zdravljenja je treba izključiti ali odpraviti morebitne zapore v sečilih - glejte poglavje 4.3.

Med ali takoj po prejemu ifosfamida mora bolnik zaužiti zadostne količine tekočine oziroma mu jih je potrebno zagotoviti z infuzijo, da se doseže forsirano diurezo in tako zmanjša tveganje toksičnosti zdravila za sečila.

Pri profilaksi hemoragičnega cistitisa je treba ifosfamid uporabljati v kombinaciji z mesno.

Pri bolnikih, ki imajo aktivne okužbe sečil, je treba ifosfamid uporabljati previdno, če sploh.

Preteklo ali sočasno obsevanje sečnega mehurja ali zdravljenje z busulfanom lahko poveča tveganje za nastanek hemoragičnega cistitisa.

Poročali so o naslednjih znakih urotoksičnosti ciklofosfamida, drugega oksazafosforinskega citotoksičnega zdravila:

- hemoragični cistitis (vključno s hudimi oblikami z razjedami in nekrozo),
- smrtni izid toksičnosti zdravila za urotelij in potreba po cistektomiji zaradi fibroze, krvavitev ali sekundarnega malignoma,
- hematurija, ki je lahko huda in ponavljajoča; hematurija običajno preneha v nekaj dneh po koncu zdravljenja, lahko pa je tudi trdovratna,
- znaki draženja urotelija (npr. boleče uriniranje, občutek zastajanja seča v sečnem mehurju, pogosto odvajanje seča, nikturija, inkontinenca seča), pa tudi fibroza sečnega mehurja, sečni mehur majhne kapacitete, teleangiektazije in znaki kroničnega draženja sečnega mehurja,
- pielitis in ureteritis.

Kardiotoksičnost in uporaba zdravila pri bolnikih s srčnimi boleznimi

Pri kardiotoksičnosti, povezani z uporabo ifosfamida, so poročali tudi o smrtnem izidu.

Tveganje za nastanek kardiotoksičnih učinkov je odvisno od odmerka in je povečano pri bolnikih, ki so se pred tem ali sočasno zdravili z drugimi kardiotoksičnimi zdravili oziroma so imeli obsevanje predela srca, morda pa tudi pri tistih z ledvično okvaro.

Pri uporabi ifosfamida pri bolnikih z dejavniki tveganja za kardiotoksičnost in pri tistih z obstoječo srčno boleznijo je potrebna posebna previdnost.

Znaki kardiotsičnosti, o katerih so poročali pri zdravljenju z ifosfamidom (glejte poglavje 4.8), so naslednji:

- supraventrikularne ali ventrikularne aritmije, vključno z atrijsko ali supraventrikularno tahikardijo, atrijsko fibrilacijo in ventrikularno tahikardijo brez pulza,
- zmanjšana voltaža QRS kompleksa in ST segmenta ter spremembe vala T,
- toksična kardiomiopatija, ki vodi do srčnega popuščanja s kongestijo in hipotenzijo,
- perikardni izliv, fibrinozni perikarditis in fibroza epikarda.

Toksičnost za pljuča

Poročali so o toksičnosti za pljuča, ki je vodila do odpovedi dihalnega sistema in smrtnega izida. Pri zdravljenju z ifosfamidom so poročali tudi o intersticijskem pnevmonitisu in pljučni fibrozi ter o drugih oblikah toksičnosti zdravila za pljuča.

Sekundarni malignomi

Kot pri vseh citotoksičnih terapijah tudi pri zdravljenju z ifosfamidom obstaja tveganje za nastanek sekundarnih tumorjev in njihovih predhodnikov. Sekundarni malignomi se lahko pojavijo tudi več let po zaključku kemoterapije.

Povečano je tudi tveganje za mielodisplastične spremembe, od katerih nekatere napredujejo vse do akutne levkemije (glejte poglavje 4.8). Med druge malignome, o katerih so poročali po uporabi ifosfamida ali shem z ifosfamidom, sodijo limfom, rak žleze ščitnice in sarkomi.

O malignomih so poročali tudi po izpostavljenosti ploda ciklofosfamidu, drugemu oksazafosforinskemu citotoksičnemu zdravilu, v maternici.

Venookluzivna bolezen jeter

Pri kemoterapiji z ifosfamidom so poročali o nastanku venookluzivne bolezni jeter, ki je tudi znan zaplet uporabe ciklofosfamida, drugega oksazafosforinskega citotoksičnega zdravila.

Genotoksičnost

(Glejte poglavje 4.6)

Učinki zdravila na plodnost

(Glejte poglavje 4.6)

Bolnice

Pri bolnicah, ki so bile zdravljene z ifosfamidom, so poročali o amenoreji. Poleg tega so pri zdravljenju s ciklofosfamidom, drugim oksazafosforinskim citotoksičnim zdravilom, poročali o oligomenoreji.

Tveganje za trajno amenorejo, povzročeno s kemoterapijo, je večje pri starejših ženskah.

Pri deklicah, ki so bile zdravljene z ifosfamidom v času pred puberteto, se sekundarne spolne značilnosti lahko pojavijo normalno in imajo te deklice redno menstruacijo.

Deklice, ki so se zdravile z ifosfamidom v času pred puberteto, so pozneje lahko zanosile.

Deklice, pri katerih je po zaključku zdravljenja ohranjeno delovanje jajčnikov, imajo kljub temu povečano tveganje za prezgodnjo menopavzo.

Bolniki

Pri moških, ki se zdravijo z ifosfamidom, se lahko pojavi oligospermija ali azospermija, vendar pri teh bolnikih običajno ne pride do zmanjšanja spolne funkcije ali libida.

Pri fantkih, ki so bili zdravljeni z ifosfamidom v času pred puberteto, se sekundarne spolne značilnosti lahko pojavijo normalno, imajo pa lahko oligospermijo ali azospermijo.

Pride lahko tudi do določene atrofije testisov.

Azospermija je lahko pri nekaterih bolnikih reverzibilna, vendar mora za to včasih preteči več let od prenehanja zdravljenja.

Moški, ki so bili zdravljeni z ifosfamidom, so imeli po tem lahko otroke.

Anafilaktične oz. anafilaktoidne reakcije, navzkrižna preobčutljivost

V povezavi z uporabo ifosfamida so poročali o anafilaktičnih oz. anafilaktoidnih reakcijah.

Poročali so tudi o navzkrižni občutljivosti med oksazafosforinskimi citotoksičnimi zdravili.

Slabše celjenje ran

Ifosfamid lahko ovira normalno celjenje ran.

PREVIDNOSTNI UKREPI

Alopecija

Alopecija je zelo pogost in od odmerka odvisen učinek uporabe ifosfamida.

Alopecija, povezana s kemoterapijo, lahko napreduje vse do plešavosti.

Lasje lahko tudi ponovno zrastejo, vendar so včasih drugačne teksture ali barve.

Slabost in bruhanje

Uporaba ifosfamida lahko povzroči slabost in bruhanje.

Upoštevati je treba tekoče smernice o uporabi antiemetikov za preprečevanje in zmanjšanje slabosti in bruhanja.

Uživanje alkohola lahko okrepi slabost in bruhanje, ki ju povzroča kemoterapija.

Pomembna je primerna ustna higiena.

Stomatitis

Uporaba ifosfamida lahko povzroči stomatitis (mukozitis v ustih).

Upoštevati je treba smernice o ukrepih za preprečevanje in zmanjšanje stomatitisa.

Paravensko injiciranje

Citotoksični učinek ifosfamida nastopi šele po njegovi aktivaciji, ki poteka večinoma v jetrih.

Tveganje za poškodbe tkiva zaradi nenamernega paravenskega injiciranja je torej majhno.

V primeru nenamernega paravenskega injiciranja ifosfamida je treba infuzijo zdravila nemudoma ustaviti, aspirirati raztopino ifosfamida okoli žile s kanilo in uvesti tudi druge ukrepe glede na primer.

Uporaba zdravila pri bolnikih z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro, še posebej pri tistih s hudo ledvično okvaro, lahko zmanjšano ledvično izločanje vodi do povečanja plazemskih koncentracij ifosfamida in njegovih presnovkov. To pa lahko vodi do povečane toksičnosti zdravila (npr. nevrotoksičnosti, nefrotoksičnosti in hematotoksičnosti), kar je treba upoštevati pri določitvi odmerka pri takšnih bolnikih.

Uporaba zdravila pri bolnikih z jetrno okvaro

Jetrna okvara, še posebej če je huda, je lahko povezana z zmanjšano aktivacijo ifosfamida, kar lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja z njim. Nizka serumska koncentracija albumina in jetrna okvara tudi štejeta med dejavnike tveganja za toksičnost zdravila za centralno živčni sistem. Jetrna okvara lahko poveča nastajanje presnovka, za katerega menijo, da povzroča nastanek toksičnosti za centralno živčni sistem ali prispeva k njenemu nastanku, poleg tega pa prispeva tudi k nefrotoksičnosti zdravila.

To je treba upoštevati pri izbiri odmerka in pri tolmačenju odziva na izbrani odmerek.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri načrtovanju sočasne ali zaporedne uporabe drugih zdravil ali zdravljenj, ki bi lahko povečala verjetnost ali jakost toksičnih učinkov (prek farmakodinamičnih ali farmakokinetičnih interakcij zdravila), je potrebna skrbna individualna ocena pričakovanih koristi in tveganj. Bolnike, ki prejemajo takšne kombinacije zdravil, je treba skrbno spremljati, in tako ugotoviti morebitne znake toksičnosti in pravočasno ukrepati.

Bolnike, ki so zdravljeni z ifosfamidom in zdravili, ki zmanjšajo njegovo aktivacijo, je treba spremljati, da se ugotovi morebitno zmanjšanje terapevtske učinkovitosti in jim po potrebi prilagoditi odmere.

Do okrepljene hematotoksičnosti in/ali imunosupresije lahko pride zaradi kombiniranega učinka ifosfamida na primer z:

- zaviralci ACE, ker lahko zaviralci ACE povzročijo levkopenijo,
- karboplatinom,
- cisplatinom,
- natalizumabom.

Okrepljena kardiotoksičnost je lahko posledica kombiniranega učinka ifosfamida na primer z:

- antraciklini,
- obsevanjem predela srca.

Okrepljena toksičnost za pljuča je lahko posledica kombiniranega učinka ifosfamida na primer z:

- amiodaronom,
- G-CSF, GM-CSF (granulocitne kolonije spodbujajočim faktorjem in granulocitne makrofagne kolonije spodbujajočim faktorjem).

Okrepljena nefrotoksičnost je lahko posledica kombiniranega učinka ifosfamida na primer z:

- aciklovirjem,
- aminoglikozidi,
- amfotericinom B,
- karboplatinom,
- cisplatinom.

Povečano tveganje za nastanek hemoragičnega cistitisa je lahko posledica kombiniranega učinka ifosfamida na primer z:

- busulfanom,
- obsevanjem sečnega mehurja.

Aditivni učinki na centralno živčni sistem so lahko posledica kombiniranega učinka ifosfamida na primer z:

- antiemetiki,
- antihistaminiki,
- narkotiki,
- sedativi.

Pri sočasni uporabi induktorjev humanih jetrnih in zunaj jetrnih mikrosomskih encimov (npr encimov citokroma P450) je potrebno upoštevati možnost za povečano nastajanje presnovkov, ki so odgovorni za citotoksičnost in druge vrste toksičnosti zdravila (odvisno od induciranih encimov) v primeru predhodnega ali sočasnega zdravljenja na primer s:

- karbamazepinom,
- kortikosteroidi,
- rifampinom,
- fenobarbitalom,
- fenitoinom,
- šentjanževko.

Glejte tudi aprepitant v nadaljevanju.

Pri sočasni uporabi zaviralcev izoencima CYP 3A4, zmanjšana aktivacija in presnova ifosfamida lahko spremeni učinkovitost zdravljenja z njim. Zaviranje izoencima CYP 3A4 lahko vodi tudi do povečanega nastajanja presnovka ifosfamida, ki je povezan s toksičnostjo za centralno živčni sistem in nefrotoksičnostjo. Med zaviralce izoencima CYP 3A4 sodijo:

- ketokonazol,
- flukonazol,
- itrakonazol.

Glejte tudi aprepitant v nadaljevanju.

Aprepitant: Poročila navajajo povečano nevtoksičnost ifosfamida pri bolnikih, ki so prejeli antiemetično profilakso z aprepitantom, ki je tako induktor kot zmerni zaviralec izoencima CYP 3A4.

Docetaksel: Pri uporabi ifosfamida pred infuzijo docetaksela so poročali o povečani toksičnosti za prebavila.

Kumarinski derivati: Pri bolnikih, ki so prejeli ifosfamid in varfarin, so poročali o povečanju vrednosti INR (povečanju mednarodnega normaliziranega količnika).

Cepiva: Pričakovati je zmanjšan odziv bolnika na cepljenje zaradi imunosupresivnih učinkov ifosfamida. Uporaba živih cepiv lahko vodi do okužbe s cepivom.

Tamoksifen: Sočasna uporaba tamoksifena in kemoterapije lahko poveča tveganje za tromboembolične zaplete.

Cisplatin: S cisplatinom povzročeno izgubo sluha lahko dodatno poslabša sočasno zdravljenje z ifosfamidom (glejte tudi interakcije v nadaljevanju).

Irinotekan: Nastajanje aktivnega presnovka irinotekana je lahko zmanjšano pri sočasni uporabi irinotekana z ifosfamidom.

Alkohol: Pri nekaterih bolnikih lahko alkohol okrepi z ifosfamidom povzročeno slabost in bruhanje.

Sočasna uporaba zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni, kot so sulfonilureje, in ifosfamida lahko okrepi hipoglikemične učinke omenjenih zdravil.

Teoretične interakcije ifosfamida in alopurinola povečajo jakost depresije delovanja kostnega mozga.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Raziskave so pokazale, da ima uporaba ifosfamida v obdobju organogeneze fetotoksični učinek pri miših, podganah in kuncih ter bi lahko torej povzročila poškodbe ploda pri nosečnicah.

Na voljo so samo zelo omejeni podatki o uporabi ifosfamida med nosečnostjo pri človeku. Poročali so o zastoju rasti ploda in anemiji pri novorojenčku po izpostavljenosti kemoterapiji z ifosfamidom v času nosečnosti. Po uporabi zdravila v prvem trimesečju nosečnosti so poročali tudi o številnih prirojenih napakah. Podatki, dobljeni na živalih z uporabo ciklofosfamida, drugega oksazafosforinskega citotoksičnega zdravila, kažejo, da lahko povečano tveganje za neuspeh nosečnosti in pojav malformacij pri otroku traja tudi po prenehanju uporabe zdravila, t.j. vse dokler obstajajo oociti oz. folikli, ki so bili zdravilu izpostavljeni med katero koli od faz zorenja.

Poleg tega so poročali, da lahko izpostavljenost ciklofosfamidu povzroči splav, malformacije ploda (v primeru izpostavljenosti v prvem trimesečju nosečnosti) in napake pri novorojenčku, vključno z levkopenijo, pancitopenijo, hudo hipoplazijo kostnega mozga in gastroenteritisom.

Na podlagi izsledkov študij pri živalih, poročil o primerih zdravljenja ljudi in mehanizma delovanja te učinkovine odsvetujemo uporabo ifosfamida med nosečnostjo, še posebej v prvem trimesečju.

Pri vsaki posamezni bolnici je torej treba pretehtati koristi zdravljenja in morebitna tveganja za plod. V primeru uporabe ifosfamida med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med jemanjem tega zdravila ali po zdravljenju, jo je treba poučiti o morebitnih tveganjih za plod.

Dojenje

Ifosfamid prehaja v materino mleko in lahko povzroči nevtropenijo, trombocitopenijo, nizko koncentracijo hemoglobina in drisko pri otrocih. Uporaba ifosfamida je torej kontraindicirana v času dojenja (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Ifosfamid moti procese oogeneze in spermatogeneze in lahko pri obeh spolih povzroči sterilnost. Ifosfamid lahko povzroči tudi prehodno ali trajno amenorejo pri deklicah ter oligospermijo ali azospermijo pri fantkih v času pred puberteto. Moške, ki so bili zdravljeni z ifosfamidom, je treba pred zdravljenjem torej obvestiti o možnosti shranjevanja sperme, odvzete pred zdravljenjem, v primernih pogojih.

Genotoksičnost

Ifosfamid je genotoksičen in mutagen za moške in ženske zarodne celice, zato med zdravljenjem z njim ženske ne smejo zanositi, moški pa ne smejo zaploditi otroka.

Moški tudi ne smejo zaploditi otroka še 6 mesecev po koncu zdravljenja.

Vse spolno dejavne ženske in moški morajo v tem času uporabljati učinkovito kontracepcijo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Holoxan lahko zmanjša sposobnost bolnika za vožnjo ali delo s stroji, bodisi neposredno s povzročanjem encefalopatije ali posredno zaradi slabosti in bruhanja, še posebej pri sočasnem jemanju zdravil, ki vplivajo na centralno živčni sistem, ali pri sočasnem uživanju alkohola

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki in njihove spodaj navedene pogostnosti temeljijo na publikacijah, v katerih so opisane klinične izkušnje s frakcioniranim dajanjem ifosfamida v monoterapiji s skupnim odmerkom 4 do 12 g/m² na cikel.

Navedene pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na naslednji lestvici: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ - $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (neželeni učinki, prijavljeni v okviru postmarketinških izkušenj)

Razvrstitev po organskih sistemih (SOC)	Neželeni učinki	Kategorija pogostosti
INFEKCIJSKE IN PARAZITSKE BOLEZNI	okužba*	pogosti
	pljučnica	neznana
	sepsa (septični šok)**	neznana
BENIGNE, MALIGNNE IN NEOPREDELJENE NOVOTVORBE (VKLJUČNO S CISTAMI IN POLIPI)	sekundarni tumorji	neznana
	- karcinom sečil	neznana
	- mielodisplastični sindrom	neznana
	- akutna levkemija***	neznana
	- akutna limfocitna levkemija**	neznana
	- limfom (ne-Hodgkinov limfom)	neznana
	- sarkomi**	neznana
	- karcinom ledvičnih celic	neznana
	- rak ščitnice	neznana
	napredovanje osnovne rakave bolezni*	neznana
BOLEZNI KRVI IN LIMFATIČNEGA SISTEMA	levkopenija ¹ (katera koli)	zelo pogosti
	trombocitopenija ² (katera koli)	zelo pogosti
	anemija ³	zelo pogosti
	hematotoksičnost**	neznana
	mielosupresija****	neznana
	agranulocitoza	neznana
	febrilna aplazija kostnega mozga diseminirana intravaskularna koagulacija hemolitično uremični sindrom hemolitična anemija anemija pri novorojenčku methemoglobinemija	neznana neznana neznana neznana neznana neznana
BOLEZNI IMUNSKEGA SISTEMA	angioedem**	neznana
	anafilaktična reakcija,	neznana
	imunosupresija	neznana
	urtikarija	neznana
	preobčutljivostna reakcija	neznana
BOLEZNI ENDOKRINEGA SISTEMA	sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	neznana

PRESNOVNE IN PREHRANSKE MOTNJE	zmanjšanje teka sindrom tumorske lize metabolna acidoza hipokaliemija hipokalcemija hipofosfatemija hiperglikemija polidipsija	pogosti neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana
PSIHIATRIČNE MOTNJE	panični napad katatonija manija paranoja blodnje delirij bradifrenija mutizem spremembe duševnega stanja eholalija logoreja perseveracije amnezija	neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana
BOLEZNI ŽIVČEVJA	nevrotoksičnost ^{4,5} - toksičnost za centralno živčni sistem - periferna nevropatija - dizartrija - konvulzije** - epileptični status (konvulzivni in nekonvulzivni) - sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije - levkoencefalopatija - ekstrapiramidne motnje - asteriksis - motnje gibanja - polinevropatija - disestezija - hipoestezija - parestezije - nevralgija - motnje hoje - inkontinenca blata	neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana

ŽILNE BOLEZNI	hipotenzija ⁷ pljučna embolija globoka venska tromboza sindrom kapilarnega prepuščanja vaskulitis hipertenzija pordelost zmanjšanje krvnega tlaka	občasni neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana
BOLEZNI DIHAL, PRSNEGA KOŠA IN MEDIASINALNEGA PROSTORA	odpoved dihalnega sistema** sindrom akutne dihalne stiske** pljučna hipertenzija** intersticijska pljučna bolezen** (ki se kaže s pljučno fibrozo) alergijski alveolitis intersticijski pnevmonitis pnevmonitis** pljučni edem** plevralni izliv bronhospazem dispneja hipoksija kašelj	neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana
BOLEZNI PREBAVIL	slabost oz. bruhanje driska stomatitis cecitis kolitis enterokolitis pankreatitis ileus krvavitve v prebavilih razjede na sluznici zaprtje trebušne bolečine hipersekrecija žlez slinavk	zelo pogosti občasni občasni neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana
BOLEZNI JETER, ŽOLČNIKA IN ŽOLČEVODOV	hepatotoksičnost ⁸ jetrna odpoved** fulminantni hepatitis** venookluzivna bolezen jeter tromboza portalne vene citolitični hepatitis holestaza	pogosti neznana neznana neznana neznana neznana neznana

BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽJA	alopecija dermatitis papulozni izpuščaj toksična epidermalna nekroliza Stevens-Johnsonov sindrom sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske dermatitis kot spominska reakcija po obsevanju kožna nekroza otekanje obraza petehije izpuščaj - makulozni izpuščaj pruritus eritem hiperpigmentacija kože hiperhidroza bolezni nohtov	zelo pogosti redki redki neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana
BOLEZNI MIŠIČNO- SKELETNEGA SISTEMA IN VEZIVNEGA TKIVA	rabdomioliza osteomalacija rahitis zastoj rasti mialgija artralgija bolečine v udih trzanje mišic	neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana
BOLEZNI SEČIL	hemoragični cistitis hematurija makrohematurija motnje delovanja ledvic ¹⁰ strukturna okvara ledvic Fanconijev sindrom tubulointersticijski nefritis nefrogeni diabetes insipidus fosfaturija aminoacidurija poliurija enureza občutek zaostalega seča v mehurju akutna ledvična odpoved** kronična ledvična odpoved**	zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti zelo pogosti neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana

MOTNJE REPRODUKCIJE IN DOJK	neploidnost odpoved jajčnikov prezgodnja menopavza amenoreja motnje ovulacije azoospermija oligospermija zmanjšanje vrednosti estrogena v krvi povečanje vrednosti gonadotropinov v krvi	neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana
PRIROJENE, DRUŽINSKE IN GENETSKE MOTNJE	zastoj rasti ploda	neznana
SPLOŠNE TEŽAVE IN SPREMEMBE NA MESTU APLIKACIJE	flebitis ¹¹ nevtropenična vročina ¹² utrujenost slabo počutje odpoved več organov** splošno poslabšanje zdravja reakcije na mestu injiciranja ali infundiranja***** bolečine v prsih edem vnetje sluznice bolečine pireksija mrzlica	pogosti pogosti občasni neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana neznana

* vključno z reaktivacijo latentnih okužb, npr. virusnim hepatitisom, okužbo s *Pneumocystis jiroveci*, okužbo z virusom herpes zostra, okužbo s *Strongyloides*, progresivno multifokalno levkoencefalopatijo ter drugimi virusnimi in glivičnimi okužbami;

** vključno s smrtnim izidom;

*** vključno z akutno mieloično levkemijo, akutno promielocitno levkemijo, akutno limfocitno levkemijo*;

**** mielosupresija, ki se kaže v obliki odpovedi delovanja kostnega mozga;

***** vključno z otekanjem, vnetjem, bolečinami, eritemom, občutljivostjo in pruritusom;

¹ V okviru levkopenije so prijavili naslednje neželene učinke: nevtropenijo, granulocitopenijo, limfopenijo in pancitopenijo. Za nevtropenično vročino glejte v nadaljevanju

² Pri trombocitopeniji lahko pride do zapleta s krvavitvami. Poročali so tudi o krvavitvah s smrtnim izidom.

³ Vključno s primeri, ki so bili prijavljeni kot anemija in zmanjšanje vrednosti hemoglobina oz. hematokrita.

⁴ Poročali so o encefalopatiji s komo in smrtjo bolnika.

⁵ Poročali so, da se toksičnost za centralno živčni sistem kaže z naslednjimi znaki in simptomi: nenormalno vedenje, nestabilno čustvovanje, agresivnost, vznemirjenost, tesnoba, afazija, astenija, ataksija, cerebelarni sindrom, motnje delovanja možganov, kognitivne motnje, koma, stanje zmedenosti, motnje delovanja kranialnih živcev, stanje zožene zavesti, depresija, dezorientacija, omotica, motnje v EKG-ju, encefalopatija, splitveno čustvovanje, halucinacije, glavobol, misli, letargičnost, motnje spomina, spremembe razpoloženja, motorična disfunkcija, mišični krči, mioklonus, napredujoče izgubljanje refleksov možganskega debla, psihotična reakcija, nemir, somnolenca, tremor, inkontinenca seča.

⁶ V okviru kardiotoksičnosti so poročali o kongestivnem srčnem popuščanju, tahikardiji in pljučnem edemu. Prijavljeni so bili tudi primeri s smrtnim izidom.

⁷ Poročali so o hipotenziji, ki je vodila do šoka in smrtnega izida.

⁸ V okviru hepatotoksičnosti so poročali o povečanju vrednosti jetrnih encimov, t.j. serumske alanin aminotransferaze, serumske aspartat aminotransferaze, alkalne fosfataze, gama-glutamyltransferaze in laktat dehidrogenaze, ter o zvišanju vrednosti bilirubina, zlatenici in hepatorenalnem sindromu.

⁹ Pogostnost hemoragičnega cistitisa je ocenjena na podlagi pogostnosti hematurije. Med prijavljene simptome hemoragičnega cistitisa sodita disurija in polakisurija.

¹⁰ Za motnje delovanja ledvic so poročali, da se kažejo v naslednjih oblikah: ledvična odpoved (vključno z akutno ledvično odpovedjo in ireverzibilno ledvično odpovedjo; poročali so tudi o primerih s smrtnim izidom), povečanje vrednosti kreatinina v serumu, zvišanje dušičnih retentov v krvi (BUN), zmanjšan očistek kreatinina, metabolna acidoza, anurija, oligurija, glukozurija, hiponatremija, uremija in povečan očistek kreatinina. Za strukturne okvare ledvic so poročali, da se kažejo kot: akutna tubularna nekroza, poškodbe ledvičnega parenhima, encimurija, cilindurija in proteinurija.

¹¹ Vključeni so primeri, ki so bili prijavljeni kot flebitis in draženje venske stene.

¹² Pogostnost nevtropenične vročine: vključeni so primeri, ki so bili prijavljeni kot granulocitopenična vročina.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Med resne posledice prevelikega odmerjanja sodijo znaki od odmerka odvisne toksičnosti, npr. toksičnosti za centralno živčni sistem, nefrotoksičnosti, mielosupresije in mukozeitisa (glejte poglavje 4.4).

Bolnike, ki so prejeli prevelik odmerek zdravila, je treba skrbno spremljati, da pri njih ugotovite morebiten pojav toksičnosti.

Specifičen antidot za ifosfamid ni znan.

Preveliko odmerjanje ifosfamida je treba zdraviti s podpornimi ukrepi, vključno z ustreznim sodobnim zdravljenjem morebitnih sočasnih okužb, mielosupresije ali drugih toksičnih učinkov, če se ti pojavijo. Tako ifosfamid kot njegovi presnovki se odstranjujejo iz telesa z dializo. V primeru hudega prevelikega odmerjanja, ki se pokaže zgodaj, po potrebi uporabite hemodializo, še posebej pri bolnikih z ledvično okvaro.

Za preprečevanje ali zmanjšanje urotoksičnih učinkov prevelikega odmerjanja ifosfamida lahko pomaga profilaksa cistitisa z mesno.

V publikacijah poročajo tako o uspešni kot o neuspešni uporabi metilenskega modrila pri zdravljenju encefalopatije, povezane z ifosfamidom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), analogi dušikovih iperitov

ATC oznaka: L01AA06

Ifosfamid je citostatik iz skupine oksazafosforinov. Kemično je soroden dušikovemu-iperitu in je sintetičen analog ciklofosfamida. Ifosfamid je *in vitro* neaktiven in se prednostno aktivira v jetrih z mikrosomskimi encimi. Učinkovina se sočasno hidroksilira na položaju C-4 oksazafosforinskega obroča in nastane primarni presnovek, 4-hidroksi ifosfamid, ki je v kemičnem ravnovesju s svojo tautomerno obliko, izoaldofosfamidom. Izoaldofosfamid spontano razpade v akrolein in alkilirajoč presnovek, izofosfamid-iperit. Akrolein naj bi bil odgovoren za urotoksično delovanje ifosfamida. Druga presnovna pot pa je z oksidacijo in dealkilacijo kloroetilnih stranskih verig. Citotoksično delovanje ifosfamida je posledica interakcije med alkilirajočimi presnovki učinkovine in DNK. Najboljše mesto za delovanje so fosfodiestrski mostički v DNK. Alkiranje povzroči pretrganje vijačnice DNK in navzkrižne povezave. V celičnem ciklusu je upočasnen prehod skozi fazo G2. Citotoksično delovanje ni specifično za fazo celičnega ciklusa.

Ni mogoče izključiti možnosti navzkrižne rezistence, še posebej pri strukturno sorodnih citostatikih, npr. ciklofosfamidu, a tudi pri drugih alkilirajočih snoveh. Po drugi strani pa so ugotovili, da se neoplazme, ki so odporne na ciklofosfamid ali ki se ponovijo po kemoterapiji s ciklofosfamidom, pogosto dobro odzovejo na zdravljenje z ifosfamidom.

Pediatrična populacija

Ewingov sarkom

V randomizirani nadzorovani študiji so 518 bolnikov (87 % jih je bilo mlajših od 17 let) z Ewingovim sarkomom, primitivnim nevroektodermalnim tumorjem kosti ali primitivnim kostnim sarkomom naključno razvrstili bodisi v skupino za prejemanje ifosfamida/etopozida izmenjaje s standardnim zdravljenjem ali pa v skupino za prejemanje samo standardnega zdravljenja. Pri bolnikih brez metastaz na začetku preskušanja so ugotovili statistično značilno izboljšanje 5-letnega preživetja pri tistih bolnikih, ki so prejeli ifosfamid/etopozid (69 %), v primerjavi s tistimi samo na standardnem zdravljenju (54 %). Skupno preživetje po 5 letih v skupini za prejemanje ifosfamida/etopozida je bilo 72 %, v primerjavi z 61 % v skupini za standardno zdravljenje, medtem ko so v obeh krakih zdravljenja opazili podobno toksičnost. Pri bolnikih z metastazami na začetku preskušanja pa ni bilo nobenih razlik v 5-letnem preživetju brez zapletov ali 5-letnem skupnem preživetju med obema skupinama zdravljenja.

V drugi randomizirani primerjalni študiji uporabe ifosfamida (po shemi VAIA) in ciklofosfamida (po shemi VACA) pri 155 bolnikih z Ewingovim sarkomom z običajnim tveganjem (83 % pri mlajših od 19 let) niso ugotovili nobene razlike v preživetju brez zapletov ali v skupnem preživetju. Pri shemi z ifosfamidom je bila toksičnost manjša.

Druge rakave bolezni pri otrocih in mladostnikih

Ifosfamid so obsežno proučevali tudi v nenadzorovanih prospektivnih eksploratornih študijah pri otrocih. Pri tem so uporabljali različne režime in sheme odmerjanja, v kombinaciji z drugimi protitumorskimi zdravili. Raziskovali so naslednje vrste rakavih bolezni: rabdomiosarkom, nerabdomiosarkom mehkih tkiv, tumorje zarodnih celic, osteosarkom, ne-Hodgkinov limfom, Hodgkinovo bolezen, akutno limfoblastno levkemijo, nevroblastom, Wilmsov tumor in maligne

tumorje osrednjega živčevja. Dokumentirali so ugodne delne odzive, popolne odzive in stopnje preživetja.

V uporabi so številne različne sheme in režimi odmerjanja ifosfamida v kombinaciji z drugimi protitumorskimi zdravili. Zdravnik naj pri izbiri konkretnega odmerjanja, načina uporabe in režima odmerjanja zdravila upošteva znane sheme kemoterapije za specifične vrste tumorjev.

Običajno so odmerki ifosfamida pri tumorjih pri otrocih in mladostnikih v razponu od 0,8 do 3 g/m² na dan 2 do 5 dni, do skupnega odmerka 4 do 12 g/m² na posamezen cikel kemoterapije.

Frakcionirano odmerjanje ifosfamida se izvaja z intravensko infuzijo v času od 30 minut do 2 ur, odvisno od volumna infuzije ali priporočil iz protokola:

V času zdravljenja z ifosfamidom je obvezna zaščita sečil z mesno v odmerku, ki ustreza 80 do 120 % ifosfamida. Priporočljivo je podaljšati trajanje infuzije mesne na 12 do 48 ur po koncu infuzije ifosfamida. 20 % celotnega odmerka mesne je treba infundirati v obliki intravenskega začetnega bolusa. Med infundiranjem ifosfamida in še 24 do 48 ur po koncu infuzije ifosfamida je potrebno doseči hiperhidracijo z najmanj 3000 ml/m².

Med zdravljenjem z ifosfamidom je še posebej v primeru dolgotrajnega zdravljenja potrebna zadostna diureza in redno nadziranje delovanja ledvic. Otroci do vključno 5 let starosti so lahko bolj dovzetni za ledvično toksičnost ifosfamida kot pa starejši otroci ali odrasli bolniki. Poročali so tudi o hudi nefrotoksičnosti, ki je vodila do nastanka Fanconijevega sindroma. O napredujoči okvari ledvičnih tubulov, ki je vodila do potencialno onesposobljujoče hipofosfatemije in rahitisa, pa so poročali redko, vendar jo je tudi treba upoštevati.

Podatki o pediatričnih bolnikih, dobljeni v randomiziranih nadzorovanih kliničnih študijah, so omejeni.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Odvisnost med doseženo plazemsko koncentracijo in odmerkom zdravila je linearna. Zdravilo se le malo veže na plazemske beljakovine. Njegov volumen porazdelitve približno ustreza celotni količini tekočine v telesu. Po intravenski uporabi lahko ifosfamid določamo v organih in tkivih že po nekaj minutah. Nespremenjen ifosfamid lahko prehaja skozi hematoencefalno pregrado, medtem ko je to pri aktivnih presnovkih vprašljivo. Ni potrjenih podatkov o prehajanju ifosfamida skozi placento ali o njegovem izločanju v materino mleko. Zaradi teratogenosti učinkovine, ki je bila potrjena v raziskavah na živalih, in strukturne podobnosti s ciklofosfamidom, morate pričakovati, da bo ifosfamid prehajal tudi skozi placento in se izločal v materino mleko. Plazemska razpolovna doba ifosfamida in njegovega 4-hidroksi presnovka je med 4 in 7 ur. Zdravilo se izloča predvsem skozi ledvica. Pri uporabi deljenih odmerkov 1,6-2,4 g/m telesne površine/dan v 3 zaporednih dneh se v 72 urah izloči 57 % prejetega odmerka v obliki presnovkov ali nespremenjenega ifosfamida, pri velikem enkratnem odmerku 3,8-5 g/m telesne površine pa 80 %. Za zgoraj navedene odmerke sta količini izločene nepresnovljene učinkovine 15 % in 53 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Vrednosti LD₅₀ (i.p.) so med 520 in 760 mg/kg pri miših in med 150 in 300 mg/kg pri podganah. Od odmerka 100 mg/kg i.v. naprej pri večkratni uporabi ugotavljamo pri podganah znake toksičnosti.

Kronična toksičnost

V skladu s kliničnimi neželenimi učinki se pri testih kronične toksičnosti pojavijo poškodbe limfohemopoetičnega sistema, prebavil, sečnega mehurja, ledvic, jeter in spolnih žlez.

Mutagenost in kancerogenost

Kot alkilirajoča snov sodi ifosfamid v skupino genotoksičnih snovi in ima temu ustrezno mutageno delovanje. V dolgoročnih raziskavah na podganah in miših je ifosfamid pokazal kancerogeno delovanje.

Reprodukcijska toksičnost

Ifosfamid ima embriotoksično in teratogeno delovanje. Teratogene učinke so ugotavljali pri treh živalskih vrstah (miših, podganah in kuncih) pri odmerkih med 3 in 7,5 mg/kg.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Raztopine, ki vsebujejo benzil alkohol, lahko zmanjšajo stabilnost ifosfamida.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

Rekonstituirano raztopino morate porabiti v 24 urah po pripravi. Pripravljeno raztopino shranjujte pri temperaturi 2 do 8°C!

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Shranjujte v originalni ovojnini. Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Holoxan 500 mg prašek za raztopino za infundiranje	1 viala v škatli
Holoxan 1 g prašek za raztopino za infundiranje	1 viala v škatli
Holoxan 2 g prašek za raztopino za infundiranje	1 viala v škatli

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravila za parenteralno uporabo je treba pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite, ali vsebujejo delce oz. ali so obarvana.

Pred parenteralno uporabo mora biti učinkovina popolnoma raztopljena.

Priprava raztopine:

Pri ravnanju z zdravilom Holoxan morate upoštevati znane varnostne ukrepe za ravnanje s citostatiki (glej npr. veljaven varnostni list M620 Strokovne zveze zdravstvenih služb (Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege)).

Substanca se hitro raztopi, če vialo močno stresate 0,5 do 1 minuto po dodatku vode za injekcije. Če se substanca ne raztopi takoj in popolnoma, je priporočljivo raztopino pustiti, da stoji nekaj minut.

Paziti morate, da koncentracija raztopine ifosfamida ne preseže 4 %.

- Za intravensko infuzijo (približno 30-120 minut) pripravljeno raztopino zdravila Holoxan razredčite z 250 ml Ringerjeve raztopine, 5 % glukoze ali 0,9 % fiziološke raztopine.
- Za daljše infuzije (1-2 uri) priporočamo redčenje raztopine s 500 ml Ringerjeve raztopine, 5 % glukoze ali 0,9 % fiziološke raztopine.
- Za kontinuirno 24-urno infuzijo velikih odmerkov zdravila Holoxan pripravljeno raztopino zdravila, npr. 5 g/m², razredčite s 3 litri 5 % raztopine glukoze in/ali 0,9 % fiziološke raztopine.

Posebno opozorilo:

Ker sodi med alkilirajoče snovi, je ifosfamid mutagen in potencialno tudi kancerogen, zato morate preprečiti njegov stik s kožo in sluznicami.

Zdravilo je citostatik. Pri odlaganju zdravila upoštevajte lokalne smernice za ravnanje s citotoksičnimi spojinami.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BAXTER, d.o.o.
Letališka cesta 29A
1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/96/00737/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.12.1996
Datum zadnjega podaljšanja: 13.01.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 11. 2021