KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HOLOXAN 2 g IV İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz

Steril, sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon etkin madde olarak 2 g ifosfamid içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, bkz. Bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz enjeksiyon veya infüzyon için çözelti hazırlamaya uygun toz.

Beyaz renkli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- *Testis tümörleri:* Başlangıç tedavisine yetersiz yanıt alınan ya da hiç yanıt alınamayan, TNM sınıflandırmasına göre (seminom ve non-seminomlar) evre II ile IV arası ilerlemiş tümörü olan hastaların kombine kemoterapisinde.
- *Servikal karsinom:* Palyatif radyoterapiye alternatif olarak, FIGO evre IV B servikal karsinomun (eğer hastalığın tedavisi ameliyat ya da radyoterapi ile mümkün değilse) palyatif sisplatin/ifosfamid kombine kemoterapisinde.
- *Meme kanseri:* Tedaviye dirençli ileri evre veya nüks etmiş meme kanserinin palyatif tedavisinde.
- *Küçük hücreli olmayan bronşiyal karsinom:* İnoperabl ya da metastazı olan hastaların mono ya da kombine kemoterapisinde.
- *Küçük hücreli bronşiyal karsinom:* Kombine kemoterapide.
- *Yumuşak doku sarkomaları (osteosarkom ve rabdomyosarkom dahil):* Standart tedavilerle yanıt alınamayan osteosarkom veya rabdomyosarkomluların mono ya da kombine kemoterapisinde. Cerrahi ve radyasyon tedavileriyle yanıt alınamayan diğer yumuşak doku sarkomalarının mono ya da kombine kemoterapisinde.
- *Ewing sarkomu:* Primer sitostatik tedaviyle yanıt alınamayan olguların kombine kemoterapisinde.
- *Non-Hodgkin lenfomalar:* Başlangıç tedavisine yetersiz yanıt alınan ya da hiç yanıt alınamayan ileri derecede habis non-Hodgkin lenfomaların kombine kemoterapisinde. Nükseden tümörlerin kombine kemoterapisinde.

- *Hodgkin hastalığı:* Primer kemoterapi veya kemoradyoterapi ile yanıt alınamayan, primer progresif seyirli veya erken nüksetmiş (tam remisyonun 12 aydan az sürmesi) Hodgkin hastalığı olan hastaların tedavisinde – MINE protokolü gibi bilinen kombinasyon kemoterapi rejimleri çerçevesinde.

Özel not:

HOLOXAN ile tedavi sırasında sistit ile birlikte mikrohematüri veya makrohematüri görülürse, normalizasyon sağlanana kadar tedaviye ara verilmelidir.

Çocuklar ve adölesanlar

Bkz. Bölüm 5.1.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

İfosfamid, sadece bu ilaç ile deneyimli hekimler tarafından uygulanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Dozaj, her hasta için bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Dozlar ve tedavi süresi ve/veya tedavi aralıkları terapötik endikasyon, kombinasyon tedavi şeması, hastanın genel sağlık durumu ve organ fonksiyonu, laboratuvar tarama sonuçlarına bağlıdır.

Benzer toksisiteye sahip diğer sitostatiklerle kombine kullanımda, doz azaltma ve/veya tedavisiz ara dönemlerin uzatılması gerekli hale gelebilir.

Endike olduğu durumlarda hematopoez stimüle edici ajanların (koloni stimüle eden faktörler ve eritropoez stimüle edici ajanlar) kullanımının myelosüpresif komplikasyonların riskini azaltabileceği ve/veya istenilen dozun verilmesini kolaylaştırmaya yardımcı olacağı düşünülmektedir. G-CSF ve GM-CSF (granülosit koloni uyarıcı faktör, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör) ile potansiyel etkileşim hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.5.

Üroteliyal toksisite riskini azaltmak amacıyla diürezi hızlandırmak için uygulama sırasında veya hemen sonrasında yeterli miktarda su tüketilmelidir veya infüzyon ile verilmelidir. Bkz. Bölüm 4.4.

Hemorajik sistit profilaksisi için ifosfamid mesna ile kombine olarak kullanılmalıdır.

Bölünmüş uygulama yetişkin hastalarda en yaygın olarak kullanılan monoterapi formudur.

Bölünmüş uygulama (infüzyon süresi hacme bağlı olarak 30 ila 120 dakika arasındadır) genellikle 5 gün arka arkaya intravenöz infüzyonla günde vücut yüzey alanının m^2'si başına 1,2-2,4 g ifosfamid (60 mg/kg'a kadar) olarak uygulanır.

HOLOXAN ayrıca yüksek tek doz olarak genellikle 24 saatlik devamlı infüzyonla verilebilir. Dozaj genellikle vücut alanının m^2'si başına tek bir yüksek doz olarak 5 g (125 mg/kg) şeklindedir ve bu uygulamada toplam doz her bir siklus için 8 g/m^2 (200 mg/kg)'den fazla olmamalıdır. Tek yüksek doz uygulama ciddi hematolojik, ürolojik, nefrolojik ve SSS toksisitelerine yok açabilir.

Kullanıma hazır ifosfamid solüsyonunun konsantrasyonu % 4'ü aşmamalıdır. İfosfamidi uygularken diğer sitotoksik ajanlarda olduğu gibi her kemoterapi döngüsü öncesi ve döngüler

arasındaki ara dönemlerde kan sayımının takip edilmesi gerekmektedir. Kan sayımı sonuçlarına göre doz ayarlaması gerekli olabilir.

Uygulama şekli:

Ürünün hazırlanması ve saklanması için bkz. Bölüm 6.6.

Tedavi kürleri 3-4 hafta ara ile tekrarlanabilir. Tedavi ara dönemlerin süresi kan sayımı ve istenmeyen etkilerin veya eşlik eden semptomların iyileşmesi gibi faktörlere bağlıdır.

Not: Kan sayımı, böbrek fonksiyonları hem idrar durumu hem de üriner çöküntü düzenli olarak kontrol edilmelidir. Antiemetik ilaçlar, ifosfamid ile kombine olarak kullanıldığında SSS üzerinde olabilecek istenmeyen etkileri göz önünde bulundurularak zamanında kullanılmalıdır. Yüksek ateş ve/veya lökopeni görülmesi durumunda antibiyotikler ve/veya antimikotikler profilaktik olarak verilmelidir. Yeterli diürez gereklidir. Oral hijyene özen gösterilmelidir.

İfosfamidin uzun süre kullanımında, yeterli diürez ve böbrek fonksiyonlarının düzenli kontrolü gereklidir. Bu durum özellikle çocuklarda uygulanmalıdır. Nefropatinin başlaması durumunda ifosfamid tedavisine devam edilirse, geri dönüşsüz böbrek hasarı beklenmelidir.

Yarar-risk oranı değerlendirmesi gerekebilir. Tek taraflı nefrektomili hastalarda, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ve önceden sisplatin gibi nefrotoksik ilaç kullanmış hastalarda dikkat gösterilmelidir. Bu hastalarda, miyelotoksisite, nefrotoksisite ve serebral toksisitenin yoğunluğu ve sıklığı artabilir.

Özel Not:

İfosfamid, alkilleyici etkisi sebebiyle mutajenik ve potansiyal olarak karsinojenik bir maddedir. Bu nedenle deri ve mukoz membranlarla temasından kaçınılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği (özellikle şiddetli böbrek yetmezliği) bulunan hastalarda böbreklerden atılımın azalmış olması ifosfamid ve metabolitlerinin seviyesinin plazmada artmasına yol açabilir. Bu durum toksisitenin artmasına (örn. Nörotoksik, hemotoksik ve nefrotoksik etkiler) neden olabilir ve bu hastalarda doz ayarlanırken göz önünde bulundurulmalıdır.

İfosfamid ve metabolitleri diyaliz edilebilir. Diyalize ihtiyaç duyan hastalarda, ifosfamid kullanımı ve diyaliz zamanı arasında uygun bir aralık olmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği (özellikle şiddetli karaciğer yetmezliği) bulunan hastalarda ifosfamidin aktive edilmesinin azalması görülebilir. Bu durum ifosfamid tedavisinin etkinliğini değiştirebilir. Karaciğer yetmezliği böbrek toksisitesine yol açtığı düşünülen metabolitin oluşumunu artırabilir. Bu durum doz belirlenirken ve belirlenen doz değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda sıklıkla; karaciğer, böbrek, kalp veya diğer organların fonksiyonlarında azalma, eş zamanlı hastalıkların meydana gelmesi veya eş zamanlı tedavilere ihtiyaç duyma görülebilir. Bu nedenle ifosfamid bu hastalarda kullanılırken özellikle dikkatli olunmalıdır. Toksisite taramalarının artması gerekebilir ve olası bir doz ayarlaması ihtiyacı göz önünde bulundurulmalıdır.

Miyelosüpresyonlu hastalarda doz azaltılması için talimatlar

Lökosit sayısı/µl	***Trombosit sayısı/µl***	***Dozaj***
> 4.000	> 100.000	Planlanan dozun % 100'ü
4.000 – 2.500	100.000 – 50.000	Planlanan dozun % 50'si
< 2.500	< 50.000	Değerler normale dönene kadar doz uygulanmaz ya da hastaya özel karar verilir

Kombine kemoterapi olarak diğer sitotoksik ajanlarla birlikte kullanıldığında ilgili tedavi rejiminde doz ayarlanması yapılmalıdır. Diğer miyelotoksik ajanlarla kombine olarak kullanıldığında uygun şekilde doz ayarlanması gerekebilir.

Not**:** İfosfamidin ürotoksik etkileri göz önüne alındığında her zaman mesna ile kombine olarak kullanılmalıdır. İfosfamidin diğer toksisiteleri ve terapötik etkileri mesna tarafından etkilenmez. Eğer ifosfamid tedavisi sırasında mikro veya makrohematürinin eşlik ettiği sistit meydana gelirse normalleşme sağlanana kadar tedaviye ara verilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

HOLOXAN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- İfosfamide, metabolitlerine veya Bölüm 6.1'de belirtilen yardımcı maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılık reaksiyonu olan hastalar
- Kemik iliği fonksiyonunda ciddi azalma olan hastalar (özellikle önceden sitotoksik ajanlar veya radyoterapi almış hastalarda)
- Florid enfeksiyonu olan hastalar
- Böbrek fonksiyonu bozukluğu ve/veya üriner akış tıkanıklıkları olan hastalar
- Mesane enflamasyonu (sistit) olan hastalar
- Gebelik ve Laktasyon dönemi (Bkz. Bölüm 4.6)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bireylere bağlı olarak, bu bölümde ve diğer bölümlerde tanımlanan ifosfamid toksisitesi ve sekelleri için risk faktörleri, kontrendikasyonları oluşturabilir. Bu gibi durumlarda, riskin ve beklenen yararların bireysel değerlendirmesi gereklidir. Advers reaksiyonlar, ciddiyetine bağlı olarak, doz ayarlaması ya da tedavinin kesilmesini gerektirebilir.

Özel kullanım uyarıları:

Miyelosüpresyon, İmmunosüpresyon, Enfeksiyonlar:

İfosfamidle tedavi, miyelosüpresyona ve bakteriyel, fungal, viral, parazit enfeksiyonları, sepsis ve septik şokun yanı sıra, pnömoni de dahil olmak üzere ciddi enfeksiyonlara sebep olan immün yanıtın önemli derecede baskılanmasına sebep olabilir. İfosfamid ile ilişkili fatal sonucu olan miyelosüpresyon raporlanmıştır.

İfosfamidin indüklediği miyelosüpresyon, lökopeni, nötropeni, trombositopeni (kanama olayları yüksek riski ile ilişkili) ve anemiye sebep olabilir.

İfofosfamid uygulamasını normalde lökosit sayısında azalma takip eder. Lökosit sayısı en alt noktasına uygulamadan sonra yaklaşık ikinci haftada ulaşma eğilimimdedir. Akabinde, lökosit düzeyi tekrar yükselir.

Şiddetli miyelosüpresyon, özellikle konkomitant kemoterapi/hematotoksik ajanlar ve/veya radyasyon terapisi ile önceden tedavi olan hastalarda beklenmelidir. Diğer immünosupresanların birlikte kullanımı, ifosfamid tarafından indüklenen immünosüpresyonu artırabilir (Bkz. Bölüm 4.5).

Endike olduğu durumlarda, miyelosupresif komplikasyon riskini azaltmak ve/veya amaçlanan dozun uygulanmasını kolaylaştırmak için hematopoez uyarıcı ajanların (koloni uyarıcı faktörler ve eritropoez uyarıcı ajanlar) kullanımı düşünülebilir. G-CSF ve GM-CSF (granülosit koloni uyarıcı faktör, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör) ile olası etkileşimler hakkında bilgi için (Bkz. Bölüm 4.5).

Miyelosüpresyon riski doza bağlıdır ve fraksiyonlu uygulama ile karşılaştırıldığında tek bir yüksek doz uygulamasıyla daha yüksektir.

Miyelosüpresyon riski, diyabetes mellituslu veya renal fonksiyonlarında azalma olan hastalarda artar.

Şiddetli immün supresyon, ciddi ve bazen ölümcül enfeksiyonlara yol açmıştır. İfosfamid ile bildirilen enfeksiyonlar arasında zatürre ve diğer bakteriyel, fungal, viral ve parazitik enfeksiyonlar yer almaktadır. Sepsis ve septik şok da bildirilmiştir.

Latent enfeksiyonlar tekrar etkinleşebilir. İfosfamidle tedavi edilen hastalarda, çeşitli viral enfeksiyonların tekrar etkinleşmesi raporlanmıştır.

Bazı nötropeni vakalarında tedavi eden hekim antimikrobiyal proflaksiyi gerekli görebilir.

Nötropenik ateş vakalarında, antibiyotikler ve/veya antimikotikler verilmelidir.

Yakın hematolojik takip önerilmektedir. Akyuvar sayısı, trombosit sayısı ve hemoglobin düzeyleri her bir uygulamadan önce ve uygulama sonrasında uygun aralıklarla elde edilmelidir.

İfosfamid dikkatli kullanılmalıdır, özellikle ciddi kemik iliği fonksiyon bozukluğu olan, ciddi immünosüpresyonu olan ve enfeksiyonu olan hastalarda dikkat edilmelidir.

Ensefalopati ve SSS toksisitesi:

İfosfamid uygulaması, Ensefalopati ve diğer nörotoksik etkilere sebep olabilir.

İfosfamid kaynaklı SSS toksisitesi, uygulamadan sonra birkaç saatten birkaç güne kadar meydana gelebilir ve çoğu vakada ifosfamidin kesilmesinden 48-72 saat içinde çözülebilir. Semptomlar daha uzun süre devam edebilir. Bazen iyileşme sağlanamaz. SSS toksisitesinin ölümcül sonucu raporlanmıştır. SSS toksisitesi gelişirse ifosfamid uygulaması kesilmelidir.

Semptomlar şunları içerebilir: konfüzyon, uyuklama hali, koma, halüsinasyon, bulanık görme, psikotik davranış, ekstrapiramidal semptomlar, idrar tutamama ve nöbetler.

SSS toksisitesinin doza bağlı olduğu düşünülmektedir. İfosfamid ile ilişkili ensefalopati gelişimi için risk faktörleri arasında hipoalbuminemi, bozulmuş böbrek fonksiyonu, zayıf performans durumu, pelvik hastalık (örn. alt karında tümör varlığı, büyük abdominal hastalık) ve sisplatin dahil olmak üzere önceki veya eş zamanlı nefrotoksik tedaviler yer alır.

Nörotoksisite, sıklıkla tanımlanabilir risk faktörleri olmayan hastalarda ortaya çıkar.

MSS toksisitesi ve diğer nörotoksik etkiler riski, hastanın dikkatle izlenmesini gerektirir.

İfosfamid tedavisine tekrar başlama olasılığı hasta için yararların ve risklerin dikkatlice değerlendirilmesinden sonra belirlenmelidir.

İlave additif etki potansiyeli nedeniyle, SSS'ye etki eden ilaçlar (antiemetikler, sedatifler, narkotikler veya antihistaminikler gibi) veya SSS üzerinde etkili olan maddeler (alkol gibi) özel bir dikkatle kullanılmalı veya gerekirse ifosfamid kaynaklı ensefalopati durumunda kesilmelidir.

İfosfamid ile tedavi edilen hastalar, özellikle ensefalopatiler açısından yüksek risk altındaysa, ensefalopati semptomları açısından yakından izlenmelidir.

İfosfamid ile ilişkili ensefalopatilerin tedavisi ve profilaksisi için metilen mavisi kullanımı düşünülebilir.

Renal ve Üroteliyal Toksisite:

İfosfamid hem nefrotoksik hem de ürotoksiktir.

Glomerüler ve tübüler böbrek fonksiyonları, tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında ve sonrasında değerlendirilmeli ve kontrol edilmelidir.

Üriner sediment, eritrositlerin varlığı ve diğer ürotoksisite/nefrotoksisite belirtileri olup olmadığına bakmak için düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Fosfor, potasyum yanı sıra nefrotoksisite ve ürotelyal toksisitenin belirlenmesi için kullanılan diğer laboratuar parametreleri de dahil olmak üzere serum ve idrar kimyasının yakından izlenmesi önerilir.

Uygun replasman tedavisi belirtildiği gibi uygulanmalıdır.

Nefrotoksik Etkiler:

İfosfamid ile tedavi edilen hastalarda renal parankimal ve tübüler nekroz raporlanmıştır.

İfosfamid uygulamasının ardından böbrek fonksiyon bozuklukları (glomerüler ve tübüler) çok yaygındır. Klinik tablo renal tübüler asidozun yanı sıra glomerüler filtrasyon hızında düşüş ve serum kreatinin artışı, proteinüri, enzimüri, silindirindüri, aminoasidüri, fosfatüri ve glikozüriyi de içerir. Fanconi sendromu, renal raşitizm ve çocuklarda büyüme gecikmesinin yanı sıra yetişkinlerde osteomalazi de bildirilmiştir.

Distal tübüler fonksiyon bozukluğu böbreğin idrarı konsantre etme kabiliyetini bozar.

İfosfamid ile UAHSS (uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu) benzeri bir sendromun gelişimi raporlanmıştır.

Tübüler hasar; tedavi sırasında, tedavinin kesilmesinden aylar hatta yıllar sonra ortaya çıkabilir.

Glomerüler veya tübüler fonksiyon bozukluğu, zamanla iyileşebilir, stabil kalabilir veya aylarca veya yıllarca ifosfamid tedavisinin tamamlanmasından sonra bile ilerleme gösterebilir.

İfosfamid tedavisine sekonder olarak akut tübüler nekroz, akut böbrek yetmezliği ve ikincil kronik böbrek yetmezliği raporlanmış ve nefrotoksisiteden ölümcül sonuçların olduğu belgelenmiştir.

Nefrotoksisite klinik tablo gelişme riski, örneğin, aşağıdakilerle birlikte artabilir:

- Büyük kümülatif ifosfamid dozları,
- Önceden var olan böbrek yetmezliği,
- Potansiyel olarak nefrotoksik ajanlarla önceden veya eşzamanlı tedavi,
- Çocuklarda daha küçük yaşta (özellikle yaklaşık 5 yaşına kadar olan çocuklarda),
- Böbrek tümörleri ve böbrek radyasyonu veya tek taraflı nefrektomi geçirmiş hastalarda olduğu gibi azalmış nefron rezervi.

Önceden var olan böbrek yetmezliği veya azalmış nefron rezervi olan hastalarda ifosfamid kullanımı düşünüldüğünde ifosfamid tedavisinin riskleri ve beklenen yararları dikkatlice hesaplanmalıdır.

Üroteliyal Etkiler:

İfosfamid uygulaması, mesnanın profilaktik kullanımıyla azaltılabilen ürotoksik etkilerle ilişkilidir.

İfosfamid ile kan transfüzyonu gerektiren hemorajik sistit raporlanmıştır.

Hemorajik sistit riski, fraksiyonlu uygulamaya kıyasla tek yüksek dozların uygulanmasıyla artar ve doza bağımlıdır.

Tek bir doz ifosfamid sonrası hemorajik sistit raporlanmıştır.

Tedaviye başlamadan önce, idrar yolu tıkanıklıklarını dışlamak veya düzeltmek gerekir (Bkz. Bölüm 4.3).

İdrar yolu toksisitesi riskini azaltmaya yönelik olarak, uygulama sırasında veya hemen sonrasında diürezi zorlamak için yeterli miktarda sıvı alınmalı veya infüze edilmelidir.

Hemorajik sistit profilaksisinde, ifosfamid, mesna ile birlikte kullanılmalıdır.

İfosfamid, aktif idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Geçmiş veya eşlik eden mesane radyoterapisi veya busulfan tedavisi, hemorajik sistit riskini arttırabilir.

Başka bir oksazafosforin sitotoksik ajanı olan siklofosfamid ile ilgili aşağıdaki ürotoksisite bulguları raporlanmıştır:

- Fibrozis, kanama veya sekonder malignite nedeniyle sistektomi ihtiyacının yanı sıra ürotelyal toksisiteye bağlı ölüm;
- Hemorajik sistit (ülserasyon ve nekrozu olan ciddi formlar dahil);
- Şiddetli ve tekrarlayabilen hematüri; hematüri genellikle tedavi kesildikten birkaç gün sonra düzeldiği halde kalıcı da olabilir;

- Mesane fibrozisi, küçük kapasiteli mesane, telanjiektazi ve kronik mesane iritasyonu gelişiminin yanı sıra ürotelyal iritasyon belirtileri (ağrılı idrara çıkma, rezidüel idrar hissi, sık boşaltım, nokturia, idrar kaçırma gibi);
- Piyelit ve üreterit.

Kardiyotoksisite, Kardiyak Rahatsızlığı olan Hastalarda Kullanım:

İfosfamid tedavisi ile aşağıdaki kardiyotoksisite belirtileri bildirilmiştir:

- Atriyal/supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon, nabızsız ventriküler taşikardi de dahil olmak üzere supraventriküler veya ventriküler aritmi
- Azalan QRS voltajı ve ST-segmenti veya T-dalgası değişiklikleri
- Konjesyon ve hipotansiyon ile birlikte giden kalp yetmezliğine yol açan toksik kardiyomiyopati
- Perikardiyal efüzyon, fibrinöz perikardit ve epikardiyal fibrozis

İfosfamid ile ilişkili kardiyotoksisitenin ölümcül sonuçları raporlanmıştır.

Kardiyotoksik etki geliştirme riski doza bağımlıdır. Diğer kardiyotoksik ajanlar ile önceden veya eş zamanlı tedavi gören hastalarda, kardiyak bölgenin radyasyonu durumunda ve muhtemelen böbrek yetmezliğinde risk artar.

Kardiyotoksisite için risk faktörü olan hastalarda ve önceden mevcut kalp hastalığı olan hastalarda ifosfamid kullanıldığında özel dikkat gösterilmelidir.

Pulmoner Toksisite:

İfosfamid tedavisi ile interstisyel pnömoni ve pulmoner fibrozis raporlanmıştır. Diğer pulmoner toksisite formları da bildirilmiştir. Ölümcül sonuçların yanı sıra solunum yetersizliğine yol açan pulmoner toksisite bildirilmiştir.

Sekonder Kanserler:

Tüm sitotoksik tedavilerde olduğu gibi, ifosfamid ile tedavi, ikincil tümörler ve bunların prekürsörleri riskini içerir.

Bazıları akut lösemilere ilerleyen miyelodisplastik değişiklik riski artar. İfosfamid veya ifosfamid içeren rejimlerin kullanımından sonra, lenfoma, tiroid kanseri ve sarkomlar dahil olmak üzere diğer maligniteler raporlanmıştır.

Sekonder malignite kemoterapinin kesilmesinden yıllar sonra gelişebilir.

Başka bir oksazafosforin sitotoksik ajanı olan siklofosfamide utero maruziyetinden sonra, malignite de bildirilmiştir.

Venooklusif Karaciğer Hastalığı:

Venooklusif karaciğer hastalığı, ifosfamid ve ayrıca başka bir oksazafosforin sitotoksik ajanı olan siklofosfamid ile bilinen bir komplikasyon olan kemoterapi ile raporlanmıştır.

Genotoksisite:

İfosfamid kadın ve erkek üreme hücreleri için genotoksik ve mutajeniktir. Bu yüzden ifosfamid ile tedavi sırasında kadınlar gebe kalmamalı ve erkekler çocuk sahibi olmamalıdır.

Erkekler tedavi sonlandırıldıktan sonraki 6 aylık sürede çocuk sahibi olmamalıdır.

İfosfamid ile tedavi edilen kadınlar, ifosfamid tedavisinin kesilmesinden sonra en az 1 yıl boyunca doğum kontrol önlemleri almalıdır.

Diğer bir oksazofosforin sitotoksik ajan olan siklofosfamid ile yapılan hayvan çalışmaları foliküler gelişim sırasında oositlerin maruziyetinin implantasyon ve yaşayan gebelik oranının azalmasıyla ve artmış malformasyon riskiyle sonuçlanacağını göstermektedir. Bu etki ifosfamid tedavisinin sonlandırılmasından sonra planlanan fertilizasyon ya da gebelikte göz önünde bulundurulmalıdır. İnsanlardaki foliküler gelişim süresi tam olarak bilinmemektedir fakat 12 aydan uzun olabileceği düşünülmektedir.

Cinsel olarak aktif olan kadın ve erkekler bu zaman periyodları boyunca etkili kontrasepsiyon yöntemleri kullanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.6).

Kadın Hastalar:

İfosfamid ile tedavi edilen hastalarda amenore bildirilmiştir. Buna ek olarak, diğer bir oksazofosforin sitotoksik ajan olan siklofosfomid ile oligomenore bildirilmiştir.

Kemoterapinin sebep olduğu amenore riski yaşlı kadınlarda artmıştır.

Puberte öncesi dönemde ifosfamid ile tedavi edilen kızlarda sekonder cinsiyet karakterleri normal olarak gelişebilir ve düzenli olarak adet görebilirler.

Puberte öncesi dönemde ifosfamid ile tedavi edilen kızlar daha sonra gebe kalabilmektedirler.

Tedavinin tamamlanmasından sonra yumurtalık fonksiyonu muhafaza edilmiş kızlar erken menopoz gelişme riski altındadırlar.

Erkek Hastalar:

İfosfamid ile tedavi edilen erkeklerde oligospermi ve azospermi gelişebilir.

Seksüel fonksiyon ve libido bu hastalarda genellikle bozulmamıştır.

Puberte öncesi ifosfamid ile tedavi edilen erkek çocuklarda sekonder cinsiyet karakterleri normal olarak gelişebilir fakat oligospermi veya azospermi görülebilir.

Belirli bir derecede testis atrofisi gerçekleşebilir.

Azospermi bazı hastalarda geri dönüşlü olabilir fakat tedavinin kesilmesinden yıllar sonra azospermi geçmeyebilir.

İfosfamid ile tedavi edilen erkekler daha sonra çocuk sahibi olabilmiştir.

Anafilaktik/Anafilaktoid Reaksiyonlar, Çapraz Aşırı Duyarlılık:

Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonlar, ifosfamid ile birlikte raporlanmıştır.

Oksazafosforin sitotoksik ajanları arasında çapraz duyarlılık raporlanmıştır.

Yara İyileşmesinde Bozulma:

İfosfamid normal yara iyileşmesine engel olabilir.

Önlemler:

Alopesi:

Alopesi, ifosfamid uygulamasının, doza bağımlı çok yaygın bir etkisidir.

Kemoterapinin neden olduğu alopesi kellik derecesinde ilerleyebilir.

Saç, doku veya renk bakımından farklı olsa da tekrar uzayabilir.

Bulantı ve kusma:

İfosfamid uygulaması bulantı ve kusmaya neden olabilir.

Bulantı ve kusmanın önlenmesi ve iyileştirilmesi için antiemetiklerin kullanımıyla ilgili güncel kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

Alkol tüketimi kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmayı artırabilir.

Stomatit:

İfosfamid uygulaması stomatite (oral mukozit) neden olabilir.

Stomatitin önlenmesi ve iyileştirilmesine yönelik tedbirlerle ilgili güncel kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

Paravenöz uygulama:

İfosfamidin sitotoksik etkisi, esas olarak karaciğerde gerçekleşen aktivasyonundan sonra ortaya çıkar. Bu nedenle, kazara paravenöz uygulamadan kaynaklanan doku hasarı riski düşüktür.

İfosfamidin kazara paravenöz uygulaması durumunda, infüzyon derhal durdurulmalı, ekstravasküler ifosfamid çözeltisi kanülle birlikte aspire edilmeli ve uygun diğer önlemler alınmalıdır.

Böbrek Yetmezliği Olan Hastalarda Kullanım:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, özellikle ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda, böbrek atılımının azalması, ifosfamid ve metabolitlerinin plazma seviyelerinin artmasına neden olabilir. Bu, toksisitenin artmasına neden olabilir (örneğin, nörotoksisite, nefrotoksisite, hematotoksisite) ve bu tür hastalarda dozajı belirlerken göz önünde bulundurulmalıdır.

Karaciğer Yetmezliği Olan Hastalarda Kullanım:

Karaciğer yetmezliği, özellikle şiddetli ise, ifosfamid aktivasyonunun azalması ile ilişkili olabilir. Bu, ifosfamid tedavisinin etkinliğini değiştirebilir.

Dozu seçerken ve seçilen doza yanıtı yorumlarken bu dikkate alınmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Toksik etkilerin olasılığını veya ciddiyetini artırabilecek (farmakodinamik veya farmakokinetik etkileşimler yoluyla) diğer maddelerin veya işlemlerin planlı birlikte uygulanması veya sıralı uygulanması beklenen fayda ve risklerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir.

Bu gibi kombinasyonları alan hastalar, zamanında müdahaleye olanak vermek için toksisite belirtileri açısından yakından izlenmelidir.

İfosfamid ile ve aktivasyonunu azaltan ajanlar ile tedavi edilen hastalar, terapötik etkinliğin potansiyel bir azalması ve doz ayarlaması ihtiyacı açısından izlenmelidir.

CYP3A4 inhibitörleri: İfosfamid aktivasyonunun ve metabolizasyonunun azalması, ifosfamidin etkinliğini değiştirebilir. CYP3A4 inhibisyonu aynı zamanda merkezi sinir sistemi toksisitesi ve nefrotoksisiteyle birlikte olan bir ifosfamid metabolitinin artışına neden olabilir. CYP3A4 inhibitörleri arasında aşağıdakiler bulunur:

- Ketokonazol
- Flukonazol
- İtrakonazol
- Sorafenib

İnsan hepatik ve ekstrahepatik mikrozomal enzimlerin indükleyicileri (örneğin, sitokrom P450 enzimleri): Önceden veya birlikte tedavi edilmesi durumunda sitotoksisite ve diğer toksisitelerden (indüklenen enzimlere bağlı olarak) sorumlu metabolitlerin oluşumunda artış potansiyeli dikkate alınmalıdır. Örneğin:

- Karbamazapin
- Kortikosteroid
- St. Johns Wort
- Fenobarbital
- Fenitoin
- Rifampin

Hematotoksisite ve/veya immünosupresyonun potansiyelizasyonu, aşağıdakiler ile eş zamanlı uygulamadan kaynaklanabilir.

- ADE inhibitörleri; lökopeni ve agranülositozu tetikleyebilir.
- Karboplatin; nefrotoksisitenin artmasına neden olabilir.
- Sisplatin; Sisplatin kaynaklı işitme kaybı, ifosfamid ile birlikte tedavi sırasında daha da kötüleşebilir.
- Natalizumab

Diğer sitostatikler veya iridyasyon ile etkileşimin bir sonucu olarak miyelotoksisitesi artabilir. Örneğin;

- Allopurinol
- Hidroklorotiyazit

Eş zamanlı kullanım sonucu olarak nefrotoksik etkiler artabilir. Örneğin:

- Asiklovir

- Aminoglikozitler
- Amfoterisin B
- Karboplatin
- Sisplatin

Eş zamanlı ifosfamid uygulamasıyla merkezi sinir sistemi üzerine kümülatif etki meydana gelebilir. Örneğin;

- Antiemetikler,
- Antihistaminikler
- Narkotikler
- Nöroleptikler
- Sedatifler
- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri
- Trisiklik antidepresanlar

İfosfamide bağlı ensefalopati durumunda yukarıdaki ilaçlar çok dikkatli kullanılmalı ya da mümkünse kesilmelidir.

İfosfamid ile birlikte kullanımları kardiyotoksisite ile sonuçlanabilir:

- Antrasiklinler
- Kardiyak bölgenin iridasyonu

İfosfamid ile birlikte kullanımları pulmoner toksisiteyi artırabilir:

- Amiodaron
- G-CSF, GM-CSF (granülosit koloni uyarıcı faktör, granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör)

İfosfamid ile birlikte kullanımları hemorajik sistit gelişme riskinin artmasına sebep olabilir:

- Busulfan
- Mesanenin ışın ile tedavisi

Klorpromazin, tri-iyodotironin veya disülfiram (Antabus) gibi aldehid dehidrogenaz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında etkisi ve toksisitesi artabilir.

İfosfamid tedavisi sülfonilürelerin kan şekerini düşürücü etkilerini artırabilir.

Süksametonyumun kas gevşetici etkisini arttırabilir.

Alkol: Bazı hastalarda alkol ifosfamid ile ilişkili mide bulantısı ve kusmayı artırabilir.

Kumarin türevleri: İfosfamid ve varfarin alan hastalarda artmış INR değerleri bildirilmiştir. İfosfamidin varfarin ile birlikte kullanımı varfarinin antikoagülan etkilerini artırabilir ve bu da hemoraji riskini yükseltir.

Dosetaksel: Dosetaksel infüzyonundan önce ifosfamid uygulandığında gastrointestinal toksisitenin arttığı bildirilmiştir.

Tamoksifen: Tamoksifen ve kemoterapinin birlikte uygulanması tromboembolik komplikasyon riskinin artmasına sebep olabilir.

Aşılar: İfosfamidin immünosüpresif etkisi nedeniyle, uygulanan aşılara yetersiz cevap alınabilir. Canlı virüs aşılarında aşıya bağlı bir enfeksiyon durumu oluşabilir.

İfosfamid radyoterapi sonucu oluşan cilt reaksiyonlarını şiddetlendirebilir.

Greyfurt içerdiği bir madde ifosfamidin metabolik aktivasyonunu azaltabilir ve sonuç olarak da etkinliğini azaltabilir. Bu nedenle ifosfamidle tedavi gören hastalar greyfurt veya greyfurt sularını içmekten kaçınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Bilgi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Bilgi bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İfosfamid kullanmakta olan kadınlar tedavi sırasında gebe kalmamalıdır. Doğurganlık çağındaki hastalarda (kadın ve erkekler) kullanımında tedavi sırasında ve tedaviden sonraki 1 yıl boyunca güvenilir bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Eğer bu periyodlar sırasında gebelik gerçekleşirse çocuk üzerinde tedavi ile ilişkili zararlı etkiler ile ilgili tıbbi bilgilendirme sağlanmalıdır.

İfosfamid ile yapılan hayvan çalışmaları üreme toksisitesine yol açtığını göstermektedir. Organogenez sırasında ifosfamid uygulanması fare, sıçan ve tavşanlarda fetotoksik etki göstermiştir ve bu yüzden gebe kadına uygulandığında fetal hasara sebep olabilir.

Bugüne kadar gebelikte ifosfamid kullanımıyla ilgili çok kısıtlı deneyim bulunmaktadır. Gebelikte ifosfamid içeren kemoterapi rejimine maruziyeti takiben fetal büyüme geriliği ve neonatal anemi bildirilmiştir. Gebeliğin ilk 3 ayında kullanımından sonra çoklu konjenital anomaliler bildirilmiştir.

Buna ek olarak, diğer bir oksazofosforin sitotoksik ajan olan siklofosfamid maruziyetinin düşük, malformasyonlar (gebeliğin ilk trimesterindeki maruziyeti takiben), lökopeni, pansitopeni, şiddetli kemik iliği hipoplazisi ve gastroenterit dahil olmak üzere neonatal etkilere sebep olduğu bildirilmiştir.

Diğer bir oksazofosforin sitotoksik ajan olan siklofosfamid ile yapılan hayvan çalışmaları olgunlaşma fazları süresince ajana maruz kalan oositler/foliküller mevcut olduğu sürece ajanın kullanımının bırakılmasının ardından başarısızlıkla sonuçlanan gebelik ve malformasyonların riskinde artışın devam edebileceğini öne sürmektedir.

Gebelik dönemi

İfosfamid'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

HOLOXAN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Kadın hastanın klinik durumu ifosfamid ile tedaviyi gerektirmediği sürece gebelikte ifosfamid kullanılmamalıdır. Eğer gebelikte ifosfamid kullanıldıysa veya hasta tedavi sırasında veya sonrasında (Bkz. Bölüm 4.4) gebe kaldıysa hasta fetüs ile ilgili potansiyel riskler hakkında bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

İfosfamid anne sütüne geçer/geçebilir. Emzirilen çocukta ifosfamid toksisitesi görülebilir ve tedavi edilen kadının emzirilen yenidoğan/çocuğunda etkiler görülebilir. Bu toksisiteler nötropeni, trombositopeni, düşük hemoglobin düzeyi ve diyareyi kapsamaktadır. Tedavi sırasında kadın kesinlikle emzirmemelidir. İfosfamid laktasyon süresince kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Üreme yeteneği/Fertilite

İfosfamid oogenez ve spermatogeneze müdahele etmektedir. Amenore, azospermi ve iki cinsiyette de infertilite bildirilmiştir.

İnfertilitenin gelişmesi tedavi sırasındaki ifosfamid dozuna ve tedavi sırasındaki gonodal fonksiyonların durumuna bağlıdır. İfosfamid kadınlarda geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz amenore ve erkeklerde azospermi ve oligospermiye sebep olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

İnfertilite bazı hastalar geri dönüşümsüz olabilir. Erkekler tedaviye başlamadan önce spermlerini saklama konusunda bilgi almalıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

İfosfamid, motorlu bir taşıt veya bir makine kullanma kabiliyetini etkileyebilir. Bu durum, özellikle merkezi sinir sistemi üzerinde etkili ilaçlar veya alkol ile birlikte alındığında, ya oluşan SSS toksisitesi nedeniyle direkt olarak veya indirekt olarak bulantı ve kusmanın indüklenmesi sonucu olarak görülebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki advers reaksiyonlar ve sıklıklar, her tedavide toplam 4 ila 12 g/m^2'lik bir doz ile monoterapi olarak fraksiyonlu ifosfamidin uygulanması ile ilgili klinik deneyimi açıklayan yayınlara dayanmaktadır.

Advers ilaç reaksiyonlarının sıklık sınıflandırması şu şekildedir: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000), çok seyrek, izole raporlar dahil (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyon ve enfestasyonlar

Yaygın*: Enfeksiyonlar

Yaygın olmayan: Pnömoni

Bilinmiyor**: Sepsis (septik şok)

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Yaygın olmayan: Sekonder tümörler

- İdrar yollarının karsinomu

- Miyelodisplastik sendrom
- Akut lösemi***
- Akut lenfositik lösemi**

Bilinmiyor: Lenfoma (Non-Hodgkin lenfoma)

- Sarkomlar**
- Renal hücreli karsinomlar
- Tiroid kanseri

Altta yatan malignitelerin ilerlemesi*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Lökopeni[1]

Trombositopeni[2]

Anemi[3]

Miyelosüpresyon****

Nötropeni

Bilinmiyor: Hematotoksisite**

Agranülositoz

Febril nötropeni

Dissemine intravasküler koagülasyon

Hemolitik-üremik sendrom

Hemolitik anemi

Neonatal anemi

Methemoglobinemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Çok seyrek: Şok

Bilinmiyor: Anjiyoödem**

Anafilaktik reaksiyon

İmmuno-süpresyon

Ürtiker

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Uygunsuz ADH sekresyonu sendromu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Anoreksi

Metabolik asidoz

Seyrek: Hiponatremi

	Sıvı retansiyonu
Çok seyrek:	Hipokalemi
Bilinmiyor:	Tümör lizis sendromu
	Hipokalsemi
	Hipofosfatemi
	Hiperglisemi
	Polidipsi

Psikiyatrik hastalıkları

Yaygın olmayan:	Halüsinasyonlar
	Depresif psikoz
	Oryantasyon bozukluğu
	Yerinde duramama
	Konfüzyon
Bilinmiyor:	Panik atak
	Katatoni
	Mani
	Paranoya
	Deliryum
	Bradifreni
	Mutizm
	Mental durum değişiklikleri
	Ekolali
	Logore
	Perseverasyon
	Amnezi

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	MSS toksisitesi
	Ensefalopati
	Uyuşukluk hali
Yaygın olmayan:	Somnolans
	Unutkanlık
	Sersemlik hali
	Periferal nöropati
Seyrek:	Serebellar sendrom
	Konvülsiyonlar**

Çok seyrek:	Koma
	Polinöropati
Bilinmiyor:	Nörotoksisite[4,5]

- Dizartri
- Status Epileptikus
- Geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu
- Lökoensefalopati
- Ekstrapiramidal bozukluklar
- Asteriksis
- Apraksi
- Dizestezi
- Hipoestezi
- Parestezi
- Nöralji
- Hareket bozuklukları
- Anal inkontinans

Göz hastalıkları

Seyrek:	Görme bozuklukları
Bilinmiyor:	Görmede bulanıklık
	Konjunktivit
	Göz iritasyonu

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor:	Sağırlık
	Hipoakuzi
	Vertigo
	Tinnitus

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan:	Kardiyotoksisite[6]
	Ventriküler aritmi
	Ventriküler ekstrasistoller
	Supraventriküler aritmi
	Supraventriküler ekstrasistoller
	Kalp yetmezliği**
Bilinmiyor:	Aritmi
	Ventriküler fibrilasyon**
	Ventriküler taşikardi**
	Atriyal fibrilasyon
	Atriyal flutter
	Prematür atriyal kasılma

	Bradikardi
	Kardiyak arrest**
	Miyokardiyal enfarktüs
	Kardiyojenik şok**
	Sol dal bloğu
	Sağ dal bloğu
	Perikardiyal effüzyon
	Miyokardiyal kanama
	Anjina pektoris
	Sol ventriküler yetmezlik
	Kardiyomiyopati**
	Konjestif kardiyomiyopati
	Miyokardit**
	Perikardit
	Miyokardiyal depresyon
	Palpitasyon
	Ejeksiyon fraksiyonu azalması**
	Elektrokardiogramda değişiklikler (ST segmenti, T segmenti, QRS-kompleksi)

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan:	Hipotoni
	Kanama riski
Çok seyrek:	Flebit[11]
Bilinmiyor:	Pulmoner embolizm
	Derin ven trombozu
	Kapiller kaçış sendromu
	Vaskülit
	Hipertansiyon
	Hipotansiyon[7]
	Yüzde kızarma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok seyrek:	Kronik interstisiyel pulmoner fibroz
	İnterstisiyel pnömoni
	Pulmoner ödem**
Bilinmiyor:	Solunum yetmezliği **

	Akut solunum sendromu**
	Pulmoner hipertansiyon**
	Alerjik alveolit
	Pnömonit**
	Plevral effüzyon
	Bronkospazm
	Dispne
	Hipoksi
	Öksürük
Gastrointestinal hastalıkları	
Çok yaygın:	Bulantı
	Kusma
Yaygın olmayan:	Diyare
	Stomatit
	Kabızlık
Çok seyrek:	Pankreatit
Bilinmiyor:	Çekum iltihabı
	Kolit
	Enterokolit
	Ileus
	Gastrointestinal kanama
	Mukozal ülserasyon
	Abdominal ağrı
	Aşırı tükrük salgılanması
Hepato-bilier hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Hepatotoksisite[8]
	Hepatik yetmezlik
Bilinmiyor:	Hepatotoksisite**
	Fulminan hepatit**
	Veno-okluzif karaciğer hastalığı
	Portal ven trombozu
	Sitolitik hepatit
	Kolestaz
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok yaygın:	Alopesi

Seyrek:	Dermatit
	Papüler döküntü
Bilinmiyor:	Toksik epidermal nekroliz
	Steven-Johnson Sendromu
	Palmar-plantar
	Eritrodizestezi-Sendromu
	Radyasyon recall dermatiti
	Deri nekrozu
	Yüzde şişlik
	Peteşi
	Döküntü
	Maküler döküntü
	Kaşıntı
	Eritem
	Cilt hiperpigmentasyonu
	Hiperhidroz
	Tırnak bozuklukları

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok seyrek:	Osteomalazi
Bilinmiyor:	Rabdomiyoliz
	Büyüme geriliği
	Raşitizm
	Miyalji
	Artralji
	Ekstremitelerde ağrı
	Kas spazmları

Böbrek ve idrar hastalıkları

Çok yaygın:	Hemorajik sistit[9]
	Hematüri
	Makrohematüri
	Mikrohematüri
	Renal fonksiyon bozukluğu[10]
	Renal yapısal hasar
Yaygın:	Nefropatiler
	Tübüler fonksiyon bozukluğu

Yaygın olmayan:	Üriner inkontinans
Seyrek:	Glomerül fonksiyon bozukluğu
	Tübüler asidoz
	Proteinüri
Çok seyrek:	Fanconi sendromu
Bilinmiyor:	Tübülointersitisyel nefrit
	Nefrojenik diabetes insipidus
	Fosfatüri
	Aminoasitüri
	Poliüri
	Enürez
	İdrar kalması hissi
	Akut böbrek yetmezliği**
	Kronik böbrek yetmezliği**

Gebelik, pueperiyum durumları ve perinatal hastalıkları

Seyrek:	Hiperaminoasidüri
Bilinmiyor:	Fetal büyüme geriliği

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın:	Spermatogenezde bozukluk
Yaygın olmayan:	Ovaryan yetmezlik
	Amenore
	Kandaki östrojenin azalması
Seyrek:	Azospermi
	Oligospermi
Bilinmiyor:	İnfertilite
	Erken menopoz
	Yumurtalık problemleri
	Kanda gonadotropin yüksekliği

Konjenital ve kalıtımsal/genetik hastalıkları

Çok seyrek:	Radyoterapiye reaksiyonun artması

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın:	Ateş
Yaygın:	Nötropenik ateş[12]
	Halsizlik
Yaygın olmayan:	Yorgunluk

Bilinmiyor:	Keyifsizlik
	Çoklu organ yetmezliği**
	Genel fiziksel bozukluk
	Enjeksiyon/infüzyon yerinde reaksiyonlar*****
	Göğüs ağrısı
	Ödem
	Mukozal inflamasyon
	Ağrı
	Yüksek ateş
	Titreme

*viral hepatit, pneumocystis jiroveci, herpes zoster, strongyloides, progresif multifokal lökoensefalopati ve diğer viral ve fungal enfeksiyonlar dahil olmak üzere gizli enfeksiyonların yeniden aktivasyonu dahil
**ölümcül sonuçlar dahil
***akut miyeloid lösemi, akut promyelositik lösemi, akut lenfositik lösemi dahil
****kemik iliği yetmezliği olarak kendini gösteren miyelosupresyon
*****şişme, iltihaplanma, ağrı, eritem, hassasiyet, pruritus dahil

[1]Lökopeni için aşağıdaki advers reaksiyon terimleri bildirilmiştir:
Nötropeni, granülositopeni, lenfopeni ve pancytopenia. Nötropenik ateş için aşağıya bakınız.
[2]Trombositopeni de kanama ile komplike olabilir. Ölümcül sonuç ile kanama bildirilmiştir.
[3]Anemi ve hemoglobin/hematokritte azalma olarak bildirilen vakaları içerir.
[4]Koma ve ölüm ile birlikte ensefalopati bildirilmiştir.
[5]Merkezi sinir sistemi toksisitesinin aşağıdaki belirti ve semptomlarla ortaya çıktığı bildirilmiştir:
Anormal davranış, etki değişkenliği, saldırganlık, ajitasyon, anksiyete, afazi, asteni, ataksi, serebellar sendromu, serebral fonksiyon eksikliği, bilişsel bozukluk, koma, konfüzyon durumu, kranial sinir disfonksiyonu, depresif bilinç durumu, depresyon, oryantasyon bozukluğu, baş dönmesi, anormal elektroensefalogram, ensefalopati, tekdüze duygulanım, halüsinasyonlar, baş ağrısı, ideasyon, uyuşukluk, hafıza bozukluğu, ruh hali değişikliği, motor disfonksiyonu, kas spazmları, hafıza kaybı, motor disfonksiyonu, psikotik reaksiyon, huzursuzluk, somnolans, tremor, üriner inkontinans

[6]Kardiyotoksisite; konjestif kalp yetmezliği, taşikardi, pulmoner ödem olarak raporlanmıştır. Ölümcül sonuç bildirilmiştir.
[7]Şok ve ölümcül sonuçlara yol açan hipotansiyon bildirilmiştir.
[8]Hepatotoksisite; serum alanin aminotransferaz, serum aspartat aminotransferaz, alkalin fosfataz, gammaglutamiltransferaz ve laktat dehidrojenaz gibi karaciğer enzimlerindeki artışlar, bilirubin artışı, sarılık, hepatorenal sendromu olarak bildirilmiştir.
[9]Hemorajik sistitin sıklığı, hematüri sıklığına bağlı olarak tahmin edilir. Rapor edilen hemorajik sistit semptomları arasında dizüri ve pollakiüri mevcuttu.
[10]Böbrek fonksiyon bozukluğu şu şekilde ortaya çıkacak şekilde raporlanmıştır: böbrek yetmezliği (akut böbrek yetmezliği, geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği dahil; ölümcül sonuçlar bildirilmiştir), artmış serum kreatini, artmış BUN, azalmış kreatinin klirensi, metabolik asidoz, anüri, oligurya, glikozüri, hiponatremi, üremi, artmış kreatinin klerensi. renal

yapısal hasar şu şekilde ortaya çıkacak şekilde raporlanmıştır: akut tübüler nekroz, renal parankimal hasar, enzimüri, silindirindüri, proteinüri.
[11]Flebit ve venöz duvarların iritasyonu olarak bildirilen vakaları içerir.
[12]Nötropenik ateşin sıklığı: granülositopenik ateş olarak bildirilen vakaları içerir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İfosfamid için bilinen herhangi bir antidot olmadığından, her kullanıldığında büyük dikkat gösterilmesi önerilir. Bu nedenle, herhangi bir intihar amaçlı veya kaza ile alınmış aşırı doz veya intoksikasyon tedavi edilirken, hızlı hemodiyaliz endikedir.

Doz aşımının ciddi sonuçları SSS toksisitesi, nefrotoksisite, miyelosupresyon ve mukozit (Bkz. Bölüm 4.4) gibi doza bağlı toksisitelerin belirtilerini içerir. Miyelosüpresyonun şiddeti ve süresi doz aşımının derecesine bağlıdır. Aşırı doz ifosfamid almış olan hastalar toksisite gelişme ihtimaline karşı yakından izlenmelidir. Eğer nötropeni gelişirse, enfeksiyon profilaksisi uygulanmalı ve gelişen enfeksiyonlar uygun antibiyotikler ile tedavi edilmelidir. Eğer trombositopeni gelişirse, ihtiyaca göre trombosit replasmanı yapılmalıdır.

Profilaksi verilmediği veya yetersiz olarak verildiği durumlarda şiddetli hemorajik sistit görülebilir. Mesna ile sistit profilaksisi, aşırı doz ile gelişen ürotoksik etkileri önlemede veya sınırlamada yardımcı olabilir.

Not: İfosfamidin sitostatik etkisi, yalnızca karaciğerde aktivasyonundan sonra meydana geldiğinden, yanlışlıkla paravenöz uygulama durumunda, dokuya zarar verme riski yoktur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Alkilleyici ajanlar, Azotlu Hardal Analogları

ATC kodu: L01AA06

İfosfamid oksazafosforin grubuna ait bir sitostatiktir. Kimyasal olarak, azot hardalıyla ilişkilidir ve sentetik bir siklofosfamid analoğudur. İfosfamid *in vitro* olarak inaktiftir ve karaciğerde mikrozomal enzimlerle aktive olmaktadır. Aynı zamanda, madde oksazafosforin halkasının C-4 atomunda hidroksillenmektedir. Başlıca metaboliti olan 4-hidroksi ifosfamid, onun tatomeri olan isoaldofosfamid ile denge oluşturur. İsoaldofosfamid kendiliğinden akrolein ve alkilleyici metabolit isofosfamid hardala parçalanır. İfosfamidin ürotoksik etkileri akroleine atfedilir. Alternatif bir metabolik yolak ise, kloroetil yan zincirinin oksidasyon ve dealkilasyonudur.

İfosfamidin sitotoksik etkisi DNA ile alkilleyici metabolitlerinin bir etkileşmesine dayanmaktadır. DNA'nın fosfodiester köprüleri saldırının ana noktasıdır. Alkilasyon iplik köprüler ve DNA çapraz-bağları ile sonuçlanır. Hücre siklusunda, G2 fazından geçiş gecikir. Sitotoksik etki hücre siklus fazı için spesifik değildir.

Çoğunlukla siklofosfamid gibi yapısal olarak ilişkili sitostatik ajanlarla, aynı zamanda diğer alkile edici ajanlarla da çapraz direnç göz ardı edilemez. Öte yandan, siklofosfamide dirençli olan veya siklofosfamid tedavisinden sonra nüks eden tümörlerin sıklıkla ifosfamid ile tedaviye yanıt verdiği bulunmuştur.

Servikal karsinom tedavisi hakkında ek bilgi

Sisplatin monoterapisi olan FIGO evre IV B servikal karsinomu olan 151 kadında, servikal karsinomasında 6 siklus için 3 haftada bir 5 mg/m^2 dozunda (artı mesna 6 g/m^2) 50 mg/m^2'lik bir dozda sisplatin kombinasyon terapisini karşılaştıran randomize, kör bir çalışma 6 devir için her 3 haftada bir 50 mg/m^2'lik bir dozajda, kombinasyon terapisi için monoterapiyle karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir yüksek yanıt oranı (% 31,1 - % 17,8, p = 0,004) ve daha uzun ilerlemesiz sağkalım (4,6 vs 3,2 ay, p = 0,003) elde edildi. Toplam sağkalım üzerindeki etkisi gösterilmemiştir. Kombinasyon kemoterapisi daha yüksek toksisite (lökopeni, renal toksisite, periferik nörotoksisite ve CNS toksisitesi) ile ilişkiydi.

Hodgkin hastalığının tedavisi hakkında ek bilgi

Başka bir remisyonun sıklığı (primer tedavinin başarısızlığından sonra) henüz randomize çalışmalarda araştırılmamıştır. Mevcut açık etiketli çalışmalara dayanarak, primer progresif durumlarda olasılık yaklaşık % 20 ve tam remisyonun ardından erken nüks durumunda yaklaşık % 30 olarak tahmin edilmektedir.

Pediyatrik popülasyon

Ewing sarkomu

Randomize kontrollü bir çalışmada, Ewing Sarkomu olan, ilkel nöroektodermal kemik tümörü veya ilkel kemik sarkomu olan 518 hasta (% 87'si 17 yaş altı), standart tedavi ile alternatif olarak ifosfamid/etoposide veya tek başına standart tedaviye randomize edildi. Başlangıçta metastazı olmayanlarda, sadece standart tedaviye kıyasla (% 54) ifosfamid/etoposid (% 69) alan hastalar için 5 yıllık sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme vardı. 5 yıldaki genel sağkalım, ifosfamid/etoposid grubunda % 72 iken standart tedavi grubunda % 61 idi. Her iki tedavi kolunda da benzer toksisiteler gözlendi. Başlangıçta metastazı olanlarda, 5 yıllık olaysız sağkalım ya da tedavi grupları arasında 5 yıllık sağkalım açısından bir fark yoktu.

Standart risk Ewing sarkomu (% 83'ü 19 yaş altı) olan 155 hastadaki ifosfamid (VAIA rejimi) ve siklofosfamid (VACA rejimi) karşılaştırmalı olarak yapılan bir çalışmada, olaysız sağkalımda veya genel sağkalımda herhangi bir fark görülmemiştir. İfosfamid rejimi için daha az toksisite gösterilmiştir.

Diğer pediyatrik kanserler

İfosfamid, çocuklarda kontrolsüz prospektif keşif çalışmalarında geniş çapta araştırılmıştır. Diğer antitümör ajanlarla kombinasyon halinde çeşitli dozaj programları ve rejimleri kullanılmıştır. Aşağıdaki pediyatrik kanserler araştırılmıştır: rabdomyosarkom, rabdomiyosarkom olmayan yumuşak doku sarkomu, germ hücreli tümörler, osteosarkom, Hodgkins olmayan lenfoma, Hodgkins lenfoma, akut lenfoblastik lösemi, nöroblastom, Wilms tümörü ve malign SS tümörleri. Olumlu kısmi yanıtlar, tam yanıtlar ve hayatta kalma oranları belgelenmiştir.

Diğer antitümör ajanlarla kombinasyon halinde çeşitli dozaj programları ve ifosfamid rejimleri kullanılır. Reçete yazan kişi, belirli bir dozaj, uygulama şekli ve zamanlama seçiminde spesifik tümör tipi için kemoterapi rejimlerine başvurmalıdır.

Genellikle, pediyatrik tümörlerde ifosfamid dozları, kemoterapi kürü için toplam 4-12 g/m^2'lik bir doz için 2-5 gün boyunca, 0,8 ila 3 g/m^2/gün arasında değişir.

İfosfamidin fraksiyone uygulaması, infüzyon hacmine veya protokolün tavsiyelerine bağlı olarak 30 dakika ile 2 saat arasında değişen bir süre zarfında intravenöz infüzyon şeklinde gerçekleştirilir:

Mesna ile üroproteksiyon, ifosfamid uygulamasında, % 80-120 ifosfamide eşdeğer bir dozla zorunludur. İfosfamid infüzyonunun bitiminden sonra mesna infüzyonunun 12-48 saat kadar uzatılması önerilir. Tüm Mesna dozunun % 20'si i.v start bolus olarak verilmelidir. İfosfamid infüzyonu sırasında ve ifosfamid uygulamasının bitiminden 24-48 saat sonra en az 3000 mL/m^2 ile hiperhidrasyon gerekir.

İfosfamid ile tedavi altında, özellikle uzun süreli tedavi durumunda, yeterli diürez ve böbrek fonksiyonunun düzenli kontrolü gerekli olacaktır. 5 yaş ve altındaki çocuklar ifosfamid kaynaklı böbrek toksisitesine daha büyük çocuklardan veya yetişkinlerden daha duyarlı olabilir. Fanconi sendromuna yol açan ciddi nefrotoksisite bildirilmiştir. Potansiyel olarak zayıflatıcı hipofosfatemi ve raşitizme neden olan progresif tübüler hasar nadir olarak bildirilmiştir ancak dikkate alınmalıdır.

Randomize kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen pediyatrik veriler sınırlıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İlacın dozu ve ulaşılan plazma konsantrasyonları arasında lineer bir ilişki bulunmaktadır.

Dağılım:

Plazma proteini bağlanması düşüktür. Dağılım hacmi vücuttaki toplam su ille orantılıdır. İntravenöz uygulama sonrası birkaç dakika sonra organ ve dokularda ifosfamid tespit edilebilir.

Değişmemiş ifosfamid kan-beyin bariyerini geçebilir. Metabolitleri için bu konu hala tartışmalıdır.

İfosfamidin plasentadan geçtiği ya da anne sütüyle salgılandığı konusunda teyit edilmiş bir veri bulunmamasına rağmen, yapılan hayvan deneylerinde teratojen olduğu gösterilmiş olduğundan ve siklofosfamide yapısal benzerliğinden dolayı, plasentadan geçtiği ve anne sütüyle salgılandığı kabul edilmelidir.

İfosfamidin ve 4-hidroksi metabolitlerinin plazma yarı ömrü 4-7 saat arasındadır.

Biyotransformasyon:

Uygulamadan bir kaç dakika sonra ifosfamid metabolize olmaya başlar.

İfosfamid hidroksile olarak aktif bir metabolit olan 4-hidroksi-ifosfamid'e dönüşür. Bu dönüşüm esas olarak sitokrom P450 izoenzimi CYP3A4 tarafından katalize olmaktadır. 4-hidroksi-ifosfamid metaboliti, halka yapısının açılması reaksiyonuyla aktif bir metabolit olan aldoifosfamid'e dönüşür. Aldoifosfamid de, akrolein'in bölünmesiyle aktif bir başka metabolit olan izofosforamid-mustard'a daha ileri dönüşüme uğrar. Dahası, ifosfamid kloroetil yan

zincirlerinin dealkilasyonu ile %25-60 oranında deaktivasyona uğramaktadır. Bu deaktivasyon CYP2B6 izoenzimince katalizlenir. Alternatif olarak aldoifosfamid okside olarak inaktif karboksi-ifosfamid'e de dönüşebilmektedir.

İfosfamid metabolizması, bireyden bireye büyük değişkenlik gösterebilmektedir.

Eliminasyon:

İfosfamid ve metabolitleri esas olarak böbrekler yoluyla elimine edilir. Üç gün peş peşe günde 1,6-2,4 g/m^2-vücut alanı dozunda kullanıldığında uygulanan dozun %57'si ve tek defada 3,8-5 g/m^2-vücut alanı dozunda kullanıldığında uygulanan dozun %80'i 72 saat içinde ifosfamid ve metabolitleri olarak elimine edilmiştir. Bu dozlarda metabolize olmadan atılan miktarlar sırasıyla % 15 ve % 53'e karşılık gelmektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite:

Periton içine uygulama sonucu LD_{50} değerleri farede 520-760 mg/kg ve sıçanda 150-300 mg/kg arasındadır. 100 mg/kg ve üstü tekrarlayan intravenöz dozları sıçanlarda toksisiteye yol açmaktadır.

Kronik toksisite:

Kronik toksisiteyi değerlendirmek üzere yapılan testler, klinikte görülen istenmeyen etkilere karşılık gelecek şekilde lenfohematopoetik sistem, gastrointestinal kanal, mesane, böbrekler, karaciğer ve gonadlarda hasara yol açmıştır.

Mutajenik ve karsinojenik potansiyel:

Bir alkilleyici ajan olan ifosfamid genotoksik bir maddedir ve aynı zamanda mutajenik potansiyele sahiptir. Sıçan ve farelerde yapılmış uzun süreli çalışmalarda, ifosfamid karsinojenik aktivitesi olduğu kanıtlanmıştır.

Üreme toksisitesi:

İfosfamid embriyotoksik ve teratojenik bir etkiye sahiptir. Teratojenik etkiler 3 – 7,5 mg/kg arasındaki dozlarda üç hayvan türünde (fare, sıçan, tavşan) gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su.

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik bulunmamaktadır. Benzil alkol içeren solüsyonlar ifosfamidin stabilitesini azaltabilir.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

HOLOXAN® 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

HOLOXAN® ambalajı üzerinde belirtilen son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır.

Çözücü ilavesi ile çözündürülerek hazırlanmış solüsyon hazırlandıktan sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır (+8 ºC'nin üzerinde muhafaza etmeyiniz).

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk tıpalı renksiz cam flakon ve 25 mL'lik 2 ampul çözücü içeren karton kutu

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Genel

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

Uygulamaya ilişkin özel önlemler

Kazayla ifosfamide maruz kalma ile ilişkili cilt reaksiyonları ortaya çıkabilir. Dermal maruz kalma riskini en aza indirmek için, şişeleri ve ifosfamid içeren solüsyonları kullanırken daima geçirmez eldivenler kullanılmalıdır. İfosfamid çözeltisi cilt veya mukozayla temas ederse, cilt derhal sabun ve suyla iyice yıkanmalıdır veya mukoza bol miktarda suyla yıkanmalıdır.

HOLOXAN'dan çözeltinin hazırlanması

% 4'lük bir izotonik çözelti hazırlamak için, flakonun içeriği çözücü ampullerdeki toplam 50 mL enjeksiyonluk su ilavesi ile çözündürülür.

Enjeksiyonluk suyun ilavesinden sonra, ½ - 1 dakika süreyle flakonlar iyice çalkalanırsa toz içerik kolaylıkla çözülür. Eğer çözünme hemen gerçekleşmezse, çözeltinin birkaç dakika için beklemeye bırakılması önerilir.

Parenteral ilaç ürünleri uygulamadan önce partikül madde ve renk değişikliği için görsel olarak kontrol edilmelidir.

Parenteral uygulamadan önce, madde tamamen çözülmelidir.

İntravenöz infüzyon için (yaklaşık 30 - 120 dakika) çözelti, 250 mL % 5 glukoz, % 0,9 sodyum klorür veya Ringer çözeltileriyle seyreltilir. Bir ya da iki saatin üstünde sürecek infüzyonlar için 500 mL Ringer çözeltisi veya % 5 glukoz veya % 0,9 fizyolojik salin çözeltisi ile seyreltme önerilir. 24 saat sürecek devamlı infüzyonlarda kullanılacak yüksek doz ifosfamid (örn. 5 g/m^2) 3 litre kadar % 5 glukoz ve/veya % 0,9 sodyum klorür çözeltisi ile seyreltilmesi önerilir.

Çözücü eklenerek kullanıma hazır hale getirilen ve seyreltilen çözeltilerin 25 ºC'da 48 saat süreyle stabil kaldıkları gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik nedenlerle çözücü eklenerek kullanıma hazır hale getirilmiş ve/veya seyreltilmiş çözeltilerin hazırlanmalarından hemen sonra kullanılmaları önerilir. Hemen kullanılmadığı durumlarda raf ömrü ve saklama koşullarının gerektirdiği talimatlara uyulması kullanıcının sorumluluğundadır; ancak 2-8ºC arasında saklandığında 24 saatlik sürenin aşılmaması önerilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Baxter Turkey Renal Hizmetler A.Ş. Sarıyer/ İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2021/123

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

20.04.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ