

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

HOLOXAN 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
HOLOXAN 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

HOLOXAN 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Jedna bočica sadrži 500 mg ifosfamida.

HOLOXAN 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Jedna bočica sadrži 1000 mg ifosfamida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.
Suhi, bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Tumori testisa

Kombinirana kemoterapija u bolesnika s uznapredovalim tumorima stupnja II do IV po TNM klasifikaciji (seminomi i neseminomi), koji slabo ili uopće ne reagiraju na inicijalnu kemoterapiju.

Rak jajnika

Kombinirana kemoterapija u bolesnica s uznapredovalim tumorima (FIGO III i IV) nakon zatajivanja inicijalne kemoterapije, uključujući primjenu platine.

Rak grlića maternice

Kao monoterapija u bolesnica s uznapredovalim tumorima (FIGO III i IV) te kod recidiva tumora.

Rak dojke

Palijativna terapija uznapredovalog i rezistentnog raka te recidiva raka dojke.

Rak bronha (nemalih stanica)

Za monoterapiju ili kombiniranu kemoterapiju u bolesnika s inoperabilnim ili metastatskim tumorima.

Rak bronha (malih stanica)

Za kombiniranu kemoterapiju.

Sarkomi mekih tkiva (uključujući osteosarkom i rabdomiosarkom)

Za monoterapiju ili kombiniranu kemoterapiju kod osteosarkoma i rabdomiosarkoma nakon zatajenja standardnog liječenja. Za monoterapiju ili kombiniranu kemoterapiju kod ostalih sarkoma mekih tkiva, nakon zatajivanja kirurških mjera ili radioterapije.

Ewingov sarkom

Za kombiniranu kemoterapiju, nakon zatajenja primarne citostatske terapije.

Rak gušterače

Za monoterapiju ili kombiniranu kemoterapiju uznapredovalih tumora, nakon zatajenja ostalih oblika liječenja.

Non-Hodgkin limfomi

Za kombiniranu kemoterapiju u bolesnika s visoko malignim non-Hodgkinovim limfomima koji ne reagiraju ili slabo reagiraju na inicijalnu terapiju te za kombiniranu kemoterapiju u slučaju recidiva bolesti.

Hodgkinova bolest

Za kombiniranu kemoterapiju nakon zatajivanja primarne citostatske terapije u bolesnika s rekurentnim ili refraktornim limfomima.

Djeca i adolescenti

Vidjeti dio 5.1. Pedijatrijska populacija.

4.2. Doziranje i način primjene

Ifosfamid smiju propisivati samo kliničari s iskustvom u primjeni kemoterapije u liječenju malignih bolesti. Ifosfamid se smije davati samo u ustanovama u kojima se redovito mogu pratiti klinički, biokemijski i hematološki parametri prije, za vrijeme i nakon primjene te uz nadzor specijaliste onkologa.

Doziranje

Doziranje mora biti prilagođeno svakom bolesniku ponaosob.

Doza i trajanje liječenja i/ili ciklusi liječenja ovise o indikaciji, shemi kombiniranog liječenja, općem stanju bolesnika i funkciji njegovih organa te rezultatima laboratorijskih pretraga (osobito pretraga krvnih stanica).

Ako nije drugačije propisano, preporučuju se sljedeća doziranja:

Frakcionirana primjena: 1,2 do 2,4 g/m² tjelesne površine (što odgovara 30 do 60 mg/kg tjelesne mase) dnevno, tijekom pet dana u nizu.

Ukupna doza po ciklusu je od 6 do 12 g/m² tjelesne površine (što odgovara 150 do 300 mg/kg tjelesne mase). Primjenjuje se u obliku kratkotrajne intravenske infuzije u razdoblju od 30 minuta do dva sata, ovisno o volumenu infuzije.

Kontinuirana primjena: 5 g/m² tjelesne površine (što odgovara 120 mg/kg tjelesne mase) u obliku visoke pojedinačne doze koja se obično primjenjuje tijekom 24-satne kontinuirane infuzije.

Ukupna doza po ciklusu ne smije biti viša od 8 g/m² tjelesne površine (što odgovara 200 mg/kg tjelesne mase).

Za razliku od frakcionirane primjene, primjena ifosfamida u obliku visoke pojedinačne doze može dovesti do teških hematoloških, uroloških i nefroloških toksičnih učinaka te do toksičnog oštećenja središnjeg živčanog sustava.

Navedene preporuke doziranja uglavnom se odnose na monoterapiju ifosfamidom. Kada se primjenjuje zajedno s drugim citostaticima kao dio kombinirane kemoterapije, moraju se uzeti u obzir upute o doziranju za odgovarajuću shemu liječenja.

Ciklusi liječenja mogu se ponavljati svaka 3 do 4 tjedna.

U kombinaciji s drugim citostaticima slične toksičnosti možda će biti potrebno smanjiti dozu i/ili produžiti razdoblja oporavka između ciklusa.

Ako postoji indikacija, može se razmotriti primjena lijekova koji potiču hematopoezu (čimbenici rasta) kako bi se smanjila mogućnost mijelosupresije i/ili kako bi se olakšala primjena odgovarajuće doze. Za informacije o mogućim interakcijama s čimbenikom rasta granulocita (G-CSF – engl. *granulocyte colony-stimulating factor*) i čimbenikom rasta makrofaga (GM-CSF – engl. *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*), vidjeti dio 4.5.

Tijekom ili odmah nakon primjene potrebno je uzeti dovoljnu količinu tekućine, bilo peroralno ili parenteralno, kako bi se potakla diureza te time smanjila opasnost za oštećenje mokraćnog sustava (vidjeti dio 4.4.).

Za profilaksu hemoragijskog cistitisa, ifosfamid je potrebno primjenjivati u kombinaciji s mesnom.

Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je vizualno pregledati prije primjene kako bi se ustanovilo postoje li neotopljene čestice ili je došlo do promjene boje otopine.

Prije parenteralne primjene, prašak se mora u potpunosti rastopiti.

Bolesnici s oštećenjem bubrega

U bolesnika s oštećenjem bubrega, osobito u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije, smanjeno bubrežno izlučivanje može dovesti do porasta koncentracije ifosfamida i njegovih metabolita u plazmi. To može dovesti do povećane toksičnosti (npr. neurotoksičnost, nefrotoksičnost, hematotoksičnost) što je potrebno uzeti u obzir pri određivanju doze u ovih bolesnika.

Ifosfamid i njegovi metaboliti se mogu dijalizirati. U bolesnika koji trebaju dijalizu potrebno je voditi računa da se intervali između primjene ifosfamida i dijalize ne mijenjaju.

Bolesnici s oštećenjem jetre

Oštećenje jetre, osobito teško, može biti povezano sa smanjenom aktivacijom ifosfamida. To može promijeniti učinkovitost liječenja. Niska koncentracija albumina u serumu i oštećenje jetre su također čimbenici rizika za oštećenje središnjeg živčanog sustava pa ih je potrebno uzeti u obzir. Oštećenje jetre može povećati stvaranje metabolita za koje se vjeruje da uzrokuju ili sudjeluju u toksičnom oštećenju živčanog sustava te također doprinose razvoju nefrotoksičnosti. To je također potrebno imati na umu pri odabiru doze i praćenju odgovora na primijenjenu dozu.

Starije osobe

U starijih bolesnika potrebno je pratiti znakove toksičnosti i dozu lijeka prilagoditi oslabljenoj funkciji jetre, bubrega, srca i ostalih organa te ostalim bolestima i lijekovima koje bolesnik uzima.

Pedijatrijska populacija

Doziranje u djece kao i primjena ovise o vrsti tumora, stadiju tumora, općem stanju bolesnika, dužini prethodnog liječenja citotoksičnim lijekovima te mogućoj istovremenoj primjeni druge kemoterapije ili radioterapije. Vidjeti dio 5.1. Pedijatrijska populacija.

Način primjene

Ifosfamid je inertan dok ga ne aktiviraju jetreni enzimi. Međutim, kao i za ostale citotoksične lijekove, savjetuje se da pripremu obavlja kvalificirano osoblje u za to predviđenom prostoru.

Osobe koje obavljaju pripremu moraju nositi zaštitne rukavice. Oprez je potreban kako bi se izbjeglo prskanje u oči. Materijalom koji se koristi za pripremu ne smiju rukovati trudnice i dojilje.

Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je vizualno pregledati prije primjene kako bi se ustanovilo postoje li neotopljene čestice ili je došlo do promjene boje otopine.

Primjenjuje se intravenskom infuzijom kao razrijeđena otopina, odnosno direktnom injekcijom ako je koncentracija otopine manja od 4%.

Potrebno je paziti da ne dođe do ekstrasvazacije. Ako do nje dođe, oštećenje lokalnog tkiva je malo vjerojatno te nije potrebno poduzeti posebne mjere. Učestalo davanje visokih doza ifosfamida intravenskim injekcijama dovelo je do lokalne iritacije.

Potrebno je primjenjivati mesnu kako bi se spriječilo oštećenje epitela mokraćnog sustava.

Ako se ifosfamid primjenjuje kao intravenska bolus injekcija, preporučuje se primjena viših doza mesne djeci, bolesnicima čiji je epitel mokraćnog sustava oštećen tijekom ranijeg liječenja te bolesnicima koji nisu primjereno zaštićeni uobičajenim dozama mesne.

Bolesnici moraju biti dobro hidrirani te je potrebno održavati ravnotežu tekućina. Potrebno je davati dodatno tekućinu kako bi se to postiglo. Bolesnici koji su na frakcioniranom liječenju moraju unijeti najmanje 2 litre tekućine tijekom 24 sata. Budući da ifosfamid može imati antidiuretski učinak, može biti potrebno primijeniti diuretik kako bi se osiguralo primjereno mokrenje.

Prije i na kraju svakog ciklusa liječenja potrebno je analizirati mokraću bolesnika. Tijekom ciklusa liječenja potrebo je pratiti pojavu proteinurije i hematurije u redovitim intervalima (prema mogućnosti svakih 4 sata). Bolesnike je potrebno upozoriti da prijave bilo koji znak ili simptom cistitisa. Potrebno je izbjegavati davanje ifosfamida bolesnicima sa cistitisom bilo kojeg uzroka sve dok se isti ne izliječi.

Primjena antiemetika prije, za vrijeme i nakon liječenja može umanjiti mučninu i povraćanje. Važna je oralna higijena.

Ako je broj leukocita manji od $4000/\text{mm}^3$ ili broj trombocita manji od $100\,000/\text{mm}^3$, potrebno je prekinuti liječenje ifosfamidom sve dok se ove vrijednosti ne vrate na normalnu.

Prije početka svakog ciklusa liječenja ifosfamidom, ne smije biti znakova ili simptoma oštećenja epitela mokraćnog sustava te bubrežnog ili jetrenog oštećenja.

4.3. Kontraindikacije

Ifosfamid je kontraindiciran u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na ifosfamid, bolesnika s aplazijom koštane srži, mijelosupresijom, opstrukcijom mokraćnog trakta, akutnim infekcijama uključujući infekciju mokraćnog trakta ili bolesnika koji imaju akutno oštećenje epitela mokraćnog sustava kao posljedicu citotoksične kemoterapije ili radioterapije.

Ifosfamid je kontraindiciran u bolesnika s oštećenjem bubrega (serumski kreatinin veći od 120 $\mu\text{mol/l}$) ili oštećenjem jetre (bilirubin veći od 17 $\mu\text{mol/l}$) ili u bolesnika sa serumskim transaminazama ili alkalnom fosfatazom većima za više od 2,5 puta od najviše normalne vrijednosti.

Tijekom liječenja ifosfamidom kao i najmanje 6 do 12 mjeseci nakon prestanka liječenja, potrebno je provoditi kontracepciju kod oba spola. Bolesnice je potrebno savjetovati o mogućnostima daljnje trudnoće.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Mijelosupresija, imunosupresija, infekcije

Liječenje ifosfamidom može uzrokovati mijelosupresiju i imunosupresiju, što može dovesti do teških infekcija. Prijavljen je smrtni ishod kod mijelosupresije povezane s ifosfamidom.

Ifosfamidom izazvana mijelosupresija može uzrokovati leukopeniju, neutropeniju, trombocitopeniju (povezanu s visokim rizikom za krvarenja) i anemiju.

Primjena ifosfamida je uobičajeno praćena sniženjem broja leukocita. Najniži broj leukocita se dostiže približno tijekom drugog tjedna nakon primjene. Nakon toga broj leukocita ponovno raste.

Tešku mijelosupresiju treba očekivati osobito u bolesnika koji su prethodno bili istovremeno liječeni s kemoterapijom i/ili hematotoksičnim lijekovima i/ili radioterapijom. Istovremena primjena drugih imunosupresivnih lijekova može povećati imunosupresiju uzrokovanu ifosfamidom (vidjeti dio 4.5.).

Rizik za mijelosupresiju ovisi o dozi i povećan je primjenom pojedinačne visoke doze u usporedbi s frakcioniranom primjenom.

Rizik za mijelosupresiju je povećan u bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom.

Teška imunosupresija dovela je do ozbiljnih infekcija, ponekad sa smrtnim ishodom. Sepsa i septički šok također su bili prijavljeni. Infekcije prijavljene uz ifosfamid uključuju upale pluća kao i druge bakterijske, gljivične, virusne i parazitarne infekcije.

Latentne infekcije se mogu ponovno aktivirati. U bolesnika liječenih ifosfamidom, reaktivacija je bila prijavljena za različite virusne infekcije.

Infekcije se moraju odgovarajuće liječiti. Antimikrobna profilaksa može biti indicirana u nekim slučajevima neutropenije, ovisno o odluci nadležnog liječnika. U slučaju febrilne neutropenije moraju se primijeniti antibiotici i/ili antimikotici.

Preporučuje se pomno praćenje hematoloških parametara. Broj bijelih krvnih stanica, trombocita te razinu hemoglobina potrebno je provjeriti prije svake primjene i u odgovarajućim vremenskih razdobljima nakon primjene.

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije koštane srži, teškom imunosupresijom te prisutnom infekcijom, ifosfamid je potrebno primjenjivati oprezno.

Neurotoksičnost

Ifosfamid može uzrokovati oštećenje središnjeg i perifernog živčanog sustava.

Simptomi oštećenja središnjeg živčanog sustava uključuju:

- konfuziju
- pospanost
- komu
- halucinacije
- zamućeni vid
- psihotično ponašanje
- ekstrapiramidalne simptome
- inkontinenciju mokraće
- epileptičke napadaje

Također je bila prijavljena periferna neuropatija tijekom liječenja ifosfamidom.

Ifosfamidom uzrokovana neurotoksičnost se može pojaviti unutar nekoliko sati do nekoliko dana nakon primjene i u većini slučajeva nestaje 48 do 72 sata nakon prestanka primjene ifosfamida. Simptomi mogu trajati i dulje. Rijetko je oporavak nepotpun. Prijavljeni su smrtni ishodi zbog oštećenja središnjeg živčanog sustava.

Prijavljena je ponovna pojava neurotoksičnosti nakon nekoliko uobičajenih ciklusa liječenja.

Toksično oštećenje središnjeg živčanog sustava je bilo vrlo često prijavljeno i čini se da ovisi o dozi.

Ostali čimbenici rizika su:

- bubrežna disfunkcija, porast kreatinina u serumu
- sniženje koncentracije albumina u serumu
- poremećaj funkcije jetre
- nizak bilirubin, niske razine hemoglobina, pad broja bijelih krvnih stanica
- acidoza, niski bikarbonati u serumu
- poremećaj ravnoteže elektrolita, hiponatrijemija i neprimjereno lučenje antidiuretskog hormona, intoksikacija vodom, smanjeni unos tekućine
- metastaze u mozgu, prethodna bolest središnjeg živčanog sustava, zračenje mozga
- cerebralna skleroza, bolest perifernih krvnih žila
- tumor u donjem dijelu trbuha, velika tumorska masa u trbuhu (engl. *bulky disease*)
- slaba pokretljivost, uznapredovala dob, mlađa dob
- pretilost, ženski spol, osobna predispozicija
- interakcije s drugim lijekovima (npr. aprepitant, CYP3A4 inhibitori), alkohol, zlouporaba droga ili prethodno liječenje cisplatinom

Neurotoksičnost se često javlja u bolesnika u kojih prethodno nije bilo prisutnih čimbenika rizika.

Potrebno je pažljivo pratiti bolesnika s rizikom za oštećenje središnjeg živčanog sustava i neurotoksične učinke.

Ako se razvije encefalopatija, primjena ifosfamida mora se prekinuti. Mogućnost ponovne primjene ifosfamida potrebno je odrediti nakon pažljive procjene koristi i rizika za pojedinog bolesnika.

Postoje pojedina izvješća o uspješnom liječenju i profilaksi encefalopatije povezane s ifosfamidom primjenom metilenskog modrila, što nije potvrđeno u svim istraživanjima.

Zbog mogućeg aditivnog učinka, lijekove koji djeluju na središnji živčani sustav (kao što su antiemetici, sedativi, narkotici ili antihistaminici) potrebno je koristiti osobito oprezno i, ako je potrebno, njihova primjena mora se prekinuti u slučaju ifosfamidom uzrokovane encefalopatije.

Nefrotoksičnost i urotoksičnost

Ifosfamid može uzrokovati oštećenje bubrega i mokraćnog sustava.

Prije početka liječenja potrebno je procijeniti i provjeriti glomerularnu i tubularnu funkciju bubrega, kao i tijekom te nakon liječenja.

Potrebno je redovito provjeravati sediment mokraće kako bi se utvrdila prisutnost eritrocita te drugi znakovi nefrotoksičnosti i urotoksičnosti.

Preporučuje se praćenje biokemijskih parametara seruma i mokraće, uključujući fosfor, kalij te druge laboratorijske parametre kojima se može otkriti oštećenje bubrega i mokraćnog sustava.

Ako je indicirano, potrebno je primijeniti primjerenu zamjensku terapiju.

Nefrotoksičnost

U bolesnika liječenih ifosfamidom zabilježena je kortikalna i tubularna nekroza bubrega.

Vrlo su česti poremećaji bubrežne funkcije (glomerularne i tubularne) nakon primjene ifosfamida. Simptomi uključuju smanjenje glomerularne filtracije i porast kreatinina u serumu, proteinuriju, enzimuriju, cilinduriju, aminoaciduriju, fosfaturiju i glikozuriju kao i bubrežnu tubularnu acidozu. Također su zabilježeni Fanconijev sindrom, bubrežni rahitis, zastoj rasta u djece te ostemalacija u odraslih.

Poremećaj funkcije distalnih tubula smanjuje mogućnost koncentriranja mokraće.

Razvoj sindroma neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH – engl *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*) zabilježen je tijekom liječenja ifosfamidom.

Oštećenje tubula može se javiti tijekom liječenja te mjesecima ili čak godinama nakon prestanka liječenja.

Poremećaj funkcije glomerula ili tubula se može s vremenom popraviti, može ostati stabilan ili se može pogoršati tijekom mjeseci ili godina, čak i nakon prestanka liječenja ifosfamidom. Nakon liječenja ifosfamidom prijavljeni su akutna tubularna nekroza, akutno zatajenje bubrega te kronično zatajenje bubrega, a zabilježen je smrtni ishod zbog nefrotoksičnosti.

Rizik pojave nefrotoksičnosti je povećan npr. u slučaju:

- velike kumulativne doze ifosfamida
- prethodnog oštećenja bubrega
- prethodnog ili istovremenog liječenja potencijalno nefrotoksičnim lijekovima
- male djece (osobito djece u dobi do približno 5 godina)
- smanjene bubrežne rezerve, kao što je u bolesnika s bubrežnim tumorima, nakon zračenja bubrega ili u bolesnika nakon nefrektomije

Rizike i koristi liječenja ifosfamidom potrebno je pažljivo odvagati kada se razmatra primjena lijeka u bolesnika koji od prije imaju oštećenje bubrega ili smanjenu bubrežnu rezervu.

Urotoksičnost

Ifosfamid može uzrokovati oštećenje mokraćnog sustava koje se može spriječiti profilaktičkom primjenom mesne.

Simptomi toksičnosti ciklofosfamida, drugog oksazafosforinskog citotoksičnog lijeka, uključuju hemoragičnu upalu mokraćnog mjehura (uključujući teške oblike s ulceracijama i nekrozom), hematuriju, koja može biti teška, znakove iritacije mokraćnog sustava (kao što je bolno mokrenje, osjećaj nepotpunog pražnjenja, česti nagon na mokrenje, nokturija, inkontinencija mokraće) kao i razvoj fibroze mokraćnog mjehura, smanjeni kapacitet mokraćnog mjehura, teleangiektazije, česte hematurije te znakove kronične iritacije mokraćnog mjehura.

Pijelitis i ureteritis su bili prijavljeni uz primjenu ciklofosfamida.

Uz ifosfamid je bila prijavljena hemoragična upala mokraćnog mjehura koju je bilo potrebno liječiti transfuzijom krvi. Uz primjenu ciklofosfamida, bili su prijavljeni slučajevi oštećenja mokraćnog sustava s fatalnim ishodom kao i cistektomija zbog fibroze, krvarenja ili sekundarnog maligniteta.

Iskustvo primjene ciklofosfamida, pokazuje da se hematurija obično popravlja u nekoliko dana nakon prestanka liječenja, ali može biti trajna.

Rizik za hemoragičnu upalu mjehura ovisi o dozi i povećan je uz primjenu visokih pojedinačnih doza u usporedbi s podijeljenom (frakcioniranom) primjenom.

Prijavljena je hemoragična upala mjehura nakon pojedinačne doze ifosfamida.

Prije početka liječenja potrebno je isključiti ili izliječiti opstrukciju mokraćnog sustava (vidjeti dio 4.3.).

Tijekom ili odmah nakon primjene lijeka, potrebno je peroralno ili parenteralno primijeniti dovoljnu količinu tekućine kako bi se pojačala diureza i smanjio rizik oštećenja mokraćnog sustava.

Ifosfamid je potrebno davati u kombinaciji s mesnom za profilaksu hemoragične upale mokraćnog mjehura.

Ako se ifosfamid primjenjuje u bolesnika s aktivnom infekcijom mokraćnog sustava, potrebno ga je primijeniti oprezno.

Prethodna ili istovremena radioterapija mokraćnog mjehura ili liječenje busulfanom mogu povećati rizik za hemoragičnu upalu mokraćnog mjehura.

Kardiotoksičnost

Simptomi kardiotoksičnosti prijavljeni uz primjenu ifosfamida uključuju:

- supraventrikularne ili ventrikularne aritmije, uključujući atrijsku/supraventrikularnu tahikardiju, fibrilaciju atrijsku, ventrikularnu tahikardiju uz gubitak pulsa
- nisku voltažu QRS-kompleksa i promjenu ST-segmenta ili T-vala
- toksičnu kardiomiopatiju koja vodi do zatajenja srca s kongestijom i hipotenzijom
- perikardijalni izljev, fibrozu perikarda i epikardijalnu fibrozu

Prijavljene su smrtni ishodi zbog ifosfamidom uzrokovane kardiotoksičnosti.

Rizik za razvoj kardiotoksičnih učinaka ovisi o dozi. Povećan je u bolesnika koji su prethodno bili liječeni ili se istovremeno liječe drugim kardiotoksičnim lijekovima ili radioterapijom u području srca ili imaju oštećenje bubrega.

Osobit je oprez potreban kada se ifosfamid daje bolesnicima s čimbenicima rizika za kardiotoksičnost te bolesnicima koji već imaju srčanu bolest.

Plućna toksičnost

Intersticijski pneumonitis i plućna fibroza su bili prijavljeni tijekom liječenja ifosfamidom. Također su bili prijavljeni drugi oblici plućne toksičnosti. Prijavljena je plućna toksičnost koja je dovela do zatajenja disanja kao i do smrtnog ishoda.

Sekundarne maligne bolesti

Kao i kod svih citotoksičnih lijekova, kao kasna posljedica liječenja ifosfamidom mogu nastati sekundarni maligni tumori ili premaligna stanja.

Povećana je opasnost od mijelodisplazije koja može dovesti do akutne leukemije. Drugi maligni tumori koji su prijavljeni nakon primjene ifosfamida uključuju limfome, rak štitnjače te sarkome.

U nekim se slučajevima sekundarni maligni tumor razvije nekoliko godina nakon prestanka kemoterapije.

Maligna bolest je također prijavljena nakon intrauterine izloženosti ciklofosfamidu.

Venookluzivna bolest jetre

Venookluzivna bolest jetre bila je prijavljena uz kemoterapiju koja je uključivala ifosfamid te je također poznata komplikacija primjene ciklofosfamida.

Genotoksičnost

Ifosfamid je genotoksičan i mutagen, kako u somatskim stanicama tako i u muškim i ženskim spolnim stanicama. Radi toga, žene ne smiju ostati trudne a muškarci postati očevi tijekom liječenja ifosfamidom.

I žene i muškarci moraju čekati najmanje 6 do 12 mjeseci nakon prestanka liječenja ifosfamidom prije pokušaja začeća.

Podaci o primjeni ciklofosfamida u životinja pokazuju da izloženost oocita tijekom razvoja folikula može dovesti do niže stope implantacija i održivih trudnoća te do povećanog rizika za malformacije ploda. Ovaj učinak potrebno je imati na umu u slučaju planiranja trudnoće nakon prestanka liječenja ciklofosfamidom. Točno trajanje razvoja folikula u ljudi nije poznato, ali može biti dulje od 12 mjeseci. Spolno aktivne žene i muškarci moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom ovog razdoblja (vidjeti dio 4.6.).

Anafilaktičke reakcije, unakrsna osjetljivost s drugim alkilirajućim lijekovima

Prijavljene su anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije povezane s ifosfamidom. Prijavljena je unakrsna preosjetljivost između oksazafosforinskih citotoksičnih lijekova.

Poremećaj zarastanja rane

Ifosfamid može ometati normalno zarastanje rane.

Alopecija

Alopecija je vrlo česta, o dozi ovisna posljedica primjene ifosfamida. Alopecija uzrokovana kemoterapijom može napredovati do ćelavosti. Kosa može ponovno narasti, iako može biti drugačije strukture ili boje.

Mučnina i povraćanje

Primjena ifosfamida može uzrokovati mučninu i povraćanje. Potrebno je uzeti u obzir važeće smjernice primjene antiemetika za prevenciju i liječenje mučnine i povraćanja. Konzumiranje alkohola može povećati ifosfamidom prouzrokovanu mučninu i povraćanje.

Stomatitis

Primjena ifosfamida može uzrokovati stomatitis (mukozitis usne šupljine). Potrebno je uzeti u obzir važeće smjernice za prevenciju i liječenje stomatitisa.

Paravenska primjena

Citostatski učinak ifosfamida se javlja nakon njegove aktivacije koja se odvija u jetri. Zbog toga je rizik oštećenja tkiva pri slučajnoj paravenskoj primjeni mala.

Ako dođe do slučajne paravenske primjene ifosfamida, infuziju je potrebno odmah prekinuti, ekstravaskularnu otopinu ifosfamida potrebno je aspirirati pomoću igle te poduzeti ostale potrebne mjere.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremena primjena drugih lijekova ili načina liječenja koji mogu povećati vjerojatnost ili težinu toksičnih učinaka (obzirom na farmakodinamičke ili farmakokinetičke interakcije), zahtijeva pažljivu individualnu procjenu očekivanih koristi i rizika. Bolesnike koji primaju takve kombinacije potrebno je pažljivo pratiti kako bi se uočili znakovi toksičnosti te pravodobno djelovalo.

Bolesnike koji se liječe ifosfamidom i lijekovima koji smanjuju njegovo djelovanje, potrebno je pratiti zbog mogućeg sniženja terapijske učinkovitosti i moguće potrebe za prilagođavanjem doze.

- Povećana hematotoksičnost i/ili imunosupresija mogu biti posljedica kombiniranog učinka ifosfamida i npr.:
 - ACE inhibitora: ACE inhibitori mogu uzrokovati leukopeniju
 - karboplatina
 - cisplatina
 - natalizumaba
- Povećana kardiotoksičnost može biti posljedica kombiniranog učinka ifosfamida i npr.:
 - antraciklina
 - zračenja područja srca
- Povećana plućna toksičnost može biti posljedica kombiniranog učinka ifosfamida i npr.:
 - amiodarona
 - G-CSF-a, GM-CSF-a
- Povećana nefrotoksičnost može biti posljedica kombiniranog učinka ifosfamida i npr.:
 - aciklovira
 - aminoglikozida
 - amfotericina B
 - karboplatina
 - cisplatina
- Povećani rizik za razvoj hemoragične upale mokraćnog mjehura može biti rezultat kombiniranog učinka ifosfamida i npr.:
 - busulfana
 - zračenja mokraćnog mjehura
- Dodatni učinci na središnji živčani sustav mogu biti rezultat kombiniranog učinka ifosfamida i npr.:
 - antiemetika
 - antihistaminika
 - narkotika
 - sedativa
- Induktori jetrenih i izvanjetrenih mikrosomalnih enzima (npr. citokrom P450 enzimi): potrebno je uzeti u obzir mogućnost pojačanog stvaranja metabolita odgovornih za citotoksičnost ili drugi oblik toksičnosti (ovisno o induciranom enzimu) pri prethodnom ili istovremenom liječenju s npr.:

- karbamazepinom
- kortikosteroidima
- rifampicinom
- fenobarbitalom
- fenitoinom
- Gospinom travom

Vidjeti također aprepitant u nastavku.

- Inhibitori CYP3A4: snižena aktivacija i metabolizam ifosfamida mogu promijeniti učinkovitost lijeka. Inhibicija CYP3A4 može također dovesti do povećanog stvaranja metabolita ifosfamida povezanog s toksičnim učincima na središnji živčani sustav i bubrege. CYP3A4 inhibitori su:

- ketokonazol
- flukonazol
- itrakonazol
- sorafenib

Vidjeti također aprepitant u nastavku.

- Aprepitant
Izvrješća ukazuju na povećanu nefrotoksičnost ifosfamida u bolesnika koji primaju antiemetičku profilaksu aprepitantom, koji je i induktor i umjereni inhibitor CYP3A4.
- Docetaksel
Prijavljena je povećana gastrointestinalna toksičnost kada se ifosfamid davao prije infuzije docetaksela.
- Derivati kumarina
Zabilježen je porast međunarodnog normaliziranog omjera (INR – engl. *increased international normalized ratio*) u bolesnika koji su primali ifosfamid i varfarin.
- Cjepiva
Može se očekivati da imunosupresivni učinci ifosfamida oslabe odgovor na cjepiva. Primjena živih cjepiva može dovesti do infekcije.
- Tamoksifen
Istovremena primjena tamoksifena i kemoterapije može povećati opasnost od tromboembolijskih komplikacija.
- Cisplatin
Cisplatinom uzrokovan gubitak sluha se pojačao istovremenom primjenom ifosfamida (vidjeti također interakcije gore).
- Irinotekan
Stvaranje aktivnog metabolita irinotekana može biti smanjeno kada se irinotekan primjenjuje istovremeno s ifosfamidom.
- Alkohol
U nekih bolesnika alkohol može pojačati ifosfamidom izazvanu mučninu i povraćanje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

I žene i muškarci moraju čekati najmanje 6 do 12 mjeseci nakon prestanka liječenja ifosfamidom prije nego pokušaju zatrudnjeti, odnosno začeti djecu.

Primjena ifosfamida tijekom organogeneze je imala fetotoksični učinak na miševе, štakore i kuniće pa se stoga može očekivati oštećenje fetusa ako se daje trudnim ženama.

Zaostatak rasta ploda i anemija novorođenčadi su bili prijavljeni nakon kemoterapije koja je sadržavala ifosfamid tijekom trudnoće. Osim toga, izloženost ciklofosfamidu, prema prijavljenim izvješćima može uzrokovati pobačaj, malformacije (izloženost tijekom prvog tromjesečja) te učinke na novorođenčad, uključujući leukopeniju, pancitopeniju, tešku hipoplaziju koštane srži i gastroenteritis.

Podaci dobiveni primjenom ciklofosfamida na životinjama, ukazuju da povećan rizik od gubitka ploda i malformacija može trajati nakon prestanka izloženosti lijeku toliko dugo koliko postoje oociti/folikuli koji su bili izloženi ciklofosfamidu tijekom bilo koje faze sazrijevanja (vidjeti dio 4.4. Genotoksičnost).

Ako se ifosfamid koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni tijekom uzimanja ovog lijeka ili nakon liječenja (vidjeti dio 4.4. Genotoksičnost), bolesnicu je potrebno upozoriti na moguće opasnosti za plod.

Dojenje

Ifosfamid može prolaziti u majčino mlijeko. Toksičnost ifosfamida se može javiti u dojenčadi. To uključuje neutropeniju, trombocitopeniju, nizak hemoglobin i proljev. Žene ne smiju dojiti tijekom liječenja ifosfamidom.

Plodnost

Ifosfamid interferira s oogenezom i spermatogenezom. Prijavljeni su amenoreja, azospermija te sterilitet u oba spola.

Razvoj steriliteta ovisi o dozi ifosfamida, trajanju liječenja i stanju funkcije gonada u vrijeme liječenja. U nekih bolesnika je sterilitet ireverzibilan.

Žene

Prijavljena je amenoreja u bolesnica liječenih ifosfamidom. Osim toga je bila prijavljena oligomenoreja pri primjeni ciklofosfamida.

Rizik od trajne amenoreje uzrokovane kemoterapijom je veći u starijih žena.

Djevojčice liječene ifosfamidom prije puberteta u pravilu razvijaju sekundarne spolne osobine i imaju redovite menstruacije.

Djevojčice liječene ifosfamidom prije puberteta su kasnije zatrudnjele.

Djevojčice koje su sačuvale funkciju jajnika, nakon završetka liječenja su u većoj opasnosti za preranu menopauzu.

Muškarci

Muškarci liječeni ifosfamidom mogu razviti oligospermiju ili azospermiju. Spolna moć i libido u pravilu nisu poremećeni u ovih bolesnika.

Dječaci liječeni ifosfamidom prije puberteta mogu razviti normalne sekundarne spolne osobine, ali mogu imati oligospermiju ili azospermiju. Može se pojaviti određeni stupanj atrofije testisa.

Azospermija u nekih bolesnika može biti reverzibilna, iako može biti proći nekoliko godina dok se broj spermija ne oporavi.

Muškarci liječeni ifosfamidom mogu kasnije postati očevi.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Simptomi neurotoksičnosti mogu smanjiti sposobnost bolesnika pri upravljanju vozilima ili strojevima (vidjeti dio 4.4.).

4.8. Nuspojave

Sljedeće nuspojave zabilježene su tijekom kliničkih ispitivanja ili nakon stavljanja lijeka u promet. Prikaz učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nuspojave iz kliničkih ispitivanja

U nastavku navedene nuspojave i njihova učestalost se temelji na objavljenim radovima koji opisuju klinička iskustva s frakcioniranom primjenom ifosfamida u monoterapiji uz ukupnu dozu od 4 do 12 g/m² po ciklusu.

| MedDRA – klasifikacija organskih sustava | Nuspojava | Kategorija učestalosti nuspojave |
|---|--|----------------------------------|
| Infekcije i infestacije | infekcija | često |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | leukopenija ¹ | vrlo često ^{1a} |
| | leukopenija $< 1 \times 10^3/\mu\text{l}$ | vrlo često |
| | trombocitopenija ² | vrlo često ^{2a} |
| | trombocitopenija $< 50 \times 10^3/\mu\text{l}$ | često |
| | anemija ³ | vrlo često |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | anoreksija | često |
| Poremećaji živčanog sustava | oštećenje središnjeg živčanog sustava ^{4,5} | vrlo često |
| | periferna neuropatija | manje često |
| Srčani poremećaji | kardiotoksičnost ⁶ | manje često |
| Krvožilni poremećaji | hipotenzija | manje često |
| Poremećaji probavnog sustava | mučnina/povraćanje | vrlo često |
| | proljevi | manje često |
| | stomatitis | manje često |
| Poremećaji jetre i žuči | hepatotoksičnost ⁸ | često |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | alopecija | vrlo često |
| | dermatitis | rijetko |
| | papularni osip | rijetko |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | hemoragični cistitis | vrlo često ⁹ |
| | hematurija | |
| | • bez mesne | vrlo često |
| | • uz mesnu | vrlo često |
| | makrohaturija | |
| | • bez mesne | vrlo često |
| | • uz mesnu | često |
| | bubrežna disfunkcija | vrlo često |
| | oštećenje strukture bubrega | vrlo često |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | flebitis | često |
| | febrilna neutropenija | često |
| | umor | manje često |
| | malaksalost | nepoznato |

¹ Sljedeći izrazi su bili prijavljeni za leukopeniju: neutropenija, granulocitopenija, limfopenija i pancitopenija. Vezano za febrilnu neutropeniju, vidjeti u nastavku.

- ^{1a} Kategorije učestalosti leukopenije se temelje na učestalosti broja leukocita $<3 \times 10^3/\mu\text{l}$ (42,5% (150/353) nije prikazano u tablici) i $<1 \times 10^3/\mu\text{l}$; relevantni postotak se ne može izračunati iz udruženih podataka i zato je u tablicu uključena konzervativna kategorija učestalosti „vrlo često“.
- ² Trombocitopenija se može komplicirati krvarenjem. Prijavljeni su smrtni ishodi krvarenja.
- ^{2a} Učestalost trombocitopenije se temelji na učestalosti broja trombocita $<100 \times 10^3/\mu\text{l}$ (12,2% (24/196) nije prikazano u tablici) i $<50 \times 10^3/\mu\text{l}$; relevantni postotak se ne može izračunati iz udruženih podataka i zato je u tablicu uključena konzervativna kategorija učestalosti „vrlo često“.
- ³ Uključuje slučajeve prijavljene kao anemija i pad hemoglobina/hematokrita.
- ⁴ Prijavljeni su encefalopatija s komom i smrt.
- ⁵ Prijavljeno je toksično oštećenje središnjeg živčanog sustava sa sljedećim znakovima i simptomima: nenormalno ponašanje, labilnost afekta, agresija, agitacija, anksioznost, afazija, astenija, ataksija, cerebelarni sindrom, nedostatak cerebelarne funkcije, kognitivni poremećaj, koma, konfuzija, konvulzije, disfunkcija kranijalnog živca, kvantitativni poremećaj svijesti, depresija, dezorijentacija, omaglica, nenormalni nalaz elektroencefalograma, encefalopatija, stanje emocionalne tuposti, halucinacije, glavobolja, idealizacija, letargija, problemi s pamćenjem, promjene raspoloženja, poremećaji motoričke funkcije, grčevi mišića, mioklonus, progresivni gubitak refleksa moždanog debla, psihotične reakcije, nemir, pospanost, tremor, inkontinencija mokraćne.
- ⁶ Kardiotoksičnost je bila prijavljena kao kongestivno zatajenje srca, tahikardija, plućni edem. Prijavljeni su smrtni ishodi.
- ⁷ Prijavljena je hipotenzija koja je dovela do šoka i smrti.
- ⁸ Hepatotoksičnost je bila prijavljena kao porast jetrenih enzima, tj. alanin aminotransferaze u serumu, aspartat aminotransferaze u serumu, alkalne fosfataze, gama-glutamilttransferaze i laktat dehidrogenaze, porast bilirubina, žutica, hepatorenalni sindrom.
- ⁹ Učestalost hemoragične upale mokraćnog mjehura se procijenila na temelju učestalosti hematurije. Prijavljeni simptomi hemoragične upale mokraćnog mjehura su uključivali dizuriju i polakisuriju. Vidjeti također nuspojave nakon stavljanja lijeka na tržište.
- ¹⁰ Poremećaj funkcije bubrega je prijavljen sa simptomima kao što su: zatajenje bubrega (uključujući akutno zatajenje bubrega, ireverzibilno zatajenje bubrega; prijavljeni su smrtni ishodi), porast kreatinina u serumu, porast BUN-a, pad klirensa kreatinina, metabolička acidoza, anurija, oligurija, glikozurija, hiponatrijemija, uremija, porast klirensa kreatinina. Oštećenje strukture bubrega je prijavljeno sa sljedećim simptomima: akutna tubularna nekroza, oštećenje bubrežnog parenhima, enzimurija, cilindurija, proteinurija.
- ¹¹ Uključujući slučajeve prijavljene kao flebitis i iritacija venske stijenke.
- ¹² Učestalost febrilne neutropenije: uključuje slučajeve prijavljene kao granulocitopenijska vrućica.

Nuspojave nakon stavljanja lijeka u promet

| MedDRA – klasifikacija organskih sustava | Nuspojava | Kategorija učestalosti nuspojave |
|---|---|----------------------------------|
| Infekcije i infestacije | infekcije* | često |
| | pneumonija* | manje često |
| | sepsa | manje često |
| | septički šok (uključujući smrtno ishode) | nepoznato |
| | aktivacija latentnih infekcija (uključujući virusni hepatitis*, <i>Pneumocystis jiroveci</i> *, herpes zoster, <i>Strongyloides</i> , progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju* i ostale virusne i gljivične infekcije) | nepoznato |
| Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe) | sekundarni maligni tumori povezani s liječenjem** | manje često |
| | akutna leukemija** | manje često |
| | akutna mijeloična leukemija** | nepoznato |
| | akutna promijelocitna leukemija** | nepoznato |
| | akutna limfocitna leukemija** | nepoznato |
| | mijelodisplastični sindrom | manje često |
| non-Hodginov limfom | nepoznato | |

| MedDRA – klasifikacija organskih sustava | Nuspojava | Kategorija učestalosti nuspojave |
|--|--|----------------------------------|
| | sarkom** | nepoznato |
| | rak bubrežnih stanica | manje često |
| | rak štitnjače | nepoznato |
| Poremećaji krvi i limfnog sustava | hematotoksičnost** | nepoznato |
| | mijelosupresija | vrlo često |
| | agranulocitoza | nepoznato |
| | febrilna aplazija koštane srži | nepoznato |
| | diseminirana intravaskularna koagulacija | vrlo rijetko |
| | hemolitički uremički sindrom | vrlo rijetko |
| | hemolitička anemija | nepoznato |
| | neonatalna anemija | nepoznato |
| | methemoglobinemija | nepoznato |
| Poremećaji imunološkog sustava | angioedem** | nepoznato |
| | anafilaktička reakcija | vrlo rijetko |
| | imunosupresija | nepoznato |
| | urtikarija | nepoznato |
| | reakcija preosjetljivosti | rijetko |
| Endokrini poremećaji | SIADH (sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona) | rijetko |
| Poremećaji metabolizma i prehrane | sindrom lize tumora | nepoznato |
| | metabolička acidoza | često |
| | hipokalijemija | vrlo rijetko |
| | hipokalcijemija | nepoznato |
| | hipofosfatemija | nepoznato |
| | hiperglikemija | nepoznato |
| | polidipsija | nepoznato |
| Psihijatrijski poremećaji | napadaj panike | nepoznato |
| | katatonija | nepoznato |
| | manija | nepoznato |
| | paranoja | nepoznato |
| | deluzija | manje često |
| | delirij | nepoznato |
| | bradifrenija | nepoznato |
| | mutizam | nepoznato |
| | promjena mentalnog stanja | nepoznato |
| | eholalija | nepoznato |
| | logoreja | nepoznato |
| | perseveracija | nepoznato |
| | amnezija | nepoznato |
| Poremećaji živčanog sustava | konvulzije** | nepoznato |
| | epileptički status | nepoznato |
| | sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije | nepoznato |
| | leukoencefalopatija | nepoznato |
| | ekstrapiramidalni poremećaj | nepoznato |
| | asteriksija | nepoznato |
| | poremećaj kretanja | nepoznato |
| | polineuropatija | vrlo rijetko |
| | dizestezija | nepoznato |
| | hipoestezija | nepoznato |
| | parestezija | nepoznato |
| | neuralgija | nepoznato |
| poremećaj hoda | nepoznato | |

| MedDRA – klasifikacija organskih sustava | Nuspojava | Kategorija učestalosti nuspojave |
|---|---|----------------------------------|
| | fekalna inkontinencija | rijetko |
| | dizartrija | nepoznato |
| Poremećaji oka | oštećenje vida | vrlo rijetko |
| | zamagljen vid | rijetko |
| | konjunktivitis | nepoznato |
| | iritacija oka | nepoznato |
| Poremećaji uha i labirinta | gluhoća | nepoznato |
| | hipoakuzija | nepoznato |
| | vrtočlavlava | nepoznato |
| | tinitus | nepoznato |
| Srčani poremećaji | kardiotoksičnost** | nepoznato |
| | srčani arest** | vrlo rijetko |
| | fibrilacija ventrikula** | nepoznato |
| | ventrikularna tahikardija** | nepoznato |
| | kardiogeni šok** | nepoznato |
| | infarkt miokarda** | vrlo rijetko |
| | zatajenje srca** | manje često |
| | blok lijeve/desne grane | nepoznato |
| | perikardijalni izljev | nepoznato |
| | krvarenje u srčanom mišiću | nepoznato |
| | angina pektoris | nepoznato |
| | zatajenje lijevog ventrikula | nepoznato |
| | kardiomiopatija** | nepoznato |
| | kongestivna kardiomiopatija | nepoznato |
| | miokarditis** | nepoznato |
| | aritmija** | manje često |
| | perikarditis | nepoznato |
| | fibrilacija atrijske | nepoznato |
| | undulacija atrijske | nepoznato |
| | bradikardija | nepoznato |
| | supraventrikularne ekstrasistole | nepoznato |
| | atrijske ekstrasistole | nepoznato |
| | ventrikularne ekstrasistole | nepoznato |
| | depresija miokarda | nepoznato |
| | palpitacije | nepoznato |
| | smanjenje ejectiveske frakcije** | nepoznato |
| | promjene ST-segment na elektrokardiogramu | nepoznato |
| | inverzija T-vala na elektrokardiogramu | nepoznato |
| | promjene QRS-kompleks na elektrokardiogramu | nepoznato |
| Krvožilni poremećaji | embolija pluća | nepoznato |
| | duboka venska tromboza | nepoznato |
| | sindrom kapilarnog curenja | nepoznato |
| | vaskulitis | nepoznato |
| | hipertenzija | nepoznato |
| | crvenilo | nepoznato |
| | hipotenzija | rijetko |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | zatajenje disanja** | vrlo rijetko |
| | akutni respiratorni distres sindrom** | nepoznato |
| | plućna hipertenzija** | nepoznato |
| | intersticijska plućna bolest** | nepoznato |
| | intersticijska plućna fibroza** | vrlo rijetko |
| | alergijski alveolitis | nepoznato |

| MedDRA – klasifikacija organskih sustava | Nuspojava | Kategorija učestalosti nuspojave |
|--|--|----------------------------------|
| | intersticijski pneumonitis | vrlo rijetko |
| | pneumonitis** | nepoznato |
| | plućni edem** | nepoznato |
| | pleuralni izljev | nepoznato |
| | bronhospazam | nepoznato |
| | dispneja | rijetko |
| | hipoksija | nepoznato |
| | kašalj | rijetko |
| Poremećaji probavnog sustava | upala cekuma | nepoznato |
| | kolitis | nepoznato |
| | enterokolitis | nepoznato |
| | pankreatitis | nepoznato |
| | ileus | nepoznato |
| | krvarenje u probavnom sustavu | nepoznato |
| | ulkusi sluznice | nepoznato |
| | konstipacija | manje često |
| | bol u abdomenu | nepoznato |
| | pojačana sekrecija sline | nepoznato |
| Poremećaji jetre i žuči | zatajenje jetre** | nepoznato |
| | fulminantni hepatitis** | nepoznato |
| | venookluzivna bolest jetre | nepoznato |
| | tromboza vene porte | nepoznato |
| | citotoksični hepatitis | nepoznato |
| | kolestaza | nepoznato |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | toksična epidermalna nekroliza | nepoznato |
| | Steven-Johnsonov sindrom | nepoznato |
| | sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije | nepoznato |
| | postiradijacijski dermatitis | nepoznato |
| | nekroza kože | nepoznato |
| | edem lica | nepoznato |
| | petehije | nepoznato |
| | makularni osip | nepoznato |
| | osip | rijetko |
| | pruritus | nepoznato |
| | eritem | nepoznato |
| | hiperpigmentacija kože | nepoznato |
| | hiperhidroza | nepoznato |
| | poremećaj noktiju | nepoznato |
| Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva | rabdomioliza | vrlo rijetko |
| | osteomalacija | vrlo rijetko |
| | rahitis | vrlo rijetko |
| | zastoj rasta | nepoznato |
| | mijalgija | nepoznato |
| | artralgija | nepoznato |
| | bol u udovima | nepoznato |
| | mišićni trzaji | nepoznato |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava | Fanconijev sindrom | vrlo rijetko |
| | tubulointersticijski nefritis | nepoznato |
| | nefrogeni dijabetes insipidus | nepoznato |
| | fosfaturija | nepoznato |
| | aminoacidurija | nepoznato |
| | poliurija | nepoznato |

| MedDRA – klasifikacija organskih sustava | Nuspojava | Kategorija učestalosti nuspojave |
|---|---|----------------------------------|
| | enureza | nepoznato |
| | retencija mokraće | nepoznato |
| | akutno i kronično zatajenje bubrega** | rijetko |
| Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki | neplodnost | nepoznato |
| | zatajenje funkcije jajnika | nepoznato |
| | prijevremena menopauza | nepoznato |
| | amenoreja | manje često |
| | poremećaj funkcije jajnika | nepoznato |
| | poremećaj ovulacije | nepoznato |
| | azoospermija | rijetko |
| | oligospermija | rijetko |
| | oštećenje spermatogeneze | često |
| | manjak estrogena u krvi | manje često |
| porast gonadotropina u krvi | nepoznato | |
| Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji | zastoj rasta fetusa | nepoznato |
| Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene | višeorgansko zatajenje** | nepoznato |
| | pogoršanje općeg zdravstvenog stanja | često |
| | reakcije na mjestu davanja injekcije*** | rijetko |
| | bol u prsima | nepoznato |
| | edem | nepoznato |
| | upala sluznice | rijetko |
| | bol | nepoznato |
| | vrućica | vrlo često |
| zimica | nepoznato | |
| Pretrage | elevacija ST-segmenta | manje često |
| | porast jetrenih enzima | manje često |
| | porast SGOT-a | manje često |
| | porast SGPT-a | manje često |
| | porast gama-GT-a | manje često |
| | porast ALP-a | manje često |
| | porast bilirubina | rijetko |
| Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije | pojačana reakcija na zračenje | vrlo rijetko |

* teška imunosupresija je dovela do ozbiljnih, ponekad i fatalnih infekcija

** uključujući smrtno slučajeve

*** uključujući otok, upalu, bol, eritem, osjetljivost, svrbež

Nuspojave prijavljene tijekom primjene ciklofosfamida

Sljedeće nuspojave su bile prijavljene uz primjenu ciklofosfamida:

- rak bubrežne čašice, rak mokraćovoda, rak mokraćnog mjehura, nekroza mokraćnog mjehura, fibroza mokraćnog mjehura, kontraktura mokraćnog mjehura, hemoragični pijelitis, hemoragična upala mokraćovoda, ulcerozni cistitis
- intrauterina smrt ploda, malformacije ploda, fetalna toksičnost (uključujući mijelosupresiju i gastroenteritis), prijevremeni porod, atrofija testisa, oligomenoreja

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Posljedice predoziranja ovisne su o dozi i mogu se manifestirati kao neurotoksičnost, nefrotoksičnost, mijelosupresija i mukozitis (vidjeti dio 4.4.). Predozirane bolesnike potrebno je pažljivo pratiti. Nema specifičnog antidota za ifosfamid. U liječenju predoziranja primjenjuju se suportivne mjere u skladu sa smjernicama za liječenje infekcije, mijelosupresije ili drugih toksičnih učinaka koji se mogu pojaviti. Ifosfamid i njegovi metaboliti se mogu dijalizirati. Profilaktička primjena mesne može spriječiti ili smanjiti oštećenje mokraćnog sustava.

Postoje pojedina izvješća o uspješnom liječenju i profilaksi encefalopatije povezane s ifosfamidom primjenom metilenskog modrila, što nije potvrđeno u svim istraživanjima.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, alkilirajući citostatici, analozi dušikovog plikavca, ATK oznaka: L01AA06

Ifosfamid je antineoplastik te pripada skupini citotoksičnih alkilirajućih tvari. To je prelijek koji *in vitro* ne pokazuje citotoksičnu aktivnost sve dok se ne aktivira mikrosomalnim enzimima. Citotoksično djelovanje ifosfamida (alkilacija nukleofilnih središta u stanicama) pripisuje se aktiviranom oksazafosforinskom prstenu hidroksiliranom na C4 atomu koji onda reagira s DNK-DNK poprečnim vezama. Djelotvornost se manifestira blokiranjem kasne S i rane G2 faze staničnog ciklusa.

Pedijatrijska populacija

Ewingov sarkom

U randomiziranom kontroliranom kliničkom ispitivanju, 518 bolesnika (87% mlađih od 17 godina) s Ewingovim sarkomom, primitivnim neuroektodermalnim tumorom kostiju ili primitivnim sarkomom kostiju bili su randomizirani u skupinu koja je liječena ifosfamid/etoposidom naizmjenično u kombinaciji sa standardnim liječenjem, ili u skupinu koja je liječena samo standardnom terapijom. U onih bez metastaza na početku liječenja, uočen je statistički značajan napredak u 5-godišnjem preživljavanju kod bolesnika koji su primali ifosfamid/etoposid (69%) u usporedbi s bolesnicima kod kojih je bilo primijenjeno samo standardno liječenje (54%). Ukupno preživljavanje u periodu od 5 godina bilo je 72% u skupini liječenoj ifosfamid/etoposidom, u usporedbi sa 61% u skupini liječenoj standardnom terapijom. U obje ispitivane skupine uočena je slična toksičnost. Kod bolesnika s metastazama na početku liječenja, nije bilo razlike u 5-godišnjem preživljavanju bez znakova bolesti ili u ukupnom 5-godišnjem preživljavanju između dviju liječenih skupina.

U randomiziranoj komparativnoj studiji ifosfamida (VAIA protokol) i ciklofosfamida (VACA protokol) kod 155 bolesnika s Ewingovim sarkomom sa standardnim rizikom (83% mlađih od 19 godina starosti), nije bilo uočene razlike u preživljavanju bez znakova bolesti ili u ukupnom preživljavanju. Manja toksičnost je uočena na režimu sa ifosfamidom.

Ostali pedijatrijski karcinomi

Ifosfamid je bio široko ispitivan u nekontroliranim prospektivnim ispitivanjima kod djece. Različiti rasporedi doziranja i protokoli bili su korišteni, u kombinaciji s ostalim antitumorskim tvarima. Sljedeći pedijatrijski karcinomi bili su ispitivani: rabdomiosarkom, ne-rabdomiosarkomski sarkom mekih tkiva, tumori zametnih stanica, osteosarkom, non-Hodgkin limfomi, Hodgkinova bolest, akutna limfoblastička leukemija, neuroblastom, Wilmsov tumor i maligni tumori središnjeg živčanog sustava. Dokumentirani su povoljni djelomični odgovori, kompletni odgovori i stope preživljavanja.

Postoje različiti rasporedi doziranja i protokoli liječenja ifosfamidom u kombinaciji s ostalim antitumorskim tvarima. Propisivač se treba referirati na protokole kemoterapije za specifičnu vrstu tumora prilikom odabira specifične doze, načina primjene i rasporeda.

Uobičajena doza ifosfamida kod pedijatrijskih tumora je u rasponu od 0,8 do 3 g/m²/dan kroz 2-5 dana do ukupne doze od 4-12 g/m² u ciklusu kemoterapije.

Frakcionirana primjena ifosfamida se provodi putem intravenske infuzije u vremenskom periodu između 30 minuta i 2 sata, ovisno o volumenu infuzije ili preporukama protokola.

Uroprotekcija mesnom je obavezna za vrijeme primjene ifosfamida u dozi koja odgovara 80-120% ifosfamida. Preporučuje se produžiti infuziju mesne do 12-48 sati po završetku infuzije ifosfamida. 20% cjelokupne doze mesne treba dati intravenskom početnom bolus injekcijom. Hiperhidracija se zahtijeva s najmanje 3000 ml/m² za vrijeme infuzije ifosfamida i kroz 24-48 sati nakon završetka primjene ifosfamida.

Potrebna je dovoljna diureza i redovita kontrola funkcije bubrega za vrijeme liječenja ifosfamidom, posebno u slučaju dugotrajnog liječenja. Djeca u dobi od 5 godina ili mlađa mogu biti više podložna renalnoj toksičnosti uzrokovanoj ifosfamidom, u odnosu na stariju djecu ili odrasle. Prijavljena je ozbiljna nefrotoksičnost koja dovodi do Fanconijevog sindroma. Progresivno oštećenje tubula koje rezultira potencijalno iscrpljujućom hipofosfatemijom i rahitisom, rijetko su prijavljivani, ali ih treba uzeti u obzir.

Pedijatrijski podaci iz randomiziranih kontroliranih kliničkih studija su ograničeni.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Ifosamid se brzo apsorbira s mjesta primjene. Aktivira se primarno u jetri mikrosomalnim oksidazama. Eliminacija metaboliziranog ifosfamida se primarno odvija putem bubrega. Poluvrijeme eliminacije lijeka je između 4-8 sati, ovisno o dozi i rasporedu doziranja. Unutar 24 sata se preko 80% primijenjenog ifosfamida izluči urinom. Oko 80% doze se izluči nepromijenjeno. Značajne količine nepromijenjenog ifosfamida pronađene su u cerebrospinalnoj tekućini zbog velike topljivosti lijeka u lipidima.

Ispitivanje u bolesnika u dobi od 40 do 71 godine je pokazalo da se poluvrijeme eliminacije povećava s dobi, što je posljedica povećanja volumena raspodjele ifosfamida. Nije bilo značajnih razlika u ukupnom klirensu niti u bubrežnom ili ne-bubrežnom klirensu obzirom na dob.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nema posebnih iskustava.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Nema pomoćnih tvari.

6.2. Inkompatibilnosti

Otopine koje sadrže benzilni alkohol mogu smanjiti stabilnost ifosfamida.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

Zbog sterilnosti te zbog činjenice da i najmanje, analitičkim metodama neotkrivene promjene, mogu dovesti do znatnog sniženja pH vrijednosti, otopina se mora odmah primijeniti, do najviše tri sata nakon pripreme.

S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu potrebno je primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjeti čuvanja nakon pripreme lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica sadrži 500 mg ifosfamida.

Staklena bočica sadrži 1000 mg ifosfamida.

Veličina pakiranja: 1 bočica

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema otopine

Ne smiju se koristiti otopine s koncentracijom ifosfamida većom od 4%. Da bi se dobila 4% otopina, prašak je potrebno otopiti u vodi za injekcije kako slijedi:

- HOLOXAN 500 mg potrebno je otopiti u 13 ml vode za injekcije.
- HOLOXAN 1000 mg potrebno je otopiti u 25 ml vode za injekcije.

Ovakva otopina je prikladna za intravensku injekciju. Za primjenu putem infuzije, pripremljena otopina se mora razrijediti s 0,9% otopinom natrijevog klorida ili Ringerovom otopinom. Za primjenu infuzije kroz 30-60 minuta, otopinu je potrebno razrijediti do volumena od 250 ml, a za primjenu infuzije kroz 1 sat otopinu je potrebno razrijediti do volumena od 500 ml.

Za kontinuiranu 24-satnu infuziju visoke doze lijeka, preporuča se ukupnu dozu lijeka (npr. 5 g/m²) razrijediti u 3 litre 0,9% natrijevog klorida ili Ringerove otopine. Svakih 8 sati daje se jedna litra otopine, koja se mora pripremiti neposredno prije primjene.

Prašak se otopi brzo kada se bočica snažno tresе pola do jedne minute nakon dodavanja otapala. Ako se prašak odmah potpuno ne otopi, potrebno je pričekati nekoliko minuta.

Opće upute

Ifosfamid je citotoksičan lijek. Rukovanje i pripremanje ifosfamida treba uvijek biti u skladu s važećim smjernicama za sigurno rukovanje citotoksičnim lijekovima. Materijalom ne smiju rukovati trudnice i dojilje.

Mogu se javiti kožne reakcije pri slučajnoj izloženosti ifosfamidu. Kako bi se smanjila opasnost od izloženosti kože, uvijek se moraju nositi nepropusne rukavice pri rukovanju bočicama i otopinama koje sadrže ifosfamide. Ako otopina ifosfamida dođe u doticaj s kožom ili sluznicom, kožu je potrebno odmah dobro oprati sapunom i vodom, a sluznicu velikim količinama vode.

Potrebno je poduzeti prikladnu skrb i mjere opreza pri odlaganju praznih bočica i ostalog materijala (štrcaljke, igle, itd.) koji su korišteni za pripremu i primjenu lijeka.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Baxter d.o.o.
Letališka cesta 29A
1000 Ljubljana
Slovenija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HOLOXAN 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-366159114
HOLOXAN 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-792917744

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. rujna 1995.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. svibnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Veljača 2022.