

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

HOLOXAN 2 g prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 2 g ifosfamidů
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok
Popis přípravku: bílý lyofilizát

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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 vaječníků

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.

Děti a dospívající

(viz bod 5.1 - Pediatrická populace)

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek HOLOXAN musí podávat výhradně lékař se zkušenostmi v onkologii.

Dávkování se musí vždy přizpůsobit individuální potřebě. Dávka a délka léčby a/nebo léčebný režim závisí na terapeutické indikaci, schématu kombinované léčby, celkovém stavu pacienta a jeho orgánových funkcí a výsledcích laboratorního sledování.

Způsob podání

Intravenózní podání formou intravenózní infuze.

V průběhu podání nebo ihned po podání je zapotřebí vypít nebo infuzí podat adekvátní množství tekutiny k navození diurézy, aby se snížilo riziko urotoxicity. Viz bod 4.4.

K profylaxi hemoragické cystitidy se ifosfamid má podávat v kombinaci s mesnou.

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

Frakcionované 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 intravenózní 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 24hodinové kontinuální infuze.

Celková dávka v jednom cyklu nesmí překročit 8 g/m² povrchu těla (= 200 mg/kg tělesné hmotnosti). Oproti frakcionovanému 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. Používá-li se přípravek pro kombinovanou chemoterapii v kombinaci s jinými cytostatiky, musí se dodržovat pokyny pro příslušné schéma léčby.

Pokud se přípravek podává v kombinaci s látkami podobné toxicity, může být nutné snížení dávky nebo prodloužení intervalů bez léčby.

Trvání léčby

Léčebné cykly lze opakovat každé 3 až 4 týdny. Doba trvání léčby a/nebo intervaly závisí na terapeutické indikaci, schématu kombinované léčby, celkovém zdravotním stavu pacienta, laboratorních parametrech a na normalizaci krevního obrazu. Frekvence podávání závisí na stupni myelosuprese a době nutné k obnovení normální funkce kostní dřeně. Obvykle se podávají 4 cykly, ale podáváno bylo až 7 (6 v případě 24hodinové infuze) cyklů. Po relapsu byla podávána opakovaná léčba.

Speciální doporučení ohledně léčby:

Děti a dospívající

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

Starší pacienti

U starších pacientů se má dávka volit opatrně s ohledem na častější výskyt snížené hepatální, renální či kardiální funkce a souběžného onemocnění či terapie jinými léčivými přípravky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin je použití ifosfamidů kontraindikováno. Pro tuto skupinu pacientů tedy žádné (stanovené) doporučené dávkování uvedeno není; dávka se však má snížit, protože ifosfamid a jeho metabolity se vylučují především ledvinami.

Porucha funkce jater

Ifosfamid se metabolizuje pomocí mikrozomálních enzymů v játrech. Vzhledem k tomu, že u pacientů s poruchou funkce 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

Návod na rekonstituci přípravku před podáním, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Ifosfamid je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na ifosfamid, viz bod 4.4
- s těžkým poškozením funkce kostní dřeně (především u pacientů, kteří byli dříve léčeni cytotoxickými přípravky nebo radioterapií)
- trpících zánětem močového měchýře (cystitidou)
- trpících poruchou funkce jater a ledvin a/nebo obstrukcí močových cest
- s akutními infekcemi
- těhotných nebo kojících patientek (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Rizikové faktory pro toxicitu ifosfamidů a jejich důsledky, které jsou popsány v tomto a v dalších bodech, mohou představovat u jednotlivých pacientů kontraindikace. V takových situacích je nutné individuální zhodnocení rizika a očekávaného přínosu. Nežádoucí účinky mohou dle závažnosti vyžadovat úpravu dávkování nebo ukončení léčby.

Myelosuprese, imunosuprese, infekce

Léčba ifosfamidem může způsobit myelosupresi a významnou imunosupresi, která může vést k závažným infekcím. V souvislosti s ifosfamidem byla zaznamenána fatální myelosuprese.

Myelosuprese vyvolaná ifosfamidem může způsobit leukopenii, neutropenii, trombocytopenii (spojené s vyšším rizikem krvácivých příhod) a anémii.

Po podání ifosfamidu obvykle dochází ke snížení počtu leukocytů. Nejnižší počet leukocytů se obvykle objevuje přibližně v průběhu druhého týdne po podání. Následně se počet leukocytů začíná znovu zvyšovat.

Těžkou myelosupresi a imunosupresi je nutné očekávat zejména u pacientů, kteří byli již dříve léčeni a/nebo jsou v současnosti léčeni souběžnou chemoterapií/hematotoxickou léčbou, imunosupresivou a/nebo radioterapií (viz bod 4.5).

Je-li to indikováno, je možno zvážit použití látek stimulujících krvetvorbu (faktory stimulující růst kolonií a látky stimulující erytropoezu) ke snížení rizika komplikací myelosuprese a/nebo k usnadnění podávání předepsané dávky. Informace o potenciální interakci s G-CSF a GM-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů, faktor stimulující kolonie granulocytových makrofágů) viz bod 4.5.

Riziko myelosuprese závisí na dávce a zvyšuje se při podávání jednorázové vysoké dávky v porovnání s frakčním podáváním.

Riziko myelosuprese se zvyšuje u pacientů se sníženou renální funkcí.

Těžká imunosuprese vedla k závažným, někdy i fatálním infekcím. Mezi infekce zaznamenané v souvislosti s ifosfamidem patří pneumonie a další bakteriální, mykotické, virové a parazitární infekce. Také byla zaznamenána sepse a septický šok.

Může dojít k reaktivaci latentní infekce. U pacientů léčených ifosfamidem byla reaktivace zaznamenána u různých virových infekcí.

V některých případech neutropenie může ošetřující lékař zvážit vhodnost nasazení antimikrobiální profylaxe. V případě febrilní neutropenie je potřeba podat antibiotika a/nebo antimykotika.

Doporučuje se pečlivé hematologické sledování. Počet leukocytů, trombocytů a hladiny hemoglobinu musí být stanoveny před každým podáním a v přiměřených intervalech po podání.

Encefalopatie a CNS toxicita

Podávání ifosfamidu může způsobit encefalopatii a další neurotoxické účinky.

Toxicita postihující CNS vyvolaná ifosfamidem se může projevit během několika hodin až dnů od podání a ve většině případů odezní do 48 až 72 hodin po ukončení podávání ifosfamidu. Symptomy mohou přetrvávat delší dobu. Obnova není vždy úplná. Byly zaznamenány fatální následky toxicity postihující CNS. V případě, že se rozvine toxicita postihující CNS, podávání ifosfamidu se má ukončit.

Mezi symptomy mohou patřit: zmatenost, somnolence, kóma, halucinace, rozmazané vidění, psychotické chování, extrapyramidové symptomy, inkontinence moči a epileptické záchvaty.

Toxicita postihující CNS je patrně závislá na dávce. Mezi rizikové faktory rozvoje encefalopatie vyvolané podáním ifosfamidu patří hypalbuminemie, porucha funkce ledvin, špatný výkonnostní stav, onemocnění pánevních orgánů (např. nádor v podbřišku, velká nádorová masa v dutině břišní) a předchozí nebo souběžná nefrotoxická léčba včetně cisplatinu

Vzhledem k možnému riziku aditivních účinků je třeba užívat přípravky působící na CNS (jako jsou antiemetika, sedativa, opioidy nebo antihistaminika) nebo látky působící na CNS (jako je alkohol) se zvýšenou opatrností, nebo je v případě encefalopatie vyvolané ifosfamidem zcela vysadit.

U pacientů, kterým je podáván ifosfamid, mají být pečlivě sledovány symptomy encefalopatie, zejména jedná-li se o pacienty se zvýšeným rizikem rozvoje encefalopatie.

K léčbě a profylaxi encefalopatie vyvolané ifosfamidem lze zvážit užívání methylthioninium-chloridu (methylenové modři).

Renální a uroteliální toxicita

Ifosfamid je nefrotoxický i urotoxický.

Glomerulární a tubulární funkci ledvin je nutno zhodnotit a kontrolovat před zahájením léčby, i v jejím průběhu nebo i po ukončení léčby.

Močový sediment musí být pravidelně kontrolován na přítomnost erytrocytů a dalších známek uro/nefrotoxicity.

Doporučuje se pečlivé klinické monitorování biochemických parametrů séra a moči včetně hladiny fosforu, draslíku a dalších laboratorních ukazatelů stanovujících nefrotoxicitu a urotoxicitu.

Nefrotoxické účinky

Byla zaznamenána fatální nefrotoxicita.

U pacientů léčených ifosfamidem byla hlášena nekróza renálního parenchymu a tubulární nekróza.

Poruchy renální funkce (glomerulární a tubulární) jsou po podání ifosfamidu velmi časté (viz bod 4.8). Mezi projevy patří snížení rychlosti glomerulární filtrace a zvýšení sérové hladiny kreatininu, proteinurie, enzymurie, cylindrurie, aminoacidurie, fosfaturie a glykosurie jako i renální tubulární acidóza. Dále byl hlášen Fanconiho syndrom, renální rachitida, opožděný růst u dětí a osteomalacie u dospělých.

U ifosfamidu se zaznamenalo, že po jeho podání došlo k rozvoji syndromu připomínajícího SIADH (syndrom neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu).

Tubulární poškození se může projevit během léčby nebo za několik měsíců či let po ukončení léčby.

Glomerulární či tubulární dysfunkce může vymizet v průběhu času nebo může zůstat stabilní či progredovat během několika měsíců či let i po ukončení léčby ifosfamidem. Hlášena byla akutní tubulární nekróza, akutní renální selhání a chronické renální selhání následně po léčbě ifosfamidem (viz bod 4.8).

Riziko rozvoje klinických projevů nefrotoxicity se zvyšuje např. v případě:

- vysokých kumulativních dávek ifosfamidu
- probíhajícího renálního poškození
- předchozí či souběžné léčby potenciálně nefrotoxickými látkami
- dětí mladšího věku (zejména u dětí asi do 5 let)
- sníženého počtu nefronů, tj. u pacientů s renálními tumory a u pacientů, kteří podstoupili renální radioterapii nebo unilaterální nefrektomii.

Rizika a očekávaný přínos léčby ifosfamidem se má pečlivě zvážit u pacientů s probíhajícím renálním poškozením nebo se sníženým počtem nefronů.

Uroteliální účinky

Podávání ifosfamidů je spojeno s urotoxickými účinky, které je možné zmírnit profylaktickým podáváním mesny.

Při léčbě ifosfamidem byla zaznamenána hemoragická cystitida, která vyžadovala krevní transfuzi.

Riziko hemoragické cystitidy je závislé na dávce a zvyšuje se při podávání jednorázových vysokých dávek v porovnání s frakčním podáváním.

Hlášena byla hemoragická cystitida po jednorázové dávce ifosfamidů.

Před zahájením léčby je nutno vyloučit či korigovat obstrukce močových cest (viz bod 4.3).

V průběhu podání nebo ihned po podání je zapotřebí vypít nebo infuzí podat adekvátní množství tekutiny k navození diurézy, aby se snížilo riziko urotoxicity.

K profylaxi hemoragické cystitidy se má ifosfamid podávat v kombinaci s mesnou.

Ifosfamid se má používat s opatrností, pokud vůbec, u pacientů s aktivní infekcí močových cest.

Po prodělané či souběžné radioterapii močového měchýře nebo léčbě busulfanem se může zvýšit riziko hemoragické cystitidy.

Hlášeny byly následující projevy urotoxicity vyvolané cyklofosfamidem, což je další cytostatikum ze skupiny oxazafosforinů:

- hemoragická cystitida (včetně závažných forem s ulcerací a nekrózou)
- fatální uroteliální toxicita, jakož i cystektomie nutná v důsledku fibrózy, krvácení či sekundární malignity
- hematurie, která může být závažná a rekurentní; ačkoli hematurie obvykle ustupuje za několik dnů po ukončení léčby, může i přetrvávat.
- projevy uroteliální iritace (např. bolestivé močení, pocit rezidua moči, časté močení, nykturie, inkontinence) a rozvoj fibrózy močového měchýře, malá kapacita močového měchýře, teleangiektázie a projevy chronického podráždění močového měchýře
- pyelitida a ureteritida

Kardiotoxicity, použití u pacientů s onemocněním srdce

Po podání ifosfamidů byla hlášena fatální kardiotoxicity.

Riziko rozvoje kardiotoxických účinků je závislé na dávce. Zvyšuje se u pacientů s předchozí nebo souběžnou léčbou jinými kardiotoxickými látkami nebo radioterapií srdeční oblasti a možná i u pacientů s renálním poškozením.

Zvláštní opatrnosti je zapotřebí v případě použití ifosfamidů u pacientů s rizikovými faktory kardiotoxicity a u pacientů s probíhajícím onemocněním srdce.

Mezi projevy kardiotoxicity hlášené v souvislosti s léčbou ifosfamidem (viz bod 4.8) patří:

- Supraventrikulární či ventrikulární arytmie včetně atriální/supraventrikulární tachykardie, fibrilace síní, bezpulzová ventrikulární tachykardie
- Snížené QRS napětí a segment ST nebo změny T-vlny
- Toxická kardiomyopatie vedoucí k srdečnímu selhání s městnáním a hypotenzí
- Perikardiální výpotek, fibrinová perikarditida a epikardiální fibróza

Plicní toxicita

Byla zaznamenána pulmonální toxicita vedoucí k respiračnímu selhání i fatálnímu následku. U léčby ifosfamidem byla zaznamenána intersticiální pneumonitida a plicní fibróza. Zároveň byly hlášeny další formy plicní toxicity.

Sekundární malignity

Stejně jako u každé cytotoxické léčby představuje léčba ifosfamidem riziko sekundárních tumorů a jejich prekursorů. Sekundární malignity se může rozvinout za několik let po ukončení chemoterapie.

Riziko myelodysplastických změn někdy progredujících do akutních leukemií je zvýšeno (viz bod 4.8). Mezi další malignity zaznamenané po použití ifosfamidů nebo režimů obsahujících ifosfamid patří lymfom, tyroidální karcinom a sarkomy.

Malignita byla zaznamenána i po expozici in utero u cyklofosfamidů, což je jiné cytostatikum ze skupiny oxazafosforinů.

Venookluzivní onemocnění jater

V souvislosti s chemoterapií ifosfamidem bylo zaznamenáno venookluzivní onemocnění jater, které je také známou komplikací léčby cyklofosfamidem, což je jiné cytostatikum ze skupiny oxazafosforinů.

Genotoxicita

(viz bod 4.6)

Vliv na fertilitu

(viz bod 4.6)

Ženy jako pacientky

U patientek léčených ifosfamidem byla zaznamenána amenorea. Kromě toho byla u cyklofosfamidů, což je jiné cytostatikum ze skupiny oxazafosforinů, zaznamenána oligomenorea.

Riziko trvalé amenorey vyvolané chemoterapií se zvyšuje u starších žen.

U dívek léčených ifosfamidem před nástupem puberty se obvykle rozvíjí sekundární pohlavní znaky normálně a mají pravidelnou menstruaci.

Dívky léčené ifosfamidem před nástupem puberty byly schopny později otěhotnět.

Dívky léčené ifosfamidem, které si po ukončení léčby udržely ovariální funkci, mají zvýšené riziko rozvoje předčasné menopauzy.

Muži jako pacienti

U mužů léčených ifosfamidem se může rozvinout oligospermie nebo azospermie.

U těchto pacientů nejsou obvykle sexuální funkce a libido narušeny.

U chlapců léčených ifosfamidem před nástupem puberty se obvykle rozvíjí sekundární pohlavní znaky normálně, ale mohou mít oligospermii nebo azospermii.

Může se vyskytnout určitý stupeň atrofie varlat.

Azospermie navozená ifosfamidem je u některých pacientů reverzibilní, ale reverzibilita se může objevit až za několik let po ukončení léčby.

Muži, kteří byli dočasně sterilní při léčbě ifosfamidem, byli schopni později počít dítě.

Anafylaktické / anafylaktoidní reakce, zkřížená senzitivita

V souvislosti s ifosfamidem byly hlášeny anafylaktické/ anafylaktoidní reakce.

Mezi oxazafosforinovými cytostatiky byla zaznamenána zkřížená senzitivita.

Poruchy hojení ran

Ifosfamid může ovlivnit běžný proces hojení ran.

Alopecie

Alopecie je velmi častá a je závislá na dávce ifosfamidů.

Alopecie vyvolaná chemoterapií může vést až k úplné ztrátě vlasů (alopecie). Vlasy mohou znovu narůst, avšak mohou mít jinou texturu nebo barvu.

Nauzea a zvracení

Podávání ifosfamidů může vyvolat nauzeu a zvracení.

Ke zvládnutí je použití antiemetik k prevenci a zmírnění nauzey a zvracení dle současných doporučení.

Konzumace alkoholu může zhoršit zvracení a nauzeu vyvolanou chemoterapií.

Stomatitida

Podávání ifosfamidů může vyvolat stomatitidu (orální mukozitida).

Mají se zvážet současná doporučení týkající se opatření k prevenci a zmírnění stomatitidy.

Aby se snížilo riziko stomatitidy, je třeba věnovat pozornost důkladné hygieně ústní dutiny.

Paravenózní podání

Cytostatický účinek ifosfamidů nastává po jeho aktivaci, k níž dochází hlavně v játrech. Proto je riziko poškození tkáně po náhodném paravenózním podání nízké.

V případě náhodného paravenózního podání ifosfamidů se má infuze ihned ukončit, extravaskulární roztok ifosfamidů odsát zavedenou kanylou a nasadit další vhodná opatření.

Použití u pacientů s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin, zejména těžkou, může snížená renální exkrece vést ke zvýšení plazmatických hladin ifosfamidů a jeho metabolitů. To může vést ke zvýšení toxicity (např. neurotoxicity, nefrotoxicity, hematotoxicity), a proto se má vzít v úvahu u těchto pacientů při stanovování dávky renální poškození.

Použití u pacientů s poruchou funkce jater

Jaterní poškození, zejména závažné, může vést ke snížení aktivace ifosfamidů. To může snížit účinnost léčby ifosfamidem.. To je třeba vzít v úvahu při volbě dávky a interpretaci odpovědi na zvolenou dávku.

Vyšetření

U pacientů s cukrovkou se má pravidelně kontrolovat hladina cukru v krvi, aby se včas mohla upravit léčba antidiabetiky. Viz též bod 4.5.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

- Plánované souběžné nebo sekvenční podávání dalších substancí nebo léčby, která by mohla zvýšit pravděpodobnost nebo závažnost toxických účinků (jinými způsoby farmakodynamických nebo farmakokinetických interakcí) vyžaduje pečlivé individuální zhodnocení očekávaného přínosu a rizik. Pacienti s takovou kombinací léčby musí být pečlivě sledováni z hlediska příznaků toxicity, aby bylo možno včas zasáhnout.
- Pacienti na léčbě ifosfamidem a látkami snižujícími jeho aktivaci mají být sledováni vzhledem k možnému snížení terapeutické účinnosti a nutnosti úpravy dávkování.
- Ke zvýšení hematotoxicity a/nebo imunosuprese může dojít v důsledku kombinovaného účinku ifosfamidů a např.
 - inhibitorů ACE: inhibitory ACE mohou vyvolat leukopenii.
 - karboplatiny
 - cisplatinu
 - natalizumabu
- Ke zvýšení kardiotoxicity může dojít v důsledku kombinovaného účinku ifosfamidů a např.
 - antracyklinů
 - radioterapie srdeční oblasti

- Ke zvýšení plicní toxicity může dojít v důsledku kombinovaného účinku ifosfamidů a např.
 - amiodaronu
 - G-CSF, GM-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů, faktor stimulující kolonie granulocytových makrofágů).
- Ke zvýšení nefrotoxicity a následně i hematotoxicity a toxicity CNS může dojít v důsledku kombinovaného účinku ifosfamidů a např.
 - acikloviru
 - aminoglykosidů
 - amfotericinu B
 - karboplatiny
 - cisplatiny
- Ke zvýšení rizika rozvoje hemoragické cystitidy může dojít v důsledku kombinovaného účinku ifosfamidů a např.
 - busulfanu
 - radioterapie močového měchýře
- K aditivním účinkům na CNS může dojít v důsledku kombinovaného účinku ifosfamidů a např.
 - antiemetik
 - antihistaminik
 - narkotik
 - sedativ
- Induktory lidských hepatálních a extrahepatálních mikrozomálních enzymů (např. enzymů cytochromu P450):
Potenciál pro zvýšení tvorby metabolitů odpovědných za cytotoxicitu a další toxicity (v závislosti na indukovaných enzymech) je třeba vzít v úvahu v případě předchozí či souběžné léčby např. s
 - karbamazepinem
 - kortikosteroidy
 - rifampinem
 - fenobarbitalem
 - fenytoinem
 - třezalkou tečkovanou
- Inhibitory CYP 3A4: Snížená aktivace a metabolismus ifosfamidů může změnit účinnost léčby ifosfamidem. Inhibice CYP 3A4 může také vést ke zvýšené tvorbě metabolitu ifosfamidů, který je spojován s nefrotoxitou. Mezi inhibitory CYP 3A4 patří
 - ketokonazol
 - flukonazol
 - itrakonazol
 - sorafenib
- Docetaxel: Byla hlášena zvýšená gastrointestinální toxicita docetaxelu, pokud byl ifosfamid podáván před infuzí docetaxelu.
- Deriváty kumarinu: U pacientů léčených ifosfamidem a warfarinem bylo hlášeno zvýšené INR (mezinárodní normalizační poměr).
- Vakcíny: Po vakcinaci lze očekávat sníženou odpověď vzhledem k imunosupresivním účinkům ifosfamidů. Použití živých vakcín může vést k infekci vyvolané vakcínou.

- Tamoxifen: Souběžné podávání tamoxifenu a chemoterapie může zvýšit riziko tromboembolických komplikací.
- Cisplatina: Ztráta sluchu vyvolaná cisplatinou se může zhoršit souběžnou terapií ifosfamidem (viz také interakce výše v textu)
- Irinotekan: Při souběžném podávání irinotekanu s ifosfamidem se může snížit tvorba aktivního metabolitu irinotekanu.
- Alkohol: U některých pacientů může alkohol zhoršit nauzeu a zvracení vyvolané ifosfamidem.
- Souběžné podávání antidiabetik, jako deriváty sulfonylurey, a ifosfamidu může zesílit hypoglykemické účinky předchozích léků.
- Existuje teoretická interakce mezi ifosfamidem a alopurinolem, která zvyšuje závažnost útlumu kostní dřeně.
- Výsledky experimentů *in vitro* naznačují, že bupropion je metabolizován především prostřednictvím mikrozomálního 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 mikrozomálních izoenzymů CYP, vyskytujících se především v játrech.
- Grapefruity obsahují látku vedoucí k inhibici izoenzymů CYP, a proto mohou snižovat metabolickou aktivaci ifosfamidu a v důsledku toho i jeho účinnost. Proto nemají pacienti léčení ifosfamidem jíst grapefruity a mají se vyhnout potravinám a nápojům obsahujícím toto ovoce.
- Ifosfamid může zvyšovat kožní reakci na ozáření (tzv. radiation recall syndrome).
- Analogicky jako u cyklofosfamidu může dojít k následujícím interakcím: terapeutický účinek a toxicita ifosfamidu se může zvýšit současným podáním chlorpromazinu, trijodthyroninu nebo inhibitorů aldehyd-dehydrogenázy jako je disulfiram (Antabus); může se také zvyšovat myorelaxační účinek suxamethonia.

4.6 Ferilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bylo prokázáno, že podávání ifosfamidu v průběhu organogeneze může mít u myši, potkanů a králíků fyto toxický účinek, a proto může podávání ifosfamidu těhotným ženám vést k poškození plodu. Existují pouze velmi omezené údaje týkající se použití ifosfamidu během těhotenství u lidí.

Po expozici režimu ifosfamidové chemoterapie v průběhu těhotenství byl hlášen zpomalený růst plodu a neonatální anémie. Po použití během prvního trimestru těhotenství byly zaznamenány mnohočetné vrozené vady.

Studie na zvířatech zaměřené na cyklofosfamid, což je jiné cytostatikum ze skupiny oxazafosforinů, naznačují, že zvýšené riziko potratu a malformací může přetrvávat i po vysazení cyklofosfamidu tak dlouho, dokud existují oocyty/folikuly, které byly vystaveny cyklofosfamidu během kterékoliv fáze zrání.

Kromě toho bylo popsáno, že expozice cyklofosfamidu může vyvolat potrat, malformace (po expozici v prvním trimestru) a neonatální dopady zahrnující leukopenii, pancytopenii, těžkou hypoplazii kostní dřeně a gastroenteritidu.

Na základě výsledků studií na zvířatech, lidských kazuistik a mechanismu účinku léčivé látky se použití ifosfamidu během těhotenství, zejména v prvním trimestru, nedoporučuje.

Ve velmi individuálních případech je třeba posoudit přínos léčby vůči možným rizikům pro plod.

Je-li ifosfamid používán během těhotenství, nebo pokud pacientka otěhotní během nebo po léčbě tímto přípravkem, má být informována o možném riziku na plod.

Kojení

Ifosfamid může přecházet do mateřského mléka a může vyvolat neutropenii, trombocytopenii, nízkou hladinu hemoglobinu a průjem u dětí. Ifosfamid je při kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Fertilita

Ifosfamid narušuje oogenezi a spermatogenezi. Může vyvolat sterilitu u obou pohlaví. Ifosfamid může vyvolat přechodnou či trvalou amenoreu u žen a oligospermii nebo azospermii u chlapců období před pubertou. Muži léčení ifosfamidem mají být před léčbou informováni o možnosti uchovat a zachovat v řádném stavu předem odebrané sperma.

Genotoxicita

Ifosfamid je genotoxický a mutagenní pro mužské a ženské zárodečné buňky. Ženy proto nemají během léčby ifosfamidem otěhotnět a muži počít dítě.

Muži nemají počít dítě ještě po dobu až 6 měsíců po ukončení léčby.

Sexuálně aktivní ženy a muži mají během tohoto období používat spolehlivé antikoncepční metody.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ifosfamid může svými projevy toxicity CNS narušit schopnost pacienta řídit motorová vozidla či obsluhovat těžké stroje. Viz bod 4.4.

4.8 Nežádoucí účinky

U pacientů léčených pouze ifosfamidem je toxicitou omezující dávku myelosuprese a urotoxicita. Výskyt hematurie, především makroskopické, spojené s hemoragickou cystitidou, se může výrazně snížit podáním uroprotektiva mesna, rozsáhlou hydratací a frakcionací dávek. Pokud dojde k leukopenii, je obvykle jenom mírná nebo středně závažná. Další významné nežádoucí účinky zahrnují alopecii, nauzeu, zvracení a toxicitu vůči centrálnímu nervovému systému.

Třídy orgánových systémů	Velmi časté více než u 1/10	Časté u 1/100 až 1/10	Méně časté 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 infestace</i>		Infekce	Pneumonie Seps (septický šok)**		
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</i>			Sekundární nádory Karcinom močového ústrojí Myelodysplastický syndrom Akutní leukemie***		Akutní lymfocytární leukemie ** Lymfom (non Hodgkinův lymfom Sarkomy** Karcinom renálních buněk Tyroidální karcinom Progrese základní malignity*
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Myelosuprese **** Leukopenie ¹ Neutropenie Anémie ³ Trombocytopenie ² Hematotoxicita**				Hemolyticko-uremický syndrom Diseminovaná intravaskulární koagulace Hemolytická anémie Neonatální anémie Methemoglobinemie
<i>Poruchy imunitního systému</i>				Hypersenzitivní reakce	Anafylaktický šok Angioedém** Imunosuprese Kopřivka
<i>Endokrinní poruchy</i>			Ireverzibilní poruchy ovulace	SIADH (syndrom neadekvátní sekrece ADH)	
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>		Metabolická acidóza Snížená chuť k jídlu	Anorexie	Hyponatremie Dehydratace Retence vody Elektrolytová dysbalance	Hypokalemie Syndrom nádorového rozpadu Hypokalcemie Hypofosfatemie Hyperglykemie Polydipsie
<i>Psychiatrické poruchy</i>			Halucinace Depresivní psychóza Dezorientace Neklid Zmatenost		Záchvat paniky Katatonie Mánie Paranoia Deziluze Delirium Bradyfrenie Mutismus

					Změna duševního stavu Echolalie Logorea Perseverace Amnézie
Poruchy nervového systému	Encefalopatie Ospalost Toxicita na centrální nervový systém		Spavost Zapomnětlivost Závratě Periferní neuropatie	Cerebelární syndrom	Koma Záchvaty Polyneuropatie Dysartrie Křeče** Status epilepticus (konvulzivní a nekonvulzivní) Reverzibilní zadní leukoencefalopatický syndrom Leukoencefalopatie Extrapyramidová porucha Asterixis Porucha pohybů Polyneuropatie Dysestezie Hypestezie Parestezie Neuralgie Porucha chůze Inkontinence stolice
Poruchy oka				Rozmazané vidění	Poruchy zraku Konjunktivitida Podráždění oka
Poruchy ucha a labyrintu					Hluchota Zhoršení sluchu Vertigo Tinnitus
Srdeční poruchy			Arytmie Ventrikulární arytmie Ventrikulární fibrilace** Ventrikulární tachykardie** Ventrikulární extrasystoly Supraventrikulární arytmie Fibrilace síní Flutter síní Supraventrikulární extrasystoly Předčasné kontrakce síní Selhání srdce Kardiotoxická ⁶		Srdeční zástava Infarkt myokardu Bradykardie Srdeční zástava** Infarkt myokardu Kardiogenní šok** Srdeční selhání** Blokáda levého Tawarova raménka Blokáda pravého Tawarova raménka Perikardiální výpotek Krvácení do myokardu Angina pectoris Selhání levé komory Kardiomyopatie** Městnavá kardiomyopatie

					Myokarditida** Perikarditida Myokardiální deprese Palpitace Snížení ejekční frakce** Abnormální ST segment na elektrokardiogramu Inverze T-vlny na elektrokardiogramu Abnormální QRS komplex na EKG
<i>Cévní poruchy</i>			Krvácení	Hypotenze ⁷	Tromboembolie Hluboká žilní trombóza Syndrom zvýšené propustnosti kapilár (capillary leak syndrome) Vaskulitida Hypertenze Erytém
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>				Poruchy funkce plic Kašel Dyspnoe	Intersticiální pneumonitida Pneumonitida** Intersticiální plicní nemoc** (projevující se jako intersticiální plicní fibróza) Selhání dýchání Toxický alergický edém plic Respirační selhání** Akutní syndrom respirační tísně** Plicní hypertenze** Alergická alveolitida Plicní edém** Pleurální výpotek Bronchospasmus Hypoxie
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Nauzea Zvracení		Průjem Zácpa	Stomatitida	Akutní pankreatitida Apendicitida Kolitida Enterokolitida Pankreatitida Ileus Gastrointestinální krvácení Ulcerace sliznic Bolest břicha

					Nadměrná sekrece slin
Poruchy jater a žlučových cest			Poruchy funkce jater - hepatotoxicita ⁸		Selhání jater** Fulminantní hepatitida ** Venookluzivní jaterní onemocnění Trombóza portální žíly Cytolytická hepatitida Cholestáza
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Alopecie			Vyrážka Dermatitida	Toxické kožní reakce Toxická epidermální nekrolýza Stevens-Johnsonův syndrom Syndrom palmo-plantární erytrodysestezie Radiační recall dermatitida Kožní nekróza Otok obličeje Petechie Makulární vyrážka Pruritus Erytém Kožní hyperpigmentace Hyperhidróza Poruchy nehtů
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně				Křeče	Křivice Osteomalacie Rhabdomyolýza Retardace růstu Myalgie Artralgie Bolest končetin Svalové záškuby
Poruchy ledvin a močových cest	Hematurie Mikrohematurie Makrohematurie Renální dysfunkce ¹⁰ Renální strukturální poškození	Hemoragická cystitida Nefropatie Tubulární dysfunkce	Inkontinence Dysurie Porucha frekvence močení Podráždění močového měchýře	Dysfunkce glomerulů Tubulární acidóza Proteinurie Akutní selhání ledvin Chronické selhání ledvin	Fanconiho syndrom Tubulointersticiální nefritida Nefrogenní diabetes insipidus Aminokyseliny v moči Polyurie Enuréza Pocit zbytkové moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu		Oligospermie	Amenorea Snížená hladina ženských	Azoospermie	Infertilita Selhání ovarií Předčasná menopauza

			pohlavních hormonů		Porucha ovulace Zvýšena hladina gonadotropinu v krvi
Vrozené familiární a genetické vady					Retardace růstu plodu
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Horečka	Astenické projevy Únava Slabost Neklid Flebitida ¹¹ Neutropenická horečka ¹²		Mukozitida Reakce v místě vpichu	Úmrtí Malátnost Víceorgánové selhání** Celkové tělesné zhoršení Reakce v místě aplikace injekce/infuze***** Bolest na hrudi Edém Mukozitida Bolest Pyrexie Zimnice
Vyšetření			Zvýšení segmentu ST Zvýšení jaterních enzymů Zvýšení SGOT Zvýšení SGPT Zvýšení gama-GT Zvýšení ALP Zvýšení bilirubinu	Fosfaturie	
Poranění, otravy a procedurální komplikace					Zvýšená reakce na radioterapii
Vrozené, familiární a genetické vady				Aminoacidurie	

* včetně reaktivace latentních infekcí včetně virové hepatidy, Pneumocystis jiroveci, herpes zoster, Strongyloides, progresivní multifokální leukoencefalopatie a dalších virových a plísňových infekcí

** včetně fatálních následků

*** včetně akutní myeloidní leukemie, akutní promyelocytární leukemie, akutní lymfocytární leukemie

**** myelosuprese projevující se jako selhání kostní dřeně,

***** včetně otoku, zánětu, bolesti, erytému, citlivosti, svědění

- ¹ Následující termíny nežádoucích účinků byly hlášeny u leukopenie: neutropenie, granulocytopenie, lymfopenie a pancytopenie. Neutropenická horečka viz níže.
- ² Trombocytopenie může být též komplikována krvácením. Hlášeno bylo krvácení s fatálním průběhem.
- ³ Včetně případů hlášených jako anémie a pokles hemoglobinu/hematokritu.
- ⁴ Hlášena byla encefalopatie s komatem a úmrtím.
- ⁵ Toxicita v oblasti centrálního nervového systému se projevovala následujícími projevy a symptomy: abnormální chování, citová nestabilita, agresivita, neklid, úzkost, afázie, astenie, ataxie, cerebelární syndrom, nedostatečná mozková funkce, kognitivní porucha, koma, stav zmatenosti, dysfunkce kraniálního nervu, depresivní stav vědomí, deprese, dezorientace, závrať, abnormální elektroencefalogram, encefalopatie, citový útlum, halucinace, bolest hlavy, představy, letargie, porucha paměti, změny nálady, motorická dysfunkce, svalové křeče,

myoklonus, progresivní ztráta reflexů mozkového kmene, psychotické reakce, rozrušení, somnolence, třes, močová inkontinence.

- 6 Kardiotoxicita byla hlášena jako městnavé srdeční selhání, tachykardie, plicní edém. Hlášen byl fatální následek.
- 7 Hlášena byla hypotenze vedoucí k šoku a fatálnímu následku.
- 8 Hepatotoxicita byla hlášena jako zvýšení jaterních enzymů, tj. sérové alaninaminotransaminázy, alkalické fosfatázy, gamaglutamyltransferázy a laktát dehydrogenázy, zvýšení bilirubinu, žloutenka, hepatorenální syndrom.
- 9 Četnost hemoragické cystitidy je odhadována na základě četnosti hematurie. Mezi hlášené příznaky hemoragické cystitidy patří dysurie a polakiurie.
- 10 Renální dysfunkce měla hlášené následující projevy: Renální selhání (včetně akutního renálního selhání, ireverzibilní renální selhání, hlášen byl i fatální průběh), zvýšená hladina kreatininu v séru, zvýšení BUN, snížení clearance kreatininu, metabolická acidóza, anurie, oligourie, hyponatremie, uremie, zvýšení clearance kreatininu. Renální strukturální poškození mělo hlášeno následující projevy: akutní tubulární nekróza, poškození renálního parenchymu, enzymurie, cylindrurie, proteinurie.
- 11 Včetně případů hlášených jako flebitida a podráždění žilní stěny.
- 12 Četnost neutropenické horečky: zahrnuje případy hlášené jako granulocytopenická horečka.

Infekce a infestace / Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně často byla hlášena pneumonie.

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

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

Byly popsány velmi vzácné případy toxicko-alergického edému plic.

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Stejně jako je tomu obecně v případě jiných alkylačních látek, představuje i léčba ifosfamidem méně často riziko vzniku sekundárních nádorů nebo jejich prekanceróz jako druhotných pozdních následků. Byl mimo jiné hlášen vznik karcinom močového ústrojí a myelodysplastického syndromu, vedoucího až k akutní leukemii. Studie u zvířat potvrdily, že riziko karcinomu močového měchýře lze významně snížit odpovídajícím podáním mesny.

Poruchy krve a lymfatického systému / Infekce a infestace/Cévní poruchy / Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi 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. Používá-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 život ohrožující sepsi.

Existují určité komplikace jako je tromboembolie, DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS), které mohou být způsobeny nějakým základním onemocněním, k nimž však může se zvýšenou frekvencí docházet rovněž při chemoterapii ifosfamidem.

Poruchy imunitního systému / Cévní poruchy/ Poruchy kůže a podkožní tkáně

Vzácně byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Obecnými klinickými projevy jsou vyrážka, febrilní hypotenze atd. Velmi vzácně mohou alergické reakce vyústit v anafylaktický šok.

Endokrinní poruchy / Poruchy metabolismu a výživy

Vzácně byly pozorovány SIADH (syndrom neadekvátní sekrece ADH) s hyponatremií a retencí vody a přidružené symptomy (zmatenost, křeče).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Velmi vzácně může být kombinovaná chemoterapie využívající ifosfamid faktorem, který přispívá ke vzniku rhabdomyolýzy.

Psychiatrické poruchy / Poruchy nervového systému

Velmi často se může objevit encefalopatie. Může se vyvinout v průběhu několika hodin až několika dnů po zahájení léčby ifosfamidem. Encefalopatie a přidružené symptomy jsou obvykle reverzibilní 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 výjimečně dochází, jsou zapomnětlivost, depresivní psychóza, dezorientace, neklid, závratě, zmatenost, halucinace a vzácně i cerebelární syndrom a inkontinence (stolice a moči). Velmi vzácně byly hlášeny epileptické záchvaty a koma s fatálními následky.

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

Vzácně se může vyskytnout polyneuropatie.

Poruchy oka

Vzácně bylo hlášeno přechodné rozmazané vidění a v izolovaných případech i zhoršené vidění.

Srdeční poruchy / Vyšetření

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

Gastrointestinální poruchy / Poruchy metabolismu a výživy / Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi častými nežádoucími účinky, závislými na dávce, jsou nauzea a zvracení. U zhruba 50% pacientů se vyskytují středně těžké až těžké formy, které mohou vést k dehydrataci. Méně často byly pozorovány anorexie, průjemy, zácpa a vzácně i mukozitida či stomatitida.

Velmi vzácně může vzniknout akutní pankreatitida.

Poruchy jater a žlučových cest / Vyšetření

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

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi častým nežádoucím účinkem je alopecie. V závislosti na podané dávce a době trvání léčby k ní může docházet až u 100 % pacientů, obecně je však reverzibilní.

Vzácně se může objevit dermatitida a velmi vzácně toxické kožní reakce.

Byly hlášeny velmi vzácné případy zesílených kožních reakcí na radioterapii (tzv. radiation recall syndrome).

Poruchy ledvin a močových cest / Poruchy metabolismu a výživy / Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

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 projevy 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 projevy nefropatie vyvolané ifosfamidem jsou pokles clearance kreatininu nebo vzrůst BUN a sérového kreatininu – tyto příznaky jsou obvykle přechodné.

Tubulární dysfunkce ledvin vyvolaná ifosfamidem je vzácně doprovázena aminoacidurií, fosfaturií, tubulární acidózou, proteinurií a/nebo elektrolytovou dysbalancí.

Ifosfamidem vyvolaná acidóza je často hlášena jako metabolická acidóza.

Velmi vzácně, avšak často u dětí, se může u pacientů s chronickou tubulární dysfunkcí ledvin vyvinout Fanconiho syndrom. Ten může vést ke křivici a osteomalacii u dospělých. Velmi vzácně jsou také nefropatie, vyúsťující v akutní a chronické selhání ledvin, především v kombinaci s nefrotoxicitými léčivými.

Velmi vzácně byla hlášena hypokalemie.

Poruchy reprodukčního systému a prsu/ Endokrinní poruchy

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

Méně často byly hlášeny ireverzibilní poruchy ovulace, vedoucí k amenoree a snížené hladině ženských pohlavních hormonů.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Při léčbě ifosfamidem se velmi často objevuje horečka jako důsledek neutropenie spojené s infekcí nebo v souvislosti s hypersenzitivními reakcemi, 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 se mohou objevit reakce v místě vpichu injekce.

Skupinové účinky:

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u cyklofosfamidů a dalších cytostatik ze skupiny oxazafosforinů:

Karcinom renální pánvičky, karcinom uretery, karcinom, nekróza nebo fibróza močového měchýře, kontrakce močového měchýře, hemoragická pyelitida, hemoragická ureteritida, ulcerózní cystitida, intrauterinní úmrtí, fetální malformace, fetální toxicita (včetně myelosuprese, gastroenteritidy), předčasný porod, testikulární atrofie, oligomenorea.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Mezi závažné následky předávkování patří projevy toxicit závislých na dávce, jako jsou CNS toxicita, nefrotoxicita, myelosuprese a mukozitida. Viz bod 4.4.

Pacienti, u nichž došlo k předávkování, mají být pečlivě sledováni vzhledem k rozvoji toxicity.

Specifické antidotum ifosfamidů není známo.

Předávkování má být řešeno podpůrnými opatřeními včetně adekvátní, moderní léčby jakýchkoli průvodních infekcí, myelosuprese nebo jiné toxicity, pokud k ní dojde.

Ifosfamid a jeho metabolity jsou dialyzovatelné. Proto v případě závažného předávkování s jeho včas zachycenými projevy lze uvažovat o hemodialýze, zejména u pacientů s renálním poškozením.

K profylaxi cystitidy je vhodné podávat mesnu, která napomáhá zabránit nebo omezit urotoxickým účinkům při předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: analoga dusíkatého yperitu, ifosfamid
ATC kód: L01AA06

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

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

Cytotoxický účinek ifosfamidů 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 rezistenci, 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 rezistentní na cyklofosfamid nebo které se znovu po léčbě cyklofosfamidem objevují, často reagují na léčbu ifosfamidem.

Pediatrická populace

Ewingův sarkom

V randomizované kontrolované studii bylo 518 pacientů (z nichž 87 % bylo mladších než 17 let) s Ewingovým sarkomem, primárním neuroektodermálním nádorem kosti nebo primárním sarkomem kosti randomizováno k léčbě ifosfamid/etoposidem střídající se se standardní léčbou nebo k samotné standardní léčbě. U pacientů, kteří neměli metastázy na začátku studie, došlo ke statisticky signifikantnímu zlepšení 5letého přežití ve skupině používající ifosfamid/etoposid (69 %) v porovnání se skupinou pacientů dostávajících samotnou standardní léčbu (54 %). Celkové přežití do 5 let bylo 72 % ve skupině léčené ifosfamid/etoposidem ve srovnání k 61 % ve skupině se standardní léčbou. V obou skupinách byla pozorována obdobná toxicita. U pacientů, kteří měli metastázy na začátku studie, nebyl pozorován rozdíl v 5letém přežití bez příhody nebo celkovém 5letém přežití v mezi oběma terapeutickými skupinami.

V randomizované komparativní studii ifosfamidů (režim VAIA) a cyklofosfamidů (režim VACA) u 155 pacientů s Ewingovým sarkomem se standardním rizikem (83 % mladších než 19 let) nebyl prokázán rozdíl mezi mortalitou spojenou se základním onemocněním nebo všeobecnou mortalitou. Léčba ifosfamidem prokázala nižší toxicitu.

Jiné pediatrické karcinomy

Ifosfamid byl rozsáhle hodnocen v nekontrolovaných prospektivních ověřovacích studiích u dětí. Používaly byly různé dávkové rozvrhy a režimy a kombinace s jinými protinádorovými přípravky. Hodnoceny byly následující pediatrické karcinomy: rhabdomyosarkom, non-rhabdomyosarkom, sarkom měkké tkáně, nádory zárodečných buněk, osteosarkom, non-Hodgkinský lymfom, Hodgkinova nemoc, akutní lymfoblastická leukemie, neuroblastom, Wilmsův nádor a maligní nádory v CNS. Dokumentovány byly příznivé dílčí odpovědi, kompletní odpovědi a procenta přežití.

Používá se řada dávkových rozvrhů a režimů ifosfamidů v kombinaci s jinými protinádorovými přípravky. Předepisující lékař má při volbě dávky, způsobu podávání a rozvrhu přihlížet ke specifickým režimům chemoterapie dané typem nádoru.

Obvyklé rozpětí dávky ifosfamidů u pediatrických nádorů je 0,8 až 3 g/m² denně po dobu 2 – 5 dnů do celkové dávky 4 – 12 g/m² během jednoho cyklu chemoterapie.

Postupné podávání ifosfamidů se provádí intravenózní infuzí po dobu 30 minut až 2 hodin v závislosti na objemu infuze či doporučením protokolu:

Uroprotektice mesnou je povinná během podávání ifosfamidů v dávce ekvivalentní 80 – 120 % ifosfamidů. Doporučuje se prodloužit infuzi mesny na 12 – 48 hodin po ukončení infuze ifosfamidů. 20 % celkové dávky mesny se má podat jako i.v. zahajovací bolus. Nutná je hyperhydratace s nejméně 3000 ml/m² během infuze ifosfamidů a po dobu 24-48 hodin po ukončení jeho podávání.

Během léčby ifosfamidem, zejména v případě dlouhodobé léčby bude zapotřebí dostatečná diuréza a pravidelná kontrola renální funkce. Děti ve věku 5 let a mladší mohou být citlivější vůči renální toxicitě vyvolané ifosfamidem než starší děti nebo dospělí. Hlášena byla závažná nefrotoxicita vedoucí k Fanconiho syndromu. Vzácně bylo hlášeno progresivní tubulární poškození vedoucí k potenciálně zneschopňující hypofosfatemii a rachitidě, je však třeba mít ho na paměti.

Pediatrické údaje z randomizovaných kontrolovaných studií jsou omezené.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intravenózním podání lze ifosfamid najít v orgánech a tkáních již po několika minutách. Mezi koncentracemi dosaženými v plazmě a podané dávce ifosfamidů 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 ifosfamidů v plazmě je 4 až 7 hodin.

Ifosfamid v nezměněné formě může překračovat hematoencefalitickou bariéru. Signifikantní množství nezměněného ifosfamidů bylo detekováno v mozkomíšním moku, což odpovídá vysoké rozpustnosti léčiva v tukách.

O přechodu ifosfamidů 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 cyklofosfamidů 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 ifosfamidů začíná během několika minut. Aktivace ifosfamidů probíhá primárně v játrech mikrozomálními oxidázami se smíšenou funkcí.

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 aldoifosfamidů probíhá štěpením akroleinu na aktivní izofosforamid-ypérit. 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 ifosfamidů je u různých jedinců charakterizován širokou variabilitou.

Eliminace

Ifosfamid a jeho metabolity se vylučují především ledvinami. Sérový poločas se pohybuje mezi 4 až 8 hodinami v závislosti na dávce a režimu dávkování. Více než 80 % jednorázové dávky ifosfamidů se vyloučí močí během 24 hodin. 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 ifosfamidů. Nemetabolizované vyloučené množství dosáhlo u výše uvedených dávek 15 % resp. 53 %.

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

Studie pacientů ve věku 40 až 71 let ukazuje, že eliminační poločas se zřejmě prodlužuje s věkem. Toto zjevné prodloužení poločasu zřejmě souvisí se zvýšením distribučního objemu ifosfamidů s věkem. Ve spojení s věkem nebyly hlášeny žádné signifikantní změny v celkové plazmatické clearance nebo renální či nerenální clearance. Je známo, že ifosfamid a jeho metabolity se ve velké míře vylučují ledvinami a riziko toxických účinků tohoto léčiva může být vyšší u pacientů s poruchou funkce ledvin. Jelikož u starších pacientů je vyšší pravděpodobnost snížení renální funkce, má se volit dávka s opatrností a doporučuje se monitorovat renální funkce.

Farmakokinetika ve zvláštních klinických situacích / u zvláštních skupin pacientů

Děti

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

Starší a obězní pacienti

U starších a/nebo obězních pacientů je poločas ifosfamidů v séru prodloužen.

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

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

Chronická toxicita

Studie chronické toxicity prokázaly poškození lymfohematopoetického systému, zažívacího ústrojí, močového měchýře, ledvin, jater a gonád, což odpovídá klinickým nežádoucím účinkům.

Potenciál mutagenity a kancerogenity

Vzhledem k tomu, že ifosfamid je alkylační činidlo, patří ke genotoxickým látkám a má odpovídající potenciál mutagenity. Ve dlouhodobých studiích na potkanech 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 myši, potkanů a králíků) v dávkách mezi 3 a 7,5 mg/kg.

Genotoxicita

Údaje získané u zvířat, kterým se podával cyklofosfamid, což je další cytostatikum ze skupiny oxazafosforinů, naznačují, že expozice oocytů během folikulárního vývoje může vést ke sníženému počtu implantací a životaschopných těhotenství a zvyšuje riziko malformací. Tento účinek se má vzít v úvahu v případě, že se po ukončení léčby ifosfamidem plánuje fertilizace nebo těhotenství. Přesná délka trvání folikulárního vývoje u lidí není známa, ale může být delší než 12 měsíců.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Přípravek neobsahuje žádné pomocné látky.

6.2 Inkompatibility

Roztoky obsahující benzylalkohol mohou snížit stabilitu ifosfamidů.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

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 nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/zředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Přípravek HOLOXAN nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu.

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla s gumovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a odtrhovacím plastovým víčkem, krabička.

Velikost balení:

1 injekční lahvička

Vícečetné balení:

Injekční lahvička z bezbarvého skla s gumovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a odtrhovacím plastovým víčkem, krabička, karton.

Velikost balení:

2x1 injekční lahvička

5x1 injekční lahvička

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

Parenterální léčivé přípravky musí být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují pevné částice nebo nejsou zabarveny.

Před parenterálním podáním musí být prášek zcela rozpuštěn.

Příprava infuzního roztoku

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

Pro přípravu čtyřprocentního izotonického roztoku pro aplikaci.

Ifosfamid neúčinkuje, dokud není aktivován jaterními enzymy. I tak je však zapotřebí bezpečná manipulace a doporučení jsou uvedena v bodě 5.1.

Prášek v lahvičce rekonstituujte přidáním 50 ml vody pro injekci do injekční lahvičky.

Po přidání rozpouštědla se látka během půl minuty až minuty při intenzivním protřepávání dobře rozpustí. Pokud nedorazí ihned k úplnému rozpuštění, je vhodné ponechat roztok několik minut stát.

Pro účely infuze se doporučuje zředit rekonstituovaný roztok 5% roztokem glukózy, 0,9% roztokem NaCl nebo Ringerovým roztokem. Jako vodičko může sloužit následující údaj: pro infuzi podávanou po dobu 30-60 minut se ředí ve 250 ml a pro infuzi podávanou po dobu jedné až dvou hodin se ředí v 500 ml. Pro kontinuální 24hodinovou infuzi s vysokými dávkami přípravku HOLOXAN 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 na dobu 48 hodin při teplotě 25 °C.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

BAXTER CZECH spol. s r.o.

Karla Engliše 3201/6

150 00 Praha 5 – Smíchov

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/1251/93-C/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 12. 1993

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 2. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 3. 2023