

HOLOXANE
(ifosfamida)

Baxter Hospitalar Ltda.

Frasco-ampola de 0,5 g

Frasco-ampola de 1 g

Frasco-ampola de 2 g

Frasco-ampola de 0,5 g: Caixa com 10 unidades

Frasco-ampola de 1 g: Caixa com 10 unidades

Frasco-ampola de 2 g: Caixa com 10 unidades

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**HOLOXANE**

ifosfamida

APRESENTAÇÕES

Pó estéril para solução injetável

Frasco-ampola de 0,5 g
Frasco-ampola de 1 g
Frasco-ampola de 2 g
Frasco-ampola de 0,5 g: Caixa com 10 unidades
Frasco-ampola de 1 g: Caixa com 10 unidades
Frasco-ampola de 2 g: Caixa com 10 unidades

VIA ENDOVENOSA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

HOLOXANE 0,5 g..... ifosfamida 0,5 g
HOLOXANE 1,0 g..... ifosfamida 1,0 g
HOLOXANE 2,0 g..... ifosfamida 2,0 g

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****HOLOXANE** (ifosfamida) é um medicamento indicado no tratamento de:

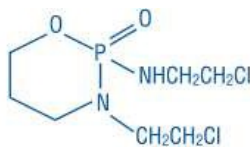
- carcinoma brônquico de células pequenas;
- carcinoma de ovário;
- carcinoma de mama;
- tumores de testículo (seminoma, teratoma, teratocarcinoma);
- sarcoma de tecidos moles (leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma e condrossarcoma);
- carcinoma de endométrio;
- carcinoma de rim hipernefroide;
- carcinoma de pâncreas;
- linfomas malignos (linfossarcoma, reticulossarcoma).

Seu emprego é restrito aos oncologistas especializados em quimioterapia e é de uso exclusivo em hospitais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo na Universidade de Indiana, 50 pacientes totalmente avaliáveis com neoplasia maligna de células germinativas de testículo foram tratados com ifosfamida para injeção em combinação com cisplatina e vimblastina ou etoposídeo após falha (47 de 50 pacientes) em pelo menos dois regimes quimioterápicos anteriores consistindo de cisplatina/vimblastina/bleomicina, (PVB), cisplatina/vimblastina/actinomicina D/bleomicina/ciclofosfamida, (VAB6), ou a combinação de cisplatina e etoposídeo. Os pacientes foram selecionados para sensibilidade remanescente à cisplatina, pois eles haviam respondido previamente ao regime contendo cisplatina e não havia progredido enquanto estava sob o regime contendo cisplatina ou dentro de 3 semanas de interrupção. Pacientes serviram como seu próprio controle baseado na premissa de que respostas completas a longo prazo não poderiam ser alcançadas pelo retratamento que eles previamente responderam e subsequentemente reincidiram.

Dez dos 50 pacientes totalmente avaliáveis ainda estavam vivos 2 a 5 anos após o tratamento. Quatro dos 10 sobreviventes a longo prazo estavam livres do câncer por uma ressecção cirúrgica após o tratamento com o regime de ifosfamida; a sobrevida mediana para o grupo inteiro de 50 pacientes totalmente avaliáveis foi de 53 semanas.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICASA fórmula molecular da ifosfamida é $C_5H_{15}Cl_2N_2O_2P$ e seu peso molecular é 261,1. Sua fórmula estrutural é:**Farmacodinâmica**

A ifosfamida é um agente citostático do grupo da oxazafosforinas. Quimicamente está relacionada com a mostarda nitrogenada e é um análogo sintético da ciclofosfamida.

A ifosfamida é inativa in vitro e preferencialmente ativada in vivo no fígado pelas enzimas microsossomais em 4-hidroxi-ifosfamida, que está em equilíbrio com isoaldofosfamida, seu tautômero. A isoaldofosfamida se desintegra espontaneamente em acroleína e no metabólito alquilante mostarda de isofosfamida. A acroleína é a responsável pelo efeito urotóxico da ifosfamida. Uma via alternativa de metabolização é a oxidação e desalquilação das cadeias laterais de cloroetil.

O efeito citotóxico da ifosfamida é devido à interação entre os metabólitos alquilantes e o DNA.

O ponto de ataque preferido são as pontes de fosfodiéster do DNA. A alquilação resulta em fraturas na fita e *cross-linking* do DNA.

Durante o ciclo celular, a passagem pela fase G₂ é atrasada. Os efeitos citotóxicos não são específicos para a fase do ciclo celular; porém ele é específico para o ciclo celular.

A resistência cruzada, principalmente com agentes citotóxicos estruturalmente relacionados como a ciclofosfamida, mas também com outros agentes alquilantes, não pode ser excluída. Por outro lado, verificou-se que os tumores resistentes à ciclofosfamida ou aqueles que recorrem após a terapia de ciclofosfamida, geralmente, ainda respondem ao tratamento com ifosfamida.

Farmacocinética

Absorção

Após a administração intravenosa, a ifosfamida é detectável em órgãos e tecidos após poucos minutos. Há uma relação linear entre a concentração plasmática alcançada e a dose administrada de ifosfamida.

Distribuição

A ifosfamida e seus metabólitos se distribuem no corpo entre os tecidos e órgãos, incluindo o cérebro. O volume de distribuição chega a 0,5 - 0,81 L/kg. A meia-vida plasmática de ifosfamida e seus metabólitos é entre 4 a 7 horas.

A ifosfamida inalterada pode atravessar a barreira hematoencefálica. Em crianças, os metabólitos de ifosfamida foram também detectados no líquido cefalorraquidiano, considerando que este ainda está sob discussão controversa para adultos.

Não há resultados confirmados sobre a passagem da ifosfamida através da placenta ou excreção no leite materno. Devido à teratogenicidade da substância que foi confirmada em experimentos animais e a semelhança estrutural com ciclofosfamida deve ser esperado que a ifosfamida também atravesse a placenta e seja excretada no leite materno.

A ifosfamida se liga em aproximadamente 20% das proteínas plasmáticas.

Metabolismo

A metabolização da ifosfamida se inicia dentro de poucos minutos.

A ifosfamida é hidroxilada em 4-hidroxi-ifosfamida ativa. O processo é catalisado principalmente pela isoenzima CYP3A4 do citocromo P450. Pela reação de abertura de anel, 4-hidroxi-ifosfamida é transformada em isoaldofosfamida ativa. A decomposição da isoaldofosfamida ocorre pela clivagem da acroleína à mostarda isofosfamida. Além disso, a ifosfamida está sendo desativada em 25-60% pela dealquilação das cadeias laterais de cloroetil. Este parece ser catalisado pela CYP2B6. Alternativamente, a isoaldofosfamida pode ser oxidada em carboxifosfamida inativa.

O metabolismo da ifosfamida é caracterizado por uma ampla variedade interindividual..

Eliminação

A ifosfamida e seus metabólitos são eliminados principalmente através dos rins. Em uma dose fracionada de 1,6 – 2,4 g/m² de superfície corporal / dia em três dias consecutivos, 57% da dose administrada, e em uma elevada dose única de 3,8 – 5 g/m² de superfície corporal, 80% da dose administrada foi eliminada na forma de metabólitos ou ifosfamida inalterada dentro de 72 horas. A quantidade não-metabolizada excretada chegou a 15% e 53%, respectivamente, para as doses mencionadas acima.

O clearance renal é 6 – 22 mL/min.

4. CONTRAINDICAÇÕES

HOLOXANE (ifosfamida) não deve ser administrado nos casos de intensa depressão de medula óssea, de insuficiência renal (alterações da função excretora), de hipotonia vesical, de obstrução das vias urinárias eferentes e de metástases cerebrais.

HOLOXANE (ifosfamida) é contraindicado no primeiro trimestre da gravidez, enquanto que no restante da gestação só deverá ser usado se o benefício para a mulher justificar o risco potencial para o feto.

HOLOXANE (ifosfamida) também é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à ifosfamida.

HOLOXANE (ifosfamida) também é contraindicado durante a lactação.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com intensa depressão de medula óssea, insuficiência renal, hipotonia vesical, obstrução das vias urinárias eferentes, metástases cerebrais, cistite e infecções agudas.

Categoria “D” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres no primeiro trimestre da gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Holoxane (ifosfamida) deve ser administrada por profissionais experientes.

Em pacientes individuais, os fatores de risco para as toxicidades da ifosfamida e as suas sequelas descritas aqui e outras seções podem constituir contra-indicações. Em tais situações, a avaliação individual do risco e benefícios esperados é necessário. Reações adversas, dependendo da gravidade, podem requerer modificação ou descontinuação do tratamento.

ADVERTÊNCIAS

As doses e a duração do tratamento e / ou intervalos de tratamento dependem da indicação terapêutica, do esquema de uma terapia de combinação, do estado geral de saúde do paciente e da função do órgão e dos resultados do monitoramento laboratorial (em particular, monitoramento de células sanguíneas).

O uso de agentes estimuladores da hematopoiese (fatores estimuladores de colônias e agentes estimuladores da eritropoiese) pode ser considerado para reduzir o risco de complicações mielossupressoras e / ou ajudar a facilitar a administração da dosagem pretendida.

Mielossupressão, Imunossupressão e Infecções

- O tratamento com ifosfamida pode causar mielossupressão e supressão significativa da resposta imunológica, o que pode levar a infecções graves, incluindo pneumonias, bem como outras infecções fúngicas, bacterianas, virais e parasitárias, além de sépsis e choque séptico. Há relatos de mielossupressão fatal associada a ifosfamida..

- Mielossupressão induzida por ifosfamida pode causar leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (associado a um maior risco de eventos hemorrágicos) e anemia.

- A administração de ifosfamida é normalmente seguida por uma redução na contagem de leucócitos. O valor mínimo dos leucócitos tende a ser alcançado aproximadamente durante a segunda semana após a administração.

Posteriormente, a contagem de leucócitos aumenta novamente.

- É de esperar uma mielossupressão grave, particularmente em pacientes tratados previamente e / ou com quimioterapia concomitante / agentes hematotóxicos e / ou radioterapia. Uso concomitante de outros imunossupressores pode aumentar a imunossupressão induzida pela ifosfamida.

- O risco de mielossupressão é dependente da dose e aumenta com a administração em dose única em comparação com a administração fracionada.

- O risco de mielossupressão está aumentado em pacientes com função renal reduzida ou diabetes mellitus.

- Infecções latentes podem ser reativadas. Nos pacientes tratados com ifosfamida, a reativação foi relatada para várias infecções virais.

- A profilaxia antimicrobiana pode ser indicada em certos casos de neutropenia, a critério do médico.

- Em caso de febre neutropênica, devem ser administrados antibióticos e / ou antimicóticos.

- O controle do monitoramento hematológico é recomendado. Contagem de glóbulos brancos, contagem de plaquetas e os níveis de hemoglobina devem ser obtidos antes de cada administração e em intervalos apropriados após administração.

- Ifosfamida deve ser usada com precaução, quando usada, em pacientes com insuficiência grave da medula óssea imunossupressão grave e na presença de infecção.

Toxicidade do Sistema Nervoso Central, Neurotoxicidade

A administração de ifosfamida pode causar toxicidade no SNC e outros efeitos neurotóxicos.

Manifestações da toxicidade do SNC relacionadas com o tratamento com ifosfamida incluem:

- Confusão mental

- Sonolência

- Coma

- Alucinações

- Visão embaçada

- Comportamento psicótico

- Sintomas extrapiramidais

- Incontinência urinária

- Convulsões

- Também houve relatos de neuropatia periférica associada ao uso de ifosfamida.

- A neurotoxicidade da ifosfamida pode manifestar-se dentro de algumas horas a alguns dias após a

administração e na maioria dos casos resolve dentro de 48 a 72 horas após a descontinuação da medicação.

Os sintomas podem persistir por longos períodos de tempo. Ocasionalmente, houve recuperação incompleta. Há relatos de toxicidade fatal do SNC.

- A recorrência da toxicidade do SNC após vários ciclos de tratamento sem intercorrências foi relatada.

- A toxicidade do SNC tem sido relatada com muita frequência e parece ser dependente da dose.

- Outros fatores de risco que foram demonstrados ou discutidos na literatura incluem:

- Disfunção renal, creatinina sérica elevada

- albumina sérica baixa

- disfunção hepática

- Baixos níveis de bilirrubina, hemoglobina, diminuição da contagem de glóbulos brancos

- Acidose, baixo nível de bicarbonato sérico

- Desequilíbrio eletrolítico, hiponatremia e secreção inapropriada de ADH (vasopressina), intoxicação por água, baixa ingestão de líquidos

- Presença de metástases cerebrais, doença prévia do SNC, irradiação cerebral

- Esclerose cerebral, vasculopatia periférica

- Presença de tumor no baixo ventre, doença abdominal volumosa

- Mau estado geral, idade avançada, idade mais jovem

- Obesidade, sexo feminino, predisposição individual

- Interações com outros medicamentos (por exemplo, aprepitantes, inibidores do CYP 3A4), álcool, abuso de drogas ou pré-tratamento com cisplatina

- A neurotoxicidade geralmente se manifesta em pacientes sem fatores de risco identificáveis.

- O risco de toxicidade do SNC e outros efeitos neurotóxicos exige uma monitorização cuidadosa do paciente.

- Se ocorrer encefalopatia, a administração de ifosfamida deve ser descontinuada. A possibilidade de reintroduzir a ifosfamida deve ser determinada após avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos para a paciente individual.

- As publicações relatam o uso bem sucedido e mal sucedido do azul de metileno no tratamento e profilaxia da encefalopatia associada à ifosfamida.

- Devido ao potencial de efeitos aditivos, drogas que atuam no SNC (como antieméticos, sedativos, narcóticos, ou anti-histamínicos) devem ser usadas com especial cuidado ou, se necessário, ser descontinuadas no caso de encefalopatia induzida por ifosfamida.

Toxicidade Renal e Urotelial

- Ifosfamida é nefrotóxica e urotóxica.
- A função renal glomerular e tubular deve ser avaliada e verificada antes do início da terapia, bem como durante e após o tratamento.
- O sedimento urinário deve ser verificado regularmente quanto à presença de eritrócitos e outros sinais de uro / nefrotoxicidade.
- Monitoramento clínico rigoroso das químicas séricas e urinárias, incluindo fósforo, potássio e outros parâmetros laboratoriais apropriados para identificar nefrotoxicidade e toxicidade urotelial são recomendados.
- Terapia de reposição apropriada deve ser administrada conforme indicado.

Efeitos nefrotóxicos

- Foram notificados necrose renal parenquimatosa e tubular em pacientes tratados com ifosfamida.
- Distúrbios da função renal (glomerular e tubular) após administração de ifosfamida são muito comuns. As manifestações incluem uma diminuição na taxa de filtração glomerular e um aumento de creatinina, proteinúria, enzímúria, cilindrúria, aminoacidúria, fosfatúria e glicosúria, bem como acidose tubular renal. Síndrome de Fanconi, raquitismo renal e retardo de crescimento em crianças, bem como osteomalácia em adultos também foram relatados.
- A disfunção tubular distal prejudica a capacidade do rim de concentrar a urina.
- Desenvolvimento de uma síndrome semelhante à SIADH (síndrome do hormônio antidiurético inadequado secreção) foi relatada com ifosfamida.
- Dano tubular pode tornar-se aparente durante a terapia, meses ou mesmo anos após cessar ao tratamento.
- A disfunção glomerular ou tubular pode desaparecer com o tempo, permanecer estável ou progredir ao longo de um período de meses ou anos, mesmo após a conclusão do tratamento com ifosfamida. Necrose tubular aguda, insuficiência renal aguda e crônica secundária à terapêutica com ifosfamida foram notificados

O resultado da nefrotoxicidade foi documentado.

- O risco de desenvolver manifestações clínicas de nefrotoxicidade aumenta com, por exemplo:
 - grandes doses cumulativas de ifosfamida,
 - insuficiência renal pré-existente,
 - tratamento prévio ou concorrente com agentes potencialmente nefrotóxicos,
 - idade mais jovem em crianças (particularmente em crianças até aos 5 anos de idade),
 - redução da reserva de néfrons, como nos pacientes com tumores renais e naqueles pós radiação ou nefrectomia unilateral.
- Os riscos e benefícios esperados da terapêutica com ifosfamida devem ser cuidadosamente ponderados quando se considera o uso de ifosfamida em pacientes com compromisso renal pré-existente ou com reduzida reserva de néfrons.

Efeitos Uroteliais

- A administração de ifosfamida está associada a efeitos urotóxicos, que podem ser reduzidos pelo uso profilático de mesna.
- Cistite hemorrágica que requer transfusão de sangue foi relatada com ifosfamida.
- O risco de cistite hemorrágica é dose-dependente e aumenta com a administração de doses únicas altas em comparação com a administração fracionada.
- Cistite hemorrágica após uma dose única de ifosfamida foi relatada.
- Antes de iniciar o tratamento, é necessário excluir ou corrigir quaisquer obstruções do trato urinário.

Durante ou imediatamente após a administração, quantidades adequadas de líquido devem ser ingeridas ou infundidas para forçar a diurese, a fim de reduzir o risco de toxicidade do trato urinário. Assim recomenda-se que a administração de Holoxane (ifosfamida) seja pela manhã.

- Para a profilaxia da cistite hemorrágica, a ifosfamida deve ser usada em combinação com o mesna.
 - A radiação passada ou concomitante do tratamento da bexiga ou bussulfano pode aumentar o risco de cistite hemorrágica.
- As seguintes manifestações de urotoxicidade da ciclofosfamida, outro agente citotóxico da oxazafosforina foram relatadas:
- desfecho fatal de toxicidade urotelial, bem como a necessidade de cistectomia por fibrose, sangramento ou malignidade secundária;
 - cistite hemorrágica (incluindo formas graves com ulcerações e necrose);
 - hematúria, que pode ser grave e recorrente; enquanto a hematúria geralmente se resolve em poucos dias após o tratamento ser interrompido, pode persistir;
 - sinais de irritação urotelial (como micção dolorosa, sensação de urina residual, micção frequente, noctúria, incontinência urinária), bem como desenvolvimento de fibrose da bexiga, bexiga de pequena capacidade, telangiectasia e sinais de irritação crônica da bexiga;
 - pielite e ureterite.

Cardiotoxicidade, uso em pacientes com doença cardíaca

Manifestações de cardiotoxicidade notificadas com tratamento com ifosfamida incluem:

- Arritmias supraventriculares ou ventriculares, incluindo taquicardia atrial / supraventricular, fibrilação atrial, taquicardia ventricular sem pulso
 - Diminuição do QRS e mudanças no segmento ST ou na onda T
 - Cardiomiopatia tóxica levando à insuficiência cardíaca com congestão e hipotensão
 - Derrame pericárdico, pericardite fibrinosa e fibrose epicárdica
- Foi reportado um resultado fatal da cardiotoxicidade associada à ifosfamida.
 - O risco de desenvolver efeitos cardiotônicos é dependente da dose. Está aumentada em pacientes com tratamento prévio ou concomitante com outros agentes cardiotônicos ou radiação da região cardíaca e, possivelmente, insuficiência renal.
 - Deve-se ter especial precaução quando a ifosfamida é utilizada em pacientes com fatores de risco para cardiotoxicidade e em pacientes com doença cardíaca preexistente.

Toxicidade Pulmonar

- Pneumonite intersticial e fibrose pulmonar foram relatadas com tratamento com ifosfamida. Outras formas de toxicidade pulmonar também foram relatadas. Toxicidade pulmonar levando a insuficiência respiratória, bem como desfecho fatal foram relatados.

Neoplasias Secundárias

- Tal como acontece com toda a terapia citotóxica, o tratamento com ifosfamida envolve o risco de tumores secundários e seus precursores.
- O risco de alterações mielodisplásicas, algumas progredindo para leucemias agudas, está aumentado. Outras neoplasias notificadas após o uso de ifosfamida ou regimes com ifosfamida incluem linfoma, câncer de tireoide e sarcomas.

- A malignidade secundária pode se desenvolver vários anos após a interrupção da quimioterapia.
- A malignidade também foi relatada após exposição em útero com ciclofosfamida, outro agente citotóxico da oxazafosforina.

Doença Hepática Venoso-oclusiva

- Foi relatada doença hepática venoso-oclusiva com quimioterapia que incluiu ifosfamida e também é uma complicação conhecida da ciclofosfamida, outro agente citotóxico da oxazafosforina.

Genotoxicidade

- Ifosfamida é genotóxica e mutagênica em células germinativas masculinas e femininas. Portanto, as mulheres não devem engravidar e os homens não devem ter filhos durante a terapia com ifosfamida.
- Os homens não devem ser pais de uma criança por até 6 meses após o término da terapia.
- Dados de animais gerados com ciclofosfamida, outro agente citotóxico de oxazafosforina indicam que a exposição de oócitos durante o desenvolvimento folicular pode resultar em uma taxa reduzida de implantes e gravidezes viáveis e em um risco aumentado de malformações. Este efeito deve ser considerado em caso de fertilização pretendida ou gravidez após a descontinuação da terapêutica com ifosfamida. A duração exata do desenvolvimento folicular em humanos não é conhecida, mas pode ser superior a 12 meses.
- Mulheres e homens sexualmente ativos devem usar métodos contraceptivos eficazes durante esses períodos de tempo.

Pacientes do sexo feminino

- Amenorréia foi relatada em pacientes tratados com ifosfamida. Além disso, com a ciclofosfamida, outro agente citotóxico da oxazafosforina, foi relatada oligomenorreia.
- O risco de amenorréia permanente induzida por quimioterapia é aumentado em mulheres mais velhas.
- As meninas tratadas com ifosfamida durante a pré-puberdade podem desenvolver características sexuais secundárias normalmente e menstruar regularmente.
- Meninas tratadas com ifosfamida durante a pré-puberdade posteriormente engravidaram.
- As meninas que mantiveram a função ovariana após o término do tratamento têm maior risco de desenvolver menopausa prematura.

Pacientes Masculinos

- Homens tratados com ifosfamida podem desenvolver oligospermia ou azoospermia.
- A função sexual e a libido geralmente não são prejudicadas nesses pacientes.
- Meninos tratados com ifosfamida durante a pré-puberdade podem desenvolver características sexuais secundárias normalmente, mas podem apresentar oligospermia ou azoospermia.
- Algum grau de atrofia testicular pode ocorrer.
- A azoospermia pode ser reversível em alguns pacientes, embora a reversibilidade possa não ocorrer por vários anos após o término da terapia.
- Homens tratados com ifosfamida tiveram filhos subsequentes.

Reações anafiláticas / anafilatóides, sensibilidade cruzada

- Foram notificadas reações anafiláticas / anafilatóides em associação com ifosfamida.
- Sensibilidade cruzada entre agentes citotóxicos de oxazafosforina tem sido relatada.

Prejuízo da Cicatrização de Feridas

- Ifosfamida pode interferir com a cicatrização normal da ferida.

PRECAUÇÕES

Alopecia

- A alopecia é um efeito muito frequente, dependente da dose, da administração de ifosfamida.
- A alopecia induzida por quimioterapia pode evoluir para calvície.
- O cabelo pode crescer novamente, embora possa ser diferente em textura ou cor.

Nausea e vômito

- A administração de ifosfamida pode causar náuseas e vômitos.
- As diretrizes atuais sobre o uso de antieméticos para prevenção e melhora das náuseas e vômitos devem ser consideradas.
- O consumo de álcool pode aumentar a náusea e o vômito induzidos pela quimioterapia.

Estomatite

- A administração de ifosfamida pode causar estomatite (mucosite oral).
- As diretrizes atuais sobre medidas de prevenção e melhoria da estomatite devem ser consideradas.

Administração Paravenosa

- O efeito citotóxico da ifosfamida ocorre após a sua ativação, que ocorre principalmente no fígado. Portanto, o risco de lesão tecidual por administração paravenosa acidental é baixo.
- Em caso de administração acidental paravenosa de ifosfamida, a perfusão deve ser interrompida imediatamente, a solução extravascular de ifosfamida deve ser aspirada com a cânula no local e outras medidas devem ser instituídas conforme apropriado.

Uso em pacientes com insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal, particularmente nos pacientes com comprometimento renal grave, a diminuição da excreção renal pode resultar no aumento dos níveis plasmáticos da ifosfamida e dos seus metabolitos. Isto pode resultar no aumento da toxicidade (por exemplo, neurotoxicidade, nefrotoxicidade, hematotoxicidade) e deve ser considerado quando se determina a dosagem nesses pacientes.

Uso em Pacientes com Deficiência Hepática

A insuficiência hepática, particularmente se grave, pode estar associada à diminuição da ativação da ifosfamida. Isto pode alterar a eficácia do tratamento com ifosfamida. A baixa albumina sérica e o comprometimento hepático também são considerados fatores de risco para o desenvolvimento da toxicidade do SNC. A insuficiência hepática pode aumentar a formação de um metabolito que se acredita causar ou contribuir para a toxicidade do SNC e também contribuir para a nefrotoxicidade. Isso deve ser considerado ao selecionar a dose e interpretar a resposta à dose selecionada.

Gravidez e amamentação

Mulheres em idade fértil / contracepção em homens e mulheres

As mulheres não devem engravidar durante o tratamento com ifosfamida. Pacientes sexualmente ativos (mulheres e homens) devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e pelo menos 6 meses após o final do mesmo. Se a gravidez ocorrer durante este período, um médico deve aconselhar sobre o risco e efeitos prejudiciais relacionados à terapia na criança.

Animais tratados com Ifosfamida mostraram toxicidade reprodutiva. A administração de ifosfamida durante a organogênese demonstrou ter um efeito fetotóxico em camundongos, ratos e coelhos e, portanto, pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas.

Até o momento, há pouca informação sobre o uso de ifosfamida em mulheres grávidas.

O retardo do crescimento fetal e a anemia neonatal foram relatados após a exposição à administração de ifosfamida nas sessões de quimioterapia durante a gravidez. Após o uso no primeiro trimestre da gravidez, vários desvios congênicos foram relatados

Foram notificados casos de atraso e anemia neonatal após exposição a medicamentos que contenham ifosfamida durante a gravidez. Após o uso no primeiro trimestre de gravidez desvios congênicos foram relatados.

Além disso, tem sido relatado que a exposição à ciclofosfamida e outro agente citotóxico como a oxazafosforina, pode ocasionar aborto espontâneo, malformações (após a exposição durante o primeiro trimestre), e efeitos neonatais, incluindo leucopenia, pancitopenia, hipoplasia de medula óssea grave e gastroenterite.

Dados de animais tratados com ciclofosfamida e outro agente citotóxico como a oxazafosforina sugerem que há um risco aumentado de malformações na gravidez e pode persistir após a descontinuação do medicamento, desde que existam ovócitos / folículos que foram expostos ao medicamento durante sua fase de maturação.

Gravidez

Ifosfamida não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que seja necessário tratamento com ifosfamida devido ao estado clínico da paciente. Se a ifosfamida for utilizada durante a gravidez ou se a paciente engravidar enquanto estiver em tratamento com este medicamento ou após o término do mesmo deve-se informar sobre o risco potencial para o feto.

Amamentação

A Ifosfamida pode passar para o leite materno. A toxicidade da ifosfamida pode atingir em uma criança em fase de amamentação e mostrou efeitos em neonatos amamentados / crianças de mulheres tratadas. Estas toxicidades incluem neutropenia, trombocitopenia, baixa hemoglobina e diarreia. As mulheres não devem amamentar durante o tratamento com ifosfamida. Ifosfamida é contra-indicada durante a lactação

Fertilidade

A ifosfamida interfere na ovogênese e espermatogênese. Amenorréia, azoospermia e esterilidade em ambos os sexos tem sido relatadas. O desenvolvimento da esterilidade parece depender da dose de ifosfamida, da duração da terapia e estado da função gonadal no momento do tratamento. Ifosfamida pode causar amenorreia reversível ou irreversível em mulheres e azoospermia ou oligospermia em homens. A esterilidade pode ser irreversível em alguns pacientes. Os homens devem procurar aconselhamento sobre a preservação do espermatozoide antes de iniciar o tratamento.

Categoria “D” de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Efeitos na Habilidade para dirigir e operar máquinas

Manifestações de toxicidade do SNC podem prejudicar a capacidade do paciente de dirigir um automóvel ou operar outra máquina pesada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O médico deve estar alerta para a possibilidade de ações combinadas de fármacos, desejáveis ou indesejáveis, envolvendo ifosfamida, mesmo esta tendo sido usada com sucesso concomitantemente com outros medicamentos, incluindo outros medicamentos citotóxicos.

A co-administração ou a administração sequencial de outras substâncias ou tratamentos que possam aumentar a probabilidade ou gravidade dos efeitos tóxicos (através de interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas) requer uma avaliação individual cuidadosa do benefício esperado e dos riscos.

Os pacientes que recebem tais combinações devem ser acompanhados de perto para detectar sinais de toxicidade, a fim de permitir uma intervenção oportuna.

O uso concomitante de sulfonilureias pode potencializar o efeito hipoglicemiante.

Deve ser considerada a potencialização da mielotoxicidade devido à interação com outros agentes citostáticos ou irradiação. A administração concomitante de ifosfamida e alopurinol ou hidroclorotiazida pode aumentar o efeito mielossupressor.

Devido aos efeitos imunossupressores da ifosfamida, deve ser esperada uma resposta reduzida às vacinas. Em caso de vacinas vivas, pode se desenvolver uma infecção induzida por vacina.

A potencialização da hematotóxica e/ou imunossupressão pode resultar da administração concomitante, por exemplo, com:

- ACE-Inibidores: estes podem induzir leucopenia e agranulocitose.
- Carboplatina: isto pode resultar num aumento da nefrototoxicidade.
- Cisplatina: a perda auditiva induzida pela cisplatina pode piorar durante a terapia concomitante com a ifosfamida.
- Natalizumab

Derivados da cumarina: O aumento da INR (aumento internacional normalized ratio) foi relatado em pacientes que recebem ifosfamida e varfarina.

O uso concomitante de ifosfamida com varfarina pode aumentar o efeito anticoagulante da varfarina e assim aumentar o risco de hemorragia.

Docetaxel: Foi relatado um aumento da toxicidade gastrointestinal quando a ifosfamida foi administrada antes da infusão de docetaxel.

Tamoxifen: O uso concomitante de tamoxifen e quimioterapia pode aumentar o risco de complicações tromboembólicas.

A administração prévia ou concomitante de medicamentos nefrotóxicos, tais como a cisplatina, carboplatina, aminoglicosídeos, aciclovir ou anfotericina B pode intensificar o efeito nefrotóxico da ifosfamida e, conseqüentemente, a hematotoxicidade e toxicidade para o SNC.

Medicamentos que atuam sobre o SNC (por exemplo, antieméticos, neurolépticos, sedativos, inibidores de absorção seletiva da serotonina, antidepressivos tricíclicos, narcóticos ou anti-histamínicos) devem ser usados com cuidado especial no caso de encefalopatia induzida por ifosfamida ou, se possível, descontinuadas.

Os resultados de experimentos *in vitro* indicam que a bupropiona é principalmente catabolizada via enzima microsomal citocromo P450 IIB6 (CYP2B6). Conseqüentemente, deve-se tomar cuidado no caso de administração concomitante de bupropiona e preparações que agem sobre a isoenzima CYP2B6 (tais como a orfenadrina, ciclofosfamida e ifosfamida). Em caso de tratamento prévio ou concomitante com fenobarbital, fenitoína, benzodiazepínicos, primidona, carbamazepina, rifampicina ou hidrato de cloral, existe o risco de induzir isoenzimas microsomais CYP, que estão presentes particularmente no fígado.

O aumento da cardiotoxicidade pode resultar de um efeito combinado da ifosfamida e, por exemplo:

- Antraciclina
- Irradiação da região cardíaca

O aumento da toxicidade pulmonar pode resultar de um efeito combinado da ifosfamida e, por exemplo:

- Amiodarona
- G-CSF, GM-CSF (fator estimulante das colônias de granulócitos, fator estimulante das colônias de macrófagos granulócitos)

Um maior risco de desenvolver cistite hemorrágica pode resultar de um efeito combinado de ifosfamida e, por exemplo:

- Busulfan
- Irradiação da bexiga

As toranjas (grapefruits) contêm uma substância que leva a uma inibição de isoenzimas CYP e, portanto, pode reduzir a ativação metabólica de ifosfamida e, conseqüentemente, sua eficácia. Por esta razão, pacientes tratados com ifosfamida devem evitar comer toranjas e/ou o consumo de alimentos ou bebidas que contenham esta fruta.

Ifosfamida pode intensificar a dermatite induzida por radiação (Radiodermatite).

As interações que se seguem são concebíveis em analogia com ciclofosfamida: o efeito terapêutico e a toxicidade de ifosfamida podem ser aumentados pela administração concomitante de clorpromazina, triiodotironina ou inibidores de aldeído desidrogenase, tais como dissulfiram; potencialização do efeito relaxante muscular de suxametônio.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em lugar fresco, em temperatura não superior a 25°C.

A solução reconstituída deve ser utilizada o mais rapidamente possível. Caso não seja utilizada, após a reconstituição com solução de Ringer ou solução de glicose a 5% ou solução salina a 0,9%, a solução reconstituída permanece estável por 24 horas a 2°C - 8°C, seguido de 24 horas a 25°C.

O prazo de validade é de 60 meses, a partir da data de fabricação

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após reconstituição, manter a 2°C-8°C por 24 horas, seguido de 24 horas a 25°C.

Ifosfamida é um pó branco estéril.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Preparação da solução:

HOLOXANE (ifosfamida) geralmente é administrado por infusão endovenosa rápida (infusão curta). É importante que a concentração da solução não seja superior a 4%.

Podem ocorrer reações cutâneas associadas com a exposição acidental ao **HOLOXANE** (ifosfamida). O uso de luvas é recomendado. Se o medicamento entrar em contato com a pele ou mucosas, lave imediatamente a pele com sabão e água em abundância ou enxágue a mucosa com grandes quantidades de água.

Dissolver da seguinte maneira:

- 500 mg de **HOLOXANE** (ifosfamida) em 13 mL de água bidestilada.
- 1000 mg de **HOLOXANE** (ifosfamida) em 25 mL de água bidestilada.
- 2000 mg de **HOLOXANE** (ifosfamida) em 50 mL de água bidestilada.

Estas soluções se destinam ao uso endovenoso.

Para as infusões endovenosas, as soluções preparadas conforme esquema acima devem ser diluídas em 500 mL de solução Ringer ou em soluções semelhantes, próprias para infusões.

A substância dissolve-se com facilidade em 1/2 -1 minuto após a introdução do diluente, devendo-se agitar fortemente. Se a dissolução não ocorrer de imediato, aguardar durante alguns minutos.

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para detecção de materiais particulados e descoloração antes da administração.

Incompatibilidades:

As incompatibilidades não são conhecidas até o momento.

Posologia:

HOLOXANE (ifosfamida) geralmente é administrado por infusão endovenosa rápida (infusão curta).

Recomenda-se atingir uma dose total de 250-300 mg/kg por série. Administra-se habitualmente, por via endovenosa, uma dose diária de 50-60 mg/kg durante 5 dias consecutivos.

Duração de infusão: cerca de 30 minutos, eventualmente 1-2 horas.

Quando for prescrita uma dose diária inferior, a duração de cada série se prolongará por 10 dias, administrando-se 20-30 mg/kg por via endovenosa. Nos casos resistentes à terapia, aconselha-se a dose diária de 80 mg/kg durante 2-3 dias consecutivos.

O intervalo entre as séries deverá ser no mínimo de 4 semanas. Estes intervalos dependem do quadro sanguíneo e da recuperação dos eventuais efeitos colaterais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas observadas podem ser de diferente intensidade, dependendo da sensibilidade individual, tipo de doença e dose administrada; requerem uma medicação prévia e concomitante adequada.

A terapia com **HOLOXANE** (ifosfamida) pode causar cistite, inclusive hemorrágica; por esta razão, são necessários controles regulares, mesmo diários, do sedimento urinário durante o tratamento. Como medida profilática, recomenda-se a administração abundante de líquidos, pelo menos 4 litros/dia, e um diurético pode ser de grande valor. A alcalinização da urina (ex.: complexos de citrato) deve ser realizada durante pelo menos 24 horas após a última dose do medicamento. Recomenda-se administração conjunta do uroprotetor mesna (Mitexan) na proporção de 20% da dose de **HOLOXANE** (ifosfamida), 15 minutos antes e 4 e 8 horas após a administração de **HOLOXANE** (ifosfamida), para diminuição da urotoxicidade do citostático, e redução do risco de lesões do tipo hemorrágica no trato urinário. Estas medidas devem ser seguidas especialmente em pacientes de alto risco, ou seja, aqueles que apresentam história de doenças da bexiga, ou que foram submetidos anteriormente a irradiações abdominais baixas. Por esta razão, são necessários controles regulares do sedimento urinário, até diários.

As funções hepáticas e renal não sofrem alterações desde que se apresentem normais no início da terapia. Caso haja alteração destas funções, a terapia deverá ser adiada até normalização das mesmas.

Podem ocorrer distúrbios transitórios de desorientação e confusão mental. A espermatogênese e a ovulação podem ser afetadas.

Aconselha-se a realização de controles periódicos do quadro sanguíneo; é recomendado também praticar uma terapia concomitante à base de antibióticos e antimicóticos. Indica-se transfusões sanguíneas e administração de gamaglobulina.

Nos pacientes que recebem ifosfamida injetável como um único agente, a toxicidade da dose-limitante são mielossupressão e urotoxicidade. Fracionamento da dose, hidratação vigorosa e uma proteção como mesna podem reduzir significativamente a incidência de hematúria, especialmente hematúria macroscópica, associada com a cistite hemorrágica. Em uma dose de 1,2g/m² por dia durante 5 dias consecutivos, leucopenia, quando ocorre, é geralmente de leve a moderada. Outros efeitos colaterais significativos incluem alopecia, náuseas, vômitos e toxicidades do sistema nervoso central.

Reação muito comum (> 1/10):

- Alopecia
- Náusea e Vômito
- Hematúria
- Hematúria grave
- Toxicidade Sistema Nervoso Central

Reação comum (> 1/100 e < 1/10):

- Infecção
- Insuficiência Renal
- Disfunção hepática
- Flebite
- Febre

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/100), Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000) e Reação muito rara (< 1/10.000):

- Reação alérgica
- Anorexia
- Cardiotoxicidade
- Coagulopatia
- Constipação
- Dermatite

- Diarréia
- Fadiga
- Hipertensão
- Hipotensão
- Mal-estar
- Polineuropatia
- Sintomas pulmonares
- Salivação
- Estomatite

*Baseado em 2.070 pacientes de literatura publicada em 30 estudos de agente único

Toxicidade hematológica

Mielosupressão foi relacionada à dose e dose limitante. Ela consiste principalmente de leucopenia, e em menor proporção trombocitopenia. A contagem de leucócitos <3000/ μ L é esperado em 50% dos pacientes tratados com ifosfamida injetável como único agente na dose de 1,2g/m² por dia durante 5 dias consecutivos. Neste nível de dose, trombocitopenia (plaquetas <100.000/ μ L) ocorreram em cerca de 20% dos pacientes. Em doses maiores, leucopenia foi quase universal, e em dosagens totais de 10-12g/m²/ciclo, metade dos pacientes tiveram uma contagem de leucócitos abaixo de 1000/ μ L e 8% dos pacientes apresentaram contagem de plaquetas inferior a 50.000/ μ L. Mielosupressão foi usualmente reversível e tratamento pode ser dado a cada 3 a 4 semanas. Quando a ifosfamida injetável é usada em combinação com outros agentes mielosupressores podem ser necessários ajustes na dosagem. Os pacientes que apresentaram mielosupressão grave são susceptíveis ao aumento de risco de infecção. Anemia tem sido relatado com parte da vigilância pós-comercialização.

Sistema digestivo

Náuseas a vômitos ocorreram em 58% dos pacientes que receberam ifosfamida injetável. Eles geralmente eram controlados por terapia antiemética padrão.

Outros efeitos colaterais gastrointestinais incluem anorexia, diarréia e, em alguns casos, prisão de ventre.

Sistema Urinário

Urotoxicidade consistiu de cistite hemorrágica, disúria, freqüência urinária e outros sintomas de irritação da bexiga. Hematúria ocorreu em 6% a 92% dos pacientes tratados com ifosfamida injetável. A incidência e severidade de hematúria podem ser significativamente reduzidas pelo uso de hidratação vigorosa, um cronograma de dose fracionada e um protetor, como mesna. Em doses diárias de 1,2g/m² por 5 dias consecutivos sem um protetor, hematúria microscópica é esperado em aproximadamente metade dos pacientes e hematúria macroscópica em aproximadamente 8%.

Toxicidade renal ocorreu em 6% dos pacientes tratados com ifosfamida como único agente. Os sinais clínicos, tais como elevação da uréia e da creatinina ou redução do clearance de creatinina foram geralmente transitórias. Esses sinais tinham maior probabilidade de estar relacionados com os danos nos túbulos. Um episódio de acidose tubular renal que progrediu para insuficiência renal crônica foi reportado. Proteinúria e acidose também ocorreram em casos raros. A acidose metabólica foi relatada em 31% dos pacientes em um estudo onde a ifosfamida injetável foi administrada em doses de 2,0 a 2,5g/m²/dia por 4 dias. Acidose tubular renal, síndrome de Falconi, raquitismo renal aguda e insuficiência renal aguda têm sido relatados. Uma monitorização clínica de soro e químicas da urina, incluindo fósforo, potássio, fosfatase alcalina e outros estudos de laboratórios apropriados. Apropriada terapia de reposição deve ser administrada como indicado.

Sistema Nervoso

Efeitos colaterais no Sistema Nervoso Central foram observados em 12% dos pacientes tratados com ifosfamida injetável. Os mais comumente observados foram sonolência, confusão, depressão, psicose e alucinações. Outros sintomas menos freqüentes incluem tontura, desorientação e disfunção dos nervos cranianos. Convulsões e coma com morte foram relatados ocasionalmente. A incidência de toxicidade no Sistema Nervoso Central pode ser maior em pacientes com função renal alterada.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Com a administração de doses elevadas podem ocorrer náuseas e vômitos, geralmente controláveis mediante a administração prévia de um antiemético do tipo fenotiazínico. Pode ocorrer alopecia, que é reversível após algumas semanas. O uso de doses elevadas de **HOLOXANE** (ifosfamida) provoca leucopenia, que é reversível dentro de 5-10 dias. Pode ocorrer também eritrocitopenia e trombocitopenia.

Aconselha-se também praticar uma terapia concomitante à base de antibióticos e antimicóticos. Indicam-se também transfusões sanguíneas e administração de gamaglobulina.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS:

MS 1.0683.0171
Farm. Resp.: Thais Emboaba de Oliveira
CRF-SP N°: 91.247

Fabricado por:
Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2 - D-33790 Halle/Westfalen - Alemanha.

Importado por:
Baxter Hospitalar Ltda.
Av. Eng° Eusébio Stevaux, 2.555 – São Paulo/SP – Brasil.
CNPJ: 49.351.786/0002-61

SAC Tel.: 08000125522
www.baxter.com.br

Baxter e Holoxane são marcas de Baxter International Inc.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 22/07/2021.



Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/07/2021	NA	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12					<ul style="list-style-type: none"> • Apresentações • Características Farmacológicas • Contraindicações • Advertências e Precauções • Interações Medicamentosas • Cuidados de Armazenamento do Medicamento • Reações Adversas • Dizeres Legais 	VPS	Frasco-ampola de 0,5 g: Frasco-ampola de 1 g: Frasco-ampola de 2g: Frasco-ampola de 0,5 g: Caixa com 10 unidades Frasco-ampola de 1 g: Caixa com 10 unidades Frasco-ampola de 2 g: Caixa com 10 unidades
12/04/2019	0332535/19-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12					Contraindicações Advertências e Precauções	VPS	Frasco-ampola de 0,5 g: Frasco-ampola de 1 g: Frasco-ampola de 2g: Frasco-ampola de 0,5 g: Caixa com 10 unidades Frasco-ampola de 1 g: Caixa com 10 unidades Frasco-ampola de 2 g: Caixa com 10 unidades
12/02/2019	0132207/19-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12					Contraindicações Advertências e Precauções	VPS	Frasco-ampola de 0,5 g: Frasco-ampola de 1 g: Frasco-ampola de 2g: Frasco-ampola de 0,5 g: Caixa com 10 unidades Frasco-ampola de 1 g: Caixa com 10 unidades Frasco-ampola de 2 g: Caixa com 10 unidades

11/10/2017	2105970/17-5	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12					Apresentações Dizeres Legais	VPS	Frasco-ampola de 0,5 g: Frasco-ampola de 1 g: Frasco-ampola de 2g: Frasco-ampola de 0,5 g: Caixa com 10 unidades Frasco-ampola de 1 g: Caixa com 10 unidades Frasco-ampola de 2 g: Caixa com 10 unidades
09/02/2015	0124010/15-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12					Dizeres Legais	VPS	Frasco-ampola de 0,5 g: Caixa com 10 unidades Frasco-ampola de 1 g: Caixa com 10 unidades Frasco-ampola de 2 g: Caixa com 10 unidades
15/04/2013	0287146/13-7	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12					Inclusão inicial	VPS	Frasco-ampola de 0,5 g: Caixa com 10 unidades Frasco-ampola de 1 g: Caixa com 10 unidades Frasco-ampola de 2 g: Caixa com 10 unidades