

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

HOLOXAN 1 g polvere per soluzione per infusione

HOLOXAN 2 g polvere per soluzione per infusione

HOLOXAN 1 g/25 ml soluzione per infusione

HOLOXAN 2 g/50 ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

HOLOXAN 1 g polvere per soluzione per infusione

1 flaconcino contiene:

Principio attivo:

Ifosfamide 1g

HOLOXAN 2 g polvere per soluzione per infusione

1 flaconcino contiene:

Principio attivo:

Ifosfamide 2 g

HOLOXAN 1 g/25 ml soluzione per infusione

1 flaconcino da 25 ml contiene:

Principio attivo:

Ifosfamide 1 g

Eccipienti con effetti noti: Sodio cloruro, sodio fosfato bibasico dodecaidrato, sodio fosfato monobasico diidrato

HOLOXAN 2 g/50 ml soluzione per infusione

1 flaconcino da 50 ml contiene:

Principio attivo:

Ifosfamide 2 g

Eccipienti con effetti noti: Sodio cloruro, sodio fosfato bibasico dodecaidrato, sodio fosfato monobasico diidrato

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione

Soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Tumori maligni inoperabili sensibili all'ifosfamide, quali ad esempio carcinoma bronchiale, carcinoma ovarico, tumori testicolari, sarcomi delle parti molli, carcinoma mammario, carcinoma pancreatico, iperrefroma, carcinoma endometriale, linfomi maligni.

Bambini e adolescenti:

Vedere paragrafo 5.1 Popolazione pediatrica)

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Holoxan deve essere somministrato solo da medici che abbiano esperienza con questo medicinale.

La posologia deve essere definita su base individuale. Le dosi e la durata del trattamento e/o gli intervalli del trattamento dipendono dalle indicazioni terapeutiche, dallo schema della terapia di combinazione, dallo stato di salute generale e dalle funzionalità organiche del paziente e dai risultati del monitoraggio di laboratorio.

In linea di massima è auspicabile il raggiungimento di una dose totale di 250-300 mg/kg per ciclo di terapia. Lo schema posologico usuale è di 50-60 mg/kg i.v. per 5 giorni consecutivi.

Ogni qualvolta sia necessaria una dose giornaliera più bassa e/o una ripartizione della dose totale in un periodo più lungo di tempo Holoxan deve essere somministrato ogni 2 giorni (giorni 1, 3, 5, 7 e 9) oppure 20-30 mg/kg al giorno i.v. per 10 giorni consecutivi. Nei casi resistenti si può prendere in considerazione la somministrazione di 80 mg/kg al giorno per 2-3 giorni consecutivi.

L'intervallo libero non deve essere inferiore alle tre settimane. Questo intervallo dipende anche dal quadro ematico, dal superamento degli eventuali effetti collaterali o da manifestazioni concomitanti (vedere paragrafo 4.8).

Per le istruzioni su ricostituzione/diluizione del medicinale, vedere paragrafi 6.6 e 6.4.

Durante la somministrazione o subito dopo, deve essere ingerita o infusa un'adeguata quantità di liquidi per forzare la diuresi al fine di ridurre il rischio di tossicità uroteliale. Vedere paragrafo 4.4.

Per la profilassi della cistite emorragica, l'ifosfamide deve essere utilizzata in combinazione con mesna.

I medicinali per uso parenterale prima della somministrazione devono essere ispezionati visivamente per verificare l'eventuale presenza di particolato o decolorazione.

Prima della somministrazione parenterale, la sostanza deve essere completamente dissolta.

L'ifosfamide e i suoi metaboliti sono dializzabili. Nei pazienti per i quali è necessaria la dialisi, deve essere considerato un intervallo adeguato tra la somministrazione di ifosfamide e la dialisi.

Anziani:

In generale, il dosaggio per i pazienti anziani deve essere definito con cautela, tenendo in considerazione la maggiore frequenza di una diminuzione delle funzionalità epatiche, renali o cardiache, malattie concomitanti o altre terapie farmacologiche.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.

Holoxan non deve essere impiegato nei seguenti casi:

ostacoli al deflusso delle vie urinarie discendenti;

- cistite emorragica acuta;
- grave limitazione della funzionalità renale;
- gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6);
- infezioni acute;
- grave compromissione delle funzioni del midollo osseo (specialmente in pazienti sottoposti a pre-trattamento con citostatici o a pre-terapia radiante);
- atonia vescicale.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

AVVERTENZE

Mielosoppressione, Immunosoppressione, Infezioni

Il trattamento con ifosfamide può causare mielosoppressione e una significativa soppressione della risposta immunitaria, che può portare a gravi infezioni. Sono stati segnalati casi di mielosoppressione associata ad ifosfamide con esito fatale.

La mielosoppressione indotta da ifosfamide può causare leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (associata ad un rischio più elevato di eventi di sanguinamento) e anemia.

La somministrazione di ifosfamide è normalmente seguita da una riduzione della conta leucocitaria. Il nadir della conta leucocitaria tende ad essere raggiunto approssimativamente durante la seconda settimana dopo la somministrazione. Successivamente la conta leucocitaria aumenta di nuovo.

Soprattutto in pazienti pretrattati con e/o che contemporaneamente assumano agenti chemioterapici/ematotossici, immunosoppressanti e/o terapia radiante, ci si deve aspettare grave mielosoppressione ed immunosoppressione (vedere paragrafo 4.5).

Ove indicato, si può considerare l'uso di agenti stimolanti l'ematopoiesi (fattori stimolanti le colonie e agenti stimolanti l'eritropoiesi) per ridurre il rischio di complicazioni mielosoppressive e/o aiutare la diffusione del dosaggio previsto. Vedere paragrafo 4.5 per informazioni sulla potenziale interazione con G-CSF e GM-CSF (fattore stimolante le colonie granulocitarie, fattore stimolante le colonie macrofagiche-granulocitarie),
Il rischio di mielosoppressione è dipendente dal dosaggio e aumenta con la somministrazione di una dose singola elevata rispetto alla somministrazione frazionata.

Il rischio di mielosoppressione è maggiore in pazienti con funzionalità renale ridotta.

Un'immunosoppressione grave ha portato a infezioni gravi, talvolta fatali. Sono stati segnalati casi di infezione con ifosfamide, inclusi polmonite così come altre infezioni batteriche, fungine, virali e parassitarie. Sono stati segnalati anche sepsi e shock settico.

Si possono riattivare infezioni latenti. In pazienti trattati con ifosfamide sono stati segnalati casi di varie infezioni virali.

Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio dei parametri ematologici. Prima di ogni somministrazione, ed ad appropriati intervalli, se necessario ogni giorno, si devono controllare la conta dei globuli bianchi, la conta delle piastrine ed i valori di emoglobina. A meno che non sia reputato essenziale, l'ifosfamide non deve essere somministrata a pazienti con una conta in globuli bianchi inferiore al valore di 2.500/ μ l. In caso di febbre e/o leucopenia a scopo profilattico si consiglia la somministrazione di antibiotici e/o antimicotici.

Devono essere attentamente monitorizzati i pazienti con sistema immunitario indebolito (ad es. pazienti affetti da diabete mellito o disfunzioni epatiche o renali).

Tossicità sul Sistema Nervoso Centrale, Neurotossicità

La somministrazione di ifosfamide può causare tossicità del Sistema Nervoso Centrale (CNS) ed altri effetti neurotossici, inclusi stato confusionale, sonnolenza, coma, allucinazioni, visione offuscata, comportamento psicotico, sintomi extrapiramidali, incontinenza urinaria e attacchi epilettici (vedere paragrafo 4.8).

La neurotossicità dell'ifosfamide può manifestarsi entro poche ore fino a pochi giorni dopo la prima somministrazione e nella maggior parte dei casi si risolve entro 48-72 ore dall'interruzione del trattamento con ifosfamide. I sintomi possono persistere per un periodo di tempo più lungo. Talvolta la guarigione è incompleta. Sono stati segnalati casi di tossicità sul CNS con esito fatale.

E' stata segnalata la ricomparsa di tossicità del CNS dopo vari trattamenti senza eventi di rilievo.

E' molto comune la segnalazione di tossicità sul CNS che sembra essere dipendente dalla posologia.

Altri fattori di rischio che sono stati dimostrati o discussi in letteratura sono:

- Disfunzione renale, valori elevati di creatinina sierica
- Valori bassi di albumina sierica
- Disfunzione epatica
- Valori bassi di bilirubina, valori bassi di emoglobina, diminuzione della conta dei globuli bianchi
- Acidosi, valori bassi di bicarbonato sierico
- Squilibrio elettrolitico, iponatremia e inappropriata secrezione di ADH (vasopressina), intossicazione da acqua, bassa assunzione di liquidi
- Presenza di metastasi cerebrale, precedenti malattie a carico del CNS, irradiazione cerebrale

- Sclerosi cerebrale, vasculopatia periferale
- Presenza di un tumore nella parte bassa dell'addome, malattia addominale bulky
- Basso punteggio di performance status, età avanzata, giovane età
- Obesità, appartenenza al genere femminile, predisposizione individuale
- Interazione con altre medicine (ad es. Aprepitant, inibitori di CYP 3A4), abuso di droghe o alcol o pretrattamento con cisplatino

La neurotossicità spesso si manifesta in pazienti senza fattori di rischio identificabili.

Il rischio di insorgenza di effetti tossici a livello del sistema nervoso centrale, conseguenti alla somministrazione di ifosfamide, richiede un attento monitoraggio del paziente. Nel caso in cui si sviluppasse encefalopatia, si deve definitivamente interrompere il trattamento con ifosfamide.

Le pubblicazioni scientifiche riportano sia casi di successo che di insuccesso con l'uso di blu di metilene per il trattamento e la profilassi di encefalopatia associata a ifosfamide.

I medicinali con azione a livello del sistema nervoso centrale (quali ad es. gli antiemetici, i tranquillanti, i narcotici o gli antistaminici) devono essere utilizzati con particolare attenzione nel caso di encefalopatia indotta da ifosfamide o, se possibile, ne deve essere interrotta la loro somministrazione.

Tossicità renale ed uroteliale

L'ifosfamide è sia nefrotossica che urotossica.

La funzionalità glomerulare e dei tubuli renali deve essere valutata e controllata prima dell'inizio della terapia, così come durante e dopo il trattamento.

Il sedimento urinario deve essere controllato regolarmente per la presenza di eritrociti e di altri segnali di uro/nefrotossicità.

E' raccomandato un attento monitoraggio dei valori sierici e delle urine, inclusi fosforo, potassio e altri parametri di laboratorio che siano appropriati per identificare nefrotossicità e tossicità uroteliale.

Effetti nefrotossici

E' stato documentata nefrotossicità con esito fatale.

In pazienti trattati con ifosfamide sono stati segnalati parenchima renale e necrosi tubulare.

Disturbi della funzionalità renale (glomerulare e tubulare) a seguito della somministrazione di ifosfamide sono molto comuni (vedere paragrafo 4.8). I sintomi includono una diminuzione del tasso di filtrazione glomerulare e un aumento della creatinina sierica, proteinuria, enzimuria, cilindruria, aminoaciduria, fosfaturia e glicosuria così come acidosi renale tubulare. Sono stati inoltre segnalati sindrome di Fanconi, rachitismo renale e ritardo della crescita nei bambini così come osteomalacia negli adulti.

E' stato segnalato con l'uso di ifosfamide anche lo sviluppo di una sindrome simile alla SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico).

Può manifestarsi danno tubulare durante la terapia o mesi o anni dopo l'interruzione della terapia.

Le disfunzioni glomerulari o tubulari possono risolversi con il tempo, rimanere stabili o progredire in un periodo di mesi o anni anche dopo l'interruzione del trattamento con ifosfamide. Sono state segnalate necrosi tubulare acuta, insufficienza renale acuta e insufficienza renale cronica a seguito del trattamento con ifosfamide (vedere paragrafo 4.8).

Il rischio di sviluppare sintomi clinici di nefrotossicità aumenta con:

- Elevate dosi cumulative di ifosfamide
- Disfunzione renale pre-esistente

- Precedente o concomitante trattamento con agenti potenzialmente nefrotossici
- Bambini piccoli (in particolare bambini fino ai 5 anni)
- Ridotta riserva della funzionalità renale come in pazienti con tumori renali e che siano stati sottoposti a radiazione renale o nefrectomia unilaterale.

I rischi e i benefici attesi a seguito della terapia con ifosfamide devono essere attentamente valutati in caso di pazienti con pre-esistente disfunzione renale o ridotta riserva della funzionalità renale.

Effetti uroteliali

La somministrazione di ifosfamide è associata ad effetti urotossici che possono essere ridotti con l'uso profilattico di mesna.

In terapia con ifosfamide è stata segnalata cistite emorragica che ha richiesto trasfusioni di sangue.

Il rischio di cistite emorragica dipende dalla posologia e aumenta con la somministrazione di una dose singola elevata rispetto ad una somministrazione frazionata.

E' stata segnalata cistite emorragica dopo una dose singola di ifosfamide.

Prima di iniziare la terapia, è necessario escludere o correggere eventuali ostruzioni del tratto urinario (vedere paragrafo 4.3).

Durante o subito dopo la somministrazione, è necessario ingerire o infondere adeguate quantità di liquidi per forzare la diuresi al fine di ridurre il rischio di tossicità al tratto urinario.

L'ifosfamide deve essere usata in combinazione con mesna per la profilassi della cistite emorragica.

L'ifosfamide deve essere usata con cautela, se non affatto, nei pazienti che abbiano infezioni del tratto urinario in atto.

Successive o concomitanti radiazioni della vescica o terapie con busulfano possono aumentare il rischio di cistite emorragica.

Cardiotossicità, uso in pazienti con disfunzioni cardiache

E' stata segnalata cardiotossicità associata ad ifosfamide con esito fatale. Il rischio di sviluppare effetti cardiotossici è dipendente dalla dose ed aumenta in pazienti trattati precedentemente o contemporaneamente con altri agenti cardiotossici o radiazione della zona cardiaca o anche con insufficienza renale.

E' necessario osservare particolare cautela quando l'ifosfamide è utilizzata in pazienti con fattori di rischio per cardiotossicità e in pazienti con pre-esistenti disfunzioni cardiache.

I sintomi di cardiotossicità segnalati con la terapia con ifosfamide (vedere paragrafo 4.8) includono:

- Aritmie sopraventricolari e ventricolari, inclusa tachicardia atriale e sopraventricolare, fibrillazione atriale, tachicardia ventricolare senza polso
- Riduzione di voltaggio del QRS e alterazione del segmento ST e dell'onda T
- Cardiomiopatia tossica che porta ad attacco cardiaco con congestione ed ipotensione
- Effusione pericardica, pericardite fibrinosa e fibrosi epicardica

Tossicità polmonare

Sono stati segnalati casi di tossicità polmonare che hanno portato ad insufficienza respiratoria e con esito fatale. In terapia con ifosfamide sono stati segnalate polmonite interstiziale e fibrosi polmonare.

Tumori secondari

Il trattamento con ifosfamide, così come tutte le terapie citotossiche, comporta il rischio di tumori secondari e dei loro precursori. I tumori secondari possono svilupparsi dopo anni dall'interruzione della chemioterapia.

Aumenta il rischio di alterazioni mielodisplastiche che talvolta evolvono a leucemia acuta. Altri tumori riportati successivamente all'utilizzo o durante la terapia con ifosfamide comprendono linfoma, cancro alla tiroide e sarcomi.

Sono stati segnalati tumori anche successivamente all'esposizione in utero con ciclofosfamide, un altro agente citotossico appartenente alla famiglia delle ossazafosforine.

Malattia veno-occlusiva epatica

Sono stati segnalati casi di malattia veno-occlusiva epatica con chemioterapia che include ifosfamide. Questa è anche una complicazione nota con l'uso di ciclofosfamide, un altro agente citotossico appartenente alla famiglia delle ossazafosforine.

Genotossicità

Vedere paragrafo 4.6.

Effetti sulla fertilità

Vedere paragrafo 4.6.

Donne

Sono stati segnalati casi di amenorrea in pazienti trattate con ifosfamide. Inoltre è stata segnalata oligomenorrea con ciclofosfamide, un altro agente citotossico appartenente alla famiglia delle ossazafosforine.

Il rischio di amenorrea permanente indotta da chemioterapia è maggiore nelle donne più mature.

Le ragazze trattate con ifosfamide durante la prepubescenza possono sviluppare normalmente caratteristiche sessuali secondarie e avere cicli regolari.

Ragazze trattate con ifosfamide durante la prepubescenza hanno successivamente concepito bambini.

Le ragazze che hanno mantenuto la funzionalità ovarica dopo il completamento del trattamento presentano un rischio maggiore di sviluppare una menopausa prematura.

Uomini

Gli uomini trattati con ifosfamide possono sviluppare oligospermia o azoospermia.

La funzionalità sessuale e la libido rimangono generalmente inalterate in questi pazienti.

I ragazzi trattati con ifosfamide durante la prepubescenza possono sviluppare normalmente caratteristiche sessuali secondarie ma possono avere oligospermia o azoospermia.

Può manifestarsi atrofia testicolare a vari livelli.

L'azoospermia può essere reversibile in alcuni pazienti sebbene la reversibilità possa avvenire anche alcuni anni dopo l'interruzione della terapia.

Uomini trattati con ifosfamide hanno successivamente procreato.

Reazioni anafilattiche/anafilattoidi, Sensibilità crociata

In associazione con ifosfamide sono state segnalate reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

E' stata segnalata sensibilità crociata tra agenti citotossici appartenenti alla famiglia delle ossazafosforine.

Interferenza nella guarigione delle ferite

L'ifosfamide può interferire con il normale processo di guarigione delle ferite.

PRECAUZIONI

Alopecia

L'alopecia è un effetto della somministrazione di ifosfamide molto comune e dipendente dalla dose.

L'alopecia indotta dalla chemioterapia può evolvere a calvizie.

I capelli possono crescere nuovamente ma possono essere differenti per consistenza o colore.

Nausea e vomito

Per ridurre l'insorgenza di stomatite è necessario prestare particolare attenzione ad una completa igiene orale.

Gli antiemetici devono essere somministrati per tempo al fine di ridurre la frequenza e la gravità dei fenomeni di nausea e vomito.

Il consumo di alcool può aumentare la nausea ed il vomito indotti dalla chemioterapia.

Utilizzo in pazienti con insufficienza renale

In pazienti con insufficienza renale, soprattutto in quelli con insufficienza renale grave, una minore escrezione renale può risultare in un maggiore livello plasmatico dell'ifosfamide e dei suoi metaboliti. Questo può risultare in un aumento della tossicità (ad es. neurotossicità, nefrotossicità, ematotossicità) e deve essere tenuto in considerazione nel determinare la posologia per questi pazienti.

Utilizzo in pazienti con insufficienza epatica

L'insufficienza epatica, soprattutto se grave, può essere associata ad una diminuzione dell'attivazione dell'ifosfamide. Questo può alterare l'efficacia del trattamento con ifosfamide. Un basso livello di albumina sierica e l'insufficienza epatica sono inoltre considerati fattori di rischio per lo sviluppo di tossicità sul CNS. L'insufficienza epatica può aumentare la formazione di un metabolita che si ritiene possa causare o contribuire alla tossicità sul CNS e contribuire alla nefrotossicità.

Questo deve essere tenuto in considerazione nel determinare la posologia e interpretare la risposta alla posologia scelta.

L'abuso di alcool può aumentare il rischio di sviluppare una disfunzione epatica.

-

Somministrazione paravenosa

Poiché l'effetto citostatico dell'ifosfamide inizia solo dopo la sua attivazione a livello epatico, non esiste il rischio di un danno a carico dei tessuti nel caso di una somministrazione paravenosa accidentale di ifosfamide in soluzione. Tuttavia, in caso di stravasamento, si raccomanda di interrompere immediatamente l'infusione, di aspirare la parte di soluzione travasata mediante l'introduzione in loco di un ago, di irrigare con soluzione fisiologica il tessuto in cui si è verificato lo stravasamento e di immobilizzare l'estremità.

Indagini diagnostiche

I livelli ematici degli zuccheri devono essere regolarmente controllati nei pazienti diabetici al fine di correggere per tempo la terapia antidiabetica. Vedere paragrafo 4.5.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

HOLOXAN 1g/25 ml soluzione per infusione contiene 4,215 mmol (96,9 mg) di sodio per dose. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

HOLOXAN 2g/50 ml soluzione per infusione contiene 8,438 mmol (194,0 mg) di sodio per dose. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione pianificata, concomitante o sequenziale, di altre sostanze o trattamenti che possono aumentare la probabilità o gravità degli effetti tossici (a causa di interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche) richiede un'attenta valutazione su base individuale dei benefici e dei rischi attesi. I pazienti che ricevono tali combinazioni devono essere monitorati attentamente per rilevare segnali di tossicità al fine di permettere un intervento tempestivo.

I pazienti trattati con ifosfamide e con agenti che riducono la sua attivazione devono essere monitorati per una potenziale riduzione dell'efficacia terapeutica e la necessità di una modifica della posologia.

- Può risultare un aumento dell'ematotossicità e/o dell'immunosoppressione dalla combinazione dell'effetto dell'ifosfamide e, per esempio:
 - ACE-inibitori: gli ACE-inibitori possono causare leucopenia
 - Carboplatino
 - Cisplatino
 - Natalizumab
- Può risultare un aumento della cardiotoxicità dalla combinazione dell'effetto dell'ifosfamide e, per esempio:
 - Antracicline
 - Irradiazione della zona cardiaca
- Può risultare un aumento della tossicità polmonare dalla combinazione dell'effetto dell'ifosfamide e, per esempio:
 - Amiodarone
 - G-CSF, GM-CSF (fattore stimolante le colonie granulocitarie, fattore stimolante le colonie macrofagiche-granulocitarie)
- Si deve considerare un effetto di potenziamento della mielotossicità per interazione con altri agenti citostatici o per interazione con la terapia radiante. Una somministrazione concomitante di ifosfamide e allopurinolo o idroclorotiazide può altresì aumentare l'effetto mielosoppressivo.
- A causa dell'effetto immunosoppressivo dell'ifosfamide, ci si deve attendere una diminuzione della risposta clinica al corrispettivo vaccino. Nell'eventualità di inoculazione di vaccino vivo si può sviluppare una infezione indotta dal vaccino.
- Derivati della cumarina: L'uso concomitante di ciclofosfamide con warfarina può aumentare l'effetto anticoagulante della warfarina (aumento dell'INR, international normalized ratio) e quindi aumentare il rischio di emorragie.
- Tamoxifene: L'uso concomitante di tamoxifene e chemioterapia può aumentare il rischio di complicazioni tromboemboliche.
- Può risultare un aumento della nefrotossicità dalla combinazione dell'effetto dell'ifosfamide e, per esempio:
 - carboplatino
 - cisplatino
 - amminoglicosidi

- aciclovir
- anfotericina B
- Può risultare un aumento del rischio di sviluppare cistite emorragica dalla combinazione dell'effetto dell'ifosfamide e, per esempio:
 - Busulfano
 - Irradiazione della vescica
- Può risultare un effetto cumulativo sul CNS dalla combinazione dell'effetto dell'ifosfamide e, per esempio:
 - antiemetici,
 - tranquillanti,
 - narcotici
 - antistaminici
- Holoxan può potenziare l'effetto ipoglicemizzante delle sulfoniluree (antidiabetici)
- Le evidenze emerse da sperimentazioni in vitro indicano che il bupropione è principalmente catabolizzato per mezzo dell'enzima microsomiale citocromo P450 IIB6 (CYP2B6). Pertanto, si deve prestare attenzione nel caso di una concomitante somministrazione di bupropione e preparazioni che agiscono sull'isoenzima CYP2B6 (quali ad es. l'orfenadrina, la ciclofosfamide e l'ifosfamide).
- Deve essere considerata la possibilità di un aumento della formazione di metaboliti responsabili della citotossicità e di altre tossicità (che dipendono dagli enzimi indotti) in caso di precedente o concomitante trattamento con, ad esempio:
 - fenobarbitale
 - fenitoina
 - benzodiazepine
 - primidone
 - carbamazepina
 - rifampicina
 - cloralio idrato
 - corticosteroidi
 - Iperico – Hypericum perforatum L.

Vedere anche Aprepitant qui di seguito.

- Inibitori di CYP 3A4: una riduzione nell'attivazione e nel metabolismo dell'ifosfamide può alterare l'efficacia del trattamento con ifosfamide. L'inibizione di CYP 3A4 può anche portare ad un aumento nella formazione di un metabolita dell'ifosfamide associato a CNS e a nefrotossicità. Gli inibitori di CYP 3A4 includono:
 - Ketoconazolo
 - Fluconazolo
 - Itraconazolo
 - Sorafenib

Vedere anche Aprepitant qui di seguito.

- Aprepitant: Le segnalazioni suggeriscono un aumento della neurotossicità dovuta ad ifosfamide nei pazienti sottoposti ad una profilassi antiemetica con aprepitant, che è sia un induttore che un moderato inibitore di CYP 3A4.
- Docetaxel: E' stata segnalata tossicità gastrointestinale in caso di somministrazione di ifosfamide prima dell'infusione di docetaxel
- Cisplatino: La perdita di capelli indotta dal cisplatino può essere esacerbata dal trattamento concomitante con ifosfamide
- Irinotecan: La formazione del metabolita attivo dell'irinotecan può essere ridotta quando irinotecan è somministrato insieme ad ifosfamide
- Alcool: In alcuni pazienti l'alcool può aumentare la nausea ed il vomito indotti dall'ifosfamide
- Il pompelmo contiene una sostanza che provoca una inibizione degli isoenzimi CYP e quindi può ridurre l'attivazione metabolica dell'ifosfamide e conseguentemente la sua efficacia. Per tale motivo, i pazienti trattati con ifosfamide devono astenersi dall'assunzione di pompelmo e/o dal consumo di alimenti e bevande contenenti questo frutto.
- L'ifosfamide può intensificare le reazioni cutanee per sensibilizzazione alla radioterapia (sindrome indotta dalle radiazioni).
- Analogamente alla ciclofosfamide, le seguenti interazioni sono applicabili all'ifosfamide: l'effetto terapeutico e la tossicità dell'ifosfamide possono essere intensificati dalla contemporanea somministrazione di clorpromazina, di triiodotireonina o di inibitori dell'aldeide deidrogenasi quali il disulfiram (Antabus); potenziamento dell'effetto miorelassante del suxametonio.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Le donne in trattamento con ifosfamide devono prendere opportune precauzioni contraccettive.

Gli studi condotti sugli animali (gatti, topi e conigli) hanno dimostrato che il trattamento con ifosfamide durante la gravidanza può avere un effetto genotossico e può causare danno fetale. Sono disponibili solo dati molto limitati sull'uso dell'ifosfamide durante la gravidanza negli umani. Sono stati segnalati ritardo nella crescita fetale e anemia neonatale a seguito dell'esposizione a trattamenti chemioterapici contenenti ifosfamide durante la gravidanza. Sono state segnalate anomalie congenite multiple dopo l'uso durante il primo trimestre di gravidanza. I dati generati da studi su animali con la ciclofosfamide, un altro agente citotossico della famiglia delle ossazafosforine suggeriscono che un rischio più elevato di interruzione di gravidanza e malformazioni può persistere anche dopo l'interruzione dell'agente fintanto che sono presenti oociti/follicoli che siano stati esposti all'agente durante qualsiasi fase della loro maturazione.

Inoltre, a seguito dell'esposizione a ciclofosfamide sono stati segnalati casi di aborto, malformazioni (a seguito dell'esposizione durante il primo trimestre) ed effetti neonatali incluse leucopenia, pancitopenia, grave ipoplasia del midollo osseo e gastroenterite.

In base ai risultati degli studi su animali, ai casi segnalati su esseri umani e al meccanismo di azione della molecola, non è raccomandato l'uso dell'ifosfamide durante la gravidanza, soprattutto nel primo trimestre.

I benefici della terapia dovranno essere valutati verso i possibili rischi per il feto su base individuale.

Se l'ifosfamide viene usata durante la gravidanza o se la paziente rimane incinta durante o dopo il trattamento, la paziente deve essere informata dei rischi potenziali per il feto.

Allattamento

L'ifosfamide viene escreta nel latte materno e può causare neutropenia, trombocitopenia, una bassa concentrazione di emoglobina e diarrea nei bambini. L'ifosfamide è controindicato in allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

L'ifosfamide interferisce con l'oogenesi e la spermatogenesi. Può causare sterilità in entrambi i sessi. L'ifosfamide può causare amenorrea temporanea o permanente nelle donne e oligospermia o azoospermia nei ragazzi durante la prepubescenza. Gli uomini trattati con ifosfamide devono essere informati della possibilità di raccogliere e conservare lo sperma prima dell'inizio della terapia.

L'ifosfamide è genotossico e mutageno nelle cellule germinali maschili e femminili. Pertanto le donne non devono rimanere in stato interessante e gli uomini non devono procreare durante la terapia con ifosfamide.

Gli uomini non devono concepire bambini fino a 6 mesi dopo l'interruzione della terapia. Le donne e gli uomini sessualmente attivi devono usare metodi contraccettivi efficaci durante questo periodo di tempo.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Holoxan altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari per effetto diretto dell'eventuale encefalopatia indotta dal farmaco. Tale riduzione nella capacità si può avere anche per effetto indiretto a causa della nausea e del vomito che possono manifestarsi a seguito dell'uso del medicinale, ed in particolare nel caso in cui l'ifosfamide sia somministrata in concomitanza con medicinali con azione sul sistema nervoso centrale o assunto contemporaneamente a sostanze alcoliche.

4.8. Effetti indesiderati

In relazione alla sensibilità individuale e al tipo di malattia e di posologia, possono manifestarsi effetti collaterali di entità variabile. Essi richiedono adeguati provvedimenti preventivi e terapeutici.

Nei pazienti ai quali sia stata prescritta una chemioterapia con ifosfamide quale unico medicinale le tossicità di tipo dose-limitante sono la mielosoppressione e l'urotossicità. La somministrazione di un uroprotettore quale il mesna, una abbondante idratazione ed un frazionamento dei dosaggi di ifosfamide possono ridurre significativamente l'incidenza dell'ematuria, specialmente macroematuria, associata a cistite emorragica. Quando si manifesta la leucopenia è solitamente da lieve a moderata. Altri effetti indesiderati di tipo significativo includono alopecia, nausea, vomito e tossicità a livello del sistema nervoso centrale.

Incidenza degli effetti indesiderati

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (> 1/10)	Comune (>1/100, < 1/10)	Non comune (> 1/1000, < 1/100)	Raro (> 1/10.000 , < 1/1000)	Molto raro (< 1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni		Infezioni*	-Polmonite -Sepsi(shock settico)**			
Tumori benigni,maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)			-Tumori secondari -Carcinoma del tratto urinario -Sindrome mielodisplastica -Leucemia acuta***			-Leucemia linfocitica acuta** -Linfoma (linfoma non-Hodgkin) -Sarcomi** -Carcinoma delle cellule renali -Cancro alla tiroide -Avanzamento di tumori pre-esistenti*
Patologie del sistema emolinfopoietico	-Mielosoppressione**** -Leucopenia ¹ -Neutropenia	-Trombocitopenia ²		- Anemia ³	-Sindrome emolitica uremica -Coagulazione intravascolare disseminata	-Ematotossicità** -Agranulocitosi -Aplasia febbrile del midollo osseo -Anemia emolitica -Anemia neonatale -Metemoglobinemia

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (> 1/10)	Comune (>1/100, < 1/10)	Non comune (> 1/1000, < 1/100)	Raro (> 1/10.000, < 1/1000)	Molto raro (< 1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>				-Reazioni di ipersensibilità	-Shock anafilattico	-Angioedema** -Immunosoppressione -Orticaria
<i>Patologie endocrine</i>			-Disturbi irreversibili dell'ovulazione	-Sindrome da inadeguata secrezione di ADH (SIADH)		
<i>Disturbi del Metabolismo e della nutrizione</i>		-Acidosi metabolica	-Anoressia	-Iponatremia -Disidratazione -Ritenzione idrica -Squilibrio elettrolitico	-Ipokaliemia	-Sindrome da lisi tumorale -Ipocalcemia -Ipofofatemia -Iperglicemia -Polidipsia
<i>Disturbi psichiatrici</i>			-Allucinazioni -Psicosi depressiva -Disorientamento -Irrequietezza -Confusione			-Attacchi di panico -Catatonìa -Mania -Paranoìa -Fissazione -Delirio -Bradifrenia -Mutismo -Cambiamento dello stato mentale -Ecolalia -Logorrea -Perseverazione -Amnesia
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	-Encefalopatia -Assopimento		-Sonnolenza -Smemoratezza -Vertigine	-Sindrome cerebellare	-Coma -Convulsioni** -Polineuropatia	Neurotossicità ^{4,5} -Tossicità sul sistema nervoso centrale -Neuropatia periferale -Disartria -Stato epilettico (convulsivo e non-convulsivo) -Sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile -Leucoencefalopatia -Disturbi extrapiramidali -Asterixi -Disturbi nei movimenti -Disestesia -Ipostesia -Parestesia -Neuralgia -Disturbi della deambulazione -Incontinenza fecale
Classificazione per	Molto comune (> 1/10)	Comune (>1/100, < 1/10)	Non comune (> 1/1000, < 1/100)	Raro (> 1/10.000, < 1/1000)	Molto raro (< 1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere

sistemi e organi secondo MedDRA						definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie dell'occhio				-Vista offuscata	-Scompenso visivo	-Congiuntivite -Irritazione oculare
Patologie dell'orecchio e del labirinto						-Sordità -Ipoacusia -Vertigini -Tinnito
Patologie cardiache			Cardiotossicità ⁶ -Aritmia -Aritmia ventricolare -Aritmia sopraventricolare -Scompenso cardiaco**		-Arresto cardiaco** -Infarto miocardico	-Fibrillazione ventricolare** -Tachicardia ventricolare** -Extrasistole ventricolari -Fibrillazione atriale -Flutter atriale -Extrasistole sopraventricolari -Contrazione atriale prematura -Bradycardia -Shock cardiogenico** -Blocco di branca sinistro -Blocco di branca destro -Effusione pericardica -Emorragia miocardica -Angina pectoris -Insufficienza ventricolare sinistra -Cardiomiopatia** -Cardiomiopatia congestizia -Miocardite** -Pericardite -Depressione miocardica -Palpitazioni -Frazione di eiezione diminuita** -Anomalie nel segmento ST nell'elettrocardiogramma -Inversione dell'onda T nell'elettrocardiogramma -Complesso QRS anomalo nell'elettrocardiogramma
Classificazione per sistemi e organi secondo	Molto comune (> 1/10)	Comune (>1/100, < 1/10)	Non comune (> 1/1000, < 1/100)	Raro (> 1/10.000, < 1/1000)	Molto raro (> 1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

MedDRA						
Patologie vascolari			-Sanguinamento	-Ipotensione ⁷	-Trombo-embolismo	-Embolia polmonare -Trombosi venosa profonda -Sindrome da perdita capillare -Vasculite -Ipertensione -Vampate -Diminuzione della pressione sanguigna
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				-Disordini polmonari -Tosse -Dispnea	-Polmonite interstiziale -Fibrosi polmonare interstiziale** -Scompenso respiratorio** -Edema polmonare di tipo tossico allergico**	-Sindrome da distress respiratorio acuto** -Ipertensione polmonare** -Alveolite allergica -Polmonite** -Effusione pleurica -Broncospasmo -Ipossia
Patologie gastrointestinali	-Nausea -Vomito		-Diarrea -Costipazione	-Stomatite -Incontinenza fecale	-Pancreatite acuta	-Cecite -Colite -Enterocolite -Ileo -Emorragia gastrointestinale -Ulcerazione delle mucose -Dolore addominale -Ipersecrezione salivare
Patologie epatobiliari		-Epatotossicità ⁸	-Disturbi della funzione epatica**			-Epatite fulminante** -Malattia veno-occlusiva epatica -Trombosi della vena porta -Epatite citolitica -Colestasi

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (> 1/10)	Comune (>1/100, < 1/10)	Non comune (> 1/1000, < 1/100)	Raro (> 1/10.000, < 1/1000)	Molto raro (< 1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	-Alopecia			-Eruzione cutanea -Eruzione cutanea papulare -Dermatite	-Reazioni cutanee tossiche	-Necrosi epidermica tossica -Sindrome di Stevens-Johnson -Sindrome da eritrodiprosia palmo-plantare -Dermatite da radiazioni -Necrosi della pelle -Gonfiore facciale -Petecchie -Eruzione cutanea maculare -Prurito -Eritema -Iperpigmentazione della pelle -Iperidrosi -Patologie alle unghie
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo				-Crampi	-Rachitismo -Osteomalacia -Rabdomiolisi	-Ritardo nella crescita -Mialgia -Artralgia -Dolore alle estremità
Patologie renali e urinarie	-Ematuria -Microematuria -Disfunzione renale ¹⁰ -Danneggiamento della struttura renale	-Cistite emorragica -Nefropatie -Disfunzione tubulare -Macroematuria	-Incontinenza -Disuria -Alterazioni nella frequenza urinaria -Irritazione della vescica	-Disfunzione glomerulare -Acidosi tubulare -Proteinuria -Scompenso renale acuto** -Scompenso renale cronico** -Incontinenza urinaria	-Sindrome di Fanconi	-Nefrite tubulo interstiziale -Diabete nefrogenico insipido -Poliuria -Sensazione di urina residua
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		-Riduzione della spermatogenesi	-Amenorrea -Diminuzione dei livelli degli ormoni femminili (estrogeni, gonadotropine)	-Azoospermia -Oligospermia persistente		-Infertilità -Insufficienza ovarica -Menopausa prematura -Disturbi dell'ovulazione
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	-Febbre	-Astenia -Affaticamento -Debolezza -Malessere -Flebite ¹¹ -Febbre neutropenica ¹²		-Mucosite -Reazioni in corrispondenza del sito d'iniezione/infusione*****	-Morte	-Insufficienza multiorganica** -Deperimento fisico generale -Dolore al torace -Edema -Dolore -Brividi

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune (> 1/10)	Comune (>1/100, < 1/10)	Non comune (> 1/1000, < 1/100)	Raro (> 1/10.000, < 1/1000)	Molto raro (< 1/10.000)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Esami diagnostici			-Aumento degli enzimi epatici -Aumento del valore SGOT -Aumento del valore SGPT -Aumento del valore gamma-GT -Aumento della fosfatasi alcalina -Aumento della bilirubina	-Fosfaturia		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura					-Reazione intensa allo stimolo radiante	
Patologie congenite, familiari e genetiche				-Aminoaciduria		-Ritardo della crescita fetale

* inclusa la riattivazione di infezioni latenti, inclusa epatite virale, *Pneumocystis jiroveci*, herpes zoster, *Strongyloides*, leucoencefalopatia progressiva multifocale e altre infezioni fungine e virali;

** inclusi esiti fatali;

*** inclusa leucemia mieloide acuta, leucemia promielocitica acuta, leucemia linfocitica acuta;

**** mielosoppressione che si manifesta come insufficienza del midollo osseo;

***** incluso gonfiore, infiammazione, dolore, eritema, indolenzimento, prurito;

¹ Sono stati riportati i seguenti termini di reazioni avverse per leucopenia: neutropenia, granulocitopenia, linfopenia e pancitopenia. Per febbre neutropenica, vedere sotto.

² La trombocitopenia può essere anche complicata dal sanguinamento. E' stato segnalato sanguinamento con esito fatale.

³ incluse segnalazioni di anemia e diminuzione dell'emoglobina/ematocrito.

⁴ E' stata segnalata encefalopatia con coma e morte.

⁵ E' stato segnalato che la cardiotoxicità si manifesta con i seguenti segnali e sintomi: comportamento anomalo, labilità affettiva, aggressività, agitazione, ansietà, afasia, astenia, atassia, sindrome cerebellare, deficienza della funzione cerebrale, disturbi cognitivi, coma, stato confusionale, disfunzione dei nervi cranici, stato di coscienza alterato, depressione, disorientamento, stordimento, elettroencefalogramma anomalo, encefalopatia, appiattimento dell'affettività, allucinazioni, cefalea, ideazione, letargia, disturbi della memoria, cambi di umore, disfunzione motoria, spasmi muscolari, miocloni, perdita progressiva dei riflessi del tronco cerebrale, reazioni psicotiche, smania, sonnolenza, tremore, incontinenza urinaria.

⁶ La cardiotoxicità è stata segnalata come insufficienza cardiaca congestizia, tachicardia, edema polmonare. Sono stati segnalati esiti fatali.

⁷ Sono stati segnalati casi di ipotensione che hanno portato a shock con esito fatale.

⁸ E' stata segnalata epatotossicità come aumento del livello degli enzimi epatici quali alanina aminotrasferasi sierica, aspartato aminotrasferasi sierica, fosfatasi alcalina, gammaglutaminttrasferasi e lattato deidrogenasi, bilirubina, ittero, sindrome epatorenale.

⁹ La frequenza della cistite emorragica è stimata sulla base della frequenza dell'ematuria. I sintomi di cistite emorragica segnalati includono disuria e pollachiuria.

¹⁰ E' stato segnalato che la disfunzione renale si manifesta come: insufficienza renale (inclusa insufficienza renale acuta e insufficienza renale irreversibile; sono stati segnalati casi di esito fatale), aumento della creatinina sierica, aumento del BUN, diminuzione della clearance della creatinina, acidosi metabolica, anuria, oliguria, glucosuria, iponatremia, uremia, aumento della clearance della creatinina. E' stato segnalato che i danni alla struttura renale si manifestano come: necrosi tubulare acuta, danneggiamento del parenchima renale, enzimuria, cilindruria, proteinuria.

¹¹ Incluse segnalazioni di flebite e irritazione delle pareti venose.

¹² Frequenza della febbre neutropenica: include segnalazioni di febbre granulocitopenica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Le conseguenze più gravi del sovradosaggio includono sintomi di tossicità dose-dipendente quali tossicità sul CNS, nefrotossicità, mielosoppressione e mucosite. Vedere paragrafo 4.4.

I pazienti a cui viene somministrato un sovradosaggio devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di tossicità.

Poiché non è disponibile uno specifico antidoto all'ifosfamide, si raccomanda una speciale precauzione nell'impiego del medicinale.

Il trattamento in caso di sovradosaggio deve includere misure di supporto di tipo generale atte a sostenere il paziente ogniqualvolta si manifesti tossicità.

L'ifosfamide è dializzabile *in vitro*. Pertanto, l'emodialisi rapida è indicata ogniqualvolta si debba trattare qualsiasi sovradosaggio o intossicazione di tipo accidentale o suicida, soprattutto in caso di pazienti con insufficienza renale. In caso di sovradosaggio, tra le altre reazioni indesiderate, ci si deve attendere mielosoppressione, principalmente in forma di leucopenia. La gravità e la durata della mielosoppressione dipende dal grado di sovradosaggio. Si richiedono frequenti analisi dei valori ematici ed un attento monitoraggio del paziente. Se si manifesta neutropenia, si devono adottare misure profilattiche a protezione di infezioni, e le infezioni devono essere opportunamente trattate con antibiotici. Se si manifesta trombocitopenia, si deve provvedere alla sostituzione trombocitica secondo le necessità. Allo scopo di evitare condizioni di urotossicità, è assolutamente necessaria la protezione dell'apparato urinario con mesna. Le pubblicazioni scientifiche riportano sia casi di successo che di insuccesso con l'impiego del blu di metilene in caso di encefalopatia indotta da ifosfamide.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

Categoria farmaco terapeutica: Antineoplastici, sostanze alchilanti, analoghi della mostarda azotata, ifosfamide

Codice ATC: L01AA06

5.1. Proprietà farmacodinamiche

L'ifosfamide come tutte le ossazafosforine, esplica, previa attivazione metabolica, attività citotossica ed antitumorale come dimostrato su un vasto spettro di tumori sperimentali.

Popolazione pediatrica

Sarcoma di Ewing

In uno studio clinico controllato randomizzato, 518 pazienti (87% sotto i 17 anni) con il sarcoma di Ewing, tumore neuroectodermico primitivo delle ossa o sarcoma primitivo delle ossa, sono stati randomizzati a ifosfamide/etoposide alternato con trattamenti standard o solo trattamenti standard. Nei pazienti che in partenza non avevano metastasi, c'è stato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza a 5 anni per coloro a cui erano state somministrate ifosfamide/etoposide (69%) rispetto a quelli sottoposti al solo trattamento standard (54%). La sopravvivenza totale a 5 anni è stata del 72% nel gruppo trattato con ifosfamide/etoposide rispetto al 61% del gruppo in terapia standard. E' stata osservata una tossicità simile nei due gruppi. Nei pazienti che in partenza avevano metastasi, non è stata rilevata differenza per la sopravvivenza a 5 anni senza eventi e la sopravvivenza totale a 5 anni nei due gruppi.

In uno studio comparativo randomizzato di ifosfamide (regime VAIA) e ciclofosfamide (regime VACA) in 155 pazienti con sarcoma di Ewing a rischio standard (83% sotto i 19 anni), non è stata dimostrata differenza per la sopravvivenza senza eventi e la sopravvivenza totale. E' stata osservata una minore tossicità per il regime con ifosfamide.

Altri tumori pediatrici

L'ifosfamide è stata ampiamente studiata in studi esplorativi non controllati prospettici nei bambini. Sono stati utilizzati vari schemi posologici e regimi in combinazione con altri agenti tumorali. Sono stati studiati i seguenti tumori pediatrici: rhabdomyosarcoma, sarcoma dei tessuti molli non- rhabdomyosarcoma, tumore delle cellule germinali, osteosarcoma, linfoma non-Hodgkins, malattia di Hodgkins, leucemia linfoblastica acuta, neuroblastoma, tumore di Wilms e tumori maligni del CNS. Le risposte parziali favorevoli, le risposte complete e i tassi di sopravvivenza sono state documentati.

Sono stati utilizzati vari schemi posologici e regimi di ifosfamide in combinazione con altri agenti tumorali. Nella scelta della posologia, della modalità di somministrazione e degli schemi specifici, il medico prescrittore deve far riferimento a regimi di chemioterapia per tipologie specifiche di tumore.

In genere il dosaggio di ifosfamide nei tumori pediatrici varia da 0,8 a 3 g/m²/giorno per 2-5 giorni per una dose totale di 4-12 g/m² per ciclo chemioterapico.

La somministrazione frazionata di ifosfamide è effettuata come infusione endovenosa in un periodo che può variare da 30 minuti a 2 ore, in base al volume di infusione o alle raccomandazioni del protocollo.

Durante la somministrazione di ifosfamide con una dose equivalente a 80-120% di ifosfamide è necessaria uroprotezione con mesna. Si raccomanda di prolungare l'infusione con mesna fino a 12-48 ore dopo la conclusione dell'infusione con ifosfamide. Il 20% della dose totale di mesna deve essere somministrata come bolo iniziale per via endovenosa. Durante l'infusione con ifosfamide e per 24-48 ore dopo la conclusione della somministrazione di ifosfamide è indicata un'iperidratazione con almeno 3000 ml/m².

Durante la terapia con ifosfamide e soprattutto in caso di terapie a lungo termine, è indicata una diuresi sufficiente ed un controllo regolare della funzionalità renale. I bambini di 5 anni o più piccoli, possono essere più suscettibili alla tossicità renale indotta da ifosfamide rispetto agli altri bambini o agli adulti. E' stata segnalata nefrotossicità grave che ha portato alla sindrome di Fanconi. E' stato segnalato raramente, ma deve essere tenuto in considerazione, un danno tubulare progressivo che può risultare in un'ipofosfatemia potenzialmente debilitante e in rachitismo.

I dati pediatrici da studi clinici controllati randomizzati sono limitati.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Negli animali da esperimento la conversione dell'ifosfamide in agenti alchilanti avviene in pochi minuti e la concentrazione ematica è dose-dipendente con un'emivita di circa 30 minuti ed un'eliminazione prevalente per via renale. Studi con C14 ifosfamide nell'uomo indicano dopo somministrazione i.v. in dose unica di 3,8-5 g/m² una emivita terminale di circa 15 ore, mentre con dosi frazionate (2,4 g/m²/die x 3) l'andamento delle concentrazioni plasmatiche è

di tipo monoesponenziale con un'emivita di 6,9 ore ed una frazione di farmaco metabolizzato pari all'80%.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta per via venosa, DL₅₀, è nel topo di 450 mg/kg e nel ratto di 260 mg/kg; la tossicità cronica nel ratto per via orale è di 31,6 mg/kg/die e nel cane di circa 10 mg/kg/die. L'ifosfamide, come tutte le ossazafosforine, può provocare manifestazioni irritative delle vie urinarie ed in minor misura alterazioni midollari.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE: Nessuno

SOLUZIONE PER INFUSIONE: **Sodio cloruro, sodio fosfato bibasico dodecaidrato, sodio fosfato monobasico diidrato**, acido fosforico al 10%, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Soluzioni contenenti alcool benzilico possono ridurre la stabilità dell'ifosfamide.

6.3. Periodo di validità

POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE: 5 anni.

SOLUZIONE PER INFUSIONE: 18 mesi

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE: Non conservare a temperatura superiore a 25° C.

La soluzione ricostituita e/o diluita è stabile dal punto di vista chimico-fisico per 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero); dal punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente dopo la ricostituzione o diluizione; la stabilità dipende dalle modalità di ricostituzione/diluizione e rimane sotto la responsabilità dell'operatore.

SOLUZIONE PER INFUSIONE: Conservare il prodotto a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero).

La soluzione diluita è stabile dal punto di vista chimico-fisico per 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero); dal punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente dopo la ricostituzione o diluizione; la stabilità dipende dalle modalità di ricostituzione/diluizione e rimane sotto la responsabilità dell'operatore.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE: Il medicinale è confezionato in un astuccio di cartone contenente 1 flaconcino di vetro chiuso con tappo di gomma e capsula di alluminio.

Confezioni

"1 g polvere per soluzione per infusione" 1 flacone 1 g

"2 g polvere per soluzione per infusione" 1 flacone 2 g

SOLUZIONE PER INFUSIONE: Il medicinale è confezionato in un astuccio di cartone contenente 1 flaconcino di vetro (chiuso con tappo di gomma e capsula di alluminio) da 25 o da 50 ml di soluzione per infusione (alla concentrazione di 40 mg/ml).

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per la preparazione e la manipolazione di HOLOXAN si devono osservare tutte le raccomandazioni in materia di sicurezza applicabili alla manipolazione di agenti citostatici (ad es. la soluzione da ricostituire va preparata in locali provvisti di apposite cappe di aspirazione).

In tale rispetto, anche le porzioni di soluzione non utilizzate, i flaconi vuoti e qualsiasi altro scarto del medicinale devono essere adeguatamente eliminati.

I medicinali per uso parenterale prima della somministrazione devono essere ispezionati visivamente per verificare l'eventuale presenza di particolato o decolorazione.

Prima della somministrazione parenterale, la sostanza deve essere completamente dissolta.

FLACONCINI DA 1 G E DA 2 G DI POLVERE PER SOLUZIONE PER INFUSIONE

Assicurarsi che la soluzione di ifosfamide pronta per l'uso non superi la concentrazione del 4%

Per preparare una soluzione isotonica, pronta per l'uso alla concentrazione del 2%, dissolvere la polvere in acqua per preparazioni iniettabili:

- Holoxan 1 g in 50 ml di acqua per preparazioni iniettabili
- Holoxan 2 g in 100 ml di acqua per preparazioni iniettabili

Per preparare una soluzione isotonica, pronta per l'uso alla concentrazione del 4%, dissolvere la polvere in acqua per preparazioni iniettabili:

- Holoxan 1 g in 25 ml di acqua per preparazioni iniettabili
- Holoxan 2 g in 50 ml di acqua per preparazioni iniettabili

La sostanza si scioglie facilmente se i flaconcini si agitano energicamente per mezzo-un minuto dopo aver aggiunto l'acqua. Se la sostanza non si scioglie immediatamente, è opportuno lasciar riposare la soluzione per alcuni minuti fino a che non diventa limpida.

Ai fini di una infusione, si raccomanda di diluire la soluzione di Holoxan sopra descritta con soluzione di glucosio alla concentrazione del 5% oppure con una soluzione di sodio cloruro alla concentrazione dello 0,9% oppure con una soluzione Ringer.

Le seguenti istruzioni possono essere utilizzate come linee guida: diluizione del medicinale ad un volume di 250 ml nel caso di infusioni protratte per un periodo da 30 a 60 minuti; diluizioni del medicinale ad un volume di 500 ml per una infusione protratta per un periodo compreso tra 1 e 2 ore. Per infusioni continue nell'arco delle 24 ore e con maggiori dosi del medicinale, si raccomanda di diluire la dose totale di Holoxan soluzione per infusione (ad es. 5 g/m²) in tre litri di soluzione di glucosio alla concentrazione del 5% oppure di soluzione di sodio cloruro alla concentrazione dello 0,9%.

Per motivi correlati alla purezza microbiologica, si raccomanda di utilizzare le soluzioni ricostituite e/o diluite immediatamente dopo la loro preparazione.

Nel caso in cui tali soluzioni non fossero utilizzate subito dopo la loro preparazione, l'utilizzatore dovrà responsabilmente osservare le istruzioni fornite in merito alla validità ed alla conservazione dopo ricostituzione del medicinale, tenendo presente che non si devono superare le 24 ore di conservazione a temperature comprese tra 2 e 8 °C (in frigorifero).

FLACONCINI DA 1 g/25 ml E DA 2 g/50 ml DI SOLUZIONE PER INFUSIONE

Ai fini di una infusione, si raccomanda di diluire la soluzione di Holoxan con soluzione di glucosio alla concentrazione del 5% oppure con una soluzione di sodio cloruro alla concentrazione dello 0,9%.

Le seguenti istruzioni possono essere utilizzate come linee guida: diluizione del medicinale ad un volume di 250 ml nel caso di infusioni protratte per un periodo da 30 a 60 minuti; diluizioni del medicinale ad un volume di 500 ml per una infusione protratta per un periodo compreso tra 1 e 2 ore. Per infusioni continue nell'arco delle 24 ore e con maggiori dosi del medicinale, si raccomanda di diluire la dose totale di Holoxan soluzione per infusione (ad es. 5 g/m²) in tre litri di soluzione di glucosio alla concentrazione del 5% oppure di soluzione di sodio cloruro alla concentrazione dello 0,9%.

Per motivi correlati alla purezza microbiologica, si raccomanda di utilizzare le soluzioni diluite immediatamente dopo la loro preparazione. Nel caso in cui tali soluzioni non fossero utilizzate subito dopo la loro preparazione, l'utilizzatore dovrà responsabilmente osservare le istruzioni fornite in merito alla validità ed alla conservazione dopo ricostituzione del

medicinale, tenendo presente che non si devono superare le 24 ore di conservazione a temperatura compresa tra 2 e 8 °C (in frigorifero).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Baxter S.p.A. – Piazzale dell'Industria, 20 – Roma

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HOLOXAN 1 g polvere per soluzione per infusione – 1 flaconcino A.I.C. n. 023779061

HOLOXAN 2 g polvere per soluzione per infusione – 1 flaconcino A.I.C. n. 023779059

HOLOXAN 1 g/25 ml soluzione per infusione – 1 flaconcino A.I.C. n. 023779085.

HOLOXAN 2 g/50 ml soluzione per infusione – 1 flaconcino A.I.C. n. 023779097

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

HOLOXAN 1 g polvere per soluzione per infusione:

Data di prima autorizzazione all'immissione in commercio: 29 novembre 1978

Ultimo rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Maggio 2010

HOLOXAN 2 g polvere per soluzione per infusione:

Data di prima autorizzazione all'immissione in commercio: 9 marzo 1991

Ultimo rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Maggio 2010

HOLOXAN 1 g/25 ml soluzione per infusione

Data di prima autorizzazione all'immissione in commercio: Novembre 2011

HOLOXAN 2 g/50 ml soluzione per infusione

Data di prima autorizzazione all'immissione in commercio: Novembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO