

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Holoxan 500 mg

Holoxan 1 g

Holoxan 2 g

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: Ifosfamidum

Lahvička s práškem obsahuje	500 mg	1 g	2 g
ifosfamidum	500 mg	1 g	2 g

3. LÉKOVÁ FORMA

Léková forma a množství léčivé látky na jednotku dávky:

Prášek pro přípravu injekčního/infuzního roztoku: lahvičky obsahující 500 mg, 1000 mg nebo 2000 mg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Holoxan musí podávat výhradně lékař se zkušenostmi v onkologii.

Nádory varlat

Pro kombinovanou chemoterapii pacientů s nádory v pokročilém stadiu (II – IV) podle klasifikace TNM (seminomy a non-seminomy), reagujícími nedostatečně nebo nereagujícími vůbec na počáteční chemoterapii.

Karcinom vaječnicků

Pro kombinovanou chemoterapii pacientek trpících nádory v pokročilém stadiu (FIGO III a IV) po selhání chemoterapie včetně platiny.

Karcinom děložního krčku

Jako monoterapie pro pacientky s nádory v pokročilém stadiu (FIGO III a IV) a s rekurentními nádory.

Nádory prsu

Pro paliativní léčbu pokročilých a těžko léčitelných nebo rekurentních nádorů prsu.

Nemalobuněčný bronchiální karcinom

Pro samostatnou nebo kombinovanou chemoterapii pacientů s inoperabilními nebo metastatickými nádory.

Malobuněčný bronchiální karcinom

Pro kombinovanou chemoterapii.

Sarkomy měkkých tkání (včetně osteosarkomu a rhabdomyosarkomu)

Pro samostatnou nebo kombinovanou chemoterapii rhabdomyosarkomu nebo osteosarkomu po selhání standardní léčby. Pro samostatnou nebo kombinovanou chemoterapii jiných sarkomů měkkých tkání po selhání chirurgické léčby a radiační terapie.

Ewingův sarkom

Pro kombinovanou chemoterapii po selhání primární terapie cytostatiky.

Karcinom slinivky

Pro samostatnou nebo kombinovanou chemoterapii u pokročilých nádorů po selhání jiných forem léčby.

Non-Hodgkinovy lymfomy

Pro kombinovanou chemoterapii u pacientů s vysoce maligními non-Hodgkinovými lymfomy, reagujícími na počáteční léčbu pouze nedostatečně nebo vůbec. Pro kombinovanou terapii pacientů s rekurentními nádory.

Hodgkinova choroba

Pro kombinovanou chemoterapii po selhání primární léčby cytostatiky u pacientů s rekurentními nebo těžko léčitelnými lymfomy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Je třeba dbát na to, aby roztok ifosfamidu pro vlastní aplikaci nepřekročil koncentraci 4%.

Dávkování se musí vždy upravit individuální potřebě a při zvážení celkového zdravotního stavu a krevního obrazu.

Není-li předepsáno jinak, platí ohledně dávkování následující doporučení:

Fracionované podání: 1,2 až 2,4 g/m² povrchu těla (= 30-60 mg/kg tělesné hmotnosti) denně po dobu pěti po sobě následujících dnů.

Celková dávka v jednom cyklu dosahuje 6-12 g/m² povrchu těla (= 150-300 mg/kg tělesné hmotnosti). Přípravek je podáván ve formě intravenosní krátkodobé infuze po dobu od 30 minut do dvou hodin podle na objemu infuze.

Kontinuální infuze: 5 g/m² povrchu těla (= 125 mg/kg tělesné hmotnosti) jako jednotlivá dávka, obvykle podávaná ve formě 24-hodinové kontinuální infuze.

Celková dávka v jednom cyklu nesmí překročit 8 g/m² povrchu těla (= 200 mg/kg tělesné hmotnosti).

Oproti fracionovanému podání může vést podání ifosfamidu v jednotlivé vysoké dávce k závažnějším hematologické, urologické a nefrologické toxicitě a toxicitě CNS.

Poznámka:

Výše uvedená doporučení ohledně dávky platí především pro monoterapii ifosfamidem. Užívá-li se přípravek pro kombinovanou chemoterapii v kombinaci s jinými cytostatiky, musí se dodržovat pokyny pro příslušné schéma léčby.

Používá-li se přípravek v kombinaci s jinými chemoterapeutiky s podobnou toxicitou, může být nezbytné snížit dávku a/nebo prodloužit dobu intervalů mezi jednotlivými podáními.

Trvání léčby

Léčebné cykly lze opakovat každé 3 až 4 týdny. Doba trvání léčby a/nebo jednotlivých intervalů závisí na terapeutické indikaci, schématu kombinované léčby, celkovém zdravotním stavu pacienta, laboratorních parametrech a na normalizaci krevního obrazu.

Speciální doporučení ohledně léčby:

Děti a dospívající

Podle stanovených plánů léčby se u dětí i dospívajících používá podobné dávkování jako u dospělých.

Dříve narození nebo zesláblí pacienti

Výběr dávky u starších pacientů je obecně nutno provádět s velkou opatrností. Měl by se vzít v úvahu četnější výskyt snížené funkce jater, ledvin nebo srdce a souběžné onemocnění nebo jiná farmakologická léčba.

Pacienti se sníženou funkcí ledvin

U pacientů se zhoršenou funkcí ledvin je použití ifosfamidu kontraindikováno. Pro tuto skupinu pacientů tedy žádné (stanovené) doporučené dávkování uvedeno není; dávka by se však měla snížit, protože ifosfamid a jeho metabolity se vylučují především ledvinami.

Pacienti se sníženou funkcí jater

Ifosfamid se metabolizuje pomocí mikrosomálních enzymů v játrech. Vzhledem k tomu, že u pacientů se sníženou funkcí jater nebyly provedeny žádné studie, neexistují pro tyto pacienty žádná doporučení ohledně dávkování.

Doporučení ohledně úpravy dávek u pacientů s myelosupresí

Počet leukocytů na μl	Počet trombocytů na μl	Dávka
Více než 4000	Více než 100 000	100% plánované dávky
4000 až 2500	100 000 až 50 000	50% plánované dávky
Méně než 2500	Méně než 50 000	Nutno odložit, než se hodnoty normalizují, nebo individuální rozhodnutí

4.3 Kontraindikace

Ifosfamid je kontraindikován u pacientů:

- se známou přecitlivělostí na ifosfamid
- s těžkým poškozením funkce kostní dřeně (především u pacientů, kteří byli dříve léčeni cytotoxickými přípravky nebo radioterapií)
- trpících zánětem močového měchýře (cystitidou)
- trpících zhoršenou funkcí ledvin a/nebo obstrukcí toku moči
- s akutními infekcemi
- těhotných pacientek nebo pacientek kojících (viz zvláštní část „Těhotenství a kojení“).

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Poruchy krevního a lymfatického systému a vyšetření

Až do dosažení normální hodnoty je třeba pravidelně kontrolovat krevní obraz. U pacientů, kteří byli dříve léčeni chemoterapeutiky nebo pomocí radiační terapie, nebo u pacientů se sníženou funkcí ledvin je třeba očekávat závažnou myelosupresi. Proto se doporučuje důkladné hematologické monitorování. Před každým podáním a ve vhodných intervalech, v případě nutnosti i denně, je třeba kontrolovat počet bílých krvinek, počet destiček a hodnotu hemoglobinu. Pokud to není naprosto nezbytné, neměl by se ifosfamid podávat pacientům s počtem bílých krvinek nižším než 2500/ μl . V případě horečky nebo leukopenie je potřeba profylaktické podání antibiotik a/nebo antimykotik.

Poruchy imunitního systému

Pacienti se sníženou imunitou (např. pacienti trpící cukrovkou nebo chronickým onemocněním jater či ledvin) musí být důkladně monitorováni.

Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému

Pacienty s metastázami na mozkou nebo mozkovými symptomy je třeba pravidelně monitorovat.

Riziko toxických účinků ifosfamidů na CNS vyžaduje pečlivé monitorování pacienta. V případě vzniku encefalopatie je třeba léčbu ifosfamidem přerušit a již neopakovat.

Rizikovými faktory pro vznik encefalopatie jsou snížená funkce jater (kreatinin přesahující hodnotu 1,5 mg/dl), dřívější léčba nefrotoxickými přípravky (např. cisplatinou) a postrenální obstrukce (např. nádory v oblasti pánve). Další rizikové faktory pro vznik encefalopatie zahrnují špatný celkový zdravotní stav, vyšší věk, alkoholismus v anamnéze, snížené hodnoty sérového albuminu nebo sérového hydrogličitanu, acidóza a dysfunkce jater.

Léky působící na CNS (jako jsou antiemetika, trankvilizéry, narkotika nebo antihistaminika) je třeba v případech encefalopatie vyvolané ifosfamidem používat s opatrností, případně jejich užívání podle možnosti přerušit.

Onemocnění srdce a vyšetření

Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům, u nichž je v anamnéze onemocnění srdce. Je třeba pravidelná kontrola elektrolytů. Kromě toho existují důkazy, že kardiotoxický účinek ifosfamidů může být zesílen u pacientů, kteří byli již dříve léčeni pomocí radiační terapie v oblasti srdce a/nebo adjuvantní terapie antracykliny.

Onemocnění zažívacího ústrojí

Aby se snížilo riziko stomatitidy, je třeba věnovat pozornost důkladné hygieně ústní dutiny. Pro snížení četnosti a závažnosti nevolnosti a zvracení je třeba včas podat antiemetika.

Hepatobiliární poruchy

Podávání přípravku pacientům, kteří ještě před započátkem léčby trpěli zhoršenou funkcí jater, musí být posouzeno individuálně případ od případu. Doporučuje se pečlivé monitorování těchto pacientů (viz také doporučení ohledně speciálního dávkování). Riziko vzniku dysfunkce ledvin se může zvýšit v důsledku požívání alkoholu.

Onemocnění ledvin a močového systému

Použití přípravku u pacientů, kteří již před zahájením léčby trpí zhoršenou funkcí ledvin, musí být posuzováno individuálně případ od případu. Doporučuje se pečlivé monitorování těchto pacientů (viz také doporučení ohledně speciálního dávkování).

V průběhu léčby je třeba pravidelně kontrolovat funkci ledvin, stav moči a močový sediment.

Doporučuje se, aby se před každým podáním dávky ifosfamidů provedla analýza moči. Před zahájením léčby je třeba vyloučit nebo odstranit poruchy vylučování v důsledku poruch eferentního močového systému, cystitidy nebo infekcí a nerovnováhy elektrolytů. V případě, že se v průběhu léčby ifosfamidem vyskytne cystitida doprovázená zřejmou makroskopickou hematurií nebo mikrohematurií, je třeba léčbu přerušit do té doby, než se obnoví normální stav.

Při léčbě ifosfamidem je třeba věnovat zvláštní pozornost dostatečné hydrataci, pravidelnému vyprazdňování močového měchýře a podávání mesny (viz též část „Dávkování a způsob podání“).

Nezbytné je zajistit dostatečnou diurézu a pravidelnou kontrolu funkce ledvin především v případech dlouhodobé léčby ifosfamidem. To platí především u dětí. V případě vývoje nefropatie je při pokračování léčby potřeba počítat s nevratným poškozením ledvin. Je nutné provést pečlivé zhodnocení poměru mezi rizikem a přínosem.

Faktory, zvyšující riziko nefrotoxicity, zahrnují velké kumulativní dávky ifosfamidů (především u dětí mladších 3 let). Před zahájením léčby proto musí být vyhodnocena glomerulární a tubulární funkce ledvin, která se musí v průběhu léčby a po ukončení léčby kontrolovat.

U pacientů s odejmutou ledvinou, zhoršenou funkcí ledvin a pacientů léčených dříve nefrotoxickými přípravky (jako je cisplatin) je třeba postupovat s velkou opatrností. U těchto pacientů dochází ke zvýšení frekvence a intenzity myelotoxicity, nefrotoxicity a cerebrální toxicity.

Poruchy rozmnožovacího systému a onemocnění prsu, vrozené, rodové a genetické poruchy

Ifosfamid má mutagenní potenciál a vykazuje genotoxický účinek. Muži léčení ifosfamidem by měli být před zahájením léčby informováni o možnosti uložení spermatu a neměli by v průběhu léčby a po dobu šesti měsíců po ukončení léčby zplodit dítě.

Systémové poruchy a reakce v místě podání

Protože k cytostatickému účinku ifosfamidů dochází až po jeho aktivaci v játrech, nehrozí v případech neúmyslného paravenózního podání roztoku ifosfamidů riziko poškození tkáně. V případě extravasace se však doporučuje okamžité přerušování infuze, nasátí obsahu paravenózně podaného přípravku do nasazené jehly a proplach fyziologickým roztokem s dalším znehybněním končetiny.

Vyšetření

U pacientů s cukrovkou by se měla pravidelně kontrolovat hladina cukru v krvi, aby se včas mohla upravit léčba antidiabetiky. Viz též část Interakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

- V důsledku interakce s dalšími cytostatiky nebo při kombinaci s ozařováním je třeba vzít v úvahu zesílení myelotoxicity. Myelosupresivní účinek může být zesílen také současným podáváním ifosfamidů a allopurinolu nebo hydrochlorothiazidu.
- Je třeba očekávat sníženou reakci na příslušné očkovací látky vzhledem k účinkům ifosfamidů vedoucím ke snížení imunity. V případě živých vakcín se tak může vyvinout i vakcínou vyvolaná infekce.
- Současné nebo dřívější podávání nefrotoxických léčiv jako je cisplatina, aminoglykosidy, acyklovir nebo amfotericin B může zesilovat nefrotoxický účinek ifosfamidů a následně i hematotoxicitu a toxicitu CNS.
- Léčba může zvýšit účinek sulfonylmočovinných přípravků snižujících hladinu cukru v krvi (hypoglykemický účinek).
- Výsledky experimentů *in vitro* udávají, že bupropion je metabolizován především prostřednictvím mikrosomálního enzymu cytochromu P450 IIB6 (CYP2B6). Proto je třeba při současném podávání bupropionu a přípravků působících na izoenzym CYP2B6 (jako je orfenadrin, cyklofosfamid a ifosfamid) postupovat s opatrností. V případě dřívější nebo souběžné léčby fenobarbitalem, fenytoinem, benzodiazepiny, primidonem, karbamazepinem, rifampicinem nebo chloralhydrátem existuje riziko indukce všudypřítomných mikrosomálních izoenzymů CYP, vyskytujících se především v játrech.
- Grapefruity obsahují látku, vedoucí k inhibici izoenzymů CYP, a proto mohou snižovat metabolickou aktivaci ifosfamidů a v důsledku toho i jeho účinnost. Proto by neměli pacienti léčení ifosfamidem jíst grapefruity a měli by se vyhnout potravinám a nápojům, obsahujícím toto ovoce.
- Ifosfamid může zvyšovat kožní reakci na ozáření (tzv. radiation recall syndrome).
- Analogicky jako u cyklofosfamidů může dojít k následujícím interakcím: terapeutický účinek a toxicita ifosfamidů se může zvýšit současným podáním chlorpromazinu, trijodthyroninu nebo inhibitorů aldehyd-dehydrogenázy jako je disulfiram (Antabus); může se také zvyšovat myorelaxační účinek suxamethonia.

4.6 Těhotenství a kojení

V průběhu léčby ifosfamidem by ženy neměly přijít do jiného stavu.

Studie na zvířatech udávají, že léčba ifosfamidem může mít při podání těhotným ženám genotoxický účinek a může vyvolat poškození plodu. V případě vitální indikace v prvním trimestru těhotenství je naprosto nezbytná porada s lékařem ohledně umělého přerušování těhotenství. Pokud nelze po prvním trimestru těhotenství léčbu odložit, může se po informování pacienty o malém ale existujícím riziku teratogenních účinků a potenciálního rizika pro plod zahájit léčba.

Je-li nutno léčit ženu v plodném věku, je třeba, aby se v průběhu léčby a po dobu šesti měsíců po ukončení léčby používala spolehlivá antikoncepční metoda. Pokud se užívá ifosfamid v průběhu těhotenství nebo přijde-li pacientka při léčbě ifosfamidem do jiného stavu, měla by se pacientka příslušným způsobem informovat o možných následcích.

Není známo, zda se ifosfamid vylučuje do mateřského mléka. Vzhledem k možnosti závažných nežádoucích účinků a potenciálu vyvolání nádorového bujení, prokázaného ve studiích ifosfamidů na

zvířatech, by se mělo s ohledem na důležitost léku pro matku rozhodnout, zda se kojení přeruší nebo zda dojde k přerušení farmakologické léčby.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ifosfamid může vést ke zhoršení schopností řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje, jednak přímo tím, že může vyvolávat encefalopatii, jednak nepřímou vyvoláváním nevolnosti a zvracení – především v případě současného podání přípravků působících na CNS nebo při konzumaci alkoholu.

4.8 Nežádoucí účinky

U pacientů léčených ifosfamidem jako samostatným přípravkem je toxicita omezující dávku představována myelosupresí a urotoxicitou. Výskyt hematurie, především makroskopické, spojené s hemoragickou cystitidou, se může výrazně snížit podáním přípravku na ochranu močového ústrojí jako je mesna, rozsáhlou hydratací a frakcionací dávek. Pokud dojde k leukopenii, je obvykle jenom mírná nebo středně závažná. Další významné vedlejší účinky zahrnují alopecii, nevolnost, zvracení a toxicitu na centrální nervový systém.

Nežádoucí účinky: Výskyt

Primární projevy	Velice běžné více než u 1/10	Běžné u 1/100 až 1/10	Málo běžné/vyjímečné u 1/1000 až 1/100	Vzácné u 1/10000 až 1/1000	Velmi vzácné u méně než 1/10000, včetně izolovaných zpráv
<i>Infekce a zamoření</i>		Infekce	Zápal plic Seps		
<i>Benigní a maligní neoplastické útvary (včetně cyst a polypů)</i>			Sekundární nádory Karcinom močového ústrojí Myelodysplastický syndrom Akutní leukémie		
<i>Poruchy krevního a lymfatického systému</i>	Myelosuprese Leukopenie Neutropenie	Trombocytopenie		Anémie	Hemolyticko-uremický syndrom Diseminovaná intravaskulární koagulace
<i>Poruchy imunitního systému</i>				Reakce přecitlivělosti	Anafylaktický šok
<i>Endokrinní poruchy</i>			Ireversibilní poruchy ovulace	SIADH (Syndrom neadekvátní sekrece ADH)	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		Metabolická acidóza	Anorexie	Hyponatrémie Dehydratace Retence vody Nerovnováha elektrolytů	Hypokalémie

<i>Psychiatrické poruchy</i>			Halucinace Depresivní psychóza Dezorientace Neklid Zmatenost		
<i>Poruchy nervového systému</i>	Encefalopatie Ospalost		Spavost Zapomnětlivost Závrať	Cerebelární syndrom	Koma Záchvaty Polyneuropatie
<i>Oční poruchy</i>				Zastřené vidění	Poruchy vidění
<i>Srdeční poruchy</i>			Arytmie Ventrikulární arytmie Supraventrikulární arytmie Selhání srdce		Srdeční zástava Infarkt myokardu
<i>Cévní poruchy</i>			Krvácení	Hypotenze	Tromboembólie
<i>Poruchy dýchání</i>				Poruchy funkce plic Kašel Dyspnoea	Intersticiální pneumonitida Intersticiální plicní fibróza

					Selhání dýchání Toxický alergický edém plic
Zažívací potíže	Nausea Zvracení		Průjem Zácpa	Stomatitida Inkontinence stolice	Akutní pankreatitida
Hepatobiliární poruchy			Poruchy funkce jater		
Kožní poruchy a poruchy podkoží	Alopecie			Vyrážka Dermatitida	Toxické kožní reakce
Muskuloskeletální poruchy a poruchy vazivových tkání				Křeče	Křivice Osteomalacie Rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močového ústrojí	Hematurie Mikrohematurie	Hemoragická cystitida Nefropatie Tubulární dysfunkce Makrohematurie	Inkontinence Dysurie Porucha frekvence močení Podráždění močového měchýře	Dysfunkce glomerulů Tubulární acidóza Proteinurie Akutní selhání ledvin Chronické selhání ledvin Inkontinence moči	Fanconiho syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsů		Zhoršená spermatogeneze	Amenorrhoea Snížená hladina ženských pohlavních hormonů	Azoospermie Přetrvávající oligospermie	
Všeobecné poruchy a reakce v místě podání	Horečka	Astenické projevy Únava Slabost Neklid		Mukositida Reakce v místě vpichu	Smrt
Vyšetření			Zvýšení segmentu ST Zvýšení jaterních enzymů Zvýšení SGOT Zvýšení SGPT Zvýšení gama-GT Zvýšení ALP Zvýšený bilirubin	Fosfáturie	
Poranění, otrava a komplikace při léčbě					Zvýšená reakce na radioterapii
Vrozené, rodinné a genetické poruchy				Aminoacidurie	

Infekce a zamoření, poruchy dýchacího ústrojí

Málo běžné, byl hlášen zápal plic.

Velmi vzácně se může vyskytnout intersticiální pneumonitida a chronická intersticiální fibróza.

Vzácné jsou poruchy plic doprovázené klinickými známkami jako je kašel, dyspoea, vedoucí velmi vzácně k respiračnímu selhání.

Byly popsány velmi vzácné případy toxicko-alergického edému plic.

Neoplazmatické útvary, benigní, maligní a nespecifické (včetně cyst a polypů)

Stejně jako je tomu obecně v případech jiných alkylačních činidel, obnáší i léčba ifosfamidem riziko vzniku sekundárních nádorů nebo jejich prekanceróz jako druhotnému pozdnímu následku. Byl mimo jiné hlášen vznik karcinomů močového ústrojí a myeloplastického syndromu, vedoucího až k akutní leukémii. Studie na zvířatech potvrdily, že riziko rakoviny močového měchýře lze významně snížit odpovídajícím podáním mesny.

Poruchy krevního a lymfatického systému, infekce a zamoření, cévní onemocnění, systémové poruchy a reakce v místě podání

Velice častá je myelosuprese, která závisí na dávce a je zároveň faktorem, který dávku omezuje. Projevuje se především leukopenií a v menším rozsahu trombocytopenií, spojenou s vyšším rizikem krvácení. Při vyšších dávkách je leukopenie téměř všeobecná. Anémie je obecně vzácná a nevzniká dříve než po absolvování několika léčebných cyklů.

Myelosuprese je obvykle reverzibilní a léčbu je možno provádět každé 3 až 4 týdny. Užívá-li se ifosfamid v kombinaci s jinými myelosupresivními látkami, může být nezbytné dávku upravit. Vzhledem k neutropenii se může objevit zvýšená teplota, která může být doprovázena infekcemi. Pacienti, u kterých došlo k závažné myelosupresi, jsou potenciálně ohroženi vyšším rizikem infekce, která může vést až k životu ohrožující sepsi.

Existují určité komplikace jako je tromboembolie, DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace) nebo hemolytický uremický syndrom (HUS), který může být vyvolán některým skrytým onemocněním, ke kterému však může se zvýšenou frekvencí docházet při chemoterapii ifosfamidem.

Poruchy imunitního systému, vaskulární poruchy, kožní projevy a problémy spojené s podkožní tkání

Ve vzácných případech byly hlášeny reakce přecitlivělosti. Obecnými klinickými projevy jsou vyrážka, horečnatá hypotenze atd. Velmi vzácně mohou alergické reakce vyústit v anafylaktický šok.

Endokrinní poruchy, poruchy metabolismu a výživy

Ve vzácných případech byly pozorovány SIADH (syndrom neadekvátní sekrece ADH) s hyponatrémií a retencí vody a přidružené symptomy (zmatenost, křeče).

Muskuloskeletální onemocnění a onemocnění pojivové tkáně

Ve velmi vzácných případech může být kombinovaná chemoterapie využívající ifosfamid faktorem, který přispívá ke vzniku rhabdomyolýzy.

Psychiatrické poruchy a poruchy nervového systému

Velmi běžná je encefalopatie. Může se vyvinout v průběhu několika hodin až několika dnů po zahájení léčby ifosfamidem. Encefalopatie a přidružené symptomy jsou obvykle reversibilní a spontánně zmizí v průběhu několika dnů po posledním podání ifosfamidu.

Nejčastěji hlášeným symptomem encefalopatie je ospalost, která může vzácně přerůst ve spavost a ve velmi vzácných případech přejít až do komatu. Další symptomy, ke kterým vyjimečně dochází, je zapomnětlivost, depresivní psychóza, dezorientace, neklid, závratě, zmatenost, halucinace a vzácně i cerebelární syndrom a inkontinence (stolice a moči). Ve velmi vzácných případech byly hlášeny epileptické záchvaty a koma s fatálními následky.

Existují i zprávy o rychlejší úlevě od symptomů po použití metylénové modři u pacientů, u kterých se vyvinula ifosfamidem indukovaná encefalopatie. Jiné zprávy však použití metylénové modři v této situaci nepodpořily. Metylénová modř by se tedy měla uvažovat po krátkém zhodnocení poměru rizika a přínosu jako možnost léčby pouze u těch pacientů, u kterých vznikla velmi závažná encefalopatie, vyvolaná ifosfamidem.

Vzácně se může vyskytovat polyneuropatie.

Oční poruchy

Vzácně se objevovalo přechodné zastřené vidění a v izolovaných případech i zhoršené vidění.

Poruchy srdeční činnosti, vyšetření

Vyjimečně byly hlášeny arytmie jako ventrikulární a supraventrikulární arytmie, vzestup ST-segmentu a selhání srdce, především po podání mimořádně vysokých dávek ifosfamidu. Ve velmi vzácných případech může arytmie vyústit ve fatální zástavu srdce. Ve velmi vzácných případech byl hlášen infarkt myokardu, který však nemůže být s jistotou připsán léčbě ifosfamidem.

Problémy zažívacího ústrojí, poruchy metabolismu a výživy, systémové projevy a reakce v místě podání

Velmi častými vedlejšími účinky, závislými na dávce, jsou nevolnost a zvracení. U zhruba 50% pacientů se vyskytují středně těžké až těžké formy, které mohou vést k dehydrataci. Vyjimečně docházelo i k anorexii, průjmům, zácpě a vzácně i k mukositidě či stomatitidě.

Ve velmi vzácných případech může vzniknout akutní pankreatitida.

Hepatobiliární poruchy, vyšetření

Vyjimečně může docházet k poruchám funkce jater, doprovázeným vzestupem jaterních enzymů jako je SGOT, SGPT, gama-GT, ALP a/nebo bilirubinu.

Kožní projevy a poruchy spojené s podkožní tkání

Velice běžným vedlejším účinkem je alopecie. Podle podané dávky a době trvání léčby k ní může docházet až u 100% pacientů, obecně je však reversibilní.

Může dojít ke vzácným případům dermatitidy a velmi vzácným případům toxických kožních reakcí. Byly hlášeny velmi vzácné případy zesílených kožních reakcí na radioterapii (tzv. radiation recall syndrome).

Poruchy funkce ledvin a močového ústrojí, poruchy metabolismu a výživy, onemocnění kostry a svalstva a pojivové tkáně, vrozené, rodinné a genetické poruchy

Močový měchýř

Hematurie po podání ifosfamidu je velmi častou komplikací, která závisí na dávce. Podle závažnosti mikro-, makrohematurie nebo hemoragické cystitidy je třeba léčbu přerušit.

Dalšími klinickými známkami jsou dysurie, poruchy frekvence vyměšování a jiné symptomy podráždění močového měchýře.

Ledviny

Ifosfamid vyvolává nefropatie, které se běžně projevují jako tubulární, vzácně také jako glomerulární dysfunkce. Běžnými klinickými známkami nefropatie vyvolané ifosfamidem jsou pokles clearance kreatininu nebo vzrůst BUN a sérového kreatininu – tyto známky jsou obvykle přechodné.

Tubulární dysfunkce ledvin vyvolaná ifosfamidem je vzácně doprovázena aminoacidurií, fosfáturií, tubulární acidózou, proteinurií a/nebo nerovnováhou elektrolytů.

Ifosfamidem vyvolaná acidóza je běžně hlášena jako metabolická acidóza.

Ve velmi vzácných případech, běžně u dětí, se však může u pacientů s chronickou tubulární dysfunkcí ledvin vyvinout Fanconiho syndrom. Ten může vést ke křivici a osteomalacii u dospělých. Velmi vzácné jsou také nefropatie, vyúsťující v akutní a chronické selhání ledvin, především v kombinaci s nefrotoxickými léčivými.

Ve velmi vzácných případech byla hlášena hypokalémie.

Poruchy reprodukčního systému a poruchy endokrinní

Vzhledem k mechanismu účinku vyvolává ifosfamid jako alkylační činidlo běžně poruchy spermatogeneze – vzácně ireverzibilní – které mají za následek azoospermii a/nebo přetrvávající oligospermii.

V málo běžných případech byly hlášeny ireverzibilní poruchy ovulace, vedoucí k amenorrhoe a snížené hladině ženských pohlavních hormonů.

Všeobecné zhoršení zdravotního stavu a reakce v místě podání

Při léčbě ifosfamidem se velmi často objevuje horečka jako důsledek neutropenie spojené s infekcí nebo v souvislosti s reakcemi přecitlivělosti, které mají někdy neznámý původ.

Častými komplikacemi u pacientů trpících nádorovými onemocněními jsou důsledky astenického stavu, jako je únava, slabost a neklid. Ifosfamid může stejně jako jiná cytostatika tyto symptomy zesilovat.

Vzácně může dojít k reakcím v místě vpichu injekce.

4.9 Předávkování

Protože na ifosfamid není známo žádné specifické antidotum, doporučuje se zachovávat při každé jeho aplikaci zvláštní opatrnost.

Léčba předávkování zahrnuje obecná podpurná opatření pro stabilizaci pacienta po období projevované toxicity.

Ifosfamid je *in vitro* dialyzovatelný. Při léčbě předávkování, způsobeného neúmyslně nebo v důsledku sebevražedného pokusu či intoxikaci, je proto indikována rychlá hemodialýza. V případě předávkování lze mimo jiné očekávat myelosupresi, projevující se většinou ve formě leukopenie. Závažnost a trvání myelosuprese závisí na rozsahu předávkování. Nezbytné jsou potom časté kontroly krevního obrazu a důkladné monitorování pacienta. Vznikne-li neutropenie, je třeba podniknout

preventivní kroky pro zamezení infekcí a případné infekce je třeba adekvátně léčit pomocí antibiotik. Vyskytne-li se trombocytopenie, je třeba podle potřeby zajistit náhradu trombocytů. Aby se zamezilo urotoxickým reakcím, je třeba nasadit uroprotektivum mesnu. V případech ifosfamidem vyvolané encefalopatie lze uvažovat i o použití metylénové modři.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Kód ATC: L01AA06

Ifosfamid je cytostatikum ze skupiny oxazafosforinů. Chemicky je blíže příbuzný např. s dusíkatým yperitem a je syntetickou obdobou cyklofosfamidu.

Ifosfamid je *in vitro* neaktivní a *in vivo* je nejspíše aktivován v játrech mikrosomálními enzymy na 4-hydroxy-ifosfamid, který je v rovnováze se svým tautomerem aldoifosfamidem. Aldoifosfamid se samovolně rozkládá na akrolein a alkylační metabolit izofosfamid-yperit. Předpokládá se, že urotoxické účinky ifosfamidu jsou vyvolávány akroleinem.

Cytotoxický účinek ifosfamidu je dán interakcí mezi jeho alkylačními metabolity a DNA. Místem zásahu jsou fosfodiesterové můstky DNA. Alkylace vede k rozštěpení řetězce a zesíťování DNA.

V buněčném cyklu je zpomalen přechod přes G₂-fázi. Cytotoxický účinek není pro fázi buněčného cyklu specifický, je však specifický pro buněčný cyklus.

Nelze vyloučit zkříženou resistenci, především s cytostatiky o podobné stavbě jako je například cyklofosfamid, ale také s dalšími alkylačními činidly. Na druhé straně bylo zjištěno, že nádory, které jsou resistantní na cyklofosfamid nebo které se znovu po léčbě cyklofosfamidem objevují, často reagují na léčbu ifosfamidem.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intravenosním podání lze ifosfamid najít v orgánech a tkáních již po několika minutách. Mezi koncentracemi dosaženými v plazmě a podané dávce ifosfamidu existuje lineární závislost.

Distribuce

Ifosfamid a jeho metabolity se distribuují v organismu do tkání a orgánů včetně mozku. Distribuční objem dosahuje 0,5 až 0,8 l/kg. Poločas ifosfamidu v plazmě je mezi 4 a 7 hodinami.

Ifosfamid v nezměněné formě může překračovat hematoencefalitickou bariéru. U dětí byly metabolity ifosfamidu detekovány také v mozkomíšním moku, zatímco u dospělých je tato skutečnost stále ještě předmětem diskuse.

O přechodu ifosfamidu přes placentu nebo o jeho vylučování do mateřského mléka žádné potvrzené údaje neexistují. Vzhledem k teratogenitě látky, potvrzených experimenty na zvířatech a podobné chemické stavbě jako u cyklofosfamidu je však třeba předpokládat, že i ifosfamid přechází přes placentu a že je vylučován do mateřského mléka.

Ifosfamid se váže na plazmatické bílkoviny zhruba z dvaceti procent.

Metabolismus

Metabolizace ifosfamidu začíná během několika minut.

Ifosfamid je hydroxylován na účinný metabolit 4-hydroxy-ifosfamid. Proces je katalyzován především izoenzymem CYP3A4 cytochromu P450. Reakcí, při které se otevře cyklická struktura, se transformuje 4-hydroxy-ifosfamid na aktivní aldoifosfamid. Další metabolizace aldoifosfamidu probíhá štěpením akroleinu na aktivní izofosforamid-yperit. Kromě toho se ifosfamid deaktivuje z 25 až 60% dealkylací chloroetylového bočního řetězce. Zdá se, že tato reakce je katalyzována CYP2B6. Alternativně může být aldoifosfamid oxidován na neaktivní karboxyifosfamid.

Metabolismus ifosfamidu je u různých jedinců charakterizován širokou variabilitou.

Vylučování

Ifosfamid a jeho metabolity se vylučují především ledvinami. Při podání frakcionované dávky 1,6-2,4 g/m² povrchu těla ve třech po sobě jdoucích dnech resp. vysoké jednotlivé dávky 3,8-5 g/m² povrchu těla se vyloučilo během 72 hodin 57% resp. 80% podané dávky ve formě metabolitů nebo nezměněného ifosfamidu. Nemetabolizované vyloučené množství dosáhlo u výše uvedených dávek 15% resp. 53%.

Renální přechiřřovací schopnost dosahuje hodnot 6-22 ml/min.

Farmakokinetika při zvlášřních klinických případech a u zvlášřních skupin pacientů

Děti

Farmakokinetické vlastnosti ifosfamidu, pozorované u dětí, se od vlastností pozorovaných u dospělých v zásadě neliší. Doba polořasu vylučování je kratší a zdá se, že vylučování ifosfamidu a jeho metabolitů ledvinami je o trochu vyšší.

Starší a oběžní pacienti

U starších a/nebo oběžních pacientů je polořas ifosfamidu v séru prodloužen.

Poškození ledvin

Na pacientech se sníženou funkcí ledvin nebyly provedeny žádné formální studie. Vzhledem ke tomu, že renální přechiřřovací schopnost je u ifosfamidu nízká, se však nepředpokládá, že bude mít mírně zhoršená funkce ledvin nějaký vliv na farmakokinetické vlastnosti ifosfamidu. V případě selhání ledvin se může neurotoxicita ifosfamidu díky zhoršenému vylučování ledvinami zvýšit. U těchto pacientů se proto doporučuje snížení dávky.

Poškození jater

Ifosfamid je metabolizován především v játrech. Poškozená funkce jater může metabolismus ifosfamidu zpomalit. Selhání jater vedlo k úplné blokádě metabolismu ifosfamidu a ifosfamid byl tudíž vylučován výhradně v nezměněné formě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Akutní toxicita

Po intraperitoneálním podání se hodnoty LD₅₀ u myší pohybují mezi 520 a 760 mg/kg a u krys mezi 150 a 300 mg/kg. Opakovaná intravenosní aplikace dávek 100 mg/kg nebo více vyvolávala u krys známky toxicity.

Chronická toxicita

Testování v rámci studie chronické toxicity prokázalo poškození lymfohematopoetického systému, zařivacího ústrojí, močového měchýře, ledvin, jater a gonád, což odpovídá klinickým vedlejším účinkům.

Potenciál mutagenity a karcinogenity

Vzhledem k tomu, že ifosfamid je alkylační činidlo, patří ke genotoxickým látkám a má odpovídající potenciál mutagenity. Ve dlouhodobých studiích na krysách a myších bylo prokázáno, že ifosfamid má karcinogenní účinek.

Reprodukční toxicita

Ifosfamid má embryotoxický a teratogenní účinek. Teratogenní účinky byly pozorovány u tří druhů zvířat (u myší, krys a králíků) v dávkách mezi 3 a 7,5 mg/kg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Přípravek neobsahuje žádné pomocné látky.

6.2 Inkompatibility

Žádná inkompatibility dosud není známa.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Holoxan nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

Rekonstituované nebo zředěné roztoky lze uchovávat po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C (v chladničce).

Uchovávejte v původním obalu!

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí!

6.5 Druh obalu a velikost balení

Zapertlovaná lahvička z bezbarvého skla s chráničem z plastické hmoty, krabička.

Holoxan v balení 500 mg, 1 g, 2 g.

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním a k jeho likvidaci

Při přípravě roztoků Holoxanu je třeba zachovávat bezpečnostní předpisy týkající se manipulace s cytostatiky.

Veškeré nepoužité roztoky, prázdné injekční lahvičky i veškerý odpad likvidujte předepsaným způsobem.

Příprava infusního roztoku

Aby připravený roztok ifosfamidu nepřekročil koncentraci 4%, je třeba postupovat velmi pečlivě.

Pro přípravu čtyřprocentního izotonického roztoku pro aplikaci rozpusťte suchou substanci ve vodě pro injekce podle následujícího klíče: Holoxan 200 mg v 5 ml, Holoxan 500 mg ve 13 ml, Holoxan 1 g ve 25 ml, Holoxan 2 g v 50 ml a Holoxan 3 g v 75 ml.

Po přidání rozpouštědla se látka během půl minuty až minuty při intenzivním protřepávání dobře rozpustí. Pokud nedojde ihned k úplnému rozpuštění, je vhodné ponechat roztok několik minut stát. Pro účely infuse se doporučuje zředit rekonstituovaný roztok 5% roztokem glukózy, 0,9% roztokem NaCl nebo Ringerovým roztokem. Jako vodičko může sloužit následující údaj: pro infusi podávanou po dobu 30-60 minut se ředí ve 250 ml a pro infusi podávanou po dobu jedné až dvou hodin se ředí v 500 ml. Pro kontinuální 24-hodinovou infusi s vysokými dávkami Holoxanu se doporučuje zředit celkovou dávku (např. 5 g/m²) ve třech litrech 5% roztoku glukózy a/nebo v 0,9% roztoku NaCl. Pro rekonstituované i pro zředěné roztoky byla prokázána chemická i fyzikální stabilita po dobu 48 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska se doporučuje použít rekonstituovaný či zředěný roztok ihned po přípravě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Baxter Oncology GmbH

Kantstrasse 2

D-33790 Halle

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Holoxan 500 mg : 44/1251/93-A/C

Holoxan 1 g : 44/1251/93-B/C

Holoxan 2 g : 44/1251/93-C/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

8.12.1993 / 5.12. 2007

10. DATUM REVIZE TEXTU

5.12. 2007