

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Holoxan, 2 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 2 g ifosfamidu.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Holoxan może być stosowany wyłącznie przez lekarzy posiadających doświadczenie w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Rak jądra

W leczeniu skojarzonym u pacjentów z zaawansowanymi zmianami nowotworowymi w stadium II do IV wg klasyfikacji TNM (nasieniaki i nienasieniaki), które nie reagują w stopniu zadowalającym na wstępną chemioterapię.

Rak jajnika

W chemioterapii skojarzonej u pacjentek z zaawansowanymi zmianami nowotworowymi (stadium III i IV wg klasyfikacji FIGO), jeśli wstępna chemioterapia cisplatyną jest nieskuteczna.

Rak szyjki macicy

W monoterapii u pacjentek z zaawansowanymi zmianami nowotworowymi (stadium III i IV wg klasyfikacji FIGO) oraz w leczeniu nawrotów.

Rak piersi

W leczeniu objawowym zaawansowanego, opornego na leczenie lub nawrotów raka piersi.

Niedrobnokomórkowy rak płuc

W monoterapii lub chemioterapii skojarzonej u pacjentów z guzami nieoperacyjnymi lub z przerzutami.

Drobnokomórkowy rak płuc

W chemioterapii skojarzonej.

Mięsaki tkanek miękkich, w tym mięsak kościopochodny (*osteosarcoma*) i mięsak prążkowanokomórkowy (*rhabdomyosarcoma*)

W monoterapii lub chemioterapii skojarzonej ww. guzów, jeśli brak skuteczności standardowego leczenia. W monoterapii lub chemioterapii skojarzonej innych mięsaków tkanek miękkich w przypadku braku powodzenia leczenia chirurgicznego i radioterapii.

Mięsak Ewinga

W chemioterapii skojarzonej w przypadku nieskuteczności pierwotnego leczenia cytostatycznego.

Chłoniak złośliwy nieziarniczy

W chemioterapii skojarzonej u pacjentów z chłoniakami złośliwymi nieziarniczymi o wysokiej złośliwości, które nie odpowiadają na wstępne leczenie.

W leczeniu skojarzonym u pacjentów z nawrotowymi guzami.

Ziarnica złośliwa

W chemioterapii skojarzonej, jeśli brak skuteczności pierwotnego leczenia cytostatycznego u pacjentów z chłoniakami nowotworowymi lub opornymi na leczenie.

Dzieci i młodzież

(Patrz punkt 5.1 Dzieci i młodzież)

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Ifosfamid powinien być podawany wyłącznie przez lekarzy mających doświadczenie w jego stosowaniu.

Dawkowanie musi być ustalone indywidualnie dla każdego pacjenta. Dawki, czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników badań laboratoryjnych.

Stężenie ifosfamidu w gotowym do użycia roztworze nie może być większe niż 4%.

Podawanie frakcjonowane

W monoterapii u dorosłych, najczęściej stosowany schemat leczenia oparty jest na dawkach frakcjonowanych:

Holoxan jest podawany dożylnie w dawkach podzielonych wynoszących 1,2-2,4 g/m² powierzchni ciała (30 do 60 mg/kg masy ciała) na dobę przez 5 kolejnych dni.

Całkowita dawka podana w całym cyklu wynosi 6 – 12 g/m² powierzchni ciała (150 do 300 mg/kg masy ciała). Czas wlewu waha się od około 30 do 120 min, w zależności od objętości podawanego roztworu.

Podawanie we wlewie ciągłym

Holoxan może być również podawany w dużej dawce we wlewie ciągłym:

Przeciętna dawka wynosi 5 g/m² powierzchni ciała (125 mg/kg masy ciała) i podawana jest w postaci przedłużonego wlewu 24-godzinnego.

Dawka maksymalna w jednym cyklu leczenia nie może przekroczyć 8 g/m² powierzchni ciała (200 mg/kg masy ciała). W porównaniu z dawkami frakcjonowanymi, pojedyncza duża dawka może powodować wystąpienie bardziej nasilonych objawów hemato-, uro-, nefro- i neurotoksyczności ośrodkowej.

Uwaga:

Powyższe zalecenia dawkowania odnoszą się do monoterapii ifosfamidem. W przypadku terapii skojarzonej z innymi cytostatykami należy postępować zgodnie z odpowiednim schematem leczenia.

W przypadku terapii skojarzonej z innymi cytostatykami o równie silnym działaniu toksycznym może być konieczne zmniejszenie dawki lub wydłużenie przerw pomiędzy cyklami leczenia.

W trakcie lub niezwłocznie po podaniu należy podać doustnie lub we wlewie odpowiednią ilość płynu w celu wymuszenia diurezy i zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na nabłonek pęcherza moczowego. Patrz punkt 4.4.

Aby zapobiec wystąpieniu krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego, ifosfamid należy stosować w skojarzeniu z mesną.

Czas trwania terapii

Cykle leczenia można powtarzać co 3-4 tygodnie. Czas trwania leczenia i przerw pomiędzy kolejnymi cyklami zależy od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta, wyników badań laboratoryjnych i parametrów morfologicznych krwi.

Specjalne zalecenia dotyczące dawkowania

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży należy ustalać dawkowanie w oparciu o opisane powyżej wytyczne dla osób dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób starszych doboru dawek należy dokonywać ze szczególną ostrożnością, z uwagi na większą częstość zaburzeń czynności wątroby, nerek i serca oraz innych współwystępujących chorób, z uwzględnieniem jednocześnie przyjmowanych leków (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.4).

Ifosfamid i jego metabolity podlegają dializie. U pacjentów wymagających dializy należy rozważyć zastosowanie stałych przerw między podawaniem ifosfamidu a dializą.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby może być konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 4.4).

Wytyczne dotyczące zmniejszenia dawek w przypadku hamowania czynności szpiku kostnego

Liczba leukocytów/ μ l	Liczba płytek krwi/ μ l	Dawkowanie
> 4 000	> 100 000	100% wyliczonej dawki
4 000-2 500	100 000-50 000	50% wyliczonej dawki
< 2 500	< 50 000	Odłożenie leczenia do czasu normalizacji lub indywidualna decyzja

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie ifosfamidu jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na ifosfamid lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4)
- Znaczne zahamowanie czynności szpiku kostnego (szczególnie u pacjentów uprzednio leczonych cytostatykami i (lub) radioterapią)
- Zapalenie pęcherza moczowego
- Niewydolność nerek i (lub) utrudnienie odpływu moczu
- Ostre zakażenia
- Ciąża i laktacja (patrz punkt 4.6)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

OSTRZEŻENIA

Mielosupresja, immunosupresja, zakażenia

Konieczne jest wykonywanie regularnych badań morfologii krwi, aż do momentu normalizacji. Leczenie ifosfamidem może powodować mielosupresję i znaczne zahamowanie odpowiedzi immunologicznej, co może prowadzić do rozwoju ciężkich zakażeń. Odnotowano przypadki mielosupresji związanej ze stosowaniem ifosfamidu zakończonej zgonem.

Po podaniu ifosfamidu zazwyczaj dochodzi do zmniejszenia liczby leukocytów. Najmniejszą liczbę leukocytów zwykle stwierdza się w drugim tygodniu po podaniu. Następnie liczba leukocytów znów się zwiększa.

Ciężkiej mielosupresji i immunosupresji należy spodziewać się szczególnie u pacjentów leczonych wcześniej i (lub) jednocześnie poddawanych chemioterapii/otrzymujących środki hematotoksyczne, leki immunosupresyjne i (lub) poddawanych radioterapii (patrz punkt 4.5).

Jeśli występują wskazania, można rozważyć zastosowanie leków pobudzających hematopoezę (czynników pobudzających wzrost kolonii i leków pobudzających erytropoezę) w celu zmniejszenia ryzyka powikłań związanych z mielosupresją i (lub) umożliwienia podania planowanych dawek. Informacje dotyczące ewentualnych interakcji z czynnikami G-CSF i GM-CSF (czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytów oraz czynnikiem stymulującym wzrost kolonii granulocytów i makrofagów) patrz punkt 4.5.

Ryzyko mielosupresji jest zależne od dawki i wzrasta po podaniu dużej dawki pojedynczej w porównaniu z podawaniem dawek frakcyjnych.

Ryzyko mielosupresji zwiększa się u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Ciężka immunosupresja prowadziła do rozwoju ciężkich zakażeń, czasami prowadzących do zgonu. Zakażenia zgłaszane w związku ze stosowaniem ifosfamidu to zapalenie płuc, a także inne zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe i pasożytnicze. Zgłaszano także występowanie sepsy i wstrząsu septycznego.

Zakażenia utajone mogą być reaktywowane. U pacjentów leczonych ifosfamidem obserwowano przypadki uaktywnienia różnych zakażeń wirusowych.

Zaleca się szczególnie dokładne kontrolowanie parametrów hematologicznych. Liczbę białych krwinek, płytek krwi i stężenie hemoglobiny należy sprawdzać przed każdorazowym podaniem oraz w odpowiednich odstępach czasu po podaniu. O ile nie jest to konieczne, nie należy podawać ifosfamid, gdy liczba białych krwinek wynosi poniżej 2500/mikrolitr. Gorączka i (lub) leukopenia wymagają profilaktycznego podania antybiotyków i (lub) leków przeciwgrzybiczych.

Zaburzenia układu immunologicznego

Pacjenci z zaburzeniem czynności układu immunologicznego, np. w przebiegu cukrzycy oraz niewydolności wątroby lub nerek, także wymagają ścisłej obserwacji.

Encefalopatia i toksyczne działanie na OUN

Podanie ifosfamid może powodować encefalopatię i inne działania neurotoksyczne.

Toksyczne działanie ifosfamid na OUN może wystąpić w ciągu kilku godzin do kilku dni po podaniu i w większości przypadków ustępuje w ciągu 48 do 72 godzin po przerwaniu podawania ifosfamid. Objawy mogą utrzymywać się przez dłuższy okres czasu. W niektórych przypadkach nie nastąpiło pełne ustąpienie objawów. Odnotowano zgon związany z toksycznym działaniem na OUN. W przypadku wystąpienia działania toksycznego na OUN należy przerwać podawanie ifosfamid.

Objawy mogą obejmować: splątanie, senność, śpiączkę, omamy, niewyraźne widzenie, zachowania psychiatryczne, objawy pozapiramidowe, nietrzymanie moczu i drgawki.

Działanie toksyczne na OUN prawdopodobnie zależy od dawki. Czynniki ryzyka rozwoju encefalopatii związanej z ifosfamidem obejmują hypoalbuminemię, zaburzenia czynności nerek, zły stan ogólny, chorobę narządów miednicy (np. obecność guza w dolnej części brzucha, masywna choroba jamy brzusznej) oraz wcześniejsze lub jednocześnie stosowane leki nefrotoksyczne, w tym cisplatynę.

Ze względu na potencjalne działanie addytywne leki działające na OUN (takie jak leki przeciwwymiotne, uspakajające, narkotyczne lub przeciwhistaminowe) lub substancje (takie jak

alkohol) działające na OUN muszą być stosowane ze szczególną ostrożnością lub, jeśli konieczne, należy zaprzestać ich stosowania w przypadku encefalopatii indukowanej ifosfamidem.

Pacjentów leczonych ifosfamidem należy ściśle monitorować w kierunku objawów encefalopatii, zwłaszcza jeśli występuje u nich zwiększone ryzyko encefalopatii.

Można rozważyć zastosowanie błękitu metylenowego w leczeniu i profilaktyce encefalopatii związanej ze stosowaniem ifosfamidem.

Kardiotoksyczność, stosowanie u pacjentów z chorobami serca

Odnotowano przypadki toksycznego działania ifosfamidem na serce prowadzące do zgonu.

Ryzyko wystąpienia toksycznego działania na serce jest zależne od dawki. Wzrasta ono u pacjentów wcześniej lub jednocześnie leczonych innymi środkami kardiotoksycznymi lub poddawanych naświetlaniu okolic serca, a także, u których prawdopodobnie występuje zaburzenie czynności nerek.

Szczególna ostrożność musi być zachowana podczas stosowania ifosfamidem u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardiotoksyczności i u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą serca.

Zgłaszano następujące objawy toksycznego działania ifosfamidem na serce (patrz punkt 4.8):

- arytmia nadkomorowa lub komorowa, w tym tachykardia przedsionkowa/nadkomorowa, migotanie przedsionków, częstoskurcz komorowy bez tętna;
- zmniejszenie napięcia zespołu QRS i zmiany segmentu ST lub załamek T;
- kardiomiopatia toksyczna prowadząca do niewydolności serca z przekrwieniem i niedociśnieniem tętniczym;
- wysięk osierdziowy, włókniste zapalenie osierdzia i zwłóknienie nasierdzia.

Konieczne jest regularne kontrolowanie stężeń elektrolitów. Ponadto udowodniono, że kardiotoksyczne działanie ifosfamidem może być nasilone u pacjentów poddawanych wcześniej radioterapii w okolicy serca i (lub) przy jednoczesnym leczeniu antracyklinami.

Zaburzenia żołądka i jelit

Należy zwracać szczególną uwagę na higienę jamy ustnej, aby ograniczyć powstawanie zapalenia jamy ustnej.

Zaleca się wczesne podawanie leków przeciwwymiotnych, w celu zmniejszenia częstości występowania oraz złagodzenia nudności i wymiotów.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W przypadku niewydolności wątroby stwierdzonej przed rozpoczęciem leczenia, stosowanie preparatu Holoxan należy rozważyć indywidualnie u każdego pacjenta. Pacjenci z niewydolnością wątroby powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza. Nadużywanie alkoholu może zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności wątroby.

Toksyczne działanie na nerki i nabłonek pęcherza moczowego

Ifosfamidem ma toksyczne działanie zarówno na nerki, jak i na pęcherz moczowy.

Przed rozpoczęciem terapii, a także w trakcie i po zakończeniu leczenia, należy ocenić czynność kłębuszków i kanalików nerkowych.

W przypadku niewydolności nerek stwierdzonej przed rozpoczęciem leczenia, stosowanie preparatu Holoxan należy rozważyć indywidualnie u każdego pacjenta. Pacjenci z niewydolnością nerek powinni pozostawać pod ścisłą kontrolą lekarza.

W trakcie leczenia ifosfamidem konieczna jest regularna kontrola parametrów czynności nerek, właściwości moczu i osadu moczu.

Zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne parametrów biochemicznych w surowicy i moczu, w tym fosforu, potasu i innych parametrów laboratoryjnych służących wykrywaniu toksycznego działania na nerki i pęcherz moczowy.

Zaleca się wykonywanie analizy moczu przed podaniem każdej dawki ifosfamid. Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest stwierdzenie, że nie istnieją jakiegokolwiek przeszkody w odpływie z dolnych dróg moczowych, zapalenie pęcherza, zakażenie oraz zaburzenia elektrolitowe.

Toksyczne działanie na nerki

Udokumentowano zgon spowodowany toksycznym działaniem na nerki.

Zaburzenia czynności nerek (kłębuszków i kanalików) występują bardzo często po podaniu ifosfamid (patrz 4.8).

Do czynników predysponujących do nefrotoksyczności należy stosowanie dużych kumulujących się dawek ifosfamid (zwłaszcza u dzieci poniżej 3 roku życia). Dlatego też należy kontrolować parametry czynnościowe kłębuszków i kanalików nerkowych przed rozpoczęciem leczenia, w czasie leczenia i po jego zakończeniu.

Po podaniu ifosfamid obserwowano wystąpienie zespołu przypominającego SIADH (zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego).

Uszkodzenie kanalików może ujawnić się w trakcie terapii albo w ciągu kilku miesięcy lub nawet lat od zakończenia leczenia.

Zaburzenie czynności kłębuszków lub kanalików może z czasem ustąpić, utrzymywać się na tym samym poziomie lub postępować w kolejnych miesiącach lub latach, nawet po zakończeniu leczenia ifosfamidem.

Ryzyko wystąpienia objawów klinicznych nefrotoksyczności zwiększa się między innymi w następujących przypadkach:

- duże kumulacyjne dawki ifosfamid;
- występujące wcześniej zaburzenia czynności nerek;
- wcześniejsze lub jednoczesne leczenie środkami potencjalnie nefrotoksycznymi;
- młody wiek u dzieci (szczególnie u dzieci do około 5. roku życia);
- zmniejszona rezerwa nefronowa, np. u pacjentów z rozpoznaniem nowotworu nerki, poddanych naświetlaniu nerki lub jednostronnej nefrektomii.

Ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów po jednostronnej nefrektomii, pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i leczonych wcześniej lekami uszkadzającymi nerki, takimi jak cisplatyna. U tych pacjentów wzrasta częstość występowania i dochodzi do nasilenia działań miętoksycznych, nefrotoksycznych, neurotoksycznych.

Wpływ na nabłonek pęcherza moczowego

Podawanie ifosfamid wiąże się z toksycznym działaniem na pęcherz moczowy, które można ograniczyć, podając profilaktycznie mesnę.

Po podaniu ifosfamid odnotowano przypadki krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego wymagające przetoczenia krwi.

Ryzyko wystąpienia krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego jest zależne od dawki i wzrasta po podaniu jednorazowej dużej dawki w porównaniu z podawaniem dawek frakcyjnych.

Odnotowano przypadek krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego po podaniu pojedynczej dawki ifosfamid.

Przed rozpoczęciem leczenia, konieczne jest wykluczenie lub usunięcie niedrożności dróg moczowych. Patrz punkt 4.3.

W trakcie lub niezwłocznie po podaniu należy podać doustnie lub we wlewie odpowiednią ilość płynu, aby wymusić diurezę i zmniejszyć ryzyko toksycznego działania na drogi moczowe.

Ifosfamid należy stosować ostrożnie, jeśli to konieczne, u pacjentów z czynnym zakażeniem dróg moczowych.

Naświetlanie pęcherza lub leczenie busulfanem w przeszłości lub jednocześnie może zwiększać ryzyko wystąpienia krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego.

W przypadku wystąpienia zapalenia pęcherza z mikro- lub makrohematurią (krew w moczu), leczenie należy przerwać aż do czasu ustąpienia objawów.

Podczas leczenia należy zwracać szczególną uwagę na właściwe nawodnienie, regularne opróżnianie pęcherza moczowego i jednocześnie zastosowanie mesny (patrz punkt 4.2).

Zwłaszcza przy przewlekłym leczeniu ifosfamidem, konieczne jest zapewnienie odpowiedniej diurezy oraz regularna kontrola parametrów czynności nerek. Dotyczy to szczególnie dzieci. W przypadku wystąpienia nefropatii, należy pamiętać o ryzyku nieodwracalnego uszkodzenia nerek, jeżeli kontynuuje się podawanie leku. Należy wnikliwie ocenić ryzyko i korzyści wynikające z leczenia.

Toksyczne działanie na płuca

Odnotowano przypadki toksycznego działania na płuca, prowadzące do niewydolności oddechowej, a także do zgonu. Zgłaszano także śródmiąższowe zapalenie płuc i zwłóknienie płuc związane z terapią ifosfamidem.

Wtórne nowotwory

Tak jak w przypadku wszystkich terapii cytotoksycznych, leczenie ifosfamidem wiąże się z ryzykiem występowania nowotworów wtórnych i ich prekursorów. Do rozwoju nowotworów wtórnych może dojść po kilku latach od zakończenia chemioterapii.

Wzrasta ryzyko rozwoju zmian mielodysplastycznych, które czasami mogą przechodzić w ostre białaczki.

Występowanie nowotworów złośliwych zgłaszano również po ekspozycji *in utero* na inny środek cytotoksyczny będący pochodną oksazafosforyny.

Choroba wenookluzyjna wątroby

Po chemioterapii zawierającej ifosfamid odnotowywano występowanie choroby wenookluzyjnej wątroby, które jest znanym powikłaniem po zastosowaniu innego środka cytotoksycznego będącego pochodną oksazafosforyny.

Genotoksyczność

(patrz punkt 4.6)

Wpływ na płodność

(patrz punkt 4.6)

Kobiety

U pacjentek leczonych ifosfamidem odnotowano brak miesiączki. Ponadto, po zastosowaniu innego środka cytotoksycznego będącego pochodną oksazafosforyny, zgłaszano przypadki skąpego miesiączkowania.

Ryzyko trwałego, wywołanego przez chemioterapię braku miesiączki jest większe u starszych kobiet. U dziewcząt leczonych ifosfamidem w okresie dojrzewania płciowego, rozwój drugorzędowych cech płciowych może przebiegać prawidłowo i mają one regularne miesiączki.

Dziewczęta leczone ifosfamidem w okresie dojrzewania płciowego mogły następnie zachodzić w ciążę.

Dziewczęta, u których po zakończeniu leczenia czynność jajników pozostała bez zmian, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka przedwczesnego wystąpienia menopauzy.

Mężczyźni

U mężczyzn leczonych ifosfamidem może wystąpić oligospermia lub azospermia.

Sprawność seksualna i libido, na ogół nie ulegają zmianie u tych pacjentów.

U chłopców leczonych ifosfamidem w okresie dojrzewania płciowego rozwój drugorzędowych cech płciowych może przebiegać prawidłowo, ale może u nich wystąpić oligospermia lub azospermia.

W pewnym stopniu może wystąpić atrofia jąder.

U niektórych pacjentów azospermia może być odwracalna, aczkolwiek przywrócenie stanu prawidłowego może trwać nawet kilka lat od zakończenia terapii.

Mężczyźni leczeni ifosfamidem w późniejszym okresie zostawali ojcami.

Reakcje anafilaktyczne lub anafilaktoidalne, wrażliwość krzyżowa

Zgłaszano występowanie reakcji anafilaktycznych lub anafilaktoidalnych związanych ze stosowaniem ifosfamid.

Odnotowano występowanie wrażliwości krzyżowej na oksazafosforynę — inny środek cytotoksyczny.

Zaburzenia gojenia ran

Ifosfamid może zaburzać prawidłowe gojenie się ran.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ponieważ efekt cytostatyczny ifosfamid pojawia się dopiero po aktywacji leku w wątrobie, przy przypadkowym podaniu poza naczynie (żyłę) nie ma niebezpieczeństwa uszkodzenia tkanki w miejscu podania. Tym niemniej w przypadku wynaczynienia, zaleca się natychmiastowe przerwanie wlewu, odciągnięcie płynu, który trafił poza naczynie, przemycie roztworem soli fizjologicznej i unieruchomienie kończyny.

Badania diagnostyczne

U pacjentów chorych na cukrzycę należy regularnie kontrolować stężenie glukozy w surowicy, ponieważ może być konieczna zmiana dawki leków przeciwcukrzycowych. Patrz punkt 4.5.

Podanie ifosfamid obok żyły

Jeśli dojdzie do przypadkowego podania ifosfamid poza żyłę, należy natychmiast przerwać wlew. Roztwór ifosfamid, podany pozanaczyniowo, należy odessać używając kaniuli umieszczonej w miejscu podania, oraz zastosować inne, właściwe środki zaradcze.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w wyniku zmniejszonego wydalania przez nerki może dojść do zwiększenia stężenia ifosfamid i jego metabolitów w osoczu. Może to powodować zwiększoną toksyczność (np. neurotoksyczność, nefrotoksyczność, hematotoksyczność) i powinno być wzięte pod uwagę przy ustalaniu dawkowania u tych pacjentów.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Niewydolność wątroby, zwłaszcza ciężka, może wiązać się ze zmniejszoną aktywacją ifosfamid. Może to wpływać na skuteczność leczenia ifosfamidem.

Należy wziąć to pod uwagę przy doborze dawki i interpretacji odpowiedzi pacjenta na wybraną dawkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Planowanie jednoczesnego lub późniejszego podawania innych substancji lub terapii, które mogą zwiększać prawdopodobieństwo występowania działania toksycznego lub powodować jego nasilenie (poprzez interakcje farmakodynamiczne lub farmakokinetyczne), wymaga uważnej indywidualnej oceny spodziewanych korzyści i ryzyka. Pacjenci otrzymujący takie złożone leczenie muszą być ściśle monitorowani w kierunku wystąpienia oznak toksyczności, aby umożliwić szybką interwencję. Pacjenci leczeni ifosfamidem i środkami, które zmniejszają jego aktywację powinni być monitorowani pod kątem potencjalnego zmniejszenia skuteczności terapeutycznej i potrzeby dostosowania dawki.

Nasilone działanie toksyczne na krew i układ krwiotwórczy i (lub) immunosupresja mogą być wynikiem łącznego efektu działania ifosfamid i na przykład:

- inhibitorów konwertazy angiotensyny ACE: inhibitory konwertazy angiotensyny mogą wywoływać leukopenię;
- karboplatyny;
- cisplatyny;
- natalizumabu.

Nasilenie działania kardi toksycznego może być wynikiem łącznego efektu działania ifosfamid i na przykład:

- antybiotyków antracyklinowych;
- naświetlania okolicy serca.

Nasilenie działania toksycznego na płuca może być wynikiem łącznego efektu działania ifosfamid i na przykład:

- amiodaronu;
- G-CSF, GM-CSF (czynnika wzrostu kolonii granulocytów, czynnika wzrostu kolonii granulocytów i makrofagów).

Nasilenie działania nefrotoksycznego może być wynikiem łącznego efektu działania ifosfamid i na przykład:

- acyklowiru;
- aminoglikozydów;
- amfoterycyny B;
- karboplatyny;
- cisplatyny.

Zwiększone ryzyko rozwoju krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego może być wynikiem łącznego efektu działania ifosfamid i na przykład:

- busulfanu;
- naświetlania pęcherza moczowego.

Addytywny wpływ na OUN może być wynikiem łącznego efektu działania ifosfamid i na przykład:

- produktów leczniczych o działaniu przeciwwymiotnym;
- produktów leczniczych o działaniu antyhistaminowym;
- środków odurzających;
- środków uspokajających.

Induktory ludzkich wątrobowych i pozawątrobowych enzymów mikrosomalnych (np. enzymów cytochromu P450):

Możliwość zwiększonej produkcji metabolitów odpowiedzialnych za cytotoksyczność i inne działania toksyczne (w zależności od indukowanych enzymów) musi być wzięta pod uwagę w przypadku wcześniejszego lub jednoczesnego stosowania takich środków jak:

- karbamazepina;
- kortykosteroidy;
- ryfampicyna;
- fenobarbital;
- fenytoina;
- dziurawiec zwyczajny.

Inhibitory izoenzymu CYP 3A4: Zmniejszona aktywacja i metabolizm ifosfamid może wpływać na skuteczność terapii ifosfamidem. Hamowanie aktywności izoenzymu CYP 3A4 może też prowadzić do zwiększonej produkcji metabolitu ifosfamid łązonego z toksycznym wpływem na nerki. Do inhibitorów izoenzymu CYP 3A4 zalicza się:

- ketokonazol;
- flukonazol;
- itrakonazol;
- sorafenib.

Docetaksel: Opisywano przypadki zwiększonego działania toksycznego na przewód pokarmowy, gdy ifosfamid był podawany przed wlewem docetakselu.

Pochodne kumaryny: U pacjentów otrzymujących ifosfamid i warfarynę odnotowano przypadki zwiększenia wartości wskaźnika INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego).

Szczepionki: Można się spodziewać, że immunosupresyjne działanie ifosfamidu będzie zmniejszać odpowiedź na szczepienie. Stosowanie szczepionek zawierających żywe wirusy może prowadzić do zakażenia indukowanego szczepionką.

Tamoksifen: Jednoczesne stosowanie tamoksifenu i chemioterapii może zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Cisplatyna: Wywołana przez cisplatynę utrata słuchu może ulec pogłębieniu przez jednoczesne stosowanie ifosfamidu (patrz również powyższe interakcje).

Irynotekan: Powstawanie aktywnego metabolitu irynotekanu można zmniejszyć, podając irynotekan z ifosfamidem.

Alkohol: U niektórych pacjentów alkohol może nasilać nudności i wymioty wywołane przez ifosfamid.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wykazano, że podawanie ifosfamidu w trakcie organogenezy ma toksyczny wpływ na płód myszy, szczurów i królików, dlatego podawanie go kobietom w ciąży może powodować śmiertelne uszkodzenie płodu.

Istnieją jedynie bardzo ograniczone dane dotyczące stosowania ifosfamidu w czasie ciąży u ludzi. Obserwowano przypadki opóźnienia wzrostu płodu i niedokrwistości u noworodków po ekspozycji w czasie ciąży na schematy chemioterapii zawierające ifosfamid. Odnotowano liczne wady wrodzone po zastosowaniu ifosfamidu w pierwszym trymestrze ciąży. Dane dotyczące stosowania cyklofosfamidu, innego środka cytotoksycznego będącego pochodną oksazafosforiny, u zwierząt wskazują na zwiększone ryzyko poronienia i malformacji, które może się utrzymywać po odstawieniu środka, tak długo jak istnieją komórki jajowe/pęcherzyki, które były narażone na działanie tego środka w trakcie którejkolwiek z faz dojrzewania.

Ponadto zgłaszano, że ekspozycja na cyklofosfamid, powoduje poronienia i malformacje (po ekspozycji w trakcie pierwszego trymestru) i wpływa na noworodki, wywołując leukopenię, pancytopenię, ciężką hipoplazję szpiku oraz zapalenie żołądka i jelit.

Na podstawie wyników badań prowadzonych na zwierzętach, przypadków zgłoszonych u ludzi oraz mechanizmie działania substancji aktywnej nie zaleca się stosowania ifosfamidu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze.

W każdym indywidualnym przypadku należy rozważyć korzyści wynikające z leczenia względem możliwego ryzyka dla płodu.

Jeśli ifosfamid jest przyjmowany przez pacjentkę będącą w ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie lub po zakończeniu terapii tym lekiem, należy ją powiadomić o możliwych zagrożeniach dla płodu.

Karmienie piersią

Ifosfamid przenika do mleka matki i może powodować neutropenię, trombocytopenię, małe stężenie hemoglobiny i biegunkę u dzieci. W trakcie stosowania ifosfamidu nie jest wskazane karmienie piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Ifosfamid zaburza proces oogenezy i spermatogenezy. Może powodować bezpłodność u obu płci. Ifosfamid może spowodować przejściowy lub trwały brak miesiączki u kobiet i oligospermię lub azospermię u chłopców w okresie dojrzewania płciowego. Mężczyźni leczeni ifosfamidem, przed rozpoczęciem leczenia są informowani o możliwości zabezpieczenia i przechowania we właściwym stanie spermy powstałej przed rozpoczęciem leczenia.

Genotoksyczność

Ifosfamid ma działanie genotoksyczne i mutagenne na męskie i żeńskie komórki rozrodcze. Dlatego też w trakcie leczenia ifosfamidem kobiety nie powinny zachodzić w ciążę, a mężczyźni nie powinni płodzić dzieci.

Mężczyźni nie powinni płodzić dzieci przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Kobiety i mężczyźni aktywni seksualnie powinni w tym okresie stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Objawy działania toksycznego na OUN mogą upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Patrz punkt 4.4.

4.8 Działania niepożądane

Wymienione niżej działania niepożądane i częstość ich występowania zostały oparte na publikacjach opisujących doświadczenia kliniczne związane z podawaniem dawek podzielonych ifosfamidu stosowanego w monoterapii, w której dawka całkowita wynosiła od 4 do 12 g/m² na cykl.

Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono na podstawie następującej skali: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu).

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie* Zapalenie płuc Sepsa (wstrząs septyczny)**	Często Niezbyt często Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Nowotwory wtórne - Nowotwór dróg moczowych - Zespół mielodysplastyczny - Ostra białaczka*** - Ostra białaczka limfatyczna** - Chłoniak (Chłoniak nieziarniczny) - Mięsaki** - Rak nerki - Rak tarczycy Progresja istniejących nowotworów*	Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia ¹ (każda) Neutropenia Trombocytopenia ² (każda) Niedokrwistość ³ Hematotoksyczność** Mielosupresja**** Agranulocytoza Aplazja szpiku kostnego z gorączką Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe Zespół hemolityczno-mocznicowy Niedokrwistość hemolityczna Niedokrwistość noworodków Methemoglobinemia	Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo często Częstość nieznana Bardzo często Częstość nieznana Częstość nieznana Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Obrzęk naczynioruchowy** Reakcja anafilaktyczna Immunosupresja Pokrzywka	Częstość nieznana Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana

[illegible]

[illegible]

Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze ⁷ Zatorowość płucna Zakrzepica żył głębokich Zespół przeziakania włósniczek Zapalenie naczyń Nadciśnienie tętnicze Zaczerwienienie twarzy Obniżone ciśnienie krwi Krwawienia	Rzadko Częstość nieznana Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Niezbyst często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niewydolność oddechowa** Zespół ostrej niewydolności oddechowej** Nadciśnienie płucne** Śródmiąższowe choroby płuc** (co przejawia się zwłóknieniem płuc) Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych Śródmiąższowe zapalenie płuc Zapalenie płuc** Obrzęk płuc** Płyn w jamie opłucnej Skurcz oskrzeli Duszność Niedotlenienie Kaszel Zaburzenia płuc Śródmiąższowe zapalenie płuc Śródmiąższowe zwłóknienie płuc Toksyczno alergiczny obrzęk płuc	Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Rzadko Rzadko Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności/Wymioty Biegunka Zapalenie jamy ustnej Zapalenie kątnicy Zapalenie okrężnicy Zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy Zapalenie trzustki Ostre zapalenie trzustki Niedrożność jelita Krwawienie z przewodu pokarmowego Owrzodzenie błony śluzowej Zaparcie Ból brzucha Nadmierne wydzielanie śliny	Bardzo często Niezbyst często Rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Niezbyst często Częstość nieznana Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Hepatotoksyczność ⁸ Niewydolność wątroby** Piorunujące zapalenie wątroby** Choroba zarostowa żył wątrobowych Zakrzepica żyły wrotnej Cytolityczne zapalenie wątroby Cholestaza Zaburzenia czynności wątroby	Często Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Niezbyst często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie Zapalenie skóry Wysypka grudkowa Toksyczna nekroliza naskórka	Bardzo często Rzadko Rzadko Częstość nieznana

	Zespół Stevensa-Johnsona Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa Popromienne zapalenie skóry Martwica skóry Obrzęk twarzy Wybroczyny Wysypka - Wysypka plamkowa Świąd Rumień Przebarwienia skóry Nadmierne pocenie się Choroby paznokci Toksyczne odczyny skórne	Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Rabdomioliza Osteomalacja Krzywica Opóźnienie wzrostu Ból mięśni Ból stawów Ból kończyn Drganie mięśni Skurcze	Bardzo rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego Hematuria Makrohematuria Mikrohematuria Zaburzenia czynności nerek ¹⁰ Strukturalne uszkodzenie nerek Zespół Fanconiego Kanalikowośródmiąższowe zapalenie nerek Kłębuszkowa moczówka prosta Fosfaturia Aminoacyduria Poliuria Mimowolne oddawanie moczu Uczucie zalegania moczu Ostra niewydolność nerek** Przewlekła niewydolność nerek** Nefropatie Zaburzenia kanalikowe Zaburzenia kłębuszkowe Kwasica kanalikowa Proteinuria Ostra niewydolność nerek Przewlekła niewydolność nerek Nietrzymanie moczu Niekontrolowanie czynności fizjologicznych Bezmocz Zaburzenie rytmu oddawania moczu Podrażnienia pęcherza	Często Bardzo często Często Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Rzadko Rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Często Często Rzadko Rzadko Rzadko Rzadko Rzadko Rzadko Niezbędne często Niezbędne często Niezbędne często Niezbędne często
Zaburzenia układu rozrodczego i	Bezpłodność	Częstość nieznana

piersi	Niewydolność jajników Przedwczesna menopauza Brak miesiączki Zaburzenia owulacji Azoospermia Oligospermia Zmniejszone stężenie estrogenu we krwi Zwiększone stężenie gonadotropin we krwi Zaburzenia spermatogenezy Obniżenie poziomu kobiecych hormonów płciowych Przetrwiała oligospermia	Częstość nieznana Częstość nieznana Niezbyt często Częstość nieznana Rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana Często Niezbyt często Rzadko
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Opóźnienie wzrostu płodu	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie żyły ¹¹ Gorączka neutropeniczna ¹² Zmęczenie Złe samopoczucie Niewydolność wielonarządowa** Ogólne pogorszenie stanu fizycznego Reakcje w miejscu wstrzyknięcia/wlewu***** Ból w klatce piersiowej Obrzęk Zapalenie błony śluzowej Ból Gorączka Dreszcze Nasilona reakcja na radioterapię	Często Często Często Często Częstość nieznana Częstość nieznana Rzadko Częstość nieznana Częstość nieznana Rzadko Częstość nieznana Bardzo często Częstość nieznana Bardzo rzadko

* dotyczy także uaktywnienia zakażeń utajonych, w tym wirusowego zapalenia wątroby, *Pneumocystis jiroveci*, półpaśca, *Strongyloides*, postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej i innych zakażeń wirusowych i grzybiczych;

** w tym przypadki śmiertelne;

*** w tym ostra białaczka szpikowa, ostra białaczka promielocytowa, ostra białaczka limfatyczna*;

**** mielosupresja objawiająca się niewydolnością szpiku kostnego;

***** w tym obrzęk, stan zapalny, ból, rumień, tkliwość, świąd.

¹Zgłaszano następujące działania niepożądane przy leukopenii: neutropenia, granulocytopenia, limfopenia oraz pancytopenia. Dla gorączki neutropenicznej, patrz poniżej.

²Powikłaniem trombocytopenii może być krwawienie. Odnotowano przypadki krwawienia prowadzącego do zgonu.

³Obejmuje przypadki zgłoszone jako niedokrwistość oraz zmniejszenie stężenia hemoglobiny/hematokrytu.

⁴Odnotowano przypadki encefalopatii ze śpiączką i zgonem.

⁵Odnotowano przypadki toksycznego wpływu na ośrodkowy układ nerwowy z następującymi objawami: zaburzenia zachowania, chwiejność emocjonalna, agresja, pobudzenie, niepokój, afazja, osłabienie, ataksja, zespół mózdkowy, mózgowy niedobór funkcji, zaburzenia poznawcze, śpiączka, stan splątania, zaburzenia czynności nerwów czaszkowych, obniżony stan świadomości, depresja, dezorientacja, zawroty głowy, nieprawidłowy zapis w elektroencefalogramie, encefalopatia, spłaszczenie afektu, omamy, ból głowy, proces tworzenia pojęć, letarg, zaburzenia pamięci, zmiany nastroju, dysfunkcja ruchowa, skurcze mięśni, drgawki kloniczne mięśni, postępująca utrata odruchów pnia mózgu, reakcje psychotyczne, niepokój, senność, drżenie, nietrzymanie moczu.

⁶Odnotowano przypadki kardiotoxyczności w formie zastoinowej niewydolności serca, tachykardii, obrzęku płuc. Odnotowano przypadki prowadzące do zgonu.

- ⁷Odnutowano niedociśnienie tętnicze prowadzące do wstrząsu ze skutkami śmiertelnymi.
- ⁸Odnutowano hepatotoksyczność w postaci wzrostu aktywności enzymów wątrobowych, tj. aminotransferazy alaninowej w surowicy, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotransferazy i dehydrogenazy mleczanowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, żółtaczkę, zespołu wątrobowego.
- ⁹Częstość krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego jest szacowana na podstawie częstości krwimoczu. Zgłaszane przypadki krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego obejmowały trudności w oddawaniu moczu i częstomocz.
- ¹⁰Odnutowano zaburzenia czynności nerek objawiające się niewydolnością nerek (w tym ostra niewydolność nerek, nieodwracalna niewydolność nerek; odnotowano skutki śmiertelne), zwiększonym stężeniem kreatyniny w surowicy, zwiększeniem stężenia azotu mocznikowego, zmniejszeniem klirensu kreatyniny, kwasicą metaboliczną, bezmoczem, skąpomoczem, cukromoczem, hiponatremią, mocnicą, zwiększeniem klirensu kreatyniny. Odnutowano strukturalne uszkodzenie nerek objawiające się w formie ostrej martwicy kanalików nerkowych, uszkodzenia miąższu nerkowego, enzymurii, wałeczkomoczu, białkomoczu.
- ¹¹Obejmuje przypadki zgłoszone jako zapalenie żył i podrażnienie ścian żylnych.
- ¹²Częstość gorączki neutropenicznej: obejmuje przypadki zgłoszone jako gorączka granulocytopeniczna.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Do poważnych następstw przedawkowania należą objawy działań toksycznych zależnych od dawki, takie jak toksyczne działanie na OUN i nerki, mielosupresja i zapalenie błony śluzowej. Patrz punkt 4.4.

Pacjenci, u których doszło do przedawkowania, powinni być ściśle monitorowani w kierunku wystąpienia objawów toksyczności.

Ponieważ nie jest znane specyficzne antidotum dla ifosfamid, podczas stosowania tego leku zaleca się szczególną ostrożność.

W przypadku przedawkowania należy wdrożyć właściwe środki zaradcze, w tym zgodne ze współczesnym stanem wiedzy leczenie wszelkich zakażeń, mielosupresji lub innych objawów toksyczności, jakie mogą wystąpić.

Ifosfamid i jego metabolity ulegają dializie. W przypadku znacznego przedawkowania z wczesnymi objawami należy rozważyć zastosowanie hemodializy, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

W przypadku przedawkowania, należy brać pod uwagę ryzyko zahamowania czynności szpiku, głównie leukocytopenii. Nasilenie i czas trwania zahamowania czynności szpiku zależy od wielkości przedawkowania. Konieczna jest częsta kontrola parametrów morfologicznych krwi oraz monitorowanie stanu pacjenta. W przypadku wystąpienia ciężkiej neutropenii, należy wdrożyć profilaktykę lub leczenie zakażenia odpowiednimi antybiotykami. W przypadku trombocytopenii, w zależności od wskazań, należy podać substytucyjne preparaty płytkowe. Należy także prowadzić profilaktykę zapalenia pęcherza moczowego stosując mesnę, aby uniknąć ciężkiego powikłania w postaci krwotocznego zapalenia pęcherza. Podawanie mesny w profilaktyce zapalenia pęcherza

moczowego może być pomocne w zapobieganiu lub ograniczaniu toksycznego działania na układ moczowy po przedawkowaniu ifosfamid.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC: L 01 AA 06

Ifosfamid jest lekiem cytostatycznym należącym do grupy substancji alkilujących. Wykazuje chemiczne powinowactwo do iperytu azotowego i jest syntetycznym analogiem cyklofosfamid. Ifosfamid jest nieaktywny *in vitro* i podlega aktywacji *in vivo* głównie pod wpływem enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksy-ifosfamid, który pozostaje w równowadze z postacią tautomeryczną - aldoifosfamidem. Aldoifosfamid podlega samoistnemu rozpadowi do akroleiny i metabolitu alkilującego – iperytu izofosfamid. Działanie urotoksyczne ifosfamid przypisuje się akroleinie. Cytotoksyczny efekt działania ifosfamid polega na interakcji jego alkilujących metabolitów z DNA. Głównym miejscem działania są mostki fosfodiesterowe DNA. Alkilacja powoduje rozpad mostków oraz powstawanie wiązań krzyżowych. W cyklu komórkowym opóźnieniu ulega faza G2. Efekt cytotoksyczny nie jest specyficzny dla tej fazy cyklu komórkowego, ale zależy specyficznie od cyklu komórkowego.

Nie można wykluczyć występowania oporności krzyżowej, szczególnie na strukturalnie podobne cytostatyki, np. cyklofosfamid, ale również na inne leki alkilujące. Tym niemniej, wykazano, że guzy odporne na cyklofosfamid oraz nawroty po leczeniu cyklofosfamidem, w wielu przypadkach odpowiadają na podawanie ifosfamid.

Dzieci i młodzież

Mięsak Ewinga

W randomizowanym kontrolowanym badaniu z udziałem 518 pacjentów (87% poniżej 17. roku życia) z rozpoznaniem mięsaka Ewinga, niedojrzałego guza neuroektodermalnego kości lub niedojrzałego mięsaka kości losowo przydzielono do terapii ifosfamidem/etopozydem na zmianę ze standardowym leczeniem lub do samego leczenia standardowego. U pacjentów bez przerzutów w punkcie wyjścia stwierdzono statystycznie istotną poprawę pod względem 5-letniego przeżycia po terapii ifosfamidem/etopozydem (69%) w porównaniu z pacjentami leczonymi tylko terapią standardową (54%). Przeżycie całkowite po 5 latach wyniosło 72% w grupie leczonych ifosfamidem/etopozydem w porównaniu z 61% w grupie leczonych standardowo. W obu grupach leczenia obserwowano podobne działania toksyczne. W przypadku pacjentów z przerzutami w punkcie wyjścia między grupami nie stwierdzono różnicy pod względem 5-letniego przeżycia bez zdarzenia lub 5-letniego przeżycia całkowitego.

W randomizowanym badaniu porównawczym oceniającym terapię ifosfamidem (schemat VAIA) i cyklofosfamidem (schemat VACA) u 155 pacjentów ze standardowym ryzykiem mięsaka Ewinga (83% poniżej 19. roku życia) nie stwierdzono różnicy pod względem czasu przeżycia bez zdarzenia lub przeżycia całkowitego. W przypadku schematu zawierającego ifosfamid stwierdzono mniejszą toksyczność.

Inne nowotwory występujące u dzieci i młodzieży

Ifosfamid był szeroko badany w niekontrolowanych, prospektywnych badaniach eksploracyjnych z udziałem dzieci. Stosowano różne harmonogramy i schematy dawkowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Badania obejmowały następujące nowotwory występujące u dzieci i młodzieży: mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, mięśniakomięsak nieprążkowanokomórkowy, mięsak tkanek miękkich, nowotwory zarodkowe, kostniakomięsak, chłoniak nieziarniczy, ziarnica złośliwa, ostra białaczka limfoblastyczna, nerwiak zarodkowy, guz Wilmsa oraz nowotwory złośliwe OUN. Udokumentowano korzystne wyniki dotyczące odpowiedzi częściowej, odpowiedzi całkowitej i wskaźnika przeżyć.

Stosuje się różne harmonogramy i schematy dawkowania ifosfamid w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Ustalając dawkowanie, sposób podawania i schemat leczenia, lekarz powinien opierać się na schematach chemioterapii opracowanych do stosowania w leczeniu nowotworów określonego typu.

Zwykle dawki ifosfamid w leczeniu nowotworów u dzieci i młodzieży mieszczą się w zakresie od 0,8 do 3 g/m² pc. na dobę przez 2–5 dni. Całkowita dawka w cyklu chemioterapii wynosi 4–12 g/m² pc. Dawki podzielone ifosfamid podaje się we wlewach dożylnych trwających od 30 minut do 2 godzin, w zależności od objętości płynu do infuzji lub zaleceń zawartych w protokole:

W trakcie podawania ifosfamid obowiązkowo podaje się mesnę w dawce odpowiadającej 80–120% ifosfamid w celu ochrony układu moczowego. Zaleca się wydłużenie wlewu mesny do 12–48 godzin po zakończeniu wlewu ifosfamid. 20% całej dawki mesny należy podać w dożylnym bolusie początkowym. W trakcie wlewu ifosfamid oraz przez 24–48 godzin od zakończenia podawania ifosfamid konieczne jest przewodnienie poprzez podanie objętości co najmniej 3000 ml/m².

W trakcie leczenia ifosfamidem, zwłaszcza w przypadku leczenia długotrwałego, konieczne jest zapewnienie odpowiedniej diurezy i regularne kontrolowanie czynności nerek. Dzieci w wieku 5 lat lub młodsze mogą być bardziej podatne na toksyczne działanie ifosfamid na nerki niż starsze dzieci lub dorośli. Odnotowano przypadki ciężkiej nefrotoksyczności prowadzącej do rozwoju zespołu Fanconiego. Przypadki uszkodzenia kanalików prowadzące do potencjalnie ciężkiej hipofosfatemii i krzywicy zgłaszano rzadko, ale należy brać je pod uwagę.

Dane z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży są ograniczone.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu dożylnym, ifosfamid wykrywany jest w narządach i tkankach w ciągu kilku minut. Istnieje liniowa zależność pomiędzy osiąganym stężeniem w surowicy a dawką leku. Lek wiąże się z białkami w minimalnym stopniu.

Dystrybucja

Ifosfamid i jego metabolity ulegają dystrybucji do różnych tkanek i narządów, włączając mózg. Objętość dystrybucji dochodzi do 0,5 – 0,8 l/kg. Okres półtrwania ifosfamid w osoczu wynosi 4-7 godzin.

Niezmieniony ifosfamid może przenikać przez barierę krew–mózg. U dzieci stwierdzono obecność metabolitów ifosfamid w płynie mózgowo-rdzeniowym; kwestią sporną pozostaje przenikanie metabolitów ifosfamid przez barierę krew–mózg u osób dorosłych.

Brak danych na temat przenikania ifosfamid przez łożysko oraz wydzielania z mlekiem matki. Ze względu na udowodnioną teratogenność w badaniach na zwierzętach oraz analogię strukturalną do cyklofosfamid, należy spodziewać się, że ifosfamid również przenika przez łożysko i do mleka matki.

Ifosfamid w ok. 20% pozostaje związany z białkami osocza.

Metabolizm

Przemiany metaboliczne ifosfamid rozpoczynają się w ciągu kilku minut od momentu podania. Ifosfamid ulega hydroksylacji do aktywnego metabolitu 4-hydroksy-ifosfamid. Proces ten jest katalizowany głównie przez izoenzym CYP 3A4 cytochromu P450. W reakcji otwarcia pierścienia 4-hydroksy-ifosfamid przekształcany jest w aldoifosfamid. W dalszych przemianach aldoifosfamid podlega samoistnemu rozpadowi do akroleiny i metabolitu alkilującego – iperytu izofosfamid. Ponadto, ok. 25-60% ifosfamid podlega inaktywacji poprzez dealkilację bocznych łańcuchów chloroetylowych. Reakcja ta jest prawdopodobnie katalizowana przez CYP 2B6. Alternatywnie, aldoifosfamid może być utleniany do nieaktywnego karboksyifosfamid.

Metabolizm ifosfamid charakteryzuje się dużą zmiennością osobniczą.

Wydalanie

Wydalanie ifosfamid i jego metabolitów zachodzi głównie przez nerki. W ciągu 72 godzin od podawania dawki frakcjonowanej 1,6-2,4 g/m² pc. na dobę przez 3 kolejne dni, 57% podanej w ten sposób dawki i 80% dużej dawki pojedynczej 3,8-5 g/m² pc. podlega wydaleniu w postaci metabolitów lub niezmienionego ifosfamid. Ilość leku wydalana w postaci niezmienionej wynosi odpowiednio 15% i 53% dla dwóch różnych schematów dawkowania.

Klirens nerkowy wynosi 6-22 ml/min.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych sytuacjach klinicznych/populacjach pacjentów *Dzieci*

Właściwości farmakokinetyczne ifosfamid u dzieci nie różnią się znacząco od właściwości obserwowanych u osób dorosłych, z tym że okres połowicznej eliminacji jest krótszy oraz ilość ifosfamid i jego metabolitów wydalana przez nerki jest nieco większa.

Osoby w podeszłym wieku i otyłe

U pacjentów w podeszłym wieku i otyłych, okres półtrwania ifosfamid w surowicy jest wydłużony.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzano kontrolowanych badań klinicznych nad zastosowaniem leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Tym niemniej, z uwagi na niski klirens nerkowy ifosfamid, nieznaczne zaburzenie czynności nerek nie powinno mieć wpływu na właściwości farmakokinetyczne ifosfamid. W przypadku niewydolności nerek, neurotoksyczność ifosfamid może być nasiloną z uwagi na zaburzenie wydalania przez nerki. Dlatego też zaleca się zmniejszenie dawki u tych pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Ifosfamid jest metabolizowany głównie w wątrobie. Zaburzenie czynności wątroby może spowolnić metabolizm ifosfamid. Niewydolność wątroby prowadziła do całkowitego zablokowania metabolizmu ifosfamid i jego wydalania wyłącznie w postaci niezmienionej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

Po podaniu dootrzewnowym wartość LD₅₀ u myszy wynosi 520-760 mg/kg, a u szczurów 150-300 mg/kg. Powtarzane dawki dożylne 100 mg/kg masy ciała i większe prowadzą do wystąpienia objawów toksyczności u szczurów.

Toksyczność przewlekła

W badaniach toksyczności przewlekłej stwierdzono uszkodzenie układu krwiotwórczego, układu pokarmowego, pęcherza moczowego, nerek, wątroby i gonad, co odpowiada objawom klinicznym działań niepożądanych.

Działanie mutagenne i onkogenne

Ifosfamid, lek o działaniu alkilującym, należy do substancji genotoksycznych i wykazuje potencjał mutageny. W długotrwałych badaniach na szczurach i myszach stwierdzono rakotwórcze działanie ifosfamid.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Ifosfamid wykazuje działanie embriotoksyczne i teratogenne. Występowanie działań teratogennych potwierdzono u trzech gatunków zwierząt (myszy, szczury, króliki) stosując dawki 3 i 7,5 mg/kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera żadnych substancji pomocniczych.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwory zawierające alkohol benzylowy mogą zmniejszać stabilność ifosfamidu.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Holoxan należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie stosować po upływie terminu ważności podanego na opakowaniu.

Przygotowany roztwór należy przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C (w lodówce) i zużyć w ciągu 24 godzin od przygotowania!

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Holoxan w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest pakowany w fiolki zawierające 2 g ifosfamidu.

Opakowanie zewnętrzne wykonane z kartonu zawiera 1 lub 10 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem produktu leczniczego do stosowania pozajelitowo należy ocenić go wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i przebarwienia.

Przed podaniem pozajelitowo, substancja powinna być całkowicie rozpuszczona.

Przygotowując roztwór Holoxan należy stosować się do ogólnych wytycznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania cytostatyków.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przygotowanie roztworu do wlewu:

Stężenie przygotowanego roztworu nie może być większe niż 4%.

W celu przygotowania 4% izotonicznego roztworu do wstrzykiwań należy rozpuścić 2g proszku w 50 ml wody do wstrzykiwań.

Substancja rozpuszcza się łatwo, jeżeli po dodaniu wody wstrząsa się fiolką przez pół do 1 minuty.

Jeżeli substancja nie rozpuści się całkowicie, należy fiolkę z roztworem odstawić na kilka minut.

W celu podania w postaci wlewu zaleca się rozcieńczenie przygotowanego roztworu preparatu 5% roztworem glukozy, 0,9% roztworem chlorku sodu lub płynem Ringera. Holoxan do krótkich wlewów dożylnych (około 30-60 minut) przygotowuje się przez rozcieńczenie w/w roztworu do końcowej objętości 250 ml, a do dłużej trwających wlewów (1 do 2 godzin) do 500 ml. Do sporządzania roztworu do wlewów ciągłych, 24-godzinnych, przy dużych dawkach preparatu Holoxan np.: 5 g/m², należy przygotowany roztwór rozcieńczyć do 3 litrów 5% roztworem glukozy i (lub) roztworem soli fizjologicznej.

Wykazano, że roztwór powstały po rozpuszczeniu proszku, jak i po rozcieńczeniu tak przygotowanego roztworu, zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 48 godzin w 25°C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, zaleca się, aby gotowe roztwory zużyć niezwłocznie po sporządzeniu. W przeciwnym razie osoba podająca lek powinna przestrzegać zaleceń dotyczących okresu ważności i warunków przechowywania, nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter Polska Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: R/2412

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03.06.1981
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22.10.2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

03.03.2023