

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Холоксан 500 mg прах за инфузионен разтвор
Holoxan 500 mg powder for solution for infusion

Холоксан 1 g прах за инфузионен разтвор
Holoxan 1 g powder for solution for infusion

Холоксан 2 g прах за инфузионен разтвор
Holoxan 2 g powder for solution for infusion

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-3179-8/15.10.08
Одобрено:	20/29.07.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 флакон Holoxan 500 mg, прах за инфузионен разтвор, съдържа 500 mg ифосфамид (*ifosfamide*) като активно вещество.

1 флакон Holoxan 1 g, прах за инфузионен разтвор съдържа, 1 g ифосфамид (*ifosfamide*) като активно вещество.

1 флакон Holoxan 2 g, прах за инфузионен разтвор, съдържа 2 g ифосфамид (*ifosfamide*) като активно вещество.

Няма помощни вещества.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор (powder for infusion)

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Холоксан трябва да се прилага от лекари-онколози.

Тестикуларни тумори

Комбинирана химиотерапия на напреднали тумори в II до IV стадий според TNM класификацията (семиноми и несеминоми), при незадоволителен или липса на отговор към инициалната химиотерапия.

Овариален карцином

Комбинирана химиотерапия на напреднали тумори (III и IV стадий по FIGO) след неуспех от инициалната химиотерапия, включваща платина.

Карцином на шийката на матката

Монотерапия при пациенти с напреднали тумори (III и IV стадий по FIGO) и при рецидиви.

Карцином на гърдата

Палиативна терапия на напреднал рефрактерен карцином на гърдата или при рецидив.

Недребноклетъчен бронхиален карцином

Моно- или комбинирана химиотерапия при иноперабилни или метастатични тумори.

Дребноклетъчен бронхиален карцином

Комбинирана химиотерапия

Мекотъканни саркоми (вкл. остеосарком и рабдомиосарком)

Моно- или комбинирана химиотерапия на рабдомиосарком или остеосарком след неуспех на стандартната терапия. Моно- или комбинирана химиотерапия на други мекотъканни саркоми след неуспех от оперативно или лъчелечение.

Сарком на Юинг

Комбинирана химиотерапия след неуспех на първоначално цитостатично лечение.



Карцином на панкреаса

Моно- или комбинирана химиотерапия на напреднали тумори след неуспех на друго лечение.

Неходжкинови лимфоми

Комбинирана терапия на неходжкинови лимфоми с висока степен на малигненост при незадоволителен или липса на отговор към инициалната химиотерапия. Комбинирана терапия на пациенти с рецидивиращи тумори.

Болест на Ходжкин

Комбинирана химиотерапия след неуспех от първоначално цитостатично лечение на рецидивиращи или рефрактерни лимфоми.

4.2 ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Внимание: Концентрацията на приготвения разтвор не трябва да надвишава 4%! Дозировката винаги трябва да се определя индивидуално, като се отчита общото здравословно състояние и се прецизира в зависимост от кръвната картина.

Ако не е предписано друго препоръчителните дозировки са следните:

Фракционирано приложение 1.2-2.4 g/m² телесна повърхност (=30-60 mg/kg телесно тегло) дневно в продължение на 5 последователни дни.

Тоталната доза за един цикъл е в рамките 6-12 g/m² телесна повърхност (=150-300 mg/kg телесно тегло). Прилага се под форма на интравенозна краткотрайна инфузия за период с продължителност от 30 min до 2 часа, в зависимост от обема за инфузия.

Продължителна инфузия 5 g/m² телесна повърхност (125 mg/kg телесно тегло) като висока единична доза, която обикновено се прилага като 24-часова непрекъсната инфузия.

Тоталната доза не трябва да надвишава 8 g/m² телесна повърхност (200 mg/kg телесно тегло) за един цикъл.

Сравнено с фракционираното приложение, приложението на Холуксан във високи единични дози може да доведе до тежка хемато-, уро-, нефро- и ЦНС-токсичност.

Забележка:

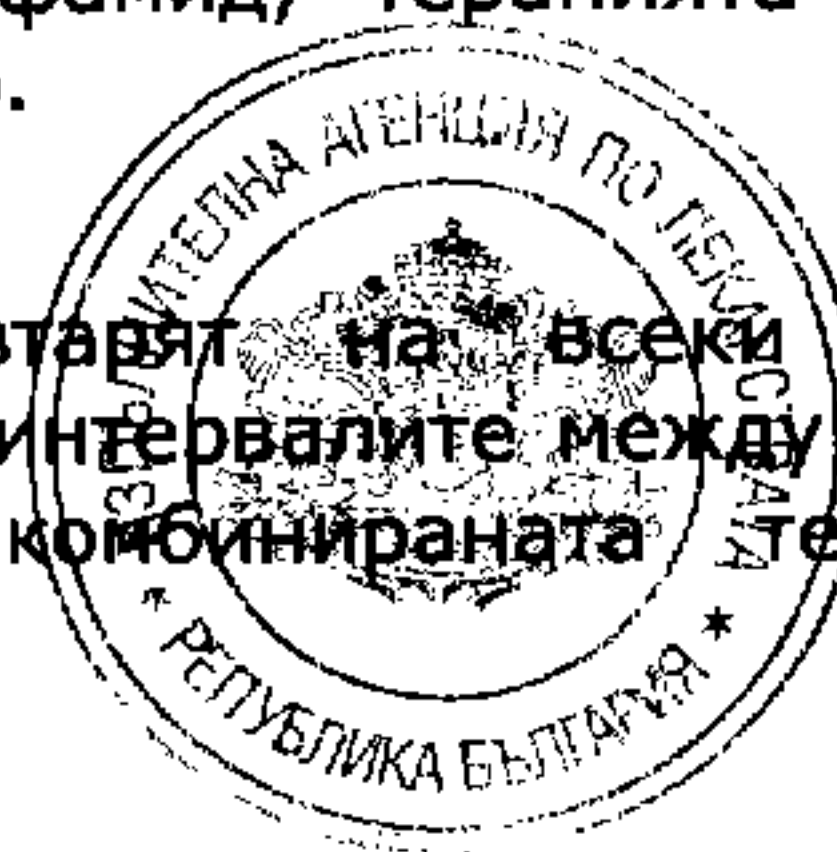
Препоръчителните дози, посочени по-горе, обикновено се прилагат в случаи на монотерапия с ифосфамид. Когато се използва с други цитостатици като комбинирана химиотерапия, дозата трябва да се адаптира към терапевтичните схеми на приложеното лечение.

При комбиниране с други химиотерапевтични лекарствени продукти с подобна токсичност, може да се наложи намаляване на дозата и/или удължаване на интервалите между циклите.

Поради своята уротоксичност, ифосфамид трябва винаги да се комбинира с *mesna*. *Mesna* не повлиява другите токсични реакции и терапевтичните ефекти на ифосфамида. В случай на поява на цистит с микро- или макроскопска хематурия по време на лечението с ифосфамид, терапията трябва да се преустанови до нормализиране на състоянието.

Продължителност на приложение

Терапевтичните цикли могат да се повтарят на всеки 3-4 седмици. Продължителността на приложението и/или интервалите между тях зависят от терапевтичните индикации, схемата на комбинираната терапия, общото



здравословно състояние на пациента, лабораторните му показатели и възстановяването на кръвната му картина.

Специални препоръки при дозирането:

При деца и подрастващи

Основава се на приетия терапевтичен план, препоръчват се дозировки, както при възрастни.

Пациенти в общо отслабено състояние или пациенти в напреднала възраст

Обикновено изборът на дозировка при тази група пациенти, трябва да отчита, повишената честота на влошаване на чернодробната, бъбречната и сърдечната функции, съпътстващите заболявания или лекарствена терапия.

Пациенти с понижена бъбречна функция

Използването на ифосфамид е противопоказано при пациенти с бъбречна недостатъчност. Следователно, няма препоръчителни дози за тази група пациенти; въпреки това, дозировката трябва да се намали до такива нива, че ифосфамид и метаболитите му да могат да бъдат отделени през бъбреците.

Пациенти с понижена чернодробна функция

Ифосфамид се метаболизира от микрозомалните ензими в черния дроб. Поради факта, че няма клинични проучвания при пациенти с чернодробни нарушения, няма препоръки за дозиране при тези пациенти.

Указание за намаляване на дозите при миелосупресия

Брой на левкоцитите/ μ l	Брой на тромбоцитите/ μ l	Дозировка
> 4000	> 100 000	100% от предвидената доза
4000-2500	100 000 - 50 000	50% от предвидената доза
< 2500	< 50 000	Отлагане до нормализиране на стойностите или индивидуално решение

4.3. Противопоказания

Холоксан не трябва да се прилага в следните случаи:

- ◆ свръхчувствителност към ифосфамид;
- ◆ тежко потискане на костно-мозъчната функция (особено при предшестващо цитостатично или лъчелечение);
- ◆ възпаление на пикочния мехур (цистит);
- ◆ нарушена бъбречна функция и/или стеснения по хода на уринарния тракт;
- ◆ остри инфекции;
- ◆ бременност и кърмене (вж. точка 4.6. Бременност и кърмене);

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нарушения на кръвта и лимфната система / Изследвания

До нормализиране на показателите е необходим редовен контрол на кръвната картина. Трябва да се очаква сравнително тежка миелосупресия при пациенти, предварително подложени на химио- и/или лъчетерапия или при пациенти с увредена бъбречна функция. Затова се препоръчва строго проследяване на кръвната картина. Броят на белите кръвни клетки (WBC), тромбоцитите (Pt) и стойностите на хемоглобина (Hb) трябва да бъдат проследявани преди всеки цикъл на химиотерапия с ифосфамид и в интервалите между отделните цикли, ако е необходимо всеки ден. Освен ако не е крайно наложително, ифосфамид не трябва да се прилага при пациенти с брой на белите кръвни клетки под 2.500/микролитър. При поява на температура и/или левкопения, трябва профилактично да се приложат антибиотици и/или антимикотици.

Нарушения на имунната система

Особено внимание се препоръчва и при пациенти с отслабена имунна защита (напр. захарен диабет или хронични чернодробни или бъбречни заболявания).

Психични нарушения / Нарушения на нервната система

Пациенти с мозъчни метастази и/или церебрални симптоми подлежат на редовен контрол. Рискът от токсични ефекти на ифосфамид върху ЦНС изисква внимателно наблюдение на пациента. В случай на ифосфамид-индуцирана енцефалопатия, прилагането на лекарствения продукт трябва да се преустанови окончателно.

Рискови фактори за развитие на енцефалопатия са нарушена бъбречна функция (креатинин > 1.5 mg/dl), предшестващо лечение с нефротоксични лекарства (напр. цисплатина) и обструкции на пикочните пътища (напр. тумори в областта на таза). Други рискови фактори за енцефалопатия включват влошено общо здравословно състояние, напреднала възраст, алкохолна зависимост в анамнезата, понижени нива на серумния албумин или серумния хидроген карбонат, ацидоза и нарушение на чернодробната функция.

Лекарствени продукти, въздействащи върху ЦНС (такива като антиеметици, транквиланти, наркотици или антихистамини) трябва да се използват с особено внимание в случай на ифосфамид-индуцирана енцефалопатия или трябва да бъде преустановена употребата им, ако това е възможно.

Сърдечни нарушения / Изследвания

Специално внимание се изисква при пациенти с предшестващи сърдечни нарушения. Необходим е редовен контрол на електролитите. Освен това има доказателство, че кардиотоксичният ефект на ифосфамид може да се усили при пациенти с предшестваща лъчетерапия в областта на сърцето и/или адювантна терапия с антрациклини.

Стомашно-чревни нарушения

За да се намали вероятността от развитие на стоматит, препоръчително е да се обърне внимание на стриктната хигиена на устната кухина.

Навреме трябва да се дадат антиеметици, за да се намали честотата и степента на гаденето и повръщането.

Хепато-билиарни нарушения

Приложението при пациенти, които вече страдат от увреждане на черния дроб преди началото на лечението, трябва да се преоцени спрямо индивидуалните особености. Препоръчва се строго наблюдение на тези пациенти (вж. също "Специални препоръки при дозирането"). Алкохолната зависимост може да повиши риска от увреждане на черния дроб.

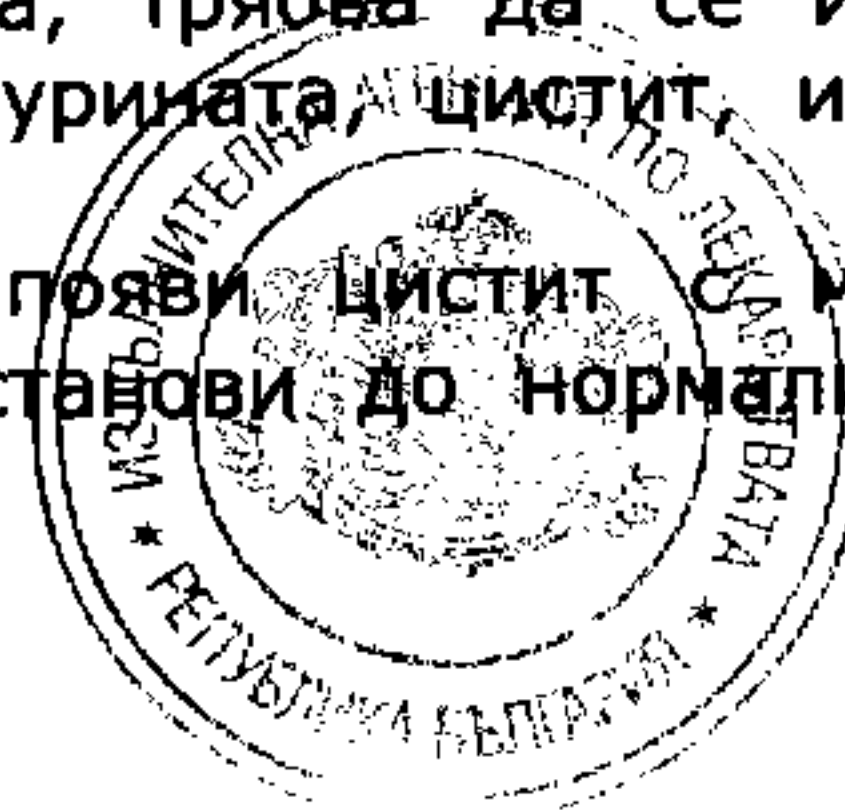
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Употребата при пациенти, които вече страдат от увреждане на бъбреците преди началото на лечението, трябва да се преоцени спрямо индивидуалните особености. Препоръчва се строго наблюдение на тези пациенти (вж. също "Специални препоръки при дозирането").

По време на лечението е необходим редовно изследване на бъбречната функция, урината и седимента.

Препоръчва се да се прави анализ на урината преди приложението на всяка доза ифосфамид. Преди началото на терапията, трябва да се изключат и съответно отстранят нарушения в оттичане на урината, цистит, инфекции и електролитни нарушения.

Ако по време на терапия с ифосфамид се появи цистит, микро- или макрохематурия, лечението трябва да се преустанови до нормализиране на състоянието.



По време на лечението с ифосфамид, специално внимание трябва да се обърне на осигуряването на достатъчна хидратация, редовно дрениране на пикочния мехур и употребата на *mesna* (вж. точка 4.2. Дозировка и начин на приложение).

Особено в случай на продължителна терапия с ифосфамид, трябва да се осигури адекватна диуреза и редовен контрол на бъбречната функция, като това важи с особена сила при лечението на деца. В случай на поява на нефропатия, може да се очаква необратимо увреждане на бъбреците, ако лечението с ифосфамид продължи. Налага се внимателна преценка на съотношението полза-риск.

Предизпозиращите фактори за нефротоксичност включват големи кумулативни дози ифосфамид (особено при деца под 3-годишна възраст). Затова преди началото, по време и след лечението трябва да се изследват и оценяват гломерулната филтрация и тубуларната екскреция.

Специално внимание се изисква при пациенти след нефректомия, при такива с нарушена бъбречна функция и при пациенти, предварително лекувани с нефротоксични лекарства (напр. с цисплатина). При тези групи пациенти честотата и интензитета на миелотоксичността, нефротоксичността и церебралната токсичност са повишени.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата / Вродени, фамилни и генетични нарушения

Ифосфамид притежава мутагенен потенциал и генотоксичен ефект. Мъж, който ще бъде лекуван с ифосфамид, трябва да бъде посъветван за съхраняване на сперма преди началото на лечението, а също и че не може да стане баща нито по време на лечението, нито до 6 месеца след приключването му.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Тъй като цитостатичният ефект на ифосфамид се проявява едва след активирането му в черния дроб, не съществува риск от увреждане на тъканите след случайно паравенозно приложение на разтвора на ифосфамид. В случай, обаче, на екстравазация се препоръчва незабавно да се прекрати инфузията, да се аспирира с игла попадналият извън кръвоносния съд инфузионен разтвор, да се направи промивка с физиологичен разтвор и да се имобилизира крайника.

Изследвания

Трябва да се проверява редовно нивото на кръвната захар при диабетици, за да се коригира навреме антидиабетната терапия. Вижте също така и точка 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- ◆ Миелотоксичността се усилва при взаимодействие с други цитостатици или след лъчетерапия на пациентите. Едновременното приложение на ифосфамид и алопуринол или хидрохлортиазид също може да доведе до засилване на миелосупресията.
- ◆ Поради имunosупресивното действие на ифосфамид, трябва да се очаква отслабен отговор към определени ваксини. При живи ваксини съществува риск от развитие на предизвикани от ваксините инфекции.
- ◆ При едновременно прилагане с варфарин може да се стигне до силно потискане на коагулацията и увеличен риск от хеморагия.
- ◆ При предшестващо или едновременно прилагане на нефротоксични лекарствени продукти, като напр. цисплатина, аминогликозиди, ацикловир или амфотерицин Б, може да се засили нефротоксичността на ифосфамид и като следствие от това и хематотоксичността и токсичността спрямо ЦНС.

- ◆ В случай на ифосфамид-индуцирана енцефалопатия трябва да се прилагат с особено внимание лекарствени продукти, действащи върху ЦНС (напр. антиеметици, транквиланти, наркотици или антихистамини), а ако е възможно те трябва да се спрат.
- ◆ Лечението с ифосфамид може да усилва хипогликемичното действие на сулфанилурейните лекарствени продукти.
- ◆ Данни от *in vitro* експерименти показват, че бупропион основно се катаболизира посредством микрозомалната цитохром ензимна система P450 IIВ6 (CYP2В6). Поради това трябва да се обърне особено внимание при едновременното приложение на бупропион и лекарствени продукти (като орфенадрин, циклофосфамид и ифосфамид), които повлияват действието на изоензима CYP2В6. В случай на предшестващо или придружаващо лечение с фенобарбитал, фенитоин, бензодиазепини, примидон, карбамазепин, рифампицин или хлоралхидрат съществува възможност от индукция на убиквитарните микрозомални CYP изоензими, които са представени и в черния дроб.
- ◆ Грейпфрутът съдържа вещество, което може да доведе до инхибиране на CYP изоензимите и с това да намали метаболитната активация, а оттук и да понижи ефективността на ифосфамид. Поради това пациенти, лекувани с ифосфамид, трябва да избягват консумацията на грейпфрут или сок от този плод.
- ◆ Ифосфамид може да усилва реакцията на кожата към облъчване (radiation recall syndrome).
- ◆ По аналогия с циклофосфамид, трябва да се имат предвид следните взаимодействия: засилено действие и токсичност при едновременно приложение на хлорпромазин, трийодтиронин или инхибитори на алдехиддеhidрогеназата като дисулфирам (Antabus); засилване на миорелаксиращото действие на суксаметониум.

4.6. Бременност и кърмене

По време на лечението с ифосфамид жените не трябва да забременяват.

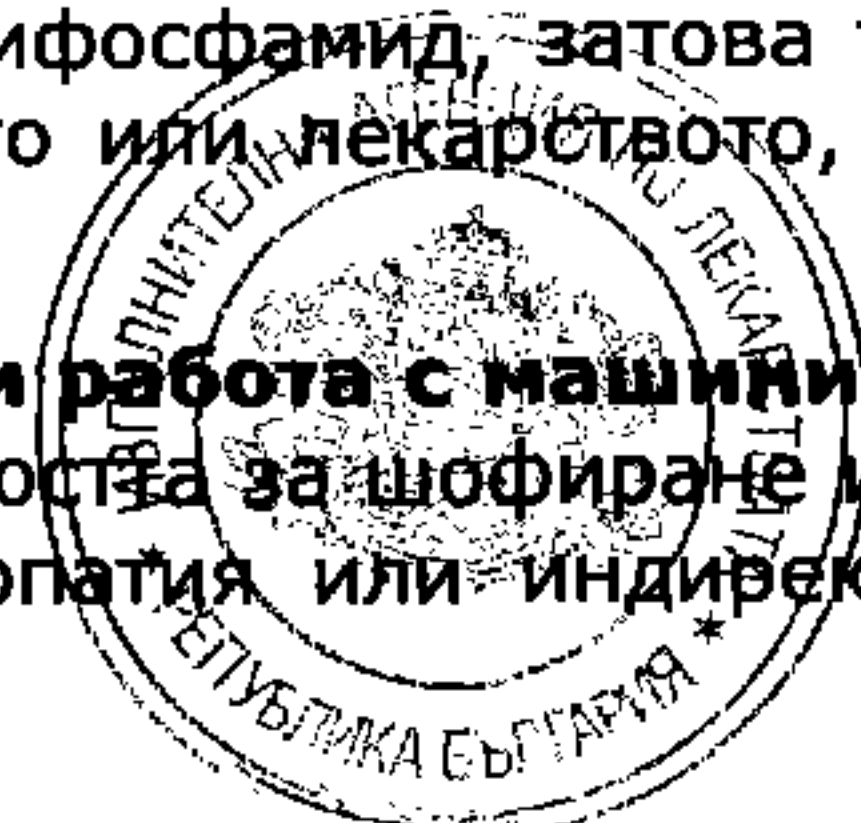
Експериментални проучвания при животни показват, че лечението с ифосфамид може да има генотоксичен ефект и може да окаже неблагоприятно влияние върху развитието на фетуса при приложение на бременни жени. При витални индикации през първите три месеца на бременността е необходимо провеждането на медицинска консултация относно необходимостта от прекъсване на бременността. След третия месец на бременността, ако терапията не може да се отложи, химиотерапията може да започне след информиране на пациентката за малкия, но възможен риск от тератогенни ефекти и потенциалния риск от увреждане на плода.

Ако се налага лечение при жени с детороден потенциал те трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 6 месеца след лечението. Ако се прилага ифосфамид по време на бременност или ако пациентката забременее по време на лечение с ифосфамид, трябва да съобщи за това.

Няма данни дали ифосфамид преминава в майчиното мляко. Все пак проучвания при животни показват възможност за проява на сериозни нежелани лекарствени реакции и туморен потенциал при употребата на ифосфамид, затова трябва да се вземе решение, дали да се прекъсне кърменето или лекарството, вземайки под внимание важността на лечението за майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ифосфамид повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини директно, чрез индуциране на енцефалопатия или индиректно, като



предизвиква гадене и повръщане – особено при едновременно приложение с лекарствени продукти, действащи на ЦНС, или алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

При пациенти, при които ифосфамид се прилага като монотерапия, миелосупресията и уротоксичността са с дозолимитираща степен на проява. Употребата на уропротектор като *mesna*, засилената хидратация и фракционирането на дозата могат значително да намалят хематурията, особено макроскопската хематурия, асоциирана с хеморагичен цистит. Проявената левкопения обикновено е умерена до средна. Другите значими нежелани реакции включват алоpecia, гадене, повръщане и токсичност спрямо ЦНС.

Системно органна класификация	Много чести >1/10	Чести >1/100- <1/10	Нечести >1/1000 - <1/100	Редки >1/10 000 - <1/1000	Много редки >1/10 000, вкл. единични случаи
Инфекции и инфекстации		Инфекции	Пневмония Сепсис		
Неоплазми – доброкачествени и злокачествени (вкл. кости и полипи)			Вторични тумори Карцином на уринарния тракт Миелодиспласти- чен синдром Остра левкоза		
Нарушения на кръвта и лимфната система	Миелосупресия Левкопения Неутропения	Тромбоцитопения		Анемия	Хемолитично - уремичен синдром Десиминирана интраваскуларна коагулация
Нарушения на имунната система				Реакция на свръхчувстви- телност	Анафилактичен шок
Нарушения на ендокринната система			Необратими овулационни смущения	SIADH (Синдром на неадекватна секреция на антидиуретич- ния хормон)	
Нарушения на метаболизма и храненето		Метаболитна ацидоза	Анорексия	Хипонатриемия Дехидратация Задръжка на течности Електролитен дисбаланс	Хипокалиемия
Психични нарушения			Халюцинации Депресивна психоза Дезориентация Безпокойство Объркване		
Нарушения на нервната система	Енцефалопатия Сънливост		Сънливост Разсеяност Замаяност		Кома Припадък Полиневропатия



Нарушения на очите				Замъглено зрение	Визуални разстройства
Сърдечни нарушения			Аритмия Вентрикуларна аритмия Суправентрикуларна аритмия Сърдечна недостатъчност		Сърдечен арест Миокарден инфаркт
Съдови нарушения			Кървене	Хипотония	Тромбоемболия
Респираторни нарушения				Белодробни нарушения Кашлица Затруднено дишане	Интерстициален пневмонит Интерстициална белодробна фиброза Дихателна недостатъчност Токсичен алергичен белодробен оток
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Повръщане		Диария Запек	Стоматит Фекална инконтиненция	Остър панкреатит
Хепато-билиарни нарушения			Нарушения на чернодробната функция		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция			Обрив Дерматит	Токсични кожни реакции
Нарушения на мускулно – скелетната система и съединителната тъкан				Крампи	Рахити Остеомалация Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Хематурия Микрохематурия	Хеморагичен цистит Нефропатия Тубуларна дисфункция Макрохематурия	Инконтиненция Дизурия Нарушена честота на уриниране Възпаление на пикочния мехур	Гломерулна дисфункция Тубулна ацидоза Протеинурия Остра бъбречна недостатъчност Хронична бъбречна недостатъчност Незадържане на урина	Синдром на Фанкони
Нарушения на възпроизводителната система и гърдите		Увреждане на сперматогенезата	Аменорея Понижени нива на женски полови хормони	Азооспермия Персистираща олигоспермия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложения	Треска	Астеничен синдром		Мукозит Реакция на мястото на	Смърт



		Умора Слабост Неразположение		приложение	
Изследвания			Елевация на ST-сегмента Повишаване на чернодробните ензими Повишаване на SGOT Повишаване на SGPT Повишаване на gamma-GT Повишаване на ALP Повишаване на билирубина	Фосфатурия	
Наранявания, отравяния и усложнения в резултат на интервенции					Засилена реакция от лъчетерапията
Вродени, фамилни и генетични нарушения				Аминоацидурия	

Инфекции и инфестации / Респираторни нарушения

Нечесто има съобщения за пневмонии.

Много рядко може да се развие интерстициален пневмонит и хронична интерстициална белодробна фиброза.

Редките белодробни нарушения, съпроводени с клинични симптоми като кашлица, затруднено дишане, много рядко прогресират в дихателна недостатъчност.

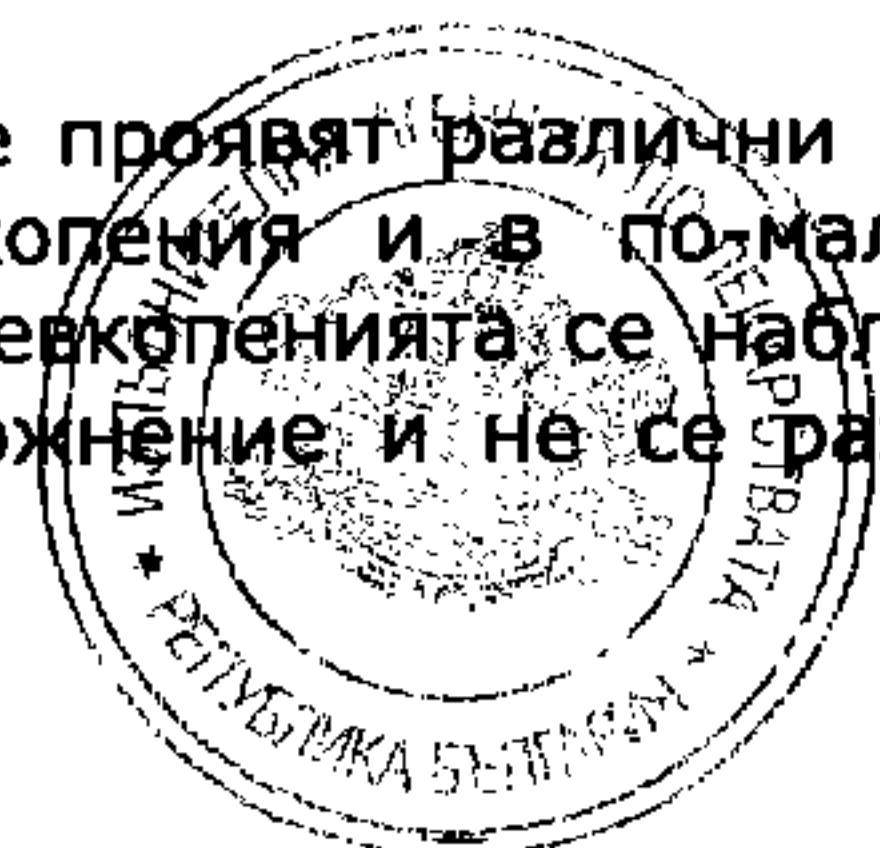
Описани са много редки случаи на токсичен алергичен белодробен оток.

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)

Както обикновено при лечение с ифосфамид макар и нечесто има риск от развитие на вторични тумори или техни предшественици, като късно усложнение. Увеличава се рискът от развитие на карцином на пикочните пътища, както и от развитието на миелодиспластичен синдром, прогресиращ до остра левкоза. Проучвания с животни показват, че рискът от развитие на карцином на пикочния мехур може да бъде значително намален чрез съответно приложение на *mesna*.

Нарушения на кръвта и лимфната система / Инфекции и инфестации / Съдови нарушения / Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много често в зависимост от дозата могат да се проявят различни степени на миелосупресия. Тя е свързана главно с левкопения и в по-малка степен тромбоцитопения с повишен риск от кървене. Левкопенията се наблюдава при лечение с високи дози. Анемията е рядко усложнение и не се развива след няколко курса на лечение.



Миелосупресията обикновено е обратима и лечението може да се прилага на всеки 3 до 4 седмици. Когато ифосфамид се прилага в комбинация с други миелосупресивни агенти е необходимо регулиране на дозата. Във връзка с неутропенията пациентът може да стане фебрилен, с развитие на инфекции. При пациенти с тежка миелосупресия има висок риск от инфекция, прогресираща до животозастрашаващ сепсис.

Съществува вероятност от възникване на усложнения като тромбемболия, дисеминирана интраваскуларна коагулация (ДИК) или хемолитично-уремичен синдром (ХУС), които могат да бъдат предизвикани от основното заболяване, но и от химиотерапията с ифосфамид.

Нарушения на имунната система / Съдови нарушения / Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Рядко се наблюдава реакция на свръхчувствителност. Чести клинични симптоми са обрив, треска, хипотония. Много рядко алергичните реакции могат да прогресират до анафилактичен шок.

Нарушения на ендокринната система / Нарушения на метаболизма и храненето

В редки случаи е наблюдаван SIADH синдром (синдром на неадекватна секреция на антидиуретичния хормон) с хипонатриемия и задръжка на вода и свързаните симптоми (обърканост и крампи).

Нарушения на мускулно скелетната система и съединителната тъкан

В много редки случаи лечението с Холуксан може да е причина за развитие на рабдомиолиза.

Психични нарушения / Нарушения на нервната система

Много често е наблюдавана енцефалопатия. Може да се развие в първите няколко часа до няколко дни след лечението с ифосфамид. Енцефалопатията и свързаните с нея симптоми винаги са обратими и изчезват спонтанно няколко дни след последното приложение на ифосфамид.

Най-често описваният симптом на енцефалопатията е сънливост, която често прогресира от сомнолентност в много редки случаи до кома. Други нечесто срещани симптоми са разсеяност, депресивна психоза, дезориентация, безпокойство, замаяност, обърканост, халюцинации и рядко цереберален синдром и инконтиненция (фекална и уринарна). В много редки случаи са описани припадъци и кома с фатален край.

Описани са случаи на по-бързо изчезване на симптомите след приложение на метиленово синьо при пациенти, развили енцефалопатия след приложение на ифосфамид. Има и съобщения, които не подкрепят приложението на метиленово синьо. Затова приложението на метиленово синьо трябва да се обсъди като опция на лечение само при тези пациенти, които развиват много тежки енцефалопатии, свързани с приложението на ифосфамид, след анализ на съотношението риск-полза.

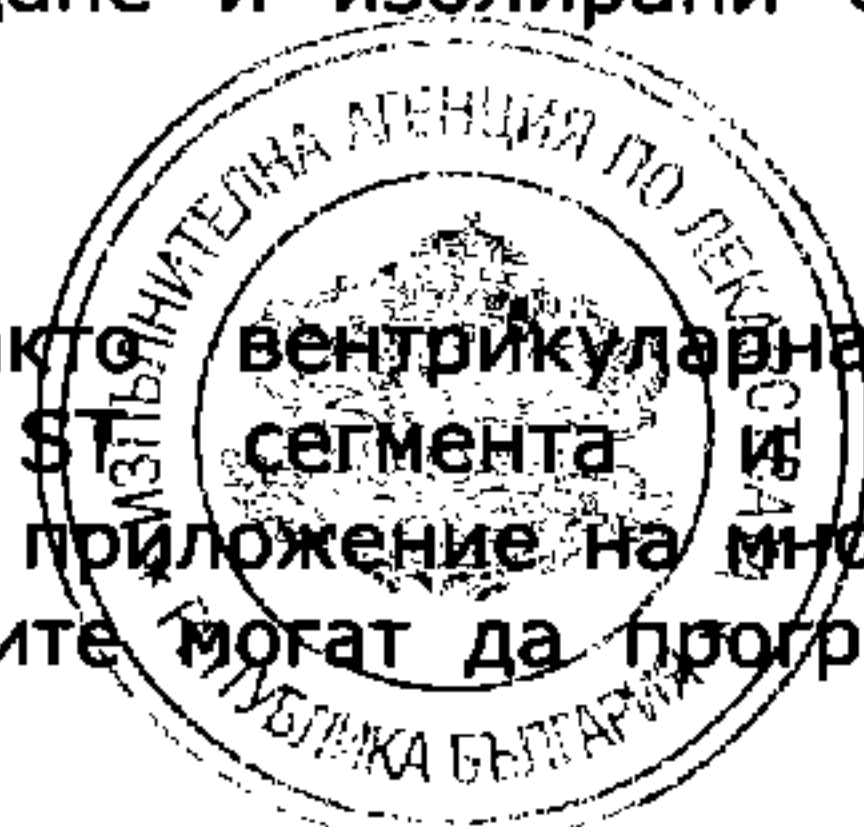
Рядко се среща полиневропатия.

Нарушения на очите

Рядко са описани симптоми на замъглено виждане и изолирани случаи на нарушения в зрението.

Сърдечни нарушения / Изследвания

Нечесто са описани случаи на аритмия, както вентрикуларна така и суправентрикуларна аритмия, елевация на ST сегмента и сърдечна недостатъчност не се срещат често, особено след приложение на много високи дози ифосфамид. В много редки случаи аритмиите могат да прогресират да



фатален сърдечен арест. В много редки случаи е описан миокарден инфаркт, който не може изцяло да се свърже с лечението с ифосфамид.

Стомашно чревни нарушения / Нарушения на метаболизма и храненето / Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Гаденето и повръщането се често срещани дозозависими нежелани лекарствени реакции. Умерените до тежки форми се срещат при 50% от пациентите и могат да доведат до тежка дехидратация. Анорексия, диария и запек не се срещат често, а стоматити и мукозити се наблюдават рядко.

В много редки случаи може да се развие остър панкреатит.

Хепато-билиарни нарушения / Изследвания

Не често се описва нарушение на чернодробната функция, която се манифестира с повишаване стойностите на чернодробните ензими като SGOT, SGPT, gamma-GT, алкална фосфатаза и/или билирубин.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Алопецията е много честа нежелана реакция. Тя е зависима от дозата и продължителността на лечението и може да се срещне при 100% от пациентите, но по принцип тя е обратима.

В редки случаи могат да се развият дерматити, а в много редки случаи токсични кожни реакции.

Има много редки съобщения за засилена кожна реакция от лъчетерапията (radiation recall syndrome).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища / Нарушения на метаболизма и храненето / Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан / Вродени, фамилни и генетични нарушения

Пикочен мехур

Хематурията след приложение на ифосфамид е много често срещано дозозависимо усложнение.

В зависимост от тежестта на микро- и макрохематурия или хеморагичен цистит, се налага прекратяване на лечението.

Други клинични симптоми са дизурия, нарушена честота на уриниране и други симптоми на възпаление на пикочния мехур.

Бъбреци

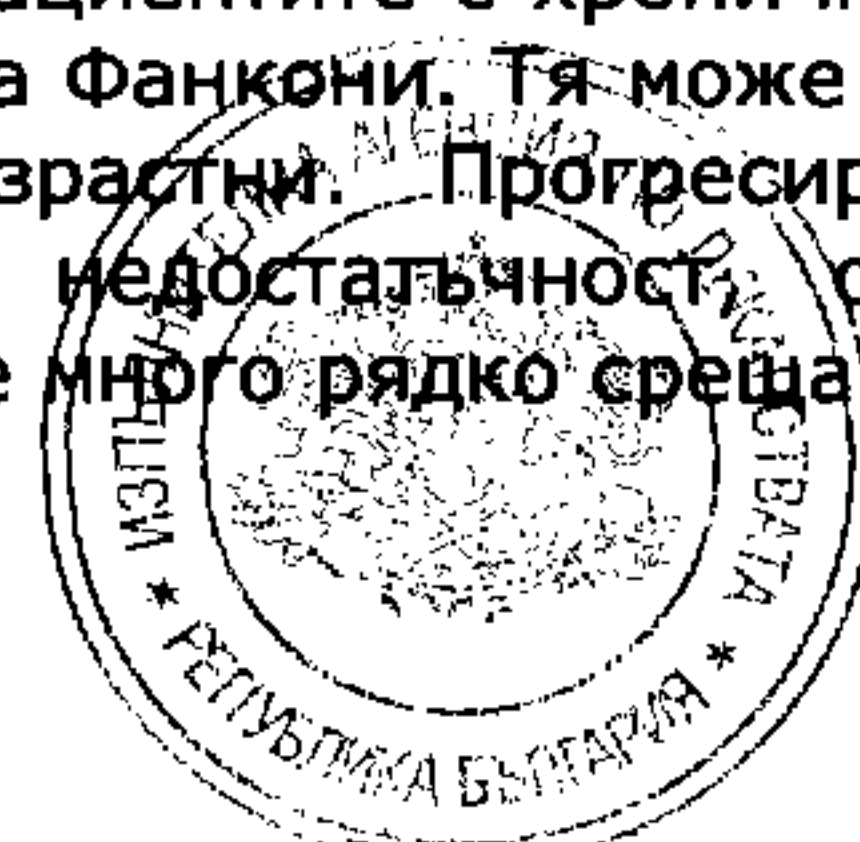
Ифосфамид причинява нефропатия, която често се проявява като тубулна и рядко като гломерулна дисфункция. Често клиничните прояви на нефропатия са намалени стойности на креатининовия клирънс или повишение на BUN и серумния креатинин – обикновено преходни.

В процеса на приложение на ифосфамид тубулната бъбречна дисфункция рядко е съпроводена с аминокиселинна, фосфатурия, тубуларна ацидоза, протеинурия и/или електролитен дисбаланс.

Ацидозата, причинена от ифосфамид, е често срещана като метаболитна ацидоза.

В много редки случаи, но обикновено при деца, пациентите с хронична тубулна бъбречна дисфункция могат да развият синдром на Фанкони. Тя може да доведе до рахит, както и до остеомаляция при възрастни. Прогресирането на нефропатията в остра и хронична бъбречна недостатъчност, особено в комбинация с прием на нефротоксични лекарства е много рядко срещана.

В много редки случаи е описана хипокалиемия.



Нарушения на възпроизводителната система / Нарушения на ендокринната система

Поради механизма на действие като алкилиращ агент, ифосфамид често причинява нарушения в спермогенезата, рядко необратими, които водят до азоспермия и/или персистираща олигоспермия.

Необратими нарушения на овулацията, водещи до аменорея и понижено ниво на женските полови хормони не се срещат често.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много често при лечение с ифосфамид се наблюдава фебрилетет, свързан с неутропения и инфекции или понякога реакция на свръхчувствителност с неизвестен причинител.

Астенични състояния като умора, слабост, също и неразположение са чести усложнения при пациенти с карциноми. Подобно на другите цитостатици, ифосфамид може да засили тези симптоми.

Рядко може да възникне реакция на мястото на приложение.

4.9. Предозиране

Тъй като не е известен антидот на ифосфамид, приложението му изисква винаги повишено внимание. Лечението на симптомите на предозиране трябва да включва общоустановените мерки за поддържане състоянието на пациента в период на проява на токсични ефекти.

Ифосфамид е *in vitro* диализируем. Поради това при предозиране или интоксикация, случайно или със суицидна цел, се препоръчва веднага да се проведе хемодиализа. При предозиране, освен другите реакции, се наблюдава и миелосупресия, най-често – левкопения. Тежестта и продължителността на миелосупресията е в зависимост от степента на предозиране. Извършва се регулярен контрол на кръвната картина и наблюдение на пациентите. При развитие на неутропения се препоръчва профилактика на инфекциите и адекватното им лечение с антибиотици. При поява на тромбоцитопения се осигурява заместително лечение с тромбоцитна маса според нуждите. За избягване на уротоксично състояние е абсолютно задължително използването на уропротектора *mesna*. Използването на метиленово синьо може да се обсъди в случаи на ифосфамид-свързана енцефалопатия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

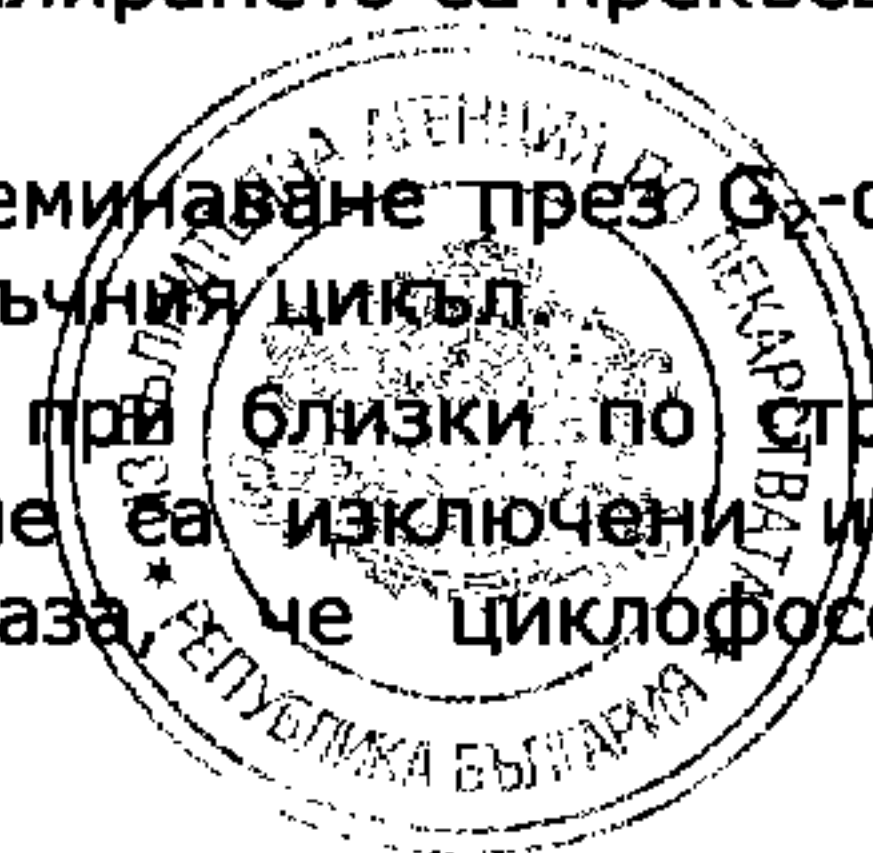
Ифосфамид е цитостатик от групата на оксазафосфорините. АТС код: L01AA06

Химически е сроден с азотния иприт и е синтетичен аналог на циклофосфамида. *In vitro* ифосфамид е неактивен, а *in vivo* се активира главно от микрозомалните ензими в черния дроб до 4-хидроксиифосфамид, който е в равновесие с тавтомера си алдоифосфамид. Алдоифосфамид се разпада спонтанно до акролеин и алкилиращия метаболит изофосфамид-иприт. Уротоксичният ефект на ифосфамид се дължи на акролеина.

Цитотоксичното действие на ифосфамида се основава на взаимодействието на неговия алкилиращ метаболит с ДНК. Главното място за атакуване са фосфодиестерните връзки на ДНК. Последица на алкилирането са прекъсване на веригите и кръстосано свързване на ДНК.

В клетъчния цикъл се предизвиква забавяне на преминаване през S₂-фазата. Цитотоксичното действие не зависи от фазата на клетъчния цикъл.

Кръстосана резистентност се наблюдава предимно при близки по структура цитостатици като циклофосфамид, а също така не са изключени и други алкилиращи продукти. От друга страна се оказва, че циклофосфамид-



резистентните тумори или рецидиви след терапия с циклофосфамид често реагират на лечение с ифосфамид.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интравенозно приложение ифосфамид се разпределя след няколко минути в органите и тъканите. Съществува линейна зависимост между дозата на приложеното лекарство и концентрацията му в плазмата.

Разпределение

Ифосфамид и неговите метаболити се разпространяват в тялото между тъканите и органите, включително и в мозъка. Обемът на разпределение е 0.5-0.8 l/kg. Елиминационният полуживот на ифосфамид е между 4 и 7 часа.

Непромененият ифосфамид може да премине през кръвно-мозъчната бариера. При деца метаболити на ифосфамид също се откриват в ликвора, докато при възрастни това още се дискутира.

За преминаването през плацентарната бариера и екскрецията с майчиното мляко няма сигурни данни. Поради доказаната тератогенен ефект на активното вещество при опити с животни и подобие в структурата с циклофосфамид може да се очаква, че ифосфамид също преминава плацентарната бариера и се екскретира с кърмата.

Ифосфамид се свързва около 20% с плазмените протеини.

Метаболизъм

Няколко минути след постъпване в организма започва метаболизирането на ифосфамид.

Ифосфамид се хидроксилира до активен 4-хидроксиифосфамид. Процесът основно се катализира от цитохром P450 изоензима CYP3A4. Чрез реакция на отваряне на пръстена, 4-хидроксиифосфамид се трансформира в активен алдоифосфамид. След това алдоифосфамид се разгражда до акролеин и активен изофосфорамид-иприт. Освен това ифосфамид се дезактивира до 25 - 60% чрез деалкилиране на хлоретилната част на молекулата. Този процес се предполага, че се катализира от CYP2B6. Като алтернативен процес е възможно да протече окисление на алдоифосфамид до неактивен карбоксиифосфамид.

Метаболизмът на ифосфамид се характеризира с широка индивидуална вариабилност.

Елиминиране

Елиминирането се осъществява основно чрез бъбреците. При фракционирано приложение на 1,6-2,4 g/m² телесна повърхност дневно в 3 последователни дни, в продължение на 72 часа се екскретира 57% от приложената доза като метаболити на ифосфамид или в непроменен вид, а при висока еднократна доза 3,8-5 g/m² телесна повърхност - 80%. Неметаболизиран се отделя в количество 15%, съотв. 53% при горепосочените дози.

Бъбречният клирънс е 6-22 ml/min.

Фармакокинетика при специални клинични случаи/популации

Деца

Наблюдаваните фармакокинетични свойства на ифосфамид при деца не се различават съществено от тези, които се наблюдават при възрастни, с по-кратък елиминационен полуживот и степен на елиминиране на ифосфамид и метаболитите му през бъбреците малко по-висока.

Пациенти в напреднала възраст и пациенти с наднормено тегло

При пациенти в напреднала възраст и/или пациенти с наднормено тегло елиминационният полуживот на ифосфамид е удължен.



Бъбречни увреждания

Няма специално проведени проучвания при пациенти с увредена бъбречна функция. Обаче поради факта, че бъбречният клирънс на ифосфамид е нисък, е малко вероятно слабо увредената бъбречна функция да има някакво влияние върху фармакокинетичните свойства на ифосфамид. В случай на бъбречна недостатъчност може да се повиши невротоксичността на ифосфамид поради нарушеното елиминиране през бъбреците. Затова се препоръчва намаляване на дозата при тази група пациенти.

Чернодробни увреждания

Ифосфамид се метаболизира главно в черния дроб. Увредената чернодробна функция може да забави метаболизма му. Чернодробната недостатъчност изцяло блокира метаболизирането на ифосфамид и по тази причина елиминирането му се осъществява основно под формата на ифосфамид.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

След интраперитонеално приложение LD₅₀-стойностите при мишки са между 520 и 760 mg/kg, а при плъхове между 150 и 300 mg/kg. Повторното интравенозно приложение на дози от 100 mg/kg и по-високи предизвикват симптоми на интоксикация при плъхове.

Хронична токсичност

Нежеланите реакции, свързани с клинични проучвания за хронична токсичност, показват увреждане на лимфната и хемопоетичната система, стомашно-чревния тракт, пикочния мехур, бъбреците, черния дроб и гонадите.

Мутагенен и канцерогенен потенциал

Като алкилиращ лекарствен продукт ифосфамид принадлежи към генотоксичните субстанции и притежава съответен мутагенен потенциал. При продължителни изследвания върху плъхове и мишки ифосфамид показва канцерогенно действие.

Репродуктивна токсичност

Ифосфамид притежава ембриотоксично и тератогенно действие. При 3 животински вида (мишки, плъхове и зайци) е установено, че тератогенен ефект настъпва при дози между 3 и 7,5 mg/kg телесно тегло.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Няма

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява под 25°C!

Холоксан да не се използва след датата на изтичане на срока на годност, означена върху опаковката!

Приготвеният разтвор може да се съхранява в хладилник (2°C–8°C) не повече от 24 часа след приготвянето му!

Да се съхранява в оригиналната опаковка!

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Данни за опаковката

Холоксан 500 mg, 1 g и 2 g се предлага в 2 големина на **опаковката:**



по 1 флакон

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне/и работа

При приготвяне на разтвора на Холоксан трябва се спазват правилата за работа с цитостатици.

Неизползваният продукт, отпадъчните материали от него и празните флакони трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Приготвяне на разтвора:

Внимание: Концентрацията на приготвения разтвор не трябва да надвишава 4%! За приготвяне на 4%-ен готов за употреба изотоничен разтвор, прахът за инфузионен разтвор трябва да се разтвори във вода за инжекции, както следва: Holoxan 500 mg в 13 ml; Holoxan 1 g в 25 ml и Holoxan 2 g в 50 ml.

Субстанцията се разтваря лесно, ако след прибавяне на водата за инжекции флаконите се разклатят енергично за ½-1 минута. Ако след това разтварянето не е пълно, препоръчва се разтворът да се остави за няколко минути.

За интравенозна инфузия се препоръчва приготвеният разтвор на Холоксан да се разрежда с 5% глюкоза, 0.9% разтвор на натриев хлорид или разтвор на Рингер. Могат да се използват следните указания: Разреждане до 250 ml за инфузия за период от 30-60 минути и разреждане до 500 ml за инфузия с продължителност от 1 до 2 часа. За продължителна 24-часова инфузия с високи дози Холоксан се препоръчва общата доза (напр. 5 g/m²) да се разрежда с 3 литра 5% глюкоза и/или 0.9% разтвор на натриев хлорид.

Доказаната химична и физична стабилност на получения разтвор, както и на разрежения разтвор, е 48 часа при 25°C.

От микробиологична гледна точка се препоръчва приготвеният и/или разреженият разтвор да се използват незабавно след приготвянето им. В случаите, когато няма да се използват веднага, трябва да се спазват инструкциите относно срока на годност и условията на съхранение, но съхранението им не трябва да превишава 24 часа при 2°C-8°C.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

BAXTER Oncology GmbH
Kantstraße 2, D-33790 Halle
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Холоксан® 500 mg	9700324
Холоксан® 1 g	9700325
Холоксан® 2 g	9700326

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на последно подновяване:	
Холоксан® 500 mg	21.03.2003
Холоксан® 1 g	21.03.2003
Холоксан® 2 g	21.03.2003

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07 / 2008 г.

