

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

Holoxan, 2 g proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jedna fiolka zawiera 2 g ifosfamidu (*Ifosfamidum*)

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Rak jądra

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

Rak jajnika

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

Rak szyjki macicy

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

Rak piersi

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

Niedrobnokomórkowy rak płuc

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

Drobnokomórkowy rak płuc

W chemioterapii skojarzonej

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

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

Mięsak Ewinga

W chemioterapii skojarzonej w przypadku nieskuteczności pierwotnego leczenia cytostatycznego.

Chłoniak złośliwy nieziarniczy

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

W leczeniu skojarzonym u pacjentów z nawrotowymi guzami.

Ziarnica złośliwa

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

4.2 Dawkowanie i sposób stosowania

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

Dawkowanie należy ustalić indywidualnie u każdego pacjenta, z uwzględnieniem jego stanu zdrowia i obrazu morfologii krwi.

Podawanie frakcjonowane

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

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

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

Podawanie we wlewie ciągłym

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

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

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

Uwaga:

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

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

Czas trwania terapii

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

Specjalne zalecenia dotyczące dawkowania

Dzieci i młodzież

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

Osoby w podeszłym wieku i osłabione

U osób starszych dobór dawek należy dokonywać ze szczególną ostrożnością, z uwagi na większą częstość zaburzeń czynności wątroby, nerek i serca oraz innych współwystępujących chorób, z uwzględnieniem równocześnie przyjmowanych leków.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Stosowanie ifosfamid jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak jest, zatem, ustalonych wytycznych dawkowania dla tej grupy pacjentów. Tym niemniej, w razie konieczności zastosowania, należy zredukować dawkę ifosfamid, ponieważ lek ten i jego metabolity wydalone są głównie przez nerki.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Ifosfamid jest metabolizowany przez enzymy mikrosomalne w wątrobie. Ponieważ nie przeprowadzono jak dotąd badań nad stosowaniem ifosfamid u pacjentów z zaburzeniami wątroby, brak jest wytycznych odnośnie dawkowania dla tej grupy pacjentów.

Wytyczne dotyczące zmniejszenia dawek w przypadku hamowania czynności szpiku kostnego

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

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie ifosfamid jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego / Badania

Konieczne jest wykonywanie regularnych badań morfologii krwi, aż do momentu normalizacji. U pacjentów leczonych uprzednio chemioterapią i(lub) radioterapią, a także u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy spodziewać się wystąpienia szczególnie nasilonego zahamowania czynności szpiku. W takich przypadkach zaleca się zatem szczególnie dokładne kontrolowanie parametrów hematologicznych. Liczbę białych krwinek, płytek krwi i stężenie hemoglobiny należy sprawdzać przed każdorazowym podaniem i z odpowiednią częstotliwością, w razie konieczności codziennie. O ile nie jest to konieczne, nie należy podawać ifosfamid, gdy liczba białych krwinek wynosi poniżej 2500/ μ l. Gorączka i (lub) leukopenia wymagają profilaktycznego podania antybiotyków i (lub) leków przeciwwgrzybiczych.

Zaburzenia układu immunologicznego

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

Zaburzenia psychiatryczne / Zaburzenia układu nerwowego

Pacjenci z przerzutami do mózgu i (lub) objawami mózgowymi muszą pozostawać pod stałą kontrolą lekarza.

Ryzyko toksycznego działania ifosfamid na ośrodkowy układ nerwowy stwarza konieczność ścisłego monitorowania pacjenta. W przypadku encefalopatii, leczenie ifosfamidem należy przerwać i ponownie nie stosować.

Do czynników ryzyka sprzyjających rozwojowi encefalopatii należą niewydolność nerek (stężenie kreatyniny $>1,5$ mg/dl), wcześniejsze leczenie lekami nefrotoksycznymi (np. cisplatyną) i pozanerkowe przeszkody w odpływie moczu (np. guzy w obrębie miednicy małej). Inne potencjalne czynniki ryzyka to: ogólny zły stan zdrowia, zaawansowany wiek, nadużywanie alkoholu w wywiadzie, zmniejszone stężenie albumin i wodorowęglanów w surowicy, kwasica i niewydolność wątroby.

Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy (np. przeciwwymiotne, uspakajające, opioidowe leki przeciwbólowe, leki przeciwhistaminowe) należy stosować szczególnie ostrożnie w przypadku encefalopatii indukowanej ifosfamidem lub, jeżeli to możliwe, przerwać ich stosowanie.

Zaburzenia serca / Badania

Szczególną ostrożność należy zachować przy podawaniu ifosfamid pacjentom z chorobami serca w wywiadzie. Konieczne jest regularne kontrolowanie stężeń elektrolitów. Ponadto udowodniono, że kardi toksyczne działanie ifosfamid może być nasilone u pacjentów poddawanych wcześniej radioterapii w okolicy serca i (lub) przy równoczesnym leczeniu antracyklinami.

Zaburzenia żołądka i jelit

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

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

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

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

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

Zaleca się wykonywanie analizy moczu przed podaniem każdej dawki ifosfamidu. Przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest stwierdzenie, że nie istnieją jakiejkolwiek przeszkody w odpływie z dolnych dróg moczowych, zapalenie pęcherza, zakażenie oraz zaburzenie elektrolitowe. W przypadku wystąpienia zapalenia pęcherza z mikro- lub makrohematurią (krew w moczu), leczenie należy przerwać aż do czasu ustąpienia objawów.

Podczas leczenia należy zwracać szczególną uwagę na właściwe nawodnienie, regularne opróżnianie pęcherza moczowego i równoczesne zastosowanie mesny (patrz punkt 4.2). Zwłaszcza przy przewlekłym leczeniu ifosfamidem, konieczne jest zapewnienie odpowiedniej diurezy oraz regularna kontrola parametrów czynności nerek. Dotyczy to szczególnie dzieci.

W przypadku wystąpienia nefropatii, należy pamiętać o ryzyku nieodwracalnego uszkodzenia nerek, jeżeli kontynuuje się podawanie leku. Należy wnikliwie ocenić ryzyko i korzyści wynikające z leczenia. Do czynników predysponujących do nefrotoksyczności należy stosowanie dużych kumulujących się dawek ifosfamidu (zwłaszcza u dzieci poniżej 3 roku życia). Dlatego też należy kontrolować parametry czynnościowe kłębuszków i kanalików nerkowych przed rozpoczęciem leczenia, w czasie leczenia i po jego zakończeniu.

Ostrożnie należy postępować z pacjentami po jednostronnej nefrektomii, pacjentami z zaburzeniami czynności nerek i leczonymi wcześniej lekami uszkadzającymi nerki, takimi jak cisplatyna. U tych pacjentów wzrasta częstość występowania i dochodzi do nasilenia działań mielotoksycznych, nefrotoksycznych, neurotoksycznych.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi / Zaburzenia wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne

Ifosfamid jest substancją o działaniu mutagennym i genotoksycznym. Mężczyźni, którzy mają być poddani terapii powinni być poinformowani o możliwości zdeponowania spermy przed rozpoczęciem leczenia, jak również o tym, że podczas leczenia ani w ciągu 6 miesięcy od jego zakończenia nie powinni podejmować aktywności rozrodczej. Patrz punkt 4.6.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

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

Badania

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Działanie mielotoksyczne może ulec nasileniu w wyniku interakcji z innymi cytostatykami lub napromienianiem. Nasilenie działania mielosupresyjnego może wystąpić także przy równoczesnym podawaniu allopurinolu lub hydrochlorotiazydu.

- Z powodu immunosupresyjnego działania ifosfamid, może wystąpić upośledzenie reakcji na niektóre szczepionki. Po zastosowaniu szczepionek zawierających żywe szczepy mogą wystąpić objawy chorobowe.
- Ifosfamid może nasilać działanie warfaryny, zwiększając w ten sposób ryzyko krwotoków.
- Wcześniejsze lub równoczesne podawanie leków nefrotoksycznych, np. cisplatyny, aminoglikozydów, acyklowiru lub amfoterycyny B, może nasilać nefrotoksyczne działanie ifosfamid, a w konsekwencji także działanie hematotoksyczne oraz neurotoksyczne działanie na ośrodkowy układ nerwowy.
- Leki działające na ośrodkowy układ nerwowy (np. przeciwwymiotne, uspakajające, narkotyki, przeciwhistaminowe) należy stosować szczególnie ostrożnie w przypadku encefalopatii indukowanej ifosfamidem lub, jeżeli to możliwe, przerwać ich stosowanie.
- Możliwe jest nasilenie działania hipoglikemizującego pochodnych sulfonilomocznika.
- Z badań *in vitro* wynika, że bupropion jest katabolizowany głównie przez mikrosomalny enzym cytochrom P450 IIB6 (CYP2B6). Dlatego też należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu bupropionu i leków, które wpływają na izoenzym CYP2B6 (takie jak orfenadryna, cyklofosfamid i ifosfamid). Wcześniejsze lub równoczesne podawanie fenobarbitalu, fenytoiny, benzodiazepin, prymidonu, karbamazepiny, ryfampicyny lub wodzianu chloralu może spowodować zwiększenie aktywności mikrosomalnych izoenzymów CYP, obecnych głównie w wątrobie.
- Substancje zawarte w grejpfrutach mogą prowadzić do zahamowania izoenzymów CYP, a przez to ograniczać aktywację i zmniejszać skuteczność ifosfamid. Z tego powodu w trakcie leczenia ifosfamidem nie należy spożywać grapefruitów, soku grapefruitowego ani innych produktów zawierających ten owoc.
- Ifosfamid może nasilać reakcje skórne wywołane radioterapią.
- Poprzez analogię do cyklofosfamid, możliwe wydają się następujące interakcje: Nasilenie działania i toksyczności podczas równoczesnego stosowania chloropromazyny, trójjodotyroniny lub inhibitorów dehydrogenazy aldehydowej, np. disulfiramu. Nasilenie działania suksametonium.

4.6 Ciąża i laktacja

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas leczenia preparatem Holoxan.

Wyniki badań na zwierzętach doświadczalnych wskazują, że leczenie ifosfamidem w trakcie ciąży może wywoływać efekty genotoksyczne i prowadzić do uszkodzenia płodu.

Przy zastosowaniu leku ze wskazań życiowych w pierwszym trymestrze ciąży, konieczna jest konsultacja lekarska dotycząca przerwania ciąży.

Po pierwszym trymestrze ciąży, jeżeli leczenia nie można odłożyć a pacjentka chce utrzymać ciążę, chemioterapię można wdrożyć po poinformowaniu pacjentki o ryzyku działań teratogennych i uszkodzeń płodu, które jest niewielkie, ale nie można go wykluczyć.

Jeżeli leczenie ifosfamidem jest wskazane u kobiety w wieku rozrodczym, która ma możliwość zajścia w ciążę, w trakcie terapii i przez sześć miesięcy po jej zakończeniu pacjentka powinna stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Jeżeli ifosfamid jest stosowany w trakcie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie leczenia, przypadek taki powinien być poddany ocenie.

Nie ma danych dotyczących przenikania ifosfamid do mleka matki. Tym niemniej z uwagi na ryzyko poważnych działań niepożądanych i wykazane w badaniach na zwierzętach

działanie tumorogenne ifosfamid, należy rozważyć przerwanie karmienia lub leczenia, uwzględniając znaczenie terapii dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Ifosfamid może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Może być to bezpośrednio wynikiem indukowanej przez leczenie encefalopatii lub pośrednio w następstwie nudności i wymiotów, szczególnie w przypadku równoczesnego stosowania leków działających na ośrodkowy układ nerwowy lub spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

U pacjentów poddawanych monoterapii ifosfamidem działaniami niepożądanymi zależnymi od dawki i ograniczającymi stosowane dawki są: mielosupresja i nefrotoksyczność. Stosowanie mesny jako środka ochraniającego pęcherz moczowy, intensywne nawadnianie organizmu i stosowanie dawek podzielonych pozwala znacząco ograniczać częstość występowania krwimoczu, zwłaszcza cięższych przypadków krwimoczu towarzyszących krwotocznemu zapaleniu pęcherza. Może występować łagodna lub średnio nasilona leukopenia. Do innych znaczących działań niepożądanych należą łysienie, nudności, wymioty i toksyczność w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.

Częstość występowania działań niepożądanych

Rodzaj działań	Bardzo częste >1/10	Częste >1/100 - <1/10	Niezbyt częste >1/1000 - <1/100	Rzadkie >1/10000 - <1/1000	Bardzo rzadkie <1/10000, w tym pojedyncze zgłoszenia
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>		Infekcje	Zapalenie płuc, posocznica		
<i>Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)</i>			Wtórne guzy, rak przewodów moczowych, zespół mielodysplastyczny, ostra białaczka		
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Mielosupresja, leukopenia, neutropenia	Trombocytopenia		Anemia	Hemolityczny zespół mocznicowy, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>				Reakcje nadwrażliwości	Wstrząs anafilaktyczny
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>			Nieodwracalne zaburzenia owulacji	Zespół nadmiernego wydzielania ADH	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>		Kwasica metaboliczna	Anoreksja	Hiponatremia, odwodnienie, zatrzymanie	Hipokaliemia

				wody, zaburzenia równowagi elektrolitowej	
Zaburzenia psychiczne			Omamy, psychozy depresyjne, dezorientacja, niepokój ruchowy, splątanie		
Zaburzenia układu nerwowego	Encefalopatia, ospałość		Senność, zaburzenia pamięci, zawroty głowy	Zespół mózdkowy	Śpiączka, drgawki, polineuropatia
Zaburzenia oka				Niewyraźne widzenie	Zaburzenia widzenia
Zaburzenia serca			Arytmia, arytmia komorowa, arytmia nadkomorowa, niewydolność serca		Zatrzymanie serca, zawał serca
Zaburzenia naczyń			Krwawienia	Niedociśnienie	Stany zakrzepowo- zatorowe
Zaburzenia układu oddechowego				Zaburzenia płuc, kaszel, duszność	Śródmiąższowe zapalenie płuc, śródmiąższowe zwłóknienie płuc, niewydolność oddechowa, toksyczny alergiczny obrzęk płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty		Biegunka, zaparcia	Zapalenie jamy ustnej, nietrzymanie kału	Ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Zaburzenia czynności wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Łysienie			Wysypka, zapalenie skóry	Toksyczne odczyny skórne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Skurcze	Krzywica, rozmiękanie kości, rozpad mięśni prążkowanych
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Krwimocz, krwinkomocz	Krwotoczne zapalenie pęcherza, nefropatie, zaburzenia kanalikowe, ciężki krwimocz	Nietrzymanie moczu, bezmocz, zaburzenie rytmu oddawania moczu, podrażnienia pęcherza	Zaburzenia kłębuszkowe, kwasica kanalikowa, proteinuria, ostra niewydolność nerek, przewlekła	Zespół Fanconiego

				niewydolność nerek, nietrzymanie moczu	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Zaburzenia spermatogenezy	Brak miesiączki, obniżenie poziomu kobiecych hormonów płciowych	Azoospermia, przetrwała oligospermia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Stan osłabienia, zmęczenie, osłabienie, złe samopoczucie		Zapalenie śluzówki, odczyny w miejscu podania	Śmierć
Badania			Uniesienie odcinka ST, wzrost aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, gamma-glutamylotransferazy, fosfatazy alaklicznej), wzrost bilirubiny	Fosfaturia	
Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach					Nasilona reakcja na radioterapię
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne				Aminoaciduria	

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze / Zaburzenia oddechowe

Niezbyt często odnotowywano zapalenie płuc.

Bardzo rzadko może wystąpić śródmiąższowe zapalenie płuc i przewlekłe śródmiąższowe zwłóknienie płuc.

Zaburzeniom oddechowym towarzyszą nieraz takie objawy kliniczne jak: kaszel, duszność, w bardzo rzadkich przypadkach przechodzące w niewydolność oddechową.

Opisywano bardzo rzadkie przypadki toksyczno-alergicznego obrzęku płuc.

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Podobnie jak w przypadku innych leków cytostatycznych o działaniu alkilującym, podawanie ifosfamidu wiąże się z ryzykiem wystąpienia wtórnych nowotworów lub odpowiadających im stanów przednowotworowych jako późnego następstwa terapii. Takie zwiększone ryzyko odnotowano m.in. w przypadku raka dróg moczowych oraz zmian mielodysplastycznych, w tym ostrej białaczki. Badania na zwierzętach laboratoryjnych wykazały, że ryzyko raka pęcherza może być znacząco ograniczane przez podawanie odpowiednich dawek mesny.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego / Zakażenia i zarażenia pasożytnicze / Zaburzenia naczyniowe / Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Mielosupresja (zahamowanie czynności szpiku kostnego) jest bardzo częstym działaniem niepożądanym, zależnym od dawki i limitującym wielkość podawanej dawki. Najczęściej dochodzi do leukopenii i w mniejszym zakresie do trombocytopenii, związanej ze

zwiększonym ryzykiem krwawień. W przypadku podawania wyższych dawek leukopenia występuje prawie u wszystkich pacjentów. Niedokrwistość jest rzadkim powikłaniem i jest obserwowana dopiero po ukończeniu kilku cykli leczenia.

Mielosupresja jest zazwyczaj odwracalna i leczenie można wznowiać co 3-4 tygodnie.

Leczenie skojarzone z innymi lekami mielosupresyjnymi może wymagać zmiany dawkowania. W przebiegu neutropenii może wystąpić gorączka, której towarzyszyć mogą infekcje. W ciężkich przypadkach mielosupresji należy brać pod uwagę ryzyko poważnych infekcji, które mogą prowadzić do zagrażającej życiu posocznicy.

W trakcie chemioterapii z użyciem ifosfamid u niektórych z powikłań, takie jak stany zakrzepowo-zatorowe, rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe (DIC) lub hemolityczny zespół mocznicowy (HUS), których przyczyną są inne współistniejące schorzenia, mogą występować ze zwiększoną częstością.

Zaburzenia układu immunologicznego

W rzadkich przypadkach odnotowywano reakcje nadwrażliwości. Do często obserwowanych objawów klinicznych należą wysypka, gorączka, niedociśnienie, itp. Niezwykle rzadko reakcje alergiczne mogą prowadzić do wstrząsu anafilaktycznego.

Zaburzenia endokrynologiczne / Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

W pojedynczych przypadkach obserwowano zespół wzmożonego zatrzymywania wody w wyniku nadmiernego wydzielania hormonu antydiuretycznego ADH z niedoborem sodu we krwi i zatrzymaniem wody oraz towarzyszącymi objawami (splątanie, skurcze).

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

W bardzo rzadkich przypadkach ifosfamid w leczeniu skojarzonym może przyczyniać się do wystąpienia rozpadu mięśni prążkowanych.

Zaburzenia psychiczne / Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo częstym objawem jest encefalopatia, która może wystąpić po kilku godzinach do kilku dni od rozpoczęcia leczenia. Encefalopatia ma zwykle charakter przemijający i ustępuje po kilku dniach od ostatniego podania ifosfamid.

Najczęstszym objawem encefalopatii jest ospałość, która może przechodzić w nadmierną senność i śpiączkę. Inne, niezbyt częste objawy to: zaburzenia pamięci, psychozy depresyjne, zaburzenia orientacji, pobudzenie, zawroty głowy, splątanie, omamy oraz rzadko występujące objawy mózdkowe oraz nietrzymanie moczu i kału. W sporadycznych przypadkach obserwowano drgawki i śpiączkę, które mogły mieć skutek śmiertelny.

Istnieją doniesienia, że zastosowanie błękitu metylenowego u pacjentów, u których wystąpiła encefalopatia na skutek leczenia ifosfamidem przyczynia się do szybszego ustąpienia objawów. Według innych danych użycie błękitu metylenowego w takiej sytuacji jest nieuzasadnione. Dlatego też podanie błękitu metylenowego należy rozważać jedynie w bardzo ciężkich przypadkach encefalopatii po rozważeniu korzyści i ryzyka zastosowania. Sporadycznie może wystąpić polineuropatia.

Zaburzenia oka

W rzadkich przypadkach odnotowywano przemijające niewyraźne widzenie i pojedyncze przypadki zaburzeń widzenia.

Zaburzenia serca / Badania diagnostyczne

W pojedynczych przypadkach donoszono o występowaniu komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu, zmian ST-T oraz niewydolności serca, szczególnie podczas stosowania

dużych dawek ifosfamid. Bardzo rzadko arytmie mogą postępować aż do śmiertelnego zatrzymania serca. Bardzo rzadko odnotowywano zawały serca, nie stwierdzono jednak wyraźnego związku między ich wystąpieniem a leczeniem ifosfamidem.

Zaburzenia żołądka i jelit / Zaburzenia metabolizmu i odżywiania / Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Nudności i wymioty są działaniami bardzo częstymi i zależnymi od dawki.

Postacie umiarkowane do ciężkich obserwuje się u około 50% pacjentów. Prowadzić mogą do odwodnienia. W dość rzadkich przypadkach występuje jadłowstręt, biegunka lub zaparcie, jak również zapalenie błon śluzowych i jamy ustnej.

W bardzo rzadkich przypadkach może rozwinąć się ostre zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

W rzadkich przypadkach występuje wzrost aktywności enzymów wątrobowych, takich jak np. AlAT, AspAT, gammaGT, fosfatazy alkalicznej i (lub) stężenia bilirubiny.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często występującym działaniem niepożądanym jest łysienie, które w zależności od dawki i czasu trwania leczenia, występuje u prawie 100% pacjentów. Zasadniczo jest to objaw przemijający.

Mogą wystąpić rzadkie przypadki zapalenia skóry i bardzo rzadkie przypadki toksycznych reakcji skórnych.

Sporadycznie odnotowywano wzrost wrażliwości na radioterapię.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych / Zaburzenia metabolizmu i odżywiania / Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej / Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne Pęcherz

Krwiomocz jest częstym i zależnym od dawki powikłaniem stosowania ifosfamid. Zależnie od nasilenia objawu (krwinkomocz, krwiomocz lub krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego) konieczne może być przerwanie leczenia.

Do innych objawów klinicznych należą bezmocz, zaburzenia rytmu oddawania moczu i objawy podrażnienia pęcherza.

Nerki

Ifosfamid wywołuje nefropatie, które manifestują się najczęściej jako zaburzenia kanalikowe, rzadziej kłębuszkowe. Do częstych objawów klinicznych nefropatii należą obniżenie klirensu kreatyniny lub podwyższenie BUN i kreatyniny w surowicy, najczęściej przemijające.

Zaburzeniom kanalikowym wywołanym ifosfamidem towarzyszą czasem aminoaciduria, fosfaturia, kwasica kanalikowa, proteinuria i (lub) zaburzenia równowagi elektrolitowej.

Kwasica wywołana ifosfamidem odnotowywana była najczęściej jako kwasica metaboliczna.

W bardzo rzadkich przypadkach, częściej u dzieci, u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami kanalików nerkowych może wystąpić zespół Fanconiego. Może to prowadzić do krzywicy oraz rozmiękania kości u dorosłych. Nefropatie, które prowadzą do ostrej lub przewlekłej niewydolności nerek występują bardzo rzadko i przy równoczesnym stosowaniu leków nefrotoksycznych.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi / Zaburzenia endokrynologiczne

Jako środek alkilujący, z uwagi na mechanizm działania, Holoxan może powodować zaburzenie spermatogonezy - niekiedy nieodwracalne – prowadzące do azoospermii i (lub) przetrwałej oligospermii.

Niekiedy występują zaburzenia jajczkowania, rzadko nieodwracalne z następowym brakiem miesiączki i obniżeniem poziomu żeńskich hormonów płciowych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często, po podaniu ifosfamid, w związku z neutropenią i występującymi w jej przebiegu infekcjami lub na skutek reakcji nadwrażliwości czasem o nieznanej przyczynie, może wystąpić gorączka.

Stany osłabienia, takie jak zmęczenie, osłabienie oraz złe samopoczucie są częstym powikłaniem u pacjentów z nowotworami. Ifosfamid tak jak inne cytostatyki mogą nasilać te objawy.

Rzadko występować mogą reakcje w miejscu podania.

4.9 Przedawkowanie

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

Leczenie przedawkowania powinno obejmować środki wspierające, aby podtrzymywać stan pacjenta na wypadek wystąpienia objawów toksycznych.

W leczeniu samobójczego lub przypadkowego przedawkowania lub zatrucia zaleca się szybkie zastosowanie hemodializy.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna w kodzie ATC: L01A A06

Ifosfamid jest lekiem cytostatycznym należącym do grupy substancji alkilujących. Wykazuje chemiczne powinowactwo do iperytu azotowego i jest syntetycznym analogiem cyklofosfamid.

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

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

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

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

Metabolizm

Przemiany metaboliczne ifosfamid rozpoczynają się w ciągu kilku minut od momentu podania.

Ifosfamid ulega hydroksylacji do aktywnego metabolitu 4-hydroksy-ifosfamid. Proces ten jest katalizowany głównie przez izoenzym CYP3A4 cytochromu P450. W reakcji otwarcia pierścienia 4-hydroksy-ifosfamid przekształcany jest w aldoifosfamid. W dalszych przemianach aldoifosfamid podlega samoistnemu rozpadowi do akroleiny i metabolitu alkilującego – iperytu izofosfamid. Ponadto, ok. 25-60% ifosfamid polega inaktywacji poprzez dealkilację bocznych łańcuchów chloroetylowych. Reakcja ta jest prawdopodobnie katalizowana przez CYP2B6. Alternatywnie, aldoifosfamid może być utleniany do nieaktywnego karboksyifosfamid.

Metabolizm ifosfamid charakteryzuje się dużą zmiennością osobniczą.

Wydalanie

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

Klirens nerkowy wynosi 6-22 ml/min.

Właściwości farmakokinetyczne w szczególnych sytuacjach klinicznych/populacjach pacjentów

Dzieci

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

Osoby w podeszłym wieku i otyłe

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa

Toksyczność ostra

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

Toksyczność przewlekła

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

Działania mutagenne i onkogenne

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera żadnych substancji pomocniczych.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Jak dotąd nie są znane.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Holoxan należy przechowywać w temperaturze do 25°C.

Nie stosować po upływie terminu ważności podanego na opakowaniu.

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

Przechowywać w opakowaniu oryginalnym.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowanie zewnętrzne wykonane z kartonu zawiera 1 lub 10 fiolek.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości dotycząca użytkowania leku

Przygotowując roztwór Holoxanu należy stosować się do ogólnych wytycznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków cytostatycznych.

Niezużyte resztki roztworu, puste fiolki i wszelkie pozostałości po podaniu powinny być usuwane zgodnie z obowiązującymi zasadami.

Przygotowanie roztworu do wlewu:

Stężenie przygotowanego roztworu nie może być większe niż 4%.

W celu przygotowania 4% izotonicznego roztworu do wstrzykiwań należy rozpuścić 1g proszku 25 ml wody do wstrzykiwań.

Substancja rozpuszcza się łatwo, jeżeli po dodaniu wody wstrząsa się fiolką przez pół do 1 minuty. Jeżeli substancja nie rozpuści się całkowicie, należy fiolkę z roztworem odstawić na kilka minut.

W celu podania w postaci wlewu zaleca się rozcieńczenie przygotowanego roztworu preparatu 5% roztworem glukozy, 0,9% roztworem soli kuchennej lub płynem Ringera.

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

Wykazano, że roztwór powstały po rozpuszczeniu proszku, jak i po rozcieńczeniu tak przygotowanego roztworu, zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 48 godzin w 25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, zaleca się, aby gotowe roztwory zużyć niezwłocznie po sporządzeniu. W przeciwnym razie osoba podająca lek powinna przestrzegać zaleceń dotyczących okresu ważności i warunków przechowywania, nie należy przechowywać dłużej niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Nr-R/2412

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

03.06.81/ 24.05.2005/24.09.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.07.2009