

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Holoxan[®], 1 g, prašak za rastvor za injekciju

INN: ifosfamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1g ifosfamida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju.

Beo do skoro beo kristalni prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Tumori testisa

Za kombinovanu hemioterapiju pacijenata sa uznapredovalim tumorima u stadijumu II do IV prema TNM klasifikaciji (seminomi i ne-seminomi), koji nedovoljno ili uopšte ne reaguju, na inicijalnu hemioterapiju.

Karcinom cerviksa

Palijativna terapija cisplatin/ifosfamid kombinovana hemioterapija (bez dodatnih lekova u kombinovanoj hemioterapiji) FIGO stadijum IV B cervikalnog karcinoma (terapija kod inoperabilnih karcinoma ili u slučajevima gde zračenje nije moguće) - kao alternativna terapija palijativnoj radioterapiji.

Karcinom dojke

Za palijativno lečenje uznapredovalog refraktornog ili rekurentnog karcinoma dojke.

Ne - mikrocelularni karcinomi bronha

Za mono - ili kombinovanu hemioterapiju kod pacijenata sa inoperabilnim ili metastatskim tumorima.

Mikrocelularni karcinom bronha

Za kombinovanu hemioterapiju.

Sarkomi mekih tkiva (uključujući osteosarkom i rabdomiosarkom)

Za mono- ili kombinovanu hemioterapiju rabdomiosarkoma ili osteosarkoma posle neuspeha standardnih terapija. Za mono- ili kombinovanu hemioterapiju drugih sarkoma mekih tkiva posle neuspeha operacije i zračenja.

Ewing-ov sarkom

Za kombinovanu hemioterapiju posle neuspeha primene citostatske terapije.

Non-Hodgkin-ovi limfomi

Za kombinovanu hemioterapiju kod pacijenata sa podgrupom agresivnih *non-Hodgkin* limfoma koji nedovoljno ili koji uopšte ne reaguju na početno lečenje. Za kombinovanu terapiju pacijenata sa rekurentnim tumorima.

Hodgkin-ova bolest

Za kombinovanu terapiju pacijenata sa *Hodgkin*-ovom bolešću posle neuspeha primarnih citostatskih terapija ili radioterapije kod pacijenata sa progresivnim ili rano rekurentnim limfomima (kompletna remisija kraća od jedne godine) – primena kombinovane hemioterapije u okviru ustanovljenih protokola, npr. prema MINE protokolu.

Posebna napomena

Ako postoji cistitis sa mikrohematurijom ili makrohematurijom tokom terapije lekom Holoxan terapiju treba obustaviti do normalizacije stanja pacijenta.

Deca i adolescenti:

Pogledati u odeljku 5.1 „Pedijatrijska populacija“.

4.2. Doziranje i način primene

Ifosfamid treba da primenjuju isključivo lekari sa iskustvom u onkologiji.

Doziranje

Doziranje se mora individualno prilagođavati. Doze i trajanje terapije i/ili terapijski intervali zavise od terapijskih indikacija, šeme kombinovane terapije, opšteg zdravstvenog stanja i funkcionalnosti organa pacijenta, kao i od laboratorijskih rezultata.

U kombinaciji sa ostalim lekovima slične toksičnosti, može se pokazati neophodnim smanjenje doze ili produžetak intervala bez terapije.

Gde je indikovano, može se razmotriti upotreba lekova za stimulaciju hematopoeze (faktori stimulacije kolonija i stimulatori eritropoeze) da bi se smanjio rizik od mijelosupresivnih komplikacija i/ili pomoglo u pospešivanju dostavljanja predviđene doze. Za informacije o potencijalnim interakcijama sa G-CSF i GM-CSF (faktor stimulacije kolonija granulocita, faktor stimulacije kolonija granulocita i makrofaga) videti odeljak 4.5.

Tokom ili neposredno nakon primene leka, treba uneti adekvatne količine tečnosti peroralno ili infuzijom radi forsirane diureze u cilju smanjenja rizika od urotelijalne toksičnosti. Videti odeljak 4.4.

Za profilaksu hemoragijskog cistitisa, ifosfamid treba da se koristi u kombinaciji sa mesnom.

U monoterapiji odraslih, najčešće se lečenje sprovodi u podeljenim dozama:

Najčešće se Holoxan daje intravenski u podeljenim dozama od 1,2-2,4 g ifosfamida/m² telesne površine (BSA; do 60 mg/kg telesne mase) dnevno tokom 5 uzastopnih dana (trajanje ovih infuzija je između 30 i 120 minuta, zavisno od volumena).

Lek Holoxan se može takođe dati u vidu jedne visoke doze, obično kao kontinuirana 24-časovna infuzija.

Doziranje je obično 5 g/m² telesne površine (125 mg/kg telesne mase) i ne treba da pređe 8 mg/m² telesne površine (200 mg/kg telesne mase) po ciklusu. Primena pojedinačne visoke doze može izazvati teže oblike hematološke, urološke, nefrološke ili CNS toksičnosti.

Treba voditi računa da koncentracija ifosfamida u rastvoru za infuziju ne bude veća od 4%.

Pre primene ifosfamida, kao i svih drugih citostatika, praćenje krvne slike je obavezno pre početka kao i u periodu između ciklusa. Doziranje se uvek mora prilagoditi u zavisnosti od rezultata krvne slike.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, posebno kod pacijenata sa teškim oštećenjem, smanjena renalna ekskrecija može dovesti do povećanja koncentracije ifosfamida i njegovih metabolita u plazmi. To može imati za posledicu povećanu toksičnost (npr. neurotoksičnost, hemotoksičnost i nefrotoksičnost) i treba da se razmotri kada se određuje doziranje kod ovih pacijenata.

Ifosfamid i njegovi metaboliti se mogu dijalizirati. Kod pacijenata koji zahtevaju dijalizu, treba razmotriti primenu ifosfamida tako da intervali između primene ifosfamida i dijalize budu jednaki.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, posebno kod pacijenata sa teškim oblikom oštećenja, može doći do smanjene aktivacije ifosfamida. Ovo može izmeniti efektivnost terapije ifosfamidom. Niske koncentracije albumina u serumu ili oštećenje funkcije jetre se ubrajaju u faktore rizika CNS toksičnosti.

Oštećenje funkcije jetre može da poveća akumulaciju metabolita za koje se pretpostavlja da uzrokuju CNS toksičnost. Ovo treba da se razmotri kada se bira doza i procenjuje odgovor prema odabranoj dozi.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata uobičajeno se može dogoditi da je oštećena funkcija jetre, bubrega, srca ili drugih organa, da postoji istovremena bolest ili da je potrebna druga terapija istovremeno. Stoga ifosfamid treba sa posebnim oprezom primenjivati kod ovih pacijenata. Pojačano praćenje na toksičnost je neophodno, a takođe treba razmotriti i mogućnost prilagođavanja doze.

Preporuke za podešavanje doza kod pacijenata sa mijelosupresijom

Broj leukocita / mikrolitru	Broj trombocita / mikrolitru	Doziranje
> 4000	> 100000	100% od preporučene doze
4000 do 2500	100000 do 50000	50% od preporučene doze
< 2500	< 50000	odlaganje do normalizacije ili individualno

Ako se primenjuje zajedno sa ostalim citostatskim lekovima doziranje treba prilagoditi terapijskom režimu. Ako se koristi kombinacija sa mijelotoksičnim lekovima doziranje treba prilagoditi.

Napomene:

Zbog urotoksičnosti, ifosfamid uvek treba primenjivati u kombinaciji sa mesnom. Mesna neće uticati na druga toksična i terapijska dejstva ifosfamida. Ako se tokom lečenja ifosfamidom pojavi cistitis sa mikro ili makrohaturijom, lečenje treba prekinuti sve dok se pacijent ne oporavi.

Način primene i trajanje lečenja

Za uputstva za pripremu i rukovanje, pogledati odeljak 6.6.

Terapijski ciklusi se mogu ponavljati svake 3-4 nedelje. Intervali zavise od krvne slike i oporavka od bilo kog od neželjenih dejstava ili pratećih simptoma.

Napomena:

Neophodna je redovna kontrola krvne slike, redovna provera bubrežne funkcije i redovna analiza urina uključujući i urinarni sediment. Indikovana je blagovremena primena antiemetika, i treba uzeti u obzir dodatna neželjena dejstva na CNS u kombinaciji sa ifosfamidom.

U slučaju pojave groznice i/ili teške leukopenije zahteva se profilaktička primena antibiotika i/ili antimikotika. Potrebno je voditi računa da diureza bude adekvatna. Treba voditi računa o striktnoj higijeni usta.

Naročito u slučaju dugotrajnog lečenja ifosfamidom, potrebno je obezbediti adekvatnu diurezu i redovnu kontrolu funkcije bubrega. Ovo se posebno odnosi na decu. U slučaju da se pojavi nefropatija, ako se lečenje ifosfamidom nastavi, mora se očekivati ireverzibilno oštećenje bubrega. Treba pažljivo proceniti odnos rizika i koristi. Oprez je neophodan kod pacijenata sa unilateralnom nefrektomijom, kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i kod pacijenata koji su prethodno lečeni nefrotoksičnim lekovima (kao što je cisplatin). Kod ovih pacijenata je povećana učestalost i jačina mijelotoksičnosti, nefrotoksičnosti i cerebralne toksičnosti.

Posebna napomena:

Zbog alkilirajućeg dejstva, ifosfamid deluje mutageno, a takođe spada u kancerogene supstance. Stoga, treba izbegavati kontakt sa kožom i sluzokožama.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- teško oštećenje funkcije koštane srži (posebno kod pacijenata koji su prethodno lečeni sa citotoksičnim lekovima i/ili radioterapijom);
- infekcije (*florid infections*);
- oštećena bubrežna funkcija i/ili opstrukcija urinarnog protoka;

- zapaljenje mokraćne bešike (cistitis);
- tokom dojenja.

Za informacije o primeni tokom trudnoće i dojenja videti odeljak 4.6.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kod pojedinih pacijenata, faktori rizika za toksičnost ifosfamida i opisane posledice mogu predstavljati kontraindikacije. U ovakvim slučajevima neophodna je individualna procena rizika i očekivane koristi. Neželjene reakcije, zavisno od njihove ozbiljnosti, mogu da zahtevaju modifikaciju doziranja ili prestanak lečenja.

UPOZORENJA

Mijelosupresija, imunosupresija, infekcije

- Primena ifosfamida može da prouzrokuje mijelosupresiju i značajnu supresiju imunskog odgovora, koji može da dovede do ozbiljnih infekcija uključujući pneumonije, kao i ostale bakterijske, gljivične, virusne, parazitske infekcije, sepsu i septični šok. Prijavljen je smrtni ishod usled mijelosupresije udružene sa ifosfamidom.
- Mijelosupresija indukovana ifosfamidom može da prouzrokuje leukopeniju, neutropeniju, trombocitopeniju (udruženu sa većim rizikom od pojave krvarenja) i anemije.
- Primena ifosfamida je normalno praćena smanjenjem broja leukocita. Najveće smanjenje broja leukocita se dešava otprilike tokom druge nedelje od primene, zatim broj leukocita ponovo raste.
- Teška mijelosupresija se mora očekivati naročito kod pacijenata koji su prethodno primali i/ili istovremeno primaju drugu hemioterapiju/hematotoksične lekove i/ili radioterapiju. Prateća upotreba drugih imunosupresiva može povećati imunosupresiju indukovanu ifosfamidom. Videti odeljak 4.5.
- Rizik od mijelosupresije je dozno zavisn i povećan je u slučaju primene pojedinačne visoke doze u poređenju sa primenom u vidu podeljenih doza.
- Rizik od mijelosupresije je povećan kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili *diabetes mellitus*-om.
- Latentne infekcije mogu biti reaktivirane. Kod pacijenata lečenih ifosfamidom, reaktivacija je bila prijavljena za različite virusne infekcije.
- Antimikrobna profilaksa može biti indikovana u određenim slučajevima neutropenije, po odluci odgovornog lekara.
- U slučaju neutropenijske groznice, antibiotici i/ili antimikotici se moraju primeniti.
- Preporučeno je pažljivo hematološko praćenje. Treba odrediti broj leukocita, trombocita i koncentraciju hemoglobina pre svake primene i u odgovarajućim intervalima posle primene.
- Ifosfamid treba da se koristi sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije koštane srži, teškom imunosupresijom i u prisustvu infekcije.

Toksično dejstvo na centralni nervni sistem, neurotoksičnost

- Primena ifosfamida može da dovede do toksičnog dejstva na CNS i drugih neurotoksičnih dejstava.
- Manifestacije toksičnog dejstva na CNS prijavljene sa lečenjem ifosfamidom uključuju:
 - konfuziju;
 - pospanost;
 - komu;
 - halucinacije;
 - zamagljen vid;
 - psihotično ponašanje;
 - ekstrapiramidalne simptome;
 - urinarnu inkontinenciju;
 - epileptične napade.
- Takođe, prijavljene su periferne neuropatije udružene sa upotrebom ifosfamida.
- Neurotoksičnost ifosfamida može da se ispolji u roku od nekoliko sati ili dana od prve primene i u najvećem broju slučajeva prolazi nakon 48-72 sata od prestanka primene ifosfamida. Simptomi mogu

biti prisutni duži vremenski period. Povremeno, oporavak je nepotpun. Prijavljen je i smrtni ishod CNS toksičnosti.

- Prijavljena je i ponovljena CNS toksičnost posle nekoliko tretmana bez ikakvih komplikacija.
- CNS toksičnost je bila vrlo često prijavljena i čini se da je dozno zavisna.
- Ostali faktori rizika koji su dokazani ili razmatrani u literaturi uključuju:
 - poremećaj funkcije bubrega-povećana koncentracija kreatinina u serumu;
 - smanjena koncentracija albumina u serumu;
 - poremećaj funkcije jetre;
 - smanjena koncentracija bilirubina, smanjena koncentracija hemoglobina, smanjen broj leukocita;
 - acidoza, smanjena koncentracija bikarbonata u serumu;
 - elektrolitni disbalans, hiponatremija i neadekvatna sekrecija ADH (vazopresin), intoksikacija vodom, nizak unos tečnosti;
 - prisustvo metastaza na mozgu, ranija oboljenja CNS-a, zračenja na mozgu;
 - cerebralnu sklerozu, periferna vaskulopatija;
 - prisustvo tumora u donjem abdomenu, prisustvo velike tumorske mase u abdomenu;
 - loše opšte stanje, starije životno doba, mlađe životno doba;
 - gojaznost, ženski pol, individualna predispozicija;
 - interakcija sa drugim lekovima (npr. aprepitant, CYP3A4 inhibitori), alkohol, zloupotreba lekova ili prethodno lečenje cisplatinom.
- Neurotoksičnost se često manifestuje kod pacijenata bez identifikovanih faktora rizika.
- Rizik od CNS toksičnosti i ostalih neurotoksičnih efekata zahteva pažljivo praćenje pacijenta.
- Ako se razvije encefalopatija, primenu ifosfamida treba prekinuti. Mogućnost ponovnog uvođenja ifosfamida treba utvrditi nakon pažljive procene koristi i rizika po pacijenta.
- Objavljeni su izveštaji i o uspešnoj i o neuspešnoj upotrebi metilen plavog u lečenju i profilaksi encefalopatije povezane sa upotrebom ifosfamida.
- Usled mogućeg aditivnog delovanja, lekovi koji utiču na CNS (antiemetici, sedativi, narkotici, ili antihistaminici) moraju se koristiti sa posebnom pažnjom ili ukoliko je neophodno treba obustaviti njihovu primenu u slučaju encefalopatije uzrokovane ifosfamidom.

Nefrotoksičnost i urotoksičnost

Ifosamid je i nefrotoksičan i urotoksičan

- Pre početka terapije, kao i za vreme i posle lečenja, glomerularna i tubularna bubrežna funkcija moraju biti procenjene i praćene.
- Sediment urina treba proveravati redovno na prisustvo eritrocita i drugih znakova urotoksičnosti/ nefrotoksičnosti.
- Preporučuje se detaljan klinički monitoring seruma i hemijski pregled urina, uključujući koncentracije fosfora, kalijuma i druge odgovarajuće laboratorijske parametre koji su neophodni za identifikaciju nefrotoksičnosti i urotoksičnosti.
- Treba dati odgovarajuću zamensku terapiju ako je indicovana.

Nefrotoksičnost

- Kod pacijenata lečenih ifosfamidom prijavljena je renalna parenhimalna i tubularna nekroza.
- Poremećaji bubrežne funkcije (glomerularne i tubularne) usled primene ifosfamida su vrlo česti. Manifestacije uključuju smanjenje GF i povećane koncentracije serumskog kreatinina, proteinuriju, enzimuriju, cilinduriju, aminoaciduriju, fosfaturiju i glikozuriju, kao i bubrežnu tubularnu acidozu. Takođe, prijavljeni su i Fankoni sindrom, renalni rahitis i porast retardacije kod dece kao i osteomalacija kod odraslih.
- Distalna tubularna disfunkcija smanjuje sposobnost bubrega da koncentriše urin.
- Prijavljen je i razvoj SIADH-a (sindrom neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona) usled upotrebe ifosfamida.
- Oštećenje tubula može postati očigledno za vreme terapije, mesecima ili čak godinama po prestanku lečenja.
- Glomerularna ili tubularna disfunkcija se može povući vremenom, ostati stabilna, ili progredirati tokom meseci ili godina, čak i posle završetka lečenja ifosfamidom. Prijavljena je akutna tubularna nekroza, akutna bubrežna slabost, i hronična bubrežna slabost kao posledica terapije ifosfamidom: dokumentovan je i smrtni ishod usled nefrotoksičnosti.
- Rizik od razvijanja kliničkih manifestacija nefrotoksičnosti je povećan sa npr:

- velikim kumulativnim dozama ifosfamida,
 - prethodnim oštećenjem funkcije bubrega,
 - prethodnim ili istovremenim lečenjem sa potencijalno nefrotoksičnim lekovima,
 - mlađe životno doba kod dece (posebno kod dece do otprilike 5 godina starosti),
 - smanjen broj nefrona kao kod pacijenata sa bubrežnim tumorom i onih koji su zračeni ili imaju unilateralnu nefrektomiju.
- Rizik i očekivana dobrobit od terapije ifosfamidom treba da budu pažljivo razmatrani pri odlučivanju o primeni ifosfamida kod pacijenata sa postojećim bubrežnim oštećenjem ili smanjenim brojem nefrona.

Urotoksičnost

- Primena ifosfamida je povezana sa urotoksičnim dejstvom, koji mogu biti smanjeni profilaktičkom upotrebom mesne.
- Kod primene ifosfamida, prijavljen je hemoragijski cistitis koji zahteva transfuziju krvi.
- Rizik od hemoragijskog cistitisa je dozno zavisian i povećava se davanjem pojedinačne visoke doze u poređenju sa primenom u vidu podeljene doze.
- Prijavljen je hemoragijski cistitis, posle pojedinačne doze ifosfamida.
- Pre započinjanja lečenja, neophodno je isključiti ili korigovati bilo kakvu opstrukciju urinarnog trakta. Videti odeljak 4.3.
- Za vreme ili odmah posle primene, uključiti infuziju ili treba piti adekvatne količine tečnosti da bi se forsirala diureza i smanjio rizik toksičnosti urinarnog trakta.
- Za profilaksu hemoragijskog cistitisa, ifosfamid treba primenjivati u kombinaciji sa mesnom.
- Ifosfamid treba da se primenjuje oprezno, kod pacijenata sa aktivnom infekcijom urinarnog trakta.
- Prethodno ili prateće zračenje mokraćne bešike ili lečenje busulfanom, može povećati rizik od hemoragijskog cistitisa.

Prijavljene su sledeće manifestacije urotoksičnosti ciklofosfamida, drugog oksazafosforinskog citotoksičnog leka:

- smrtni ishod urotelijalne toksičnosti, kao i potreba za cistektomijom zbog fibroze, krvarenja ili sekundarnog maligniteta;
- hemoragijski cistitis (uključujući ozbiljne oblike sa ulceracijom i nekrozom);
- hematurija, koja može biti ozbiljna i rekurentna; uglavnom se hematurija povlači par dana posle prestanka lečenja, ali može trajati i duže;
- znaci urotelijalne iritacije (kao što su bolna mikcija, osećaj nepotpunog pražnjenja mokraćne bešike, čestog mokrenja, noćnog mokrenja i urinarne inkontinencije) kao i razvoj fibroze mokraćne bešike, mali kapacitet mokraćne bešike, teleangiektazije i znaci hronične iritacije mokraćne bešike;
- pijelitis i uretritis.

Kardiotoksičnost, primena kod pacijenata sa srčanim oboljenjem

- Manifestacije kardiotoksičnosti usled upotrebe ifosfamida uključuju:
 - supraventrikularne ili ventrikularne aritmije, uključujući atrijalnu/supraventrikularnu tahikardiju, atrijalnu fibrilaciju, ventrikularnu tahikardiju;
 - smanjena QRS voltaža i ST segmenta ili promene T talasa;
 - toksična kardiomiopatija koja vodi u srčanu insuficijenciju sa kongestijom i hipotenzijom;
 - perikardijalni izliv, fibrinozni perikarditis i epikardijalna fibroza.
- Prijavljeni su slučajevi kardiotoksičnosti povezane sa primenom ifosfamida, sa smrtnim ishodom.
- Rizik od razvijanja kardiotoksičnih efekata je dozno zavisian. Povećan je kod pacijenata sa prethodnim ili pratećim lečenjem drugim kardiotoksičnim lekovima, ili zračenjem srčane regije, ili mogućim bubrežnim oštećenjem.
- Treba biti posebno oprezan kada se ifosfamid primenjuje kod pacijenata sa faktorima rizika za kardiotoksičnost i kod pacijenata sa prethodnim kardiološkim oboljenjima.

Pulmonalna toksičnost uključuje:

- Prijavljen je intersticijalni pneumonitis i pulmonalna fibroza kod lečenja ifosfamidom. Takođe su prijavljeni drugi oblici pulmonalne toksičnosti. Prijavljena je pulmonalna toksičnost koja vodi u plućnu insuficijenciju, kao i smrtni ishod.

Sekundarni malignitet uključuje:

- Kao i kod svih citotoksičnih terapija, lečenje ifosfamidom uključuje rizik od pojave sekundarnih tumora i njihovih prekursora.
- Povećan je rizik od mijelodisplastičnih promena, od kojih neke progrediraju u akutnu leukemiju. Prijavljeni su nakon upotrebe ifosfamida: limfomi, karcinom tiroidne žlezde i sarkom.
- Sekundarni malignitet može da se razvije nakon više godina od završetka hemioterapije.
- Prijavljen je malignitet nakon *in utero* izloženosti ciklofosfamidom, drugom oksazofosforinskom citotoksičnom leku.

Veno-okluzivna bolest jetre obuhvata:

- Veno-okluzivna bolest jetre je prijavljena sa hemioterapijom koja je uključivala i ifosfamid, i takođe je poznata komplikacija sa ciklofosfamidom kao drugim oksazofosforinskim citotoksičnim lekom.

Genotoksičnost

- Ifosfamid je genotoksičan i mutagen za muške i ženske reproduktivne ćelije. Zbog toga, žene ne bi trebalo da zatrudne i muškarci ne bi trebalo da ostvaruju potomstvo tokom terapije sa ifosfamidom.
- Muškarci ne bi trebalo da ostvaruju potomstvo u periodu do 6 meseci nakon završetka terapije.
- Podaci iz animalnih studija sa ciklofosfamidom, drugim oksazofosforinskim citotoksičnim lekom pokazuju da izlaganje oocita tokom folikularnog razvoja može rezultovati smanjenom stopom implantacije i vijabilnih graviditeta i povećanim rizikom od malformacija. Ovaj efekat treba uzeti u obzir u slučaju planirane oplodnje ili trudnoće nakon prekida terapije ifosfamidom. Tačno trajanje folikularnog razvoja kod ljudi nije poznato, ali može biti duže od 12 meseci.
- Seksualno aktivne žene i muškarci treba da koriste efikasne metode kontracepcije tokom tih perioda. Pogledati odeljak 4.6.

Pacijenti ženskog pola

- Amenoreja je prijavljena kod pacijentkinja lečenih ifosfamidom. Dodatno, prijavljena je oligomenoreja kod primene ciklofosfamida, drugog oksazofosforinskog citotoksičnog leka.
- Rizik od permanentne amenoreje indukovane hemioterapijom se povećava kod starijih žena.
- Ženska deca na terapiji ifosfamidom u predpubertetskom periodu mogu da razviju normalne sekundarne polne karakteristike i imaju redovan ciklus.
- Devojke koje su primile terapiju ifosfamidom u predpubertetskom periodu, kasnije su mogle da zatrudne.
- Kod devojaka lečenih ifosfamidom kod kojih je zadržana funkcija jajnika nakon završetka lečenja postoji povećan rizik za razvoj prevremene menopauze.

Pacijenti muškog pola

- Muškarci lečeni ifosfamidom mogu da razviju oligospermiju ili azospermiju.
- Seksualne funkcije i libido su generalno nepromenjeni kod ovih pacijenata.
- Kod dečaka koji su primili terapiju ciklofosfamidom, sekundarne seksualne karakteristike mogu se razviti normalno tokom prepuberteta, ali može biti prisutna oligospermija ili azospermija.
- Može se javiti određen stepen atrofije testisa.
- Azoospermija može biti reverzibilna kod nekih pacijenata, iako se reverzibilnost ne mora javiti i nekoliko godina nakon prestanka terapije.
- Muškarci koji su bili na terapiji sa ifosfamidom su kasnije mogli da ostvare potomstvo.

Anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, unakrsna osetljivost:

- Prijavljene su anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije povezane sa ifosfamidom.
- Prijavljena je unakrsna osetljivost između oksazofosforinskih citotoksičnih lekova.

Poremećaj u zarastanju rana

- Ifosfamid može da ometa normalno zarastanje rana.

MERE OPREZA

Alopecija

- Alopecija je vrlo čest, dozno zavisani efekat primene ifosfamida.
- Alopecija indukovana hemioterapijom može napredovati do ćelavosti.
- Kosa može ponovo da poraste, ali može da se razlikuje u boji i teksturi.

Mučnina i povraćanje

- Primena ifosfamida može da prouzrokuje mučninu i povraćanje.
- Prema važećim smernicama potrebno je razmotriti primenu antiemetika za prevenciju i ublažavanje mučnine i povraćanja.
- Upotreba alkohola može pojačati mučninu i povraćanje uzrokovano hemioterapijom.

Stomatitis

- Primena ifosfamida može prouzrokovati stomatitis (oralni mukozitis).
- Prema važećim smernicama potrebno je razmotriti preduzimanje odgovarajućih mera za prevenciju i ublažavanje stomatitisa

Paravenska primena

- Citotoksično dejstvo ifosfamida pojavljuje se posle njegove aktivacije, koja se dešava uglavnom u jetri. Zbog toga je rizik od oštećenja tkiva usled slučajne paravenske primene nizak.
- Kod slučajne paravenske primene ifosfamida, infuzija mora biti zaustavljena odmah, ekstravaskularni rastvor ifosfamida mora se aspirirati kanilom, i druge odgovarajuće mere treba da se preduzmu.

Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, posebno kod onih sa teškim oštećenjem, smanjena bubrežna ekskrecija može rezultirati u povećanju koncentracije ifosfamida i njegovih metabolita u plazmi. To može dovesti do povećane toksičnosti (npr. neurotoksičnost, nefrotoksičnost, hematotoksičnost) i treba da se uzme u obzir prilikom određivanja doze kod takvih pacijenata.

Upotreba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre, posebno kod teškog oštećenja, može biti povezano sa smanjenom aktivacijom ifosfamida. Ovo može da izmeni efektivnost lečenja ifosfamidom. Mala koncentracija albumina u serumu i oštećenje jetre smatraju se faktorima rizika za razvoj CNS toksičnosti. Oštećenje jetre može da dovede do povećanog formiranja metabolita za koje se veruje da dovode do CNS toksičnosti i takođe doprinose nefrotoksičnosti. Ovo treba razmotriti prilikom određivanja doze i prilikom razmatranja odgovora na izabranu dozu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Istovremena primena drugih lekova ili terapija može povećati verovatnoću ili ozbiljnost toksičnog dejstva (putem farmakodinamskih ili farmakokinetičkih interakcija), zahteva pažljivu individualnu procenu očekivanog odnosa koristi i rizika.

Pacijenti koji primaju takve kombinacije moraju se pažljivo pratiti zbog znakova toksičnosti, da bi se blagovremeno reagovalo.

Pacijenti lečeni ifosfamidom i lekovima koji redukuju njegovu aktivaciju, treba pratiti zbog potencijalnog smanjenja terapijske efikasnosti i potrebe za prilagođavanjem doze.

- Aprepitant: Izveštaji upućuju na povećanje neurotoksičnosti uzrokovane ifosfamidom kod pacijenata koji su kao profilaktičku antiemetičku terapiju dobijali aprepitant, koji ujedno indukuje i umereno inhira CYP3A4. Potencijal za povećano stvaranje metabolita odgovornih za citotoksičnost i druge toksičnosti (zavisno od indukovanih enzima), moraju se uzeti u obzir u slučaju prethodne ili istovremene terapije drugim lekom.
- Inhibitori CYP3A4: Smanjena aktivacija i metabolizam ifosfamida mogu izmeniti efikasnost terapije ifosfamidom. Inhibicija CYP3A4 može takođe dovesti do povećanog stvaranja metabolita ifosfamida povezanih sa CNS toksičnošću i nefrotoksičnošću. Pacijenti koji primaju sledeće lekove moraju se pažljivo pratiti:
 - flukonazol;
 - itrakonazol;
 - ketokonazol;

- sorafenib.
- Induktori humanih hepatskih i ekstrahepatskih mikrozomalnih enzima (npr. citohrom P450 enzimi).

Potencijal za povećano stvaranje metabolita odgovornih za citotoksičnost i druge toksičnosti (zavisno od enzimske aktivnosti), mora biti razmatran u slučaju prethodnog ili pratećeg lečenja sa npr:

- karbamazepinom;
 - kortikosteroidima;
 - kantarionom;
 - fenobarbitalom;
 - fenitoinom;
 - rifampicinom.
- Povećana hematotoksičnost i/ili imunosupresija može biti rezultat istovremene primene ifosfamida sa npr:
 - ACE inhibitorima; može dovesti do leukopenije i agranulocitoze;
 - karboplatinom; može dovesti do povećanja nefrotoksičnosti;
 - cisplatinom; cisplatinom indukovani gubitak sluha može se pogoršati tokom istovremene primene ifosfamida;
 - natalizumabom.
 - Povećana mijelotoksičnost usled interakcije sa drugim citostatskim lekovima ili zračenjem mora biti razmotrena, npr. sa:
 - alopurinolom;
 - hidrohlorotiazidom.
 - Povećano nefrotoksično dejstvo može se pojaviti tokom istovremene primene ifosfamida sa npr:
 - aciklovirom;
 - aminoglikozidima;
 - amfotericinom B;
 - karboplatinom;
 - cisplatinom.
 - Kumulativno dejstvo na CNS, može se javiti kao posledica istovremene primene ifosfamida sa npr:
 - antiemeticima;
 - antihistaminicima;
 - narkoticima;
 - neurolepticima;
 - sedativima;
 - selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina;
 - tricikličnim antidepressivima.

U slučaju encefalopatije indukovane ifosfamidom, gore navedene lekove treba primenjivati sa posebnim oprezom ili ako je moguće, prekinuti.

- Povećana kardiotoksičnost može nastati tokom istovremene primene ifosfamida i npr:
 - antraciklina;
 - zračenja srčane regije.
- Povećana pulmonalna toksičnost može nastati zbog istovremene primene ifosfamida i npr:
 - amjodarona;
 - G-CSF, GM-CSF (faktora stimulacije kolonije granulocita, faktora stimulacije granulocitno-makrofagne kolonije).
- Povećani rizik od razvijanja hemoragijskog cistitisa može nastati zbog istovremene primene ifosfamida i npr:
 - busulfana;
 - zračenja mokraćne bešike.

- Pojačano terapijsko dejstvo i toksičnost kod istovremene primene hlorpromazina, trijodtironina ili inhibitora aldehid-dehidrogenaze kao što je disulfiram.
- Pojačano hipoglikemijsko dejstvo sulfoniluree kod istovremene primene sa ifosfamidom.
- Pojačano miorelaksantno dejstvo suksametonijuma.
- Alkohol: kod nekih pacijenata, alkohol može da pojača mučninu i povraćanje uzrokovano ifosfamidom.
- Derivati kumarina: povećanje INR je prijavljeno kod pacijenata koji primaju ifosfamid i varfarin. Istovremena primena ifosfamida sa varfarinom može da pojača antikoagulantno dejstvo varfarina i tako poveća rizik od krvarenja.
- Docetaksel: prijavljena je povećana gastrointestinalna toksičnost ako je ifosfamid primenjivan pre infuzije docetaksela.
- Tamoksifen: istovremena primena tamoksifena sa hemioterapijom može da poveća rizik od tromboembolijskih komplikacija.
- Vakcine: usled imunosupresivnog dejstva ifosfamida može se očekivati smanjen odgovor na datu vakcinu. Kod živih vakcina postoji rizik od infekcije kao posledice primene same vakcine.

Ifosfamid može da pojača kožne reakcije na radioterapiju.

Grejpfrut sadrži supstancu koja može da smanji aktivaciju ifosfamida i posledično, njegovu efikasnost. Iz tog razloga, pacijenti lečeni ifosfamidom, treba bi da izbegavaju unošenje grejpfruta ili soka od grejpfruta.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu / Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene ne bi trebalo da zatrudne tokom terapije ifosfamidom. Seksualno aktivni pacijenti (žene i muškarci) moraju da koriste efektivnu kontracepciju tokom i najmanje 6 meseci nakon završetka terapije (videti u odeljku 4.4 „Genotoksičnost“). Ukoliko ipak dođe do trudnoće tokom ovog perioda, treba dati savet u vezi rizika od štetnog dejstva na dete koji su posledica lečenja.

Rezultati studija na životinjama sa ifosfamidom ukazali su na reproduktivnu toksičnost. Primena ifosfamida tokom organogeneze pokazala je fetotoksično dejstvo na miševima, pacovima, i kunićima i stoga može da uzrokuje fetalno oštećenje kada se primeni kod trudnih žena.

Za sada ima veoma malo iskustva u korišćenju ifosfamida kod trudnih žena. Usporavanje rasta fetusa i neonatalna anemija su prijavljeni nakon izlaganja terapiji koja sadrži ifosfamid tokom trudnoće. Nakon primene u prvom trimestru trudnoće prijavljene su višestruke kongenitalne devijacije.

Dodatno, izlaganje ciklofosfamidu, drugom oksazofosforinskom citotoksičnom leku, je prema prijavama prouzrokovalo pobačaj, malformacije (nakon izlaganja tokom prvog trimestra), i neželjena dejstva kod novorođenčadi, uključujući leukopeniju, pancitopeniju, tešku hipoplaziju koštane srži i gastroenteritis.

Rezultati studija na životinjama sa ciklofosfamidom, drugim oksazofosforinskim citotoksičnim lekom, pokazuju da nakon prekida izlaganja leku, može da postoji povećan rizik od neuspešnih trudnoća i malformacija ukoliko postoje oociti / folikuli koji su bili izloženi leku tokom bilo koje faze sazrevanja. Videti u odeljku 4.4 „Genotoksičnost“.

Trudnoća

Ifosfamid ne treba da se koristi tokom trudnoće, osim ako je terapija ifosfamidom zahtevana usled kliničkog stanja pacijentkinje. Ukoliko se ifosfamid koristi tokom trudnoće, ili ako pacijentkinja zatrudni tokom primene ovog leka ili posle lečenja (videti odeljak 4.4, Genotoksičnost), pacijentkinji treba pružiti informacije o mogućem riziku po fetus.

Dojenje

Ifosfamid se izlučuje u majčino mleko i ima uticaj na novorođenče / odojče žena koje doje, a na terapiji su ovim lekom. Ova toksičnost uključuje neutropeniju, trombocitopeniju, nisku koncentraciju hemoglobina i dijareju. Ifosfamid je kontraindikovan tokom dojenja (videti odeljak 4.3).

Plodnost

Ifosfamid utiče na oogenezu i spermatogenezu. Prijavljen je sterilitet kod pacijenata oba pola. Izgleda da razvoj steriliteta zavisi od doze ifosfamida, trajanja terapije i funkcionalnog stanja gonada u vreme terapije. Ifosfamid može uzrokovati reverzibilnu ili irverzibilnu amenoreju kod žena i azoospermiju ili oligospermiju kod muškaraca (videti odeljak 4.4.).

Sterilitet može biti ireverzibilan kod nekih pacijenata. Muškarci treba da potraže savet o zamrzavanju sperme pre početka terapije.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Ifosfamid može dovesti do smanjenja sposobnosti upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama, direktno izazivanjem encefalopatije - naročito u slučaju istovremene primene lekova koji deluju na CNS ili unošenja alkohola - ili indirektno izazivanjem mučnine i povraćanja.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeće neželjene reakcije su zasnovane na postmarketinškim podacima nakon primene ifosfamida kao frakcionisane monoterapije u ukupnoj dozi od 4 do 12 g/m² po ciklusu. Ona su navedena u tabeli prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i učestalosti.

Učestalost neželjenih reakcija je zasnovana na sledećim kategorijama:

Veoma često: (≥ 1/10)	Često: (≥ 1/100 do < 1/10)
Povremeno: (≥ 1/1000 do < 1/100)	Retko: (≥ 1/10000 do < 1/1000)
Veoma retko: (< 1/10000)	
Nepoznata (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka)	

Klasa sistema organa (SOC)	Neželjene reakcije	Učestalost
Infekcije i infestacije	Infekcije*	Česta
	Pneumonija	Povremena
	Sepsa (Septični šok)**	Nepoznata
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Sekundarni tumor - karcinomi urinarnog trakta - mijelodisplastični sindrom - akutna leukemija*** - akutna limfocitna leukemija**	Povremena
	Limfom (<i>Non-Hodgkin</i> limfom) - sarkom** - karcinom bubrežnih ćelija - karcinom štitaste žlezde Progresija osnovnih malignih bolesti *	Nepoznata

Poremećaji krvi i limfnog sistema	Leukopenija ¹ Trombocitopenija ² Anemija ³ Mijelosupresija**** Neutropenija	Veoma česta
	Hematotoksičnost** Agranulocitoza Febrilna neutropenija Diseminovana intravaskularna koagulacija Hemolitičko-uremijski sindrom Hemolitička anemija Neonatalna anemija Methemoglobinemija	Nepoznata
Poremećaji imunskog sistema	Reakcije preosetljivosti	Retka
	Šok	Veoma retka
	Angioedem** Anafilaktička reakcija Imunosupresija Urtikarija	Nepoznata
Endokrini poremećaji	Sindrom neadekvatne sekrecije ADH (SIADH)	Retka
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija Metabolička acidoza	Česta
	Hiponatremija Retencija tečnosti	Retka
	Hipokalemija	Veoma retka
	Sindrom lize tumora Hipokalcemija Hipofosfatemija Hiperglikemija Polidipsija	Nepoznata
Psihijatrijski poremećaji	Halucinacije Psihoteična depresija Dezorijentisanost Uznemirenost Konfuzija	Povremena
	Napad panike Katatonija Manija Paranoja Delirijum Bradifrenija Mutizam Promene mentalnog stanja Eholalija Logoreja Perseveracija Amnezija	Nepoznata
Poremećaji nervnog sistema	CNS toksičnost Encefalopatija Pospanost	Veoma česta
	Somnolencija Zaboravnost Ošamućenost Periferna neuropatija	Povremena

	Cerebelarni simptomi Konvulzije**	Retka
	Koma Polineuropatija	Veoma retka
	Neurotoksičnost ^{4,5} - Dizartrija - Status epilepticus - Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije - Leukoencefalopatija - Ekstrapiramidalni poremećaji - Asteriksis - Apraksija - Dizestezijska - Hipoestezijska - Parestezijska - Neuralgija - Poremećaji kretanja - Fekalna inkontinencija	Nepoznata
Poremećaji oka	Vizuelni poremećaji	Retka
	Zamućen vid Konjunktivitis Iritacija oka	Nepoznata
Poremećaji uha i labirinta	Gluvoća Hipoakuzija Vertigo Tinitus	Nepoznata
Kardiološki poremećaji	Kardiotoksičnost ⁶ Ventrikularna aritmija Ventrikularne ekstrasistole Supraventrikularne aritmije Supraventrikularne ekstrasistole Srčana insuficijencija**	Povremena
	Aritmija Ventrikularna fibrilacija** Ventrikularna tahikardija** Atrijalna fibrilacija Atrijalni flater Prerane kontrakcije atrijuma Bradikardija	Nepoznata

	<p>Srčani zastoj** Infarkt miokarda Kardiogeni šok** Blok leve srčane grane Blok desne srčane grane Perikardijalni izliv Miokardijalno krvarenje Angina pectoris Insuficijencija levog srca Kardiomiopatija** Kongestivna kardiomiopatija Miokarditis** Perikarditis Miokardijalna depresija Palpitacije Smanjenje ejeckione frakcije ** Promene u elektrokardiogramu (ST segment, T segment, QRS-kompleks)</p>	
Vaskularni poremećaji	Hipotonija ⁷ Rizik od krvarenja	Povremena
	Flebitis ¹¹	Veoma retka
	Plućna embolija Tromboza dubokih vena Sindrom kapilarnog curenja Vaskulitis Hipertenzija Hipotenzija Osećaj toplote	Nepoznata
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Hronična intersticijalno oboljenje pluća**(koja se manifestuje pulmonarnom fibrozom) Intersticijalni pneumonitis Plućni edem**	Veoma retka
	Respiratorna insuficijencija** Akutni respiratorni sindrom** Plućna hipertenzija** Alergijski alveolitis Pneumonitis** Pleuralna efuzija Bronhospazam Dispneja Hipoksija Kašalj	Nepoznata
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina/povraćanje	Veoma česta
	Dijareja Stomatitis Konstipacija	Povremena
	Pankreatitis	Veoma retka
	Apendicitis Kolitis Enterokolitis Ileus Gastrointestinalna krvarenja Ulceracija sluzokože Abdominalni bol	Nepoznata

	Hipersekrecija pljuvačke	
Hepatobilijarni poremećaji	Hepatotoksičnost ⁸ Oštećenje funkcije jetre	Povremena
	Insuficijencija jetre** Fulminantni hepatitis** Veno-okluzivna bolest jetre Tromboza portalne vene Citolitički hepatitis Holestaza	Nepoznata
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija	Veoma česta
	Dermatitis Papularni osip	Retka
	Toksična epidermalna nekroliza <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom Sindrom palmarno-plantarne eritrodizezije "Radiation recall" dermatitis Nekroza kože Otok lica Petehije Osip Makularni osip Pruritus Eritem Hiperpigmentacija kože Hiperhidroza Poremećaji noktiju	Nepoznata
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Osteomalacija Rahitis	Veoma retka
	Rabdomioliza Zaostajanje u rastu Mijalgija Artralgija Bol u ekstremitetima Mišićni spazmi	Nepoznata
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Hemoragijski cistitis Hematurija Makrohaturija Mikrohaturija Oštećena funkcija bubrega ¹⁰ Strukturno oštećenje bubrega	Veoma česta
	Nefropatija Oštećenje tubularne bubrežne funkcije	Česta
	Urinarna inkontinencija	Povremena
	Glomerularna disfunkcija Tubularna acidoza Proteinurija	Retka
	Fankoni sindrom	Veoma retka
	Tubulointersticijski nefritis Nefrogeni diabetes insipidus Fosfaturija Aminoacidurija	Nepoznata

	Poliurija Enureza Osećaj nepotpunog pražnjenja mokraćne bešike (rezidualnog urina) Akutna bubrežna insuficijencija** Hronična bubrežna insuficijencija**	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Poremećaj spermatogeneze	Česta
	Inuficijencija jajnika Amenoreja Smanjena koncentracija estrogena u krvi	Povremena
	Azoospermija Oligospermija	Retka
	Neplodnost Prevrmena menopauza Ovarijalni problemi Povećana koncentracija gonadotropina u krvi	Nepoznata
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji	Hiperaminoacidurija	Retka
	Usporavanje rasta fetusa	Nepoznata
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Pojačana reakcija na radijaciju	Veoma retka
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Groznica	Veoma česta
	Neutropenijska groznica ¹² Slabost	Česta
	Zamor	Povremena
	Malaksalost Multiorganska insuficijencija ** Pogoršanje opšteg fizičkog stanja Reakcije na mestu primene***** Bol u grudima Edem Zapaljenje sluzokože Bol Povišena telesna temperatura Jeza	Nepoznata

* uključujući reaktivaciju drugih latentnih infekcija, uključujući virusni hepatitis, *Pneumocystis jiroveci*, herpes zoster, *Strongyloides*, progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju i druge virusne i gljivične infekcije.

** uključujući smrtni ishod

*** uključujući akutnu mijeloidnu leukemiju i akutnu promijelocitnu leukemiju, akutnu limfocitnu leukemiju

**** mijelosupresija se manifestuje kao insuficijencija koštane srži

***** uključujući otok, zapaljenje, bol, eritem, osetljivost, svrab

¹ Sledeće neželjene reakcije su prijavljene za leukopeniju: neutropenija, granulocitopenija, limfopenija i pancitopenija. Za neutropenijsku groznicu, videti dole.

² Trombocitopenija može takođe biti komplikovana krvarenjem. Krvarenje sa smrtnim ishodom je prijavljeno.

³ Uključuje slučajeve prijavljene kao anemija i povećanje hemoglobina/hematokrita.

⁴ Prijavljena je encefalopatija sa komom i smrtnim ishodom.

⁵ CNS toksičnost je prijavljena da se manifestuje sledećim znakovima i simptomima: neuobičajenim ponašanjem, afektom, agresijom, uznemirenošću, anksioznošću, afazijom, astenijom, ataksijom,

cerebelarnim sindromom, nedostatkom cerebralne funkcije, kognitivnim poremećajem, komom, konfužnim stanjem, epileptičnim napadima, disfunkcijom kranijalnih nerava, depresivnim stanjem svesti, depresijom, dezorijentacijom, vrtoglavicom, abnormalnim elektroencefalogramom, encefalopatijom, ravnodušnošću, halucinacijama, glavoboljom, ideacijom, letargijom, poremećaj pamćenja, promenom raspoloženja, disfunkcijom motorike, grčenjem mišića, mioklonusom, progresivnim gubitkom moždanog refleksa, psihotičnim reakcijama, nemirnom, pospanošću, tremorom, urinarnom inkontinencijom.

⁶ Kardiotoksičnost je prijavljena kao kongestivna srčana insuficijencija, tahikardija, plućni edem. Prijavljen je smrtni ishod.

⁷ Hipotenzija koja vodi do šoka. Prijavljen je smrtni ishod.

⁸ Hepatotoksičnost je prijavljena kao povećanje vrednosti enzima jetre, npr. serumske alanin-aminotransferaze, serumske aspartat-aminotransferaze, alkalne fosfataze, gama-glutamil-transferaze i laktat-dehidrogenaze, povećan bilirubin; žutica, hepatorenalni sindrom.

⁹ Učestalost hemoragijskog cistitisa se procenjuje na osnovu učestalosti hematurije. Prijavljeni simptomi hemoragijskog cistitisa uključuju disuriju i polakiuriju.

¹⁰ Renalna disfunkcija je prijavljeno da se manifestuje kao: bubrežna insuficijencija (uključujući akutne bubrežne insuficijencije, ireverzibilnu bubrežnu insuficijenciju; prijavljeni su i smrtni ishodi), povećana koncentracija kreatinina u serumu, BUN povećanje, smanjenje klirensa kreatinina, metabolička acidoza, anurija, oligurija, glikozurija, hiponatremija, uremija, povećanje klirensa kreatinina. Strukturno oštećenje bubrega je prijavljeno da se manifestuje kao: akutna tubularna nekroza, oštećenje bubrežnog parenhima, enzimurija, cilindurija, proteinurija.

¹¹ Uključuje slučajeve prijavljene kao flebitis i iritaciju zidova vena.

¹² Učestalost neutropenijske groznice: Uključeni su slučajevi prijavljeni kao granulocitopenijska groznica.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Pošto specifični antidot za ifosfamid nije poznat, preporučuje se poseban oprez pri svakoj primeni. Stoga je indikovana brza hemodijaliza za lečenje svakog suicidalnog ili slučajnog predoziranja ili trovanja. Ozbiljne posledice predoziranja uključuju manifestacije dozno zavisne toksičnosti kao CNS toksičnost, nefrotoksičnost, mijelosupresiju i mukozitis (videti odeljak 4.4). Težina i dužina trajanja mijelosupresije zavise od obima predoziranosti.

Pacijente koji su predozirani treba pažljivo pratiti, zbog razvoja toksičnosti. Ako se razvije ozbiljna neutropenija, mora se dati profilaksa, a infekcije se moraju adekvatno lečiti antibioticima. Ako se razvije trombocitopenija, treba obezbediti nadoknadu trombocita prema potrebi.

Ozbiljan hemoragijski cistitis može se pojaviti ako se nije obezbedila ili je data neadekvatna profilaksa. Profilaksa cistitisa mesnom je korisna u prevenciji ili smanjenju urotoksičnih efekata kod predoziranja. Publikovani su izveštaji i o uspešnoj i o neuspešnoj upotrebi metilen plavog u lečenju i profilaksi encefalopatije povezane sa upotrebom ifosfamida.

Napomena

Kako se citostatički efekat ifosfamida javlja nakon aktivacije u jetri, ne postoji rizik od oštećenja tkiva u slučaju paravenske primene.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; azotni plikavci

ATC šifra: L01AA06

Ifosfamid je citostatik iz grupe oksazafosforina. Hemijski je srodan sa azotnim plikavcem i sintetski je analog ciklofosfamida. Ifosfamid je neaktivan *in vitro*, a uglavnom se aktivira u jetri pod dejstvom mikrozomalnih enzima. Istovremeno supstanca je hidroksilirana na C4 atomu oksazafosforinskog prstena, što ga pretvara u primarni metabolit 4-hidroksi-ifosfamid, koji je u ekvilibrijumu sa svojim tautomerom izoaldofosfamidom. Izoaldofosfamid se spontano dezintegriše u akrolein i u alkilirajući metabolit ifosfamid-plikavac. Akrolein je odgovoran za urotoksična dejstva ifosfamida. Alternativni put metabolisanja je oksidacija i dealkilacija bočnih lanaca hloretila.

Citotoksični efekat ifosfamida je posledica interakcije između njegovih alkilirajućih metabolita i DNK. Glavno mesto dejstva su fosfodiesterasti mostovi u DNK. Alkilacija dovodi do kidanja lanca i unakrsnog povezivanja DNK. U ćelijskom ciklusu G₂ faza je usporena. Citotoksično dejstvo nije fazno-specifično, ali je specifičan za ćelijski ciklus. Ukrštena rezistencija, uglavnom sa citostatskim lekovima slične strukture kao što je ciklofosfamid, ali takođe i sa drugim alkilirajućim lekovima, ne može se isključiti. S druge strane, pokazano je da tumori rezistentni na ciklofosfamid, ili oni koji se ponovo javljaju posle lečenja ciklofosfamidom, često reaguju na lečenje ifosfamidom.

Dodatne informacije o lečenju karcinoma cerviksa (grlića materice)

Jednstruko slepa randomizovana studija je poredila kombinovanu terapiju cisplatina u dozi od 50 mg/m² svake 3 nedelje, 6 ciklusa u kombinaciji sa ifosfamidom u dozi od 5 g/m² (plus mesna 6 g/m²) svake 3 nedelje, 6 ciklusa kod 151 žene FIGO stadijumom IV B karcinoma grlića materice (cerviksa) u odnosu na monoterapiju cisplatinom u dozi od 50 mg/m² svake 3 nedelje, 6 ciklusa, zabeležena je statistički značajno veća stopa odgovora (31,1 % prema 17,8 %, p = 0,004) i duža stopa preživljavanja bez tumora (4,6 prema 3,2 meseci, p = 0,003) je postojala za kombinovanu terapiju u odnosu na monoterapiju. Uticaj na ukupno preživljavanje nije prikazan. Kombinovana hemioterapija je povezana sa više toksičnosti (leukopenija, renalna toksičnost, periferna neurotoksičnost i CNS toksičnost).

Dodatne informacije o lečenju Hodgkin-ove bolesti.

Učestalost druge remisije (posle neuspeha primarne terapije) još nije ispitana u randomizovanim studijama. Na osnovu otvorenih studija koje su na raspolaganju verovatnoća primarnih progresivnih slučajeva procenjuje se na oko 20%, odnosno oko 30% u slučaju ranog recidiva nakon potpune remisije.

Pedijatrijska populacija

Ewing-ov sarkom

U randomizovanoj kontrolisanoj studiji, 518 pacijenata (87% ispod 17 godina starosti) sa *Ewing*-ovim sarkomom, sa primitivnim neuroektodermnim tumorom (PNET) kostiju ili primarnim sarkomom kostiju, nasumično je podeljeno u ifosfamid/ etopozid grupu i grupu sa standardnim tretmanom.

Kod onih koji na početku nisu imali metastaze, postoji statistički značajno poboljšanje petogodišnjih preživljavanja, kod onih koji su primali ifosfamid/ etopozid (69%) u poređenju sa onima na samo standardnom tretmanu (54%). Ukupno petogodišnje preživljavanje je bilo 72% u ifosfamid/etopozid grupi u poređenju sa 61% u grupi sa standardnim tretmanom. Slična toksičnost je bila zapažena u obe grupe. Kod onih sa početnim metastazama nije bilo razlike u petogodišnjem preživljavanju bez događaja i u petogodišnjem ukupnom preživljavanju, između grupa.

U randomizovanoj komparativnoj studiji sa ifosfamidom (VAIA protokol) i ciklofosfamidom (VACA protokol) kod 155 pacijenata sa standardnim rizikom za oboljevanje od *Ewing-ovog* sarkoma (83% ispod 19 godina starosti) nije bilo razlike u preživljavanju bez recidiva i ukupnom preživljavanju. Manje toksičnosti je bilo primećeno za ifosfamid protokol.

Ostali pedijatrijski tumori

Ifosfamid je široko istraživani u nekontrolisanim prospektivnim eksplorativnim studijama kod dece. Korišćeni su različiti režimi i doze ifosfamida, u kombinaciji sa drugim antitumorskim lekovima. Sledeći tumori u pedijatrijskoj populaciji su bili istraživani: rbdomiosarkom, non-rbdomiosarkom, sarkom mekog tkiva, tumori germinativnih ćelija, osteosarkom, *non-Hodgkin*-ov limfom, *Hodgkin*-ov limfom, akutna limfoblastna leukemija, neuroblastom, *Wilms*-ov tumor, i maligni tumori CNS-a. Dokumentovani su delimično povoljni odgovori, potpuni odgovori i stope preživljavanja.

Korišćeni su različiti režimi i doze ifosfamida, u kombinaciji sa drugim antitumorskim lekovima. Ordinirajući lekar treba da poštuje hemioterapijske režime za specifične tipove tumora, pri odabiru specifične doze, načina administracije i rasporeda.

Uobičajene doze ifosfamida u pedijatrijskim tumorima su od 0,8 do 3 g/m²/danu, tokom dva do pet dana i ukupne doze od 4-12 g/m² za hemioterapijski ciklus. Frakcionisana primena ifosfamida se sprovodi kao i.v. infuzija u periodu između 30 minuta i 2 sata, zavisno od volumena infuzije ili preporučenog protokola.

Uroprotektivna primena mesne je obavezna za vreme administracije ifosfamida, u dozi koja je ekvivalentna 80-120% ifosfamida. Preporučena je produžena infuzija mesne na 12-48 sati, nakon završetka infuzije ifosfamida. 20% celokupne doze mesne treba da se primeni na početku kao i.v. bolus. Hiperhidracija sa najmanje 3000 mL/m² se zahteva za vreme infuzije ifosfamida i 24-48 sati po prestanku primene ifosfamida.

Pod terapijom ifosfamidom, naročito u slučaju dugotrajne terapije, neophodna je adekvatna diureza i redovna kontrola renalne funkcije. Deca uzrasta 5 godina ili mlađa mogu biti osetljivija na ifosfamidom indukovanu renalnu toksičnost, nego starija deca, adolescenti ili odrasli. Prijavljena je teška nefrotoksičnost koja vodi do Fankonijeovog sindroma. Retko je prijavljivano progresivno oštećenje tubula koje može dovesti do potencijalno teške hipofosfatemije i rahitisa, ali treba biti uzeto u obzir.

Pedijatrijski podaci iz randomizovanih kontrolisanih kliničkih studija su limitirani.

5.2. Farmakokinetički podaci

Postoji linearna veza između plazma koncentracija postignutih u plazmi i doze koja je primenjena. Vezivanje za proteine plazme je nisko. Obim distribucije odgovara ukupnoj količini vode u telu. Posle intravenske primene, ifosfamid se može otkriti u organima i tkivima nakon nekoliko minuta. Nepromenjen ifosfamid može da prođe kroz krvno-moždanu barijeru, a to je još uvek pod kontroverznom diskusijom za aktivne metabolite. Nema potvrđenih podataka o prelazu ifosfamida kroz posteljicu i izlučivanja u majčino mleko.

Zbog teratogenosti supstance koja je potvrđena kod eksperimentalnih životinja kao i strukturne sličnosti sa ciklofosfamidom mora se očekivati da ifosfamid prelazi placentu i izlučuje u majčino mleko. U plazmi poluvreme eliminacije ifosfamida i 4-hidroksi-metabolita je između 4 i 7 sati. Oni se uglavnom eliminišu putem bubrega. Kod frakcionisanih doza od 1,6 - 2,4 g/ m² BSA / dan tokom tri uzastopna dana, 57% od doze koja je primenjena, i pri visokim pojedinačnim dozama od 3,8 - 5 g/ m² BSA, 80% od doze koja je primenjena, bilo je eliminisano u obliku metabolita ili nepromenjenog ifosfamida u roku od 72 sati. Količina koja se izlučuje nemetabolisana je 15% i 53% respektivno, za gorenavedene doze.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost

Posle intraperitonealne primene, vrednosti LD₅₀ se kreću između 520 i 760 mg/kg kod miševa i između 150 i 300 mg/kg kod pacova. Ponovljene (i.v.) doze od 100 mg/kg ili veće izazivaju znakove toksičnosti kod pacova.

Hronična toksičnost

U skladu sa kliničkim neželjenim dejstvima, eksperimentalna ispitivanja hronične toksičnosti su dovela do oštećenja limfohematopoetskog sistema, gastrointestinalnog trakta, mokraćne bešike, bubrega, jetre i gonada.

Mutageni i karcinogeni potencijal

Pošto je alkilirajući lek, ifosfamid pripada grupi genotoksičnih supstanci i poseduje odgovarajući mutageni potencijal. U dugotrajnim studijama na pacovima i miševima dokazano je da ifosfamid poseduje kancerogeno dejstvo.

Reproduktivna toksičnost

Ifosfamid ima embriotoksična i teratogena dejstva. Teratogena dejstva su zapažena kod tri životinjske vrste (miševi, pacovi, kunići) u dozama između 3 i 7,5 mg/kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilnosti do sada nisu poznate. Rastvori koji sadrže benzil-alkohol mogu da smanje stabilnost ifosfamida.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije/razblaživanja:

Dokazana je fizička i hemijska stabilnost rastvora nakon rekonstitucije i razblaživanja, a ne mikrobiološka. S mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu.

Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 - 8°C (u frižideru), osim ako se rastvaranje/razblaživanje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju. Čuvati na temperaturi do 25°C.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je bočica je od bezbojnog stakla tip I ili III sa zatvaračem od brombutil gume sive boje, sa aluminijumskom kapičom koja je sa spoljnje strane obložena plastičnom oblogom braon boje. Na kapiči se nalazi zaštitni plastični poklopac tamnosmeđe boje (*flip off*).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Prilikom rukovanja lekom Holoxan moraju se poštovati smernice za bezbednu upotrebu i rukovanje citostatskim lekovima.

Mogu se pojaviti kožne reakcije povezane sa slučajnim izlaganjem ifosfamidom. Da bi se smanjio rizik od izlaganja kože, uvek treba nositi nepropustljive rukavice kada se rukuje bočicama i rastvorima koji sadrže ifosfamid. Ukoliko rastvor ifosfamida dođe u kontakt sa kožom ili sluznicom treba odmah temeljno oprati kožu sapunom i vodom ili isprati sluznicu velikim količinama vode.

Za pripremu 4% izotoničnog rastvora za infuziju, sledeću količinu vode za injekcije treba dodati suvoj supstanci:

Holoxan	1g
Voda za injekcije	25 mL

Supstanca se brzo rastvara ako se bočica snažno protrese tokom 0,5 do 1 min posle dodavanja vode za injekcije. Ako se supstanca ne rastvori odmah i potpuno, rastvor treba ostaviti da stoji nekoliko minuta. Pre primene, treba vizuelno proveriti da li su prisutne čestice ili promena boje u rastvoru. Pre parenteralne primene, supstanca mora biti potpuno rastvorena.

Za intravensku infuziju (približno 30- 60 min) pripremljeni rastvor se razblažuje sa 250 mL Ringerovog rastvora ili 5% rastvora glukoze ili 0,9% fiziološkog rastvora.

Za produženu primenu od jednog do dva sata, preporučuje se razblaživanje sa 500 mL Ringerovog rastvora ili 5% rastvora glukoze ili 0,9% fiziološkog rastvora.

Za kontinuiranu 24-časovnu infuziju velike doze ifosfamida, npr. 5 g/m², pripremljeni rastvor treba razblažiti u 3 litra 5% rastvora glukoze i/ili 0,9% fiziološkog rastvora.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

DIACELL D.O.O. BEOGRAD,
Ilije Garašanina 23, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-04634-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 11.01.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 24.10.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2022.