

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 ifosfamidom. 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.

Encefalopatija i toksičnost središnjeg živčanog sustava

Primjena ifosfamida može uzrokovati encefalopatiju i druge neurotoksične učinke.

Toksičnost središnjeg živčanog sustava inducirana ifosfamidom može se pojaviti 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. Ponekad je oporavak nepotpun. Prijavljeni su smrtni ishodi zbog oštećenja središnjeg živčanog sustava. Ako se razvije oštećenje središnjeg živčanog sustava, primjena ifosfamida mora se prekinuti.

Simptomi mogu uključivati sljedeće: konfuziju, somnolenciju, komu, halucinaciju, zamagljen vid, psihotično ponašanje, ekstrapiramidalne simptome, inkontinenciju mokraće i epileptičke napadaje.

Čini se da toksičnost središnjeg živčanog sustava ovisi o dozi. Čimbenici rizika za razvoj encefalopatije uzrokovane ifosfamidom uključuju hipoalbuminemiju, oštećenu funkciju bubrega, slabu pokretljivost, bolest zdjeličnog područja (npr. prisutnost tumora u donjem abdomenu, velika tumorska masa u trbuhu (engl. *bulky abdominal disease*)) te prethodno ili istodobno liječenje nefrotoksičnim lijekovima uključujući cisplatin.

Zbog mogućih aditivnih učinaka, lijekovi koji djeluju na središnji živčani sustav (kao što su antiemetici, sedativi, narkotici ili antihistaminici) ili tvari (kao što je alkohol) koje djeluju na središnji živčani sustav moraju se koristiti osobito oprezno i, ako je potrebno, njihova primjena mora se prekinuti u slučaju ifosfamidom inducirane encefalopatije.

Bolesnike liječene ifosfamidom potrebno je pažljivo pratiti radi simptoma encefalopatije osobito bolesnike koji imaju povećan rizik za encefalopatije.

Za profilaksu i liječenje encefalopatija povezanih s primjenom ifosfamida može se razmotriti primjena metilenskog modrila.

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

Prijavljeni 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 ciklofosfamidom.

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
- 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 bubrege. CYP3A4 inhibitori su:
 - ketokonazol
 - flukonazol
 - itrakonazol
 - sorafenib
- 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, azoospermija 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 toksičnosti središnjeg živčanog sustava 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

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti nuspojave
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
	makrohematurija	
	• 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, somnolencija, 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 smrtne 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
	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

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti nuspojave
	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
	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
	vertoglavica	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 atriya	nepoznato
	undulacija atriya	nepoznato
	bradikardija	nepoznato
	supraventrikularne ekstrasistole	nepoznato
	atrijske ekstrasistole	nepoznato
	ventrikularne ekstrasistole	nepoznato

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti nuspojave
	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 sredoprja	zatajenje disanja**	vrlo rijetko
	akutni respiratorni distress sindrom**	nepoznato
	plućna hipertenzija**	nepoznato
	intersticijska plućna bolest**	nepoznato
	intersticijska plućna fibroza**	vrlo rijetko
	alergijski alveolitis	nepoznato
	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 eritrodizestezijske	nepoznato
	postiradijacijski dermatitis	nepoznato
	nekroza kože	nepoznato
	edem lica	nepoznato
	petehije	nepoznato
	makularni osip	nepoznato
osip	rijetko	

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti nuspojave
	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
	enureza	nepoznato
	retencija mokraće	nepoznato
akutno i kronično zatajenje bubrega**	rijetko	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	neplodnost	nepoznato
	zatajenje funkcije jajnika	nepoznato
	prijeвременa 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

MedDRA – klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti nuspojave
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 nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Posljedice predoziranja ovisne su o dozi i mogu se manifestirati kao toksičnost središnjeg živčanog sustava, 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.

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

kjih 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

Ifosfamid 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.

Uvjete 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 tresu 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

24. ožujka 2023.