

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Holoxan 1000 mg prášok na infúzny roztok

Holoxan 2000 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Jedna injekčná liekovka Holoxanu 1000 mg obsahuje 1000 mg ifosfamidu

Jedna injekčná liekovka Holoxanu 2000 mg obsahuje 2000 mg ifosfamidu

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok

Popis lieku: biely lyofilizovaný prášok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Holoxan je cytotoxický liek určený na liečbu malígnych ochorení:

Tumory semenníkov

Na kombinovanú chemoterapiu pacientov s tumormi v pokročilom štádiu II až IV podľa TNM klasifikácie (seminómy a neseminómy), ktorých odpoveď na úvodnú chemoterapiu, pokiaľ k nejakej došlo, bola nedostatočná.

Karcinóm vaječníka

Na kombinovanú chemoterapiu pacientov s tumormi v pokročilom štádiu (FIGO III a IV) po zlyhaní úvodnej chemoterapie vrátane chemoterapie s platinou.

Karcinóm krčka maternice

Ako monoterapia pacientov s tumormi v pokročilom štádiu (FIGO III a IV) a pri recidívach.

Rakovina prsníka

Na paliatívnu liečbu pokročilej refraktérnej alebo recidivujúcej rakoviny prsníka.

Nemalobunkové prieduškové karcinómy

Na monochemoterapiu alebo kombinovanú chemoterapiu pacientov s neoperovateľnými alebo metastatickými tumormi.

Malobunkový prieduškový karcinóm

Na kombinovanú chemoterapiu.

Sarkómy mäkkých tkanív (vrátane osteosarkómu a rabdomyosarkómu)

Na monochemoterapiu alebo kombinovanú chemoterapiu rabdomyosarkómu alebo osteosarkómu po zlyhaní štandardných terapií. Na monochemoterapiu alebo kombinovanú chemoterapiu iných sarkómov mäkkých tkanív po zlyhaní chirurgických a rádioterapeutických postupov.

Ewingov sarkóm

Na kombinovanú chemoterapiu po zlyhaní primárnej liečby cytostatikami.

Karcinóm pankreasu

Na monochemoterapiu alebo kombinovanú chemoterapiu tumorov v pokročilom štádiu po zlyhaní iných foriem liečby.

Non-Hodgkinove lymfómy

Na kombinovanú chemoterapiu u pacientov s vysokomalignými non-Hodgkinovými lymfómami, ktorých odpoveď na úvodnú liečbu, pokiaľ k nejakej došlo, bola nedostatočná. Na kombinovanú terapiu pacientov s recidivujúcimi tumormi.

Hodgkinova choroba

Na kombinovanú chemoterapiu po zlyhaní primárnej liečby cytostatikami u pacientov s recidivujúcimi alebo refraktérnymi lymfómami.

Pediatrická populácia

(pozri časť 5.1 Pediatrická populácia)

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Holoxan môžu podávať iba lekári, ktorí už majú s liekom skúsenosti.

Dávkovanie musí byť individuálne. Podľa indikácie a liečebnej schémy kombinovanej terapie sa určia dávky, trvanie liečby a/alebo intervaly jednotlivých dávok s ohľadom na celkový stav pacienta, stav jeho orgánov a výsledky laboratórnych vyšetrení.

Spôsob podávania:

Intravenózne podanie formou intravenózneho infúzie. Počas alebo bezprostredne po ukončení podávania je nutné podať perorálne alebo formou infúzie dostatočné množstvo tekutín na podporu diurézy, aby sa znížilo riziko uroteliálnej toxicity. Pozri časť 4.4. Návod na rekonštitúciu lieku je uvedený v časti 6.6.

Návod pre dávkovacie režimy, ktoré sa používajú vo väčšine indikácií, je uvedený nižšie:

- a) 8 – 12 g/m² rozdelené na rovnaké jednotlivé denné dávky po dobu 3 – 5 dní každé 2 – 4 týždne
- b) 5 – 6 g/m² (maximum 10 g) v 24 hodinovej infúzii každé 3 – 4 týždne

Frekvencia dávok je určená stupňom myelosupresie a časom, ktorý je nutný na obnovenie adekvátnej funkcie kostnej drene. Obvykle sa podávajú 4 cykly, ale je možné podať až 7 (6 v prípade 24 – hodinovej infúzie). V prípade relapsu nasleduje podávanie ďalšej liečby.

V kombinácii s inými látkami podobnej toxicity môže byť potrebné znížiť dávku alebo predĺžiť intervaly bez liečby.

Ako profylaxia hemoragickej cystitídy sa má Holoxan podávať v kombinácii s mesnou.

Parenterálne lieky je treba pred podaním skontrolovať zrakom na prítomnosť častíc a zmenu farby.

Pred parenterálnym použitím musí byť liek úplne rozpustený.

Osobitné skupiny

Deti a adolescenti

Na základe osvedčených liečebných plánov sa u detí a mladistvých majú používať podobné dávkovania ako dávkovania odporúčané pre dospelých.

U detí sa má dávkovanie a spôsob podávania určiť podľa typu nádoru, štádia nádoru, celkového stavu pacienta, ktorejkoľvek predchádzajúcej cytotoxickej liečby a tiež podľa toho, či je potrebná súbežná liečba chemoterapiou alebo rádioterapiou. Klinické štúdie zahŕňajú nasledovné dávkovacie režimy:

- 5 g/m² v 24 hodinovej infúzii
- 9 g/m² rozdelené na rovnaké jednotlivé denné dávky po dobu 5 dní
- 9 g/m² ako kontinuálna 72 hodinová infúzia opakujúca sa v trojtýždňových intervaloch

Starší pacienti

Vo všeobecnosti musí byť výber dávky u starších pacientov zvolený s veľkou opatrnosťou a musí zohľadňovať častejší výskyt zníženej funkcie pečene, obličiek alebo srdca a sprievodné ochorenie alebo liečbu inými liekmi (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Pacientom s poruchou funkcie obličiek je možné upraviť dávky (pozri časť 4.4).

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, najmä u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, môže znížené vylučovanie obličkami viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií ifosfamidu a jeho metabolitov. To môže mať za následok zvýšenú toxicitu (napr. neurotoxicitu, nefrotoxicitu, hematotoxicitu) a malo by sa to zohľadniť pri určovaní dávky u takýchto pacientov.

Ifosamid a jeho metabolity sú dialyzovateľné. U pacientov, ktorí vyžadujú dialýzu, sa musí dôsledne zohľadniť interval medzi podávaním ifosfamidu a dialýzou.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pacientom s poruchou funkcie pečene môže byť potrebné upraviť dávky (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene, najmä ak je závažná, môže byť spojená so zníženou aktiváciou ifosfamidu. To môže zmeniť účinnosť liečby ifosfamidom. Nízka koncentrácia sérového albumínu a porucha funkcie pečene sú tiež považované za rizikové faktory rozvoja toxicity pre centrálnu nervovú sústavu (CNS). Porucha funkcie pečene môže spôsobiť zvýšenú tvorbu metabolitu, u ktorého sa predpokladá, že spôsobuje alebo prispieva k toxicite pre CNS a tiež prispieva k nefrotoxicite. Toto by sa malo zohľadniť pri určovaní dávky a pri posudzovaní reakcie na zvolenú dávku.

Odporúčania týkajúce sa úpravy dávky pre pacientov s myelosupresiou

Počet leukocytov/ μ l	Počet trombocytov/ μ l	Dávkovanie
> 4000	> 100 000	100 % plánovanej dávky
4000 až 2500	100 000 až 50 000	50 % plánovanej dávky
> 2500	> 50 000	odklad až do normalizácie alebo individuálne rozhodnutie

4.3 Kontraindikácie

Ifosamid je kontraindikovaný u pacientov

- so známou precitlivosťou na ifosamid
- so závažnou poruchou funkcie kostnej drene (najmä u pacientov s predchádzajúcou terapiou cytostatikami alebo rádioterapiou)
- so zápalom močového mechúra (cystitídou)
- s poruchou funkcie obličiek a/alebo prekážkou odtoku moču
- s akútnymi infekciami
- počas gravidity a laktácie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Rizikové faktory pre toxické účinky ifosfamidu a ich následky, popísané v tejto a v ďalších častiach, môžu znamenať pre jednotlivých pacientov kontraindikácie. V takýchto situáciách je nutné individuálne posúdenie rizika a očakávaných prínosov. Nežiaduce účinky podľa ich závažnosti môžu vyžadovať úpravu dávky alebo prerušenie liečby.

UPOZORNENIA

Myelosupresia, imunosupresia, infekcie

Liečba ifosfamidom môže spôsobiť myelosupresiu a významné potlačenie imunitných odpovedí, čo môže viesť k závažným infekciám. Boli hlásené smrteľné prípady myelosupresie spojenej s užívaním ifosfamidu.

Myelosupresia vyvolaná ifosfamidom môže spôsobiť leukopéniu, neutropéniu, trombocytopéniu (spojenú s vyšším rizikom krvácajúcich príhod) a anémiu.

Podávanie ifosfamidu je zvyčajne spojené s poklesom počtu leukocytov. Počet leukocytov dosiahne najnižšiu hladinu zvyčajne v priebehu druhého týždňa po podaní. Následne počet leukocytov opäť stúpne.

Závažnú myelosupresiu a imunosupresiu musíme očakávať najmä u pacientov, ktorí boli predtým liečení a/alebo ktorí sú súčasne liečení chemoterapiou/hematotoxickými látkami, imunosupresívami a/alebo rádioterapiou (pozri časť 4.5).

Ak je to indikované, má sa zväziť podanie látok stimulujúcich hematopoézu (látky stimulujúce rast kolónií a látky stimulujúce erytropoézu), aby sa znížilo riziko vzniku myelosupresívnych komplikácií a/alebo uľahčilo podanie plánovanej dávky. Pre informáciu o možnej interakcii s G-CSF a GM-CSF (faktor stimulujúci kolónie granulocytov, faktor stimulujúci kolónie granulocytov a makrofágov) (Pozri časť 4.5.)

Riziko myelosupresie závisí od dávky a je vyššie pri podaní jednorazovej vysokej dávky v porovnaní s frakcionovaným podávaním.

Riziko myelosupresie je vyššie u pacientov so zníženou funkciou obličiek.

Závažná imunosupresia mala za následok závažné, niekedy smrteľné infekcie. V spojení s liečbou ifosfamidom boli hlásené infekcie, ako sú pneumónie a iné bakteriálne, plesňové, vírusové a parazitické infekcie. Hlásené boli aj sepsa a septický šok.

Môže dôjsť k aktivácii latentných infekcií. U pacientov liečených ifosfamidom boli hlásené opätovné aktívacie rôznych vírusových infekcií.

Podľa uváženia ošetrojúceho lekára môže byť v určitých prípadoch neutropénie indikovaná antimikrobiálna profylaxia. V prípade neutropenickej horúčky musia byť podané antibiotiká a/alebo antimykotiká. Ifosfamid sa má používať s opatrnosťou, predovšetkým u pacientov s ťažkým poškodením funkcie kostnej drene, závažnou imunosupresiou a v prípade infekcie.

Odporúča sa dôsledné hematologické monitorovanie. Pred každým podaním a v pravidelných intervaloch po podaní sa má vyšetriť počet leukocytov, trombocytov a hladina hemoglobínu.

Encefalopatia a CNS toxicita

Podanie ifosfamidu môže spôsobiť encefalopatiu a iné neurotoxické účinky.

Toxicita postihujúca CNS vyvolaná ifosfamidom sa môže prejaviť v priebehu niekoľkých hodín až niekoľkých dní po podaní a vo väčšine prípadov odoznie do 48 až 72 hodín po ukončení podávania ifosfamidu. Symptómy môžu pretrvávať dlhšiu dobu. Ojedinele bolo uzdravenie neúplné. Bol hlásený fatálny následok toxicity CNS. Ak sa rozvinie toxicita pre CNS, podávanie ifosfamidu sa má prerušiť.

Symptómy môžu zahŕňať nasledovné: zmätenosť, ospalosť, kóma, halucinácie, rozmazané videnie, psychotické správanie, extrapyramídové symptómy, inkontinenciu moču a záchvaty.

Predpokladá sa, že toxicita CNS závisí od dávky. Rizikové faktory vývoja encefalopatie súvisiacej s ifosfamidom zahŕňajú hypoalbuminémiu, poruchu funkcie obličiek, zlý výkonnostný stav, ochorenie

panvy (napr. prítomnosť nádoru v podbrušku, veľký nádor v brušnej dutine) a predchádzajúce alebo súbežné nefrotoxické liečby zahŕňajúce cisplatinu.

Vzhľadom na možné aditívne účinky sa lieky pôsobiace na CNS (ako sú antiemetiká, sedatíva, narkotiká alebo antihistaminiká) alebo látky pôsobiace na CNS (ako je alkohol) musia používať s osobitnou opatrnosťou, alebo ak je to nevyhnutné, v prípade vzniku encefalopatie súvisiacej s ifosfamidom sa ich podávanie musí prerušiť.

U pacientov, ktorým sa podáva ifosfamid, majú byť dôkladne sledované symptómy encefalopatie, predovšetkým, ak je u pacientov zvýšené riziko encefalopatie.

Na liečbu a profylaxiu encefalopatie súvisiacej s ifosfamidom sa môže zvažiť použitie metylénovej modrej.

Toxické účinky na močové cesty a obličky

Ifosfamid je súčasne nefrotoxický aj urotoxický.

Pred začatím liečby, počas a po ukončení liečby sa musí vyšetriť a zhodnotiť glomerulárna a tubulárna funkcia obličiek.

V močovom sedimente je nutné pravidelne kontrolovať prítomnosť erytrocytov a iné prejavy uro/nefrotoxicity.

Odporúča sa dôkladné klinické monitorovanie biochemických parametrov séra a moču, ako je fosfor, draslík a ďalšie laboratórne parametre vhodné na identifikáciu nefrotoxicity a urotoxicity.

Nefrotoxické účinky

Boli hlásené prípady fatálnej nefrotoxicity po podaní ifosfamidu.

U pacientov, ktorým sa podáva ifosfamid, bola hlásená parenchymálna a tubulárna nekróza obličiek. Poruchy funkcie obličiek (glomerulárna a tubulárna) po podaní ifosfamidu sú veľmi časté. (pozri časť 4.8) Prejavujú sa ako znížená glomerulárna filtrácia a zvýšená hladina kreatinínu v sére, proteinúria, enzymúria, cylindrúria, aminoacidúria, fosfatúria a glykozúria, ako aj renálna tubulárna acidóza. Boli hlásené prípady Fanconiho syndrómu, renálnej rachitídy a rastovej retardácie u detí, ako aj osteomalácie u dospelých.

Distálna tubulárna dysfunkcia zhoršuje schopnosť obličiek koncentrovať moč.

V súvislosti s podávaním ifosfamidu bol hlásený syndróm podobný SIADH (syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu).

Tubulárne poškodenie sa môže prejaviť v priebehu liečby, po mesiacoch či dokonca rokoch od ukončenia liečby.

Glomerulárna alebo tubulárna dysfunkcia môže časom ustúpiť, ostat' stabilná, alebo pokračovať v priebehu mesiacov či rokov, a to aj po skončení liečby ifosfamidom. Boli tiež hlásené akútna tubulárna nekróza, akútne zlyhanie obličiek a sekundárne chronické zlyhanie obličiek po liečbe ifosfamidom. (Pozri 4.8)

Riziko rozvoja klinických prejavov nefrotoxicity zvyšujú napríklad:

- veľké kumulatívne dávky ifosfamidu,
- už existujúca porucha obličiek,
- predchádzajúca alebo súčasná liečba potenciálne nefrotoxickými látkami,
- nízky vek (najmä u detí do približne 5 rokov),
- znížená nefrónová rezerva ako je to u pacientov s nádormi obličiek, po ožarovaní obličiek alebo po unilaterálnej nefrektómii.

U pacientov s už existujúcou závažnou poruchou funkcie obličiek alebo zníženou nefrónovou rezervou, je potrebné starostlivo zvážiť riziká a očakávané prínosy liečby ifosfamidom.

Uroteliálne účinky

Podávanie ifosfamidu je spojené s urotoxickým efektom, ktorý môže byť znížený profylaktickým podaním mesny.

V súvislosti s liečbou ifosfamidom bola hlásená hemoragická cystitída, vyžadujúca transfúziu krvi.

V súvislosti s podávaním cyklofosfamidu, iného oxazafosforínového cytostatika, bol hlásený fatálny následok uroteliálnej toxicity, ako aj potreba vykonať cystektómiu v dôsledku fibrózy, krvácania alebo sekundárnej malignity.

Riziko hemoragickej cystitídy je závislé na dávke a je vyššie pri podaní jednej vysokej dávky v porovnaní s fracionovaným podávaním.

Bola hlásená hemoragická cystitída už po jednej dávke ifosfamidu.

Pred začatím liečby je nevyhnutné vylúčiť alebo korigovať všetky obštrukcie močového traktu. Pozri časť 4.3.

Počas alebo bezprostredne po ukončení podávania je nutné podať p.o. alebo v infúzii dostatočné množstvo tekutín na podporu diurézy, aby sa znížilo riziko uroteliálnej toxicity.

Ako profylaxia hemoragickej cystitídy sa má podávať ifosamid v kombinácii s mesnou.

Zvlášť opatrne, ak vôbec, sa má ifosamid podávať pacientom s aktívnou infekciou močových ciest.

Riziko vzniku hemoragickej cystitídy môže zvýšiť predchádzajúce alebo prebiehajúce ožarovanie močového mechúra alebo liečba busulfánom.

Boli zaznamenané nasledovné prejavy urotoxicity cyklofosfamidu, čo je ďalšia cytotoxická látka na báze oxazafosforínu:

- hemoragická cystitída (vrátane ťažkých foriem s ulceráciami a nekrózami)
- fatálne následky uroteliálnej toxicity, ako je nutná cystektómia v dôsledku fibrózy, krvácania alebo sekundárnej malignity
- hematúria, ktorá môže byť závažná
- príznaky uroteliálneho podráždenia (napr. bolestivé močenie, pocit reziduálneho moču, časté močenie, nočné močenie, močová inkontinencia), ako aj rozvoj fibrózy močového mechúra, močový mechúr s malou kapacitou, teleangiektázia a známky chronického dráždenia močového mechúra
- pyelitída, ureteritída

Kardiotoxicity, použitie u pacientov s kardiologickým ochorením

Boli hlásené prípady kardiotoxicity s fatálnym koncom v súvislosti s liečbou ifosfamidom.

Riziko vzniku kardiotoxických účinkov závisí od dávky. Zvyšuje sa u pacientov s predchádzajúcou alebo súčasnou liečbou inými kardiotoxickými látkami alebo po ožarovaní oblasti srdca a pravdepodobne aj u pacientov s poškodením obličiek.

Zvláštnu pozornosť je pri nasadení ifosfamidu potrebné venovať pacientom s rizikovými faktormi kardiotoxicity a pacientom s existujúcim kardiologickým ochorením.

Prejavy kardiotoxicity hlásené pri liečbe ifosfamidom (pozri časť 4.8) sú:

- Supraventrikulárne alebo ventrikulárne arytmie ako atriálna/supraventrikulárna tachykardia, fibrilácia predsiení, bezpulzová ventrikulárna tachykardia.

- Znížená voltáž QRS a zmeny ST segmentu alebo T – vlny.
- Toxická kardiomyopatia s následkom kongestívneho zlyhania srdca a hypotenziou.
- Perikardiálny výpotok, fibrinózna perikarditída a epikardiálna fibróza.

Pľúcna toxicita

Bola hlásená pľúcna toxicita, ktorá viedla k respiračnému zlyhaniu, ako aj smrteľným následkom. Pri liečbe ifosfamidom bola hlásená intersticiálna pneumonitída a pľúcna fibróza. Uvádzali sa aj iné formy pľúcnej toxicity.

Sekundárne malignity

Tak ako pri každej cytotoxickej liečbe, aj liečba ifosfamidom má za následok riziko sekundárnych nádorov a premalignít. Sekundárne malignity sa môžu vyvinúť aj niekoľko rokov po ukončení chemoterapie.

Je zvýšené riziko myelodysplastických zmien, z ktorých niektoré môžu progresovať do akútnej leukémie (pozri časť 4.8). Ďalšie malignity hlásené po ifosfamidom alebo po liečebných protokoloch s ifosfamidom sú lymfóm, karcinóm štítnej žľazy a sarkómy.

Malignity boli nahlásené aj po intrauterinnej expozícii cyklofosfamidom, čo je ďalšia cytotoxická látka na báze oxazafosforínu.

Veno-okluzívne ochorenie pečene

V súvislosti s chemoterapiou, ktorá zahŕňala ifosfamid, boli hlásené prípady veno-okluzívneho ochorenia pečene. Je to zároveň známa komplikácia pri liečbe cyklofosfamidom, čo je ďalšia cytotoxická látka na báze oxazafosforínu.

Genotoxicita

(pozri časť 4.6)

Vplyv na plodnosť

(pozri časť 4.6)

Pacientky – ženy

U pacientiek liečených ifosfamidom sa uvádza výskyt amenorey. Okrem toho počas liečby cyklofosfamidom, čo je ďalšia cytotoxická látka na báze oxazafosforínu, sa udáva oligomenorea. Riziko trvalej amenorey navodenej chemoterapiou je vyššie u starších žien.

U dievčat liečených ifosfamidom v predpubertálnom veku sa môžu normálne vyvinúť sekundárne pohlavné znaky a majú pravidelnú menštruáciu.

Dievčatá liečené ifosfamidom v predpubertálnom veku následne otehotneli.

Dievčatá, ktoré si zachovali funkciu vaječníkov po ukončení liečby, majú zvýšené riziko predčasnej menopauzy.

Pacienti – muži

U mužov liečených ifosfamidom môže vzniknúť oligospermia alebo azospermia.

Sexuálne funkcie a libido u týchto pacientov zvyčajne nie sú ovplyvnené.

U chlapcov liečených ifosfamidom v predpubertálnom veku sa môžu vyvinúť normálne sekundárne pohlavné znaky, ale môžu mať oligospermiu alebo azospermiu.

Môže sa objaviť istý stupeň atrofie semenníkov.

U niektorých pacientov môže byť azospermia reverzibilná, aj keď reverzibilita nemusí nastať niekoľko rokov po ukončení liečby.

Muži liečení ifosfamidom, ktorí boli dočasne sterilní, boli následne schopní splodiť deti.

Anafylaktické reakcie/anafylaktoidné reakcie, skrížená senzitivita

V súvislosti s podávaním ifosfamidú boli hlásené anafylaktické/anafylaktoidné reakcie.

Uvádza sa skrížená citlivosť medzi oxazafosforínovými cytotoxickými látkami.

Narušené hojenie rán

Ifosfamid môže narušovať normálny proces hojenia rán.

Alopécia

Alopécia je veľmi častý jav spojený s podávaním ifosfamidú, závislý na dávke.

Alopécia vyvolaná chemoterapiou môže viesť k plešatosti.

Vlasy môžu znova narásť, i keď ich kvalita a farba môžu byť iné.

Nevoľnosť a vracanie

Podávanie ifosfamidú môže spôsobiť nevoľnosť a vracanie.

Je nutné zohľadniť aktuálne odporúčenia na použitie antiemetík za účelom prevencie a zmiernenia nauzey a vracania.

Konzumácia alkoholu môže zvýšiť výskyt vracania a nauzey vyvolaných chemoterapiou.

Je dôležitá hygiena dutiny ústnej.

Stomatitída

Podávanie ifosfamidú môže spôsobiť stomatitídu (orálnu mukozitídu).

Je nutné zohľadniť aktuálne odporúčenia pre prevenciu a zmiernenie stomatitídy.

Paravenózne podanie

Cytotoxický účinok ifosfamidú sa dostaví po jeho aktivácii, ku ktorej dochádza hlavne v pečeni. Preto je riziko poškodenia tkaniva pri náhodnom paravenóznom podaní nízke.

V prípade náhodného paravenózneho podania ifosfamidú je treba podávanie infúzie ihneď zastaviť, roztok ifosfamidú v extravaskulárnom priestore sa má aspirovať pôvodnou kanylou a následne sa musia vykonať ďalšie náležité opatrenia.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek, najmä u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, môže znížené vylučovanie obličkami viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií ifosfamidú a jeho metabolitov. To môže mať za následok zvýšenú toxicitu (napr. neurotoxicitu, nefrotoxicitu, hematotoxicitu) a malo by sa to zohľadniť pri určovaní dávky u takýchto pacientov.

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene

Porucha funkcie pečene, najmä závažná, môže byť spojená so zníženou aktiváciou ifosfamidú. To môže znížiť účinnosť liečby ifosfamidom.

Toto sa má zohľadniť pri určovaní dávky a pri posudzovaní reakcie na zvolenú dávku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ak sa plánujú súbežne alebo následne podávať ďalšie látky alebo liečebné postupy, ktoré môžu zvýšiť pravdepodobnosť alebo závažnosť toxických účinkov (prostredníctvom farmakodynamických alebo farmakokinetických interakcií), je nutné dôkladne individuálne posúdiť očakávaný prínos a riziká.

Pacienti, ktorým sa podáva takáto kombinovaná liečba, musia byť pozorne sledovaní kvôli prejavom toxicity, aby bola možná včasná intervencia.

nti, ktorým sa podáva takáto kombinovaná liečba, musia byť pozorne sledovaní kvôli prejavom toxicity, aby bola možná včasná intervencia.

ti, ktorým sa podáva takáto kombinovaná liečba, musia byť pozorne sledovaní kvôli prejavom toxicity, aby bola možná včasná intervencia.

, ktorým sa podáva takáto kombinovaná liečba, musia byť pozorne sledovaní kvôli prejavom toxicity, aby bola možná včasná intervencia.

Pacienti liečení súčasne ifosfamidom a látkami, ktoré znižujú jeho aktiváciu, sa majú sledovať kvôli možnému zníženiu terapeutickej účinnosti, kedy by bola potrebná úprava dávky.

Zvýšená hematotoxicita a/alebo imunosupresia môže byť pri kombinácii účinkov ifosfamidu a iných liekov, ako sú napríklad:

- ACE inhibítory: ACE inhibítory môžu spôsobiť leukopéniu.
- Karboplatina
- Cisplatina
- Natalizumab

Zvýšená kardiotoxicita môže byť pri kombinácii účinkov ifosfamidu a napríklad:

- Antracyklínov
- Rádioterapie v oblasti srdca

Zvýšená pľúcna toxicita môže byť pri kombinácii účinkov ifosfamidu a iných liekov, ako sú napríklad:

- Amiodarón
- G-CSF, GM-CSF (faktor stimulujúci rast kolónií granulocytov, faktor stimulujúci rast kolónií granulocytov a makrofágov)

Zvýšená nefrotoxicita môže byť pri kombinácii účinkov ifosfamidu a iných liekov, ako sú napríklad:

- Acyklovir
- Aminoglykozidy
- Amfotericín B
- Karboplatina
- Cisplatina

Zvýšené riziko vzniku hemoragickej cystitídy môže byť pri kombinácii účinku ifosfamidu a napríklad:

- Busulfánu
- Rádioterapie močového mechúra

Aditívny vplyv na CNS môže mať kombinácia účinkov ifosfamidu a iných liekov, ako sú napríklad:

- Antiemetiká
- Antihistaminiká
- Narkotiká
- Sedatíva

Induktory ľudských hepatálnych a mikrozomálnych enzýmov (napr.: enzým cytochrómu P450):

Predchádzajúca alebo súčasná liečba týmito látkami vytvára potenciál pre zvýšenú tvorbu metabolitov zodpovedných za cytotoxicitu a iné druhy toxicity (v závislosti od indukovaných enzýmov), čo je potrebné zohľadniť. Sú to napríklad:

- Karbamazepín
- Kortikosteroidy

- Rifampicín
- Fenobarbital
- Fenytoín
- Ľubovník bodkovaný

Inhibítory CYP 3A4: Znížená aktivácia a metabolizmus ifosfamidu môže zmeniť účinnosť ifosfamidu. Inhibícia CYP 3A4 môže mať za následok aj zvýšenú tvorbu metabolitu ifosfamidu, ktorý sa spája s nefrotoxicitou. K inhibítorm CYP 3A4 patria:

- Ketokonazol
- Flukonazol
- Itrakonazol
- Sorafenib

Docetaxel: pri podávaní ifosfamidu pred infúziou docetaxelu sa uvádza zvýšená gastrointestinálna toxicita.

Deriváty kumarínu: U pacientov, ktorí súčasne užívajú ifosfamid a warfarín sa uvádzali zvýšené hodnoty INR (zvýšený medzinárodný normalizovaný pomer).

Vakcíny: Dá sa očakávať, že imunosupresívne účinky ifosfamidu znížia odpoveď na očkovanie. Použitie živých očkovacích látok môže spôsobiť infekciu vyvolanú očkovacou látkou.

Tamoxifén: Súbežná liečba tamoxifénom počas chemoterapie môže zvýšiť riziko tromboembolických komplikácií.

Cisplatina: Strata sluchu spôsobená cisplatinou sa môže zhoršiť súčasným podávaním ifosfamidu (pozri interakcie vyššie).

Irinotecan: Ak sa irinotecan podáva súčasne s ifosfamidom, môže sa znížiť tvorba aktívneho metabolitu irinotecanu.

Alkohol: U niektorých pacientov môže alkohol zvýšiť výskyt vracania a nauzey vyvolaných ifosfamidom.

Súbežné užívanie antidiabetík ako je sulfonylmočovina spolu s ifosfamidom môže zvýšiť ich hypoglykemický efekt.

Podávanie ifosfamidu s alopurinolom môže spôsobiť zhoršenie útlmu kostnej drene.

Grapefruity obsahujú látku, ktorá vedie k inhibícii izoenzýmov CYP, a preto môže znížiť metabolickú aktiváciu ifosfamidu a následne aj jeho účinnosť. Z tohto dôvodu sa pacienti liečení ifosfamidom majú vyhnúť konzumácii grapefruitov a/alebo jedál alebo nápojov obsahujúcich toto ovocie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Podanie ifosfamidu počas organogenézy má preukázateľne fetotoxický účinok u myší, potkanov a králikov, a teda môže spôsobiť poškodenie plodu aj po podaní tehotným ženám.

Existujú veľmi limitované údaje o používaní ifosfamidu u žien počas tehotenstva. Ak došlo počas gravidity k expozícii chemoterapiou s obsahom ifosfamidu, uvádzalo sa spomalenie rastu plodu a novorodenecká anémia. Po podaní v priebehu prvého trimestra boli uvádzané mnohopočetné vrodené abnormality. Údaje z pokusov na zvieratách s použitím cyklofosfamidu, ďalšieho cytotoxického liečiva na báze oxazafosforínu, naznačujú, že aj po prerušení liečby môže pretrvávajúť

zvýšené riziko neúspešného tehotenstva a malformácií po dobu životnosti oocytov/folikulov, ktoré boli vystavené účinku lieku počas ktorejkoľvek fázy svojho vývoja.

Okrem toho bolo hlásené, že expozícia cyklofosfamidom, ďalším cytotoxickým liečivom na báze oxazafosforínu, spôsobuje potrat, malformácie (po expozícii v prvom trimestri), neonatálne prejavy, ako je leukopénia, pancytopénia, ťažká hypoplázia kostnej drene a gastroenteritída.

Na základe výsledkov štúdií na zvieratách, ľudských kazuistik a podstaty mechanizmu účinku lieku, by sa ifosfamid počas gravidity, predovšetkým v prvom trimestri, nemal používať.
V každom individuálnom prípade je nutné zvážiť prínos liečby oproti možným rizikám pre plod.

Ak sa ifosfamid podáva počas gravidity, alebo ak pacientka otehotnie počas liečby ifosfamidom alebo po nej, je potrebné upozorniť ju na možné ohrozenie plodu.

Dojčenie

Ifosfamid prechádza do materského mlieka a môže zapríčiniť u dieťaťa neutropéniu, trombocytopéniu, nízke koncentrácie hemoglobínu a hnačku. Ifosfamid je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Ifosfamid interferuje s oogenézou a spermatogenezou. Bola hlásená amenorea, azoospermia a sterilita u oboch pohlaví.

Zdá sa, že vývoj sterility závisí od dávky ifosfamidu, dĺžky trvania chemoterapie a tiež od funkčného stavu gonád v čase liečby. U niektorých pacientov môže byť sterilita ireverzibilná.

Pacientky – ženy

U pacientiek liečených ifosfamidom sa uvádza amenorea. Okrem toho počas liečby cyklofosfamidom, čo je ďalšia cytotoxická látka na báze oxazafosforínu, sa udáva oligomenorea.

Riziko trvalej amenorey navodenej chemoterapiou je vyššie u starších žien.

U dievčat liečených ifosfamidom v predpubertálnom veku sa môžu normálne vyvinúť sekundárne pohlavné znaky a majú pravidelnú menštruáciu.

Dievčatá liečené ifosfamidom v predpubertálnom veku následne otehotneli.

Dievčatí, ktoré si zachovali funkciu vaječníkov po ukončení liečby, majú zvýšené riziko predčasnej menopauzy.

Pacienti – muži

U mužov liečených ifosfamidom môže vzniknúť oligospermia alebo azoospermia.

Sexuálne funkcie a libido u týchto pacientov zvyčajne nie sú ovplyvnené.

U chlapcov liečených ifosfamidom v predpubertálnom veku sa môžu vyvinúť normálne sekundárne pohlavné znaky, ale môžu mať oligospermiu alebo azospermiu.

Môže sa objaviť istý stupeň atrofie semenníkov.

U niektorých pacientov môže byť azoospermia reverzibilná, aj keď reverzibilita nemusí nastať niekoľko rokov po ukončení liečby.

Muži liečení ifosfamidom následne splodili deti.

Pred začatím liečby ifosfamidom sú muži informovaní o možnosti uchovať spermie.

Genotoxicita

Ifosfamid je genotoxický a mutagénny pre mužské aj ženské germinálne bunky. Preto by počas liečby ifosfamidom ženy nemali otehotnieť a muži splodiť dieťa.

Muži by nemali splodiť dieťa počas 6 mesiacov po ukončení liečby.

Sexuálne aktívne ženy a muži majú počas tohto obdobia používať účinné metódy antikoncepcie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientovu schopnosť viesť motorové vozidlá alebo obsluhovať stroje môžu ovplyvniť prejavy CNS toxicity (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Popis nežiaducich účinkov a ich frekvencie uvedené nižšie pochádzajú z publikácií, v ktorých sú uvedené klinické skúsenosti s frakcionovaným podávaním ifosfamidú v monoterapii s celkovou dávkou 4 až 12 g/m² na jeden cyklus.

Frekvenciu výskytu nežiaducich účinkov hodnotíme podľa nasledovnej stupnice: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$), neznáme (nežiaduce účinky hlásené v postmarketingovej praxi)

Nežiaduce účinky: výskyt

Trieda orgánového systému (SOC)	Nežiaduci účinok	Kategória frekvencie
Infekcie a nákazy	Infekcia* Pneumónia Sepsa (septický šok)**	Časté Neznáme Neznáme
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Sekundárne nádory - Karcinóm močového traktu - Myelodysplastický syndróm - Akútna leukémia*** - Akútna lymfocytová leukémia ** - Lymfóm (Non-Hodgkinov lymfóm) - Sarkómy** - Karcinóm renálnych buniek - Karcinóm štítnej žľazy Progresia základných malígnych ochorení	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému	Leukopénia ¹ (akákoľvek) Trombocytopénia ² (akákoľvek) Anémia ³ Hematotoxicita** Myelosupresia**** Agranulocytóza Febrilná aplázia kostnej drene Diseminovaná intravaskulárna koagulácia Hemolyticko uremický syndróm Hemolytická anémia Novorodenecká anémia Methemoglobínémia	Veľmi časté Veľmi časté Veľmi časté Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme
Poruchy imunitného systému	Angioedém** Anafylaktická reakcia Imunosupresia Urtikária Hypersenzitívna reakcia	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme
Poruchy endokrinného systému	Syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla Syndróm lýzy tumoru Metabolická acidóza Hypokaliémia	Časté Neznáme Neznáme Neznáme

	Hypokalcémia Hypofosfatémia Hyperglykémia Polydipsia	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme
Psychické poruchy	Panický atak Katatónia Mánia Paranoja Bludy Delírium Bradyfrénia Mutizmus Zmena duševného stavu Echolália Logorea Perseverácia (utkvelosť) Amnézia	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme
Poruchy nervového systému	Neurotoxická ^{4,5} - CNS toxicita - Periférna neuropatia - Dyzartria - Záchvaty** - Status epilepticus (konvulzívny a nekonvulzívny) - Syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie - Leukoencefalopatia - Extrapiramídová porucha - Astixia (tras končatín ako prejav pečenej encefalopatie) - Poruchy hybnosti - Polyneuropatia - Dyžestézia (porucha citlivosti) - Hypestézia (znížená citlivosť) - Parestézia (neprijemné subjektívne pocity v svaloch a kostiach) - Neuralgia (prudká bolesť obvodového nervstva) - Poruchy chôdze - Inkontinencia stolice	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme
Poruchy oka	Rozmazané videnie Porucha zraku Konjunktivitída (zápal očných spojiviek) Podráždenie oka	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme
Poruchy ucha a labyrintu	Hluchota Nedoslýchavosť Vertigo (závrat) Tinitus (pískanie a hučanie v ušiach)	Neznáme Neznáme Neznáme Neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Kardiotoxicita ⁶ Arytmia Komorová arytmia	Menej časté Neznáme Neznáme

[illegible]

	Hypoxia Kašeľ	Neznáme Neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevoľnosť/zvracanie	Veľmi časté
	Hnačka	Menej časté
	Stomatitída	Menej časté
	Zápal slepého čreva	Neznáme
	Kolitída	Neznáme
	Enterokolitída	Neznáme
	Pankreatitída	Neznáme
	Ileus	Neznáme
	Gastrointestinálne krvácanie	Neznáme
	Ulcerácia sliznice	Neznáme
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zápcha	Neznáme
	Abdominálna bolesť	Neznáme
	Hypersekrécia slinných žliaz	Neznáme
	Hepatotoxicita ⁸	Časté
	Zlyhanie pečene**	Neznáme
	Fulminantná hepatitída**	Neznáme
	Veno-okluzívna choroba pečene	Neznáme
	Trombóza portálnej vény	Neznáme
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Cytolytická hepatitída	Neznáme
	Cholestáza	Neznáme
	Alopécia	Veľmi časté
	Dermatitída	Zriedkavé
	Papulárna vyrážka	Zriedkavé
	Toxická epidermálna nekrolýza	Neznáme
	Stevens-Johnsonov syndróm	Neznáme
	Syndróm palmárnej/plantárnej erytrodyzestézie	Neznáme
	Radiačná „recall“ dermatitída	Neznáme
	Nekróza kože	Neznáme
	Opuch tváre	Neznáme
	Petechie	Neznáme
	Vyrážka	Neznáme
	Makulárna vyrážka	Neznáme
	Pruritus (svrbenie)	Neznáme
	Erytém (začervenanie)	Neznáme
	Hyperpigmentácia kože	Neznáme
	Hyperhidróza (zvýšené potenie)	Neznáme
	Poruchy nechťov	Neznáme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Rabdomyolýza	Neznáme
	Osteomalácia	Neznáme
	Rachitída	Neznáme
	Retardácia rastu	Neznáme
	Myalgia	Neznáme
	Artralgia	Neznáme
	Bolesti končatín	Neznáme
	Svalové záškľby	Neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest	Hemoragická cystitída	Veľmi časté
	Hematuria	Veľmi časté

	Makrohematúria	Veľmi časté
	Porucha funkcie obličky ¹⁰	
	Štrukturálne poškodenie obličiek	Veľmi časté
	Fanconiho syndróm	Veľmi časté
	Tubulointersticiálna nefritída	Neznáme
	Nefrogénny diabetes insipidus	Neznáme
	Fosfatúria	Neznáme
	Aminoacidúria	Neznáme
	Polyúria	Neznáme
	Enuréza	Neznáme
	Pocit nevyprázdneného mechúra	Neznáme
	Akútne renálne zlyhanie**	Neznáme
	Chronické renálne zlyhanie**	Neznáme
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Neplodnosť	Neznáme
	Zlyhanie vaječníkov	Neznáme
	Predčasná menopauza	Neznáme
	Amenorea	Neznáme
	Porucha vaječníkov	Neznáme
	Porucha ovulácie	Neznáme
	Azoospermia	Neznáme
	Oligospermia	Neznáme
	Narušenie spermatogenézy	Neznáme
	Zníženie hladiny estrogénov v krvi	Neznáme
	Zvýšenie hladiny gonadotropínu v krvi	Neznáme
Vrodené, familiárne a genetické poruchy	Rastová retardácia plodu	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Flebitída ¹¹	Časté
	Neutropenická horúčka ¹²	Časté
	Únava	Menej časté
	Pocit celkového nepohodlia	Neznáme
	Multiorgánové zlyhanie**	Neznáme
	Celkové fyzické oslabenie	Neznáme
	Reakcie v mieste podania injekcie/infúzie*****	Neznáme
	Bolesti na hrudi	Neznáme
	Edém	Neznáme
	Zápal sliznice	Neznáme
	Bolesť	Neznáme
	Horúčka	Neznáme
	Zimnica	Neznáme

* vrátane reaktivácie latentných infekcií, ako sú vírusové hepatitídy, *Pneumocystis jiroveci*, herpes zoster, *Strongyloides*, progresívna multifokálna leukoencefalopatia a iné vírusové a plesňové infekcie

**vrátane fatálnych následkov

***zahŕňa akútnu myeloidnú leukémiu, akútnu promyelocytovú leukémiu, akútnu lymfocytovú leukémiu*, s hlásenými fatálnymi následkami

****myelosupresia prejavujúca sa ako zlyhanie kostnej drene

*****zahŕňa opuch, zápal, bolesť, začervenanie, citlivosť a svrbenie

¹ Pre leukopéniu sa uvádzali nasledovné pomenovania nežiaducich účinkov: neutropénia, granulocytopenia, lymfopénia a pancytopenia. Pre neutropenickú horúčku – pozri nižšie.

² Trombocytopenia môže byť komplikovaná krvácaním. Boli uvádzané aj prípady smrteľného krvácania.

³ Zahŕňa prípady uvádzané ako anémia a zníženie hemoglobínu/hematokritu.

⁴ Boli hlásené prípady encefalopatie s kómou a úmrtím.

⁵ Uvádzané boli nasledujúce prejavy a symptómy CNS toxicity: abnormálne správanie, afektívna labilita, agresivita, vzrušenie, úzkosť, afázia, asténia, ataxia, mozočkový syndróm, porucha mozočkovej funkcie, kognitívna porucha, kóma, stav zmätenosti, porucha hlavových nervov, stav zníženého vedomia, depresia, dezorientácia, závrat, abnormálne EEG, encefalopatia, plochý afekt, halucinácie, bolesť hlavy, ideácia, letargia, porucha pamäte, zmeny nálady, motorická porucha, svalové spazmy, myoklonus, progresívna strata kmeňových reflexov, psychotická reakcia, nepokoj, somnolencia, tremor, močová inkontinencia.

⁶ Kardiotoxicita bola hlásená ako kongestívne zlyhanie srdca, tachykardia, pľúcny edém. Boli hlásené aj smrteľné prípady.

⁷ Bola hlásená hypotenzia, ktorá viedla k šoku so smrteľným koncom.

⁸ Hepatotoxičita bola hlásená ako zvýšenie pečňových enzýmov, t.j. sérová alanín amino transferáza, sérová aspartát aminotransferáza, alkalická fosfatáza, gama glutamyl transferáza a laktát dehydrogenáza, zvýšená hladina bilirubínu, ikterus, hepatorenálny syndróm.

⁹ Frekvencia hemoragickej cystitídy sa odhaduje podľa frekvencie hematúrie. Uvádzané symptómy hemoragickej cystitídy sú dyzúria a polakizúria.

¹⁰ Porucha obličkovej funkcie sa prejavila ako: renálne zlyhanie (vrátane akútneho renálneho zlyhania, ireverzibilného renálneho zlyhania, boli hlásené aj smrteľné prípady), zvýšený sérový kreatinín, zvýšenie BUN (dusíkatých látok v krvi), znížený klírens kreatinínu, metabolická acidóza, anúria, oligúria, glykozúria, hyponatriémia, urémia, zvýšený klírens kreatinínu. Štrukturálne poškodenie obličiek sa prejavilo ako: akútna tubulárna nekróza, poškodenie obličkového parenchýmu, enzymúria, cylindrúria, proteinúria.

¹¹ Zahŕňa kazuistiky ako flebitída a podráždenie venóznej steny.

¹² Frekvencia neutropenickej horúčky: vrátane prípadov uvádzaných ako granulocytopenická horúčka.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K vážnym následkom predávkovania patria prejavy toxicity závislej na dávke, ako je CNS toxicita, nefrotoxicita, myelosupresia a mukozitída. Pozri časť 4.4.

Pacienti, ktorí dostali nadmernú dávku, majú byť dôsledne sledovaní, či sa u nich nevyvíja toxicita.

Nie je známe žiadne špecifické antidotum ifosfamidu.

Predávkovanie sa má zvládnuť podpornými opatreniami, čo je príslušná najmodernejšia liečba sprievodnej infekcie, myelosupresie alebo iných toxických účinkov, ak sa vyskytnú.

Ifosfamid, ako aj metabolity ifosfamidu sú dialyzovateľné. V prípadoch ťažkého predávkovania, ktoré sa včas prejavilo, je potrebné zvážiť hemodialýzu, hlavne u pacientov s poruchou funkcie obličiek.

Profylaxia cystitídy pomocou lieku na báze mesny môže pomôcť predísť alebo obmedziť urotoxické účinky pri predávkovaní.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, alkylačné látky

ATC kód: L01AA06

Ifosfamid je cytostatikum zo skupiny oxazafosforínov. Chemicky je príbuzný dusíkatému yperitu a je to syntetický analóg cyklofosfamidu.

Ifosfamid je *in vitro* inaktívny a *in vivo* sa aktivuje najmä v pečeni mikrozomálnymi enzýmami na 4-hydroxyifosfamid, ktorý existuje v rovnováhe so svojím tautomérom aldoifosfamidom.

Aldoifosfamid sa spontánne štiepi na akroleín a alkylačný metabolit izoifosfamidový yperit. Akroleín je zodpovedný za urotoxicke účinky ifosfamidu.

Cytotoxický účinok ifosfamidu spočíva v interakcii jeho alkylačných metabolitov s DNA. Prioritné miesto zásahu sú fosfodiesterové väzby DNA. Následkom alkylácie dochádza k rozštiepeniu reťazcov a vzniku priečných väzieb s DNA.

V bunkovom cykle je spomalený prechod fázou G₂. Cytotoxický účinok nie je špecifický pre fázu bunkového cyklu; je však špecifický pre bunkový cyklus.

Nie je možné vylúčiť skríženú rezistenciu, hlavne so štrukturálne príbuznými cytostatikami, ako je cyklofosfamid, ale ani s ostatnými alkylačnými látkami. Na druhej strane sa zistilo, že tumory rezistentné na cyklofosfamid alebo recidivujúce po liečbe cyklofosfamidom mnohokrát ešte reagujú na liečbu ifosfamidom.

Pediatrická populácia

Ewingov sarkóm

V randomizovanej kontrolovanej štúdii bolo randomizovaných 518 pacientov (87 % vo veku pod 17 rokov) s diagnózami Ewingov sarkóm, primitívny neuroektodermálny tumor kosti alebo primitívny kostný sarkóm. V prvej skupine sa podával ifosfamid/etoposid striedavo so štandardnou liečbou, v druhej samotná štandardná liečba. U pacientov, ktorí na úvod nemali metastázy, bolo štatisticky významne lepšie 5 ročné prežívanie v skupine, kde bol podávaný ifosfamid/etoposid (69 %) v porovnaní so skupinou samotnej štandardnej liečby (54 %). Celkové 5-ročné prežívanie bolo 72 % v skupine ifosfamid/etoposid v porovnaní so 61 % v skupine liečenej štandardne. V oboch liečebných ramenách boli pozorované podobné toxicity. U pacientov, ktorí mali na úvod metastázy nebol medzi skupinami pozorovaný rozdiel v 5-ročnom bezproblémovom („event-free“) prežívaní alebo celkovom prežívaní.

V randomizovanej porovnávacej štúdii ifosfamid (režim VAIA) verzus cyklofosfamid (režim VACA) na 155 pacientoch (83 % vo veku pod 19 rokov) s Ewingovým sarkómom so štandardným rizikom nebol rozdiel v „event-free“ ani v celkovom prežívaní. V režime s ifosfamidom sa ukázala nižšia toxicita.

dardným rizikom nebol rozdiel v „event-free“ ani v celkovom prežívaní. V režime s ifosfamidom sa ukázala nižšia toxicita.

Ďalšie detské nádory

Podávanie ifosfamidu deťom bolo široko preskúmané v nekontrolovaných prospektívnych výskumných štúdiách. Používali sa rôzne dávkovacie schémy a režimy v kombinácii s inými antitumoróznymi látkami. Skúmali sa nasledujúce detské nádory: rabdomyosarkóm, sarkóm mäkkých tkanív (non-rabdomyosarkóm), tumor z germinálnych buniek, osteosarkóm, non-Hodgkinov lymfóm, Hodgkinova choroba, akútna lymfoblastová leukémia, neuroblastóm, Wilmsov tumor a malígne nádory CNS. Sledovala sa úspešná parciálna remisia, kompletná remisia a stupeň prežívania.

Používajú sa rôzne dávkovacie schémy a režimy v podávaní ifosfamidu v kombinácii s inými antitumoróznymi látkami. Ordinujúci lekár by mal pri výbere špecifickej dávky, spôsobu podávania a rozpisu dávok vychádzať z chemoterapeutických režimov pre špecifický nádor.

Pri detských nádoroch sa obvykle používa dávkovanie ifosfamidu 0,8 – 3 g/m²/deň 2 – 5 dní do celkovej dávky 4 – 12 g/m² v jednom cykle.

Frakcionované podávanie ifosfamidu prebieha formou intravenózneho infúzie, ktorá trvá 30 minút až 2 hodiny podľa objemu infúzie alebo podľa odporúčaní protokolu:

Počas podávania ifosfamidu je povinná uroproteckia liekom na báze mesny v dávke zodpovedajúcej 80 – 120 % dávky ifosfamidu. Odporúča sa predĺžiť infúziu mesny na 12 – 48 hodín po ukončení infúzie ifosfamidu. 20 % celkovej dávky mesny má byť podané na úvod ako bolus. Počas infúzie ifosfamidu a 24 – 48 hodín po jej ukončení sa odporúča hyperhydratácia najmenej 3000 ml/m².

Počas liečby ifosfamidom, predovšetkým dlhodobej, sa vyžaduje dostatočná diuréza a pravidelná kontrola funkcie obličiek.

Deti vo veku 5 rokov a menej môžu byť náchylnejšie na obličkovú toxicitu vyvolanú ifosfamidom ako staršie deti a dospelí.

Bola hlásená ťažká nefrotoxicita, ktorá vyústila do Fanconiho syndrómu. Zriedkavo bolo hlásené progresívne tubulárne poškodenie spojené s potenciálne vysilujúcou hypofosfatémiou a krivicou, no aj tak sa musí brať do úvahy.

Pediatrické údaje z randomizovaných klinických štúdií sú obmedzené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Ifosfamid sa rýchlo vstrebáva z miesta podania, aktivácia ifosfamidu prebieha primárne v pečeni mikrozomálnymi oxidázami so zmiešanou funkciou.

Distribúcia

Ifosfamid a jeho metabolity sa distribuujú do telesných tkanív a orgánov, vrátane mozgu. Distribučný objem je 0,5 – 0,8 l/kg. Plazmatický polčas ifosfamidu je 4 až 7 hodín.

Nezmenený ifosfamid môže prechádzať hematoencefalickou bariérou. U detí boli metabolity ifosfamidu detegované aj v mozgovomiechovom moku, zatiaľ čo toto zistenie je u dospelých stále predmetom kontroverznej diskusie. Neexistujú žiadne potvrdené údaje o priechodnosti ifosfamidu placentou ani o vylučovaní do materského mlieka. Vzhľadom na teratogenitu liečiva, dokázanú v experimentoch na zvieratách a vzhľadom na štrukturálnu podobnosť s cyklofosfamidom, sa musí počítať s tým, že ifosfamid prechádza placentou a vylučuje sa do materského mlieka.

Väzba ifosfamidu na plazmatické bielkoviny je približne 20 %.

Biotransformácia

Metabolizmus ifosfamidu začne v priebehu niekoľkých minút.

Ifosfamid je hydroxylovaný na aktívny 4-hydroxyifosfamid. Proces je katalyzovaný hlavne izoenzymom CYP3A4 cytochrómu P450. Prostredníctvom reakcie s otvorením kruhu je 4-hydroxyifosfamid transformovaný na aktívny aldoifosfamid. Ďalší rozklad aldoifosfamidu pokračuje štiepením akroleínu na aktívny izofosforamidový yperit. Okrem toho je ifosfamid deaktivovaný na 25-60 % dealkyláciou chlóretylových postranných reťazcov. Toto je zdá sa katalyzované pomocou CYP2B6. Aldoifosfamid môže byť alternatívne oxidovaný na inaktívny karboxyifosfamid. Metabolizmus ifosfamidu je charakterizovaný u rôznych jedincov značnou variabilitou.

Eliminácia

Metabolizovaný ifosfamid sa primárne vylučuje obličkami. Plazmatický polčas sa pohybuje v intervale 4 – 8 hodín v závislosti na dávke a dávkovacom režime. Viac ako 80 % jednorazovej dávky ifosfamidu sa vylúči močom v priebehu 24 hodín. Približne 80 % dávky sa vylúči ako materská zlúčenina. Signifikantné množstvo nezmeneného ifosfamidu sa našlo v cerebrospinálnom moku, za čo je zodpovedná vysoká rozpustnosť liečiva v tukoch.

Štúdia na pacientoch vo veku 40 až 71 rokov preukázala, že polčas eliminácie sa zrejme vekom zvyšuje. Toto zdanlivé zvýšenie polčasu eliminácie má zrejme súvislosť s vekom podmieneným zvýšením distribučného objemu ifosfamidu. Neboli udávané žiadne vekovo signifikantné zmeny celkového plazmatického klirensu, renálneho alebo nerenálneho klirensu.

Farmakokinetika v osobitných klinických situáciách/populáciách

Deti

Farmakokinetické vlastnosti ifosfamidu pozorované u detí sa podstatne nelíšia od farmakokinetických vlastností pozorovaných u dospelých, eliminačný polčas je kratší a zdá sa, že vylučovanie ifosfamidu a jeho metabolitov obličkami môže byť mierne zvýšené.

Starší pacienti

Starší pacienti majú s väčšou pravdepodobnosťou zníženú činnosť obličiek, preto treba venovať pozornosť výberu dávky a je užitočné monitorovať renálne funkcie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek neboli vykonané žiadne formálne štúdie. Napriek nízkej vylučovacej schopnosti obličiek u ifosfamidu sa však nepredpokladá, že mierne zhoršená funkcia obličiek bude mať nejaký vplyv na farmakokinetické vlastnosti ifosfamidu. V prípade zlyhania obličiek sa môže neurotoxická ifosfamidu z dôvodu zhoršeného vylučovania obličkami zvýšiť. U takýchto pacientov sa preto odporúča zníženie dávky.

Porucha funkcie pečene

Ifosfamid sa metabolizuje hlavne v pečeni. Porucha funkcie pečene môže spomaliť metabolizmus ifosfamidu. Zlyhanie pečene viedlo k úplnému blokovaniu metabolizmu ifosfamidu, a preto došlo k exkrécii výlučne vo forme ifosfamidu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Hodnoty LD₅₀ po intraperitoneálnom podaní u myší sú 520 až 760 mg/kg a u potkanov 150 až 300 mg/kg. Opakované intravenózne podanie dávky 100 mg/kg a vyššej viedlo k toxickým prejavom u potkanov.

Chronická toxicita

V štúdiách chronickej toxicity došlo, v súlade s klinickými vedľajšími účinkami, k poškodeniu lymfohematopoetického systému, gastrointestinálneho traktu, močového mechúra, obličiek, pečene a gonád.

Mutagénny a karcinogénny potenciál

Ifosfamid ako alkylačná látka patrí medzi genotoxické látky so zodpovedajúcim mutagénnym potenciálom. V dlhodobých štúdiách na myšiach a potkanoch sa u ifosfamidu dokázal karcinogénny účinok.

Reprodukčná toxicita

Ifosfamid má embryotoxické a teratogénne účinky. U troch živočíšnych druhov (myši, potkanov, králikov) boli dokázané teratogénne účinky pri dávkach 3 až 7,5 mg/kg.

Genotoxicita

Na základe údajov získaných na zvieratách, ktorým bol podávaný cykofosfamid, ďalšou cytotoxickou látkou na báze oxazafosforínu, je zrejmé, že expozícia oocytov počas vývoja folikulu môže mať za následok znížený počet implantácií a životaschopných tehotenstiev a zvýšené riziko malformácií. Tento účinok je potrebné zobrať do úvahy v prípade plánovaného oplodnenia alebo tehotenstva po ukončení liečby ifosfamidom. Presná doba trvania vývoja folikulov u ľudí nie je známa, no môže byť dlhšia ako 12 mesiacov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Roztoky obsahujúce benzylalkohol môžu znižovať stabilitu ifosfamidu.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 4.2.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Rekonštituovaný roztok sa má bezprostredne použiť. Liek neobsahuje konzervačnú prísadu, preto nemôže byť zaručená mikrobiálna stabilita. Ak sa ifosfamid pripravuje za prísnych aseptických podmienok, je ako 4 % roztok chemicky stabilný 7 dní pri izbovej teplote vo vode na injekciu, v 0,9 % NaCl, v roztoku glukóza/NaCl a v roztoku glukózy. Ifosfamid a mesna, ak sa pripravujú za prísnych aseptických podmienok v odporúčaných riedeniach, sú chemicky stabilné v nasledovných roztokoch:

- I. 0,9 % NaCl alebo glukóza/fyziologický roztok jeden týždeň pri izbovej teplote
- II. Voda na injekciu jeden týždeň v chladničke
- III. 5 % glukóza 24 hodín pri izbovej teplote
- IV. 0,9 % NaCl 28 dní pri izbovej teplote

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Uchovávať v pôvodom obale.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z priesvitného skla typu I alebo typu III uzavretá brombutyl kaučukovou zátkou s obrubou. Liekovky sú balené osobitne v kartónovej krabici.

Veľkosť balenia:

1 x 1000 mg
5 x 1000 mg
10 x 1000 mg
1 x 2000 mg
5 x 2000 mg
10 x 2000 mg

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Papierová skladačka s písomnou informáciou pre používateľa.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Parenterálne lieky majú byť pred použitím vizuálne skontrolované na prítomnosť častíc a zmenu farby. Pred použitím musí byť látka kompletne rozpustená.

Podávanie:

Ifosfamid je inertný, kým nie je aktivovaný pečňovými enzýmami. Napriek tomu je nutné s ním zaobchádzať opatrne podľa odporúčaní vo Farmaceutických bezpečnostných opatreniach. Suchý obsah liekovky sa má rozpustiť vo vode na injekciu nasledovne:

Liekovka 1000 mg: pridať 12,5 ml vody na injekcie
Liekovka 2000 mg: pridať 25 ml vody na injekcie

Výsledný 8 % roztok ifosfamidu sa nemá priamo podávať do žily. Roztok sa má:

1. Rozriediť na menej ako 4 % roztok a podať priamo do žily u pacienta v polohe na chrbte
2. Infundovať v 5 % roztoku dextróza/fyziologický roztok alebo normálnom fyziologickom roztoku počas 30 – 120 minút
3. Vstreknúť priamo do rýchlej infúzie
4. Rozrobiť v 3 x 1 litri roztoku dextróza/fyziologický roztok alebo v normálnom fyziologickom roztoku a infundovať v priebehu 24 hodín. Každý liter sa má podávať 8 hodín a má byť pripravený čerstvý bezprostredne pred podaním.

Opakované intravenózne injekcie veľkých dávok ifosfamidu môžu spôsobiť lokálne podráždenie. Ak sa ifosfamid podáva ako i.v. bolus, odporúčajú sa zvýšené dávky mesny u detí, pacientov, u ktorých sa predpokladá poškodenie urotelu po predchádzajúcich liečbach a u tých, ktorých štandardné dávky mesny adekvátne nechránili.

Pacienti na intermitentnom režime majú mať príjem tekutín najmenej 2 litre za 24 hodín. Nakoľko ifosfamid môže mať antidiuretický efekt, na zabezpečenie adekvátneho vylučovania moču môžu byť potrebné diuretiká.

Na začiatku a na konci každého liečebného cyklu je treba zaslať moč na vyšetrenie do laboratória, počas liečby sa má sledovať výdaj moča, prítomnosť proteinúrie a hematúrie v pravidelných intervaloch (ak je to možné v 4 – hodinových). Pacient má byť poučený, aby hlásil každú známku alebo príznak cystitídy. Pacientom s cystitídou sa ifosfamid v žiadnom prípade nemá podávať až do vyliečenia.

Pri počte leukocytov pod $4\,000/\text{mm}^3$ ($4 \cdot 10^9 / \text{l}$), alebo počte trombocytov pod $100\,000/\text{mm}^3$ ($100 \cdot 10^9 / \text{l}$) sa liečba zamieta, až kým sa krvný obraz nevráti do normálu.

Zaobchádzanie a príprava ifosfamidu má byť vždy v súlade s aktuálnymi smernicami o bezpečnom zaobchádzaní s cytotoxickými látkami.

V spojení s náhodnou expozíciou ifosfamidom sa môžu objaviť kožné reakcie.

Nasledovné ochranné odporúčania je dobré dodržiavať počas manipulácie vzhľadom na toxickú povahu látky:

Rekonštitúciu a podávanie musí vykonávať iba zaškolený personál.
Tehotné a dojčiace matky sú vylúčené.

Je nutné používať ochranný odev, ochranné okuliare, masky, jednorazové PVC alebo latexové rukavice.

Na prípravu roztoku musí byť vyhradený priestor (prednostne pod systémom s laminárnym prúdením vzduchu). Pracovný povrch má byť chránený jednorazovým absorpčným papierom s plastovým povrchom. Náhodný kontakt s kožou alebo očami sa má okamžite liečiť oplachmi veľkým množstvom vody. Následne sa má s výnimkou slizníc použiť mydlo a voda. Rozliaty obsah sa má utrieť suchou alebo jednorazovou vlhkou utierkou.

Musí sa dávať pozor na odstraňovanie všetkého odpadového materiálu (striekačky, ihly, jednorazové utierky, atď.). Použité predmety sa majú umiestniť do vhodných bezpečných nádob, pripravených na zneškodnenie vo vhodnej vysokotepelnej spaľovni s prídavným spaľovaním.

Inštrukcie o riedení lieku pred podaním pozri časť 4.2

7 DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Baxter Slovakia s.r.o.
Dúbravská cesta 2
841 04 Bratislava

Slovensko

8 REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Holoxan 1000 mg: 44/0198/14-S

Holoxan 2000 mg: 44/0197/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 08. februára 1996

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. decembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2025