

HOLOXANE

(ifosfamida)

Frasco-ampola de 0,5 g

Frasco-ampola de 1 g

Frasco-ampola de 2 g

Baxter Hospitalar Ltda.

Bula para o Profissional de Saúde

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

HOLOXANE

Ifosfamida

APRESENTAÇÕES

Pó para solução injetável.

- **HOLOXANE 0,5 g:** embalagem contendo 1 frasco-ampola de 0,5 g de ifosfamida.
- **HOLOXANE 1 g:** embalagem contendo 1 frasco-ampola de 1 g de ifosfamida.
- **HOLOXANE 2 g:** embalagem contendo 1 frasco-ampola de 2 g de ifosfamida.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

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

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.

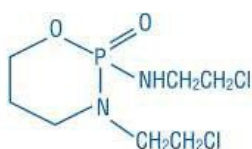
2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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 FARMACOLÓGICAS

A 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 microssomais 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

Um estudo com pacientes de 40 a 71 anos de idade indicou que a meia-vida de eliminação parece aumentar com o avanço da idade. Este aparente aumento na meia-vida parece estar relacionado ao aumento no volume de distribuição da ifosfamida com a idade. Não foram relatadas alterações significativas na depuração plasmática total ou na depuração renal ou não renal com a idade.

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 e 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 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.

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.

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

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 contraindicações. 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.

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.

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).

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 neutropénica, 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.

Encefalopatia e toxicidade do SNC

- A administração de ifosfamida pode causar encefalopatia e outros efeitos neurotóxicos.
- A toxicidade do SNC induzida pela 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. Ocasionalmente, houve recuperação incompleta. Há relatos de toxicidade fatal do SNC. Se ocorrer toxicidade no SNC, a administração de ifosfamida deve ser descontinuada.
- Os sintomas podem incluir os seguintes: confusão, sonolência, coma, alucinação, visão turva, comportamento psicótico, sintomas extrapiramidal, incontinência urinária e convulsões.
- A recorrência da toxicidade do SNC após vários ciclos de tratamento sem intercorrências foi relatada.
- A toxicidade do SNC parece ser dependente da dose. Fatores de risco para o desenvolvimento de encefalopatia associada à ifosfamida incluem hipoalbuminemia, comprometimento da função renal, mau desempenho, doença pélvica (por exemplo, presença de tumor na parte inferior do abdômen, doença abdominal volumosa) e antecedentes ou concomitantes tratamentos nefrotóxicos, incluindo cisplatina.
- Devido ao potencial para efeitos aditivos, os medicamentos que atuam no SNC (como antieméticos, sedativos, narcóticos ou anti-histamínicos) ou substâncias (como álcool) que atuam no SNC deve ser usado com especial cautela ou, se necessário, ser descontinuado em caso de encefalopatia induzida por ifosfamida.
- Os pacientes tratados com ifosfamida devem ser monitorados de perto quanto a sintomas de encefalopatias, especialmente se os pacientes apresentam risco aumentado de encefalopatias.
- A possibilidade de reintroduzir a ifosfamida deve ser determinada após avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos para a paciente individual.
- O uso de azul de metileno pode ser considerado para tratamento e profilaxia de encefalopatias associadas à 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. Foram relatadas necrose tubular aguda, insuficiência renal aguda e insuficiência renal crônica secundária à terapia com ifosfamida.
- 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 os 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 ifosfamida deve ser usada com cautela, se for o caso, em pacientes com infecções ativas do trato urinário
- 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

- Foi reportado um resultado fatal da cardiotoxicidade associada à ifosfamida.
- 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.
- 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

- Foi relatada toxicidade pulmonar que leva à insuficiência respiratória, bem como a resultados fatais. Pneumonite intersticial e fibrose pulmonar, bem como outras formas de toxicidade pulmonar, foram relatadas com tratamento com ifosfamida.

Malignidade Secundárias

- Tal como acontece com toda a terapia citotóxica, o tratamento com ifosfamida envolve o risco de tumores secundários e seus precursores.
- A malignidade secundária pode desenvolver-se vários anos após a interrupção da quimioterapia.
- 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 também foi relatada após exposição em útero com ciclofosfamida, outro agente citotóxico da oxazafosforina.

Doença Hepática Veno-oclusiva

- Foi relatada doença hepática veno-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.
- Métodos eficazes de contracepção deve ser usada por 6 meses para homens sexualmente ativos e 12 meses para mulheres sexualmente ativas, após a conclusão do tratamento.

Fertilidade

- A ifosfamida interfere na ovogênese e espermatogênese. Amenorréia, azoospermia e esterilidade em ambos os sexos têm 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.

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 / anafilactóides, sensibilidade cruzada

- Foram notificadas reações anafiláticas / anafilactóides 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.

Náusea 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 compromisso 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.

A ifosfamida e seus metabólitos são dialisáveis. Em pacientes que necessitam de diálise, deve ser considerado o uso de um intervalo consistente entre a administração de ifosfamida e a diálise.

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 insuficiência hepática pode aumentar a formação de um metabolito que se acredita causar ou contribuir para a nefrotoxicidade.

Isso deve ser considerado ao selecionar a dose e interpretar a resposta à dose selecionada.

Uso em pacientes idosos

Em pacientes idosos, o monitoramento de toxicidades e a necessidade de ajuste de dose devem refletir a maior frequência de diminuição da função hepática, renal, cardíaca ou de outros órgãos, e doenças concomitantes ou outra terapia medicamentosa nesta população.

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 congênitos 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 congênitos 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 contraindicada durante a lactação.

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

A coadministração 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.

Os pacientes em tratamento com ifosfamida e agentes que reduzem sua ativação devem ser monitorados quanto a um potencial redução da eficácia terapêutica e à necessidade de ajuste de dose.

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

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

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

- Antraciclínas
- 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 estimulador de colônias de granulócitos, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos)

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

- Aciclovir
- Aminoglicosídeos
- Anfotericina B
- Carboplatina
- Cisplatina

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

- Bussulfano

- Irradiação da bexiga

Os efeitos aditivos no SNC podem resultar de um efeito combinado da ifosfamida e, por exemplo:

- Antieméticos
- Anti-histamínicos
- Narcóticos
- Sedativos

Indutores de enzimas microsossomais hepáticas e extra-hepáticas humanas (por exemplo, enzimas do citocromo P450): O potencial para aumento da formação de metabólitos responsáveis pela citotoxicidade e outras toxicidades (dependendo das enzimas induzidas) deve ser considerado em caso de tratamento prévio ou concomitante com, por exemplo:

- Carbamazepina
- Corticosteróides
- Rifampicina
- Fenobarbital
- Fenitoína
- Erva de São João

Inibidores do CYP 3A4: A ativação e metabolismo reduzidos da ifosfamida podem alterar a eficácia do tratamento com ifosfamida. A inibição do CYP 3A4 também pode levar ao aumento da formação de um metabólito ifosfamida associado à nefrotoxicidade. Os inibidores do CYP 3A4 incluem:

- Cetoconazol
- Fluconazol
- Itraconazol
- Docetaxel: Foi relatado aumento da toxicidade gastrointestinal quando a ifosfamida foi administrada antes da infusão de docetaxel.
- Derivados cumarínicos: Foi relatado aumento do INR (aumento da razão normalizada internacional) em pacientes recebendo ifosfamida e varfarina.
- Vacinas: Pode-se esperar que os efeitos imunossupressores da ifosfamida reduzam a resposta à vacinação. O uso de vacinas vivas pode levar à infecção induzida pela vacina.
- Tamoxifeno: O uso concomitante de tamoxifeno e quimioterapia pode aumentar o risco de complicações tromboembólicas.
- Cisplatina: A perda auditiva induzida pela cisplatina pode ser exacerbada pela terapia concomitante com ifosfamida (ver também interações acima).
- Irinotecano: A formação do metabólito ativo do irinotecano pode ser reduzida quando o

irinotecano é administrado com ifosfamida.

- **Álcool:** Em alguns pacientes, o álcool pode aumentar as náuseas e vômitos induzidos pela ifosfamida.

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, conservar entre 2°C e 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

- A ifosfamida deve ser administrada apenas por médicos com experiência neste medicamento.
- O acesso intravenoso periférico pode ser realizado utilizando uma cânula de calibre 20G a 24G para adultos, e de calibre 22G a 24G em pacientes pediátricos.
- Acessos venosos centrais, como PICC, cateter de Hickman ou portais implantáveis, podem ser outras opções. Os portais podem ser acessados com agulhas sem núcleo ou do tipo Huber, com calibres comuns variando de 19G a 22G.
- A dosagem deve ser individualizada.
- As doses e a duração do tratamento e/ou intervalos de tratamento dependem da indicação terapêutica, do esquema de uma terapia combinada, do estado geral de saúde e da função orgânica do paciente e dos resultados da monitorização laboratorial.
- Em combinação com outros agentes de toxicidade semelhante, pode ser necessária uma redução da dose ou um prolongamento dos intervalos sem terapêutica.
- Quando indicado, a utilização de agentes estimuladores da hematopoiese (fatores

estimuladores de colónias e agentes estimuladores da eritropoiese) pode ser considerada para reduzir o risco de complicações mielossupressoras e/ou ajudar a facilitar a administração da dose pretendida. Para informações sobre uma potencial interação com G-CSF e GM-CSF (fator estimulador de colónias de granulócitos, fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos), ver Seção 6 Interações Medicamentosas

- Durante ou imediatamente após a administração, devem ser ingeridas ou infundidas quantidades adequadas de líquido para forçar a diurese, a fim de reduzir o risco de toxicidade urotelial. Consulte a Seção 5. Advertências e Precauções.
- Para profilaxia da cistite hemorrágica, ifosfamida deve ser usada em combinação com mesna.
- Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração.
- Antes da administração parenteral, a substância deve estar completamente dissolvida.

Preparação da solução:

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

O manuseamento e preparação da ifosfamida devem estar sempre de acordo com as diretrizes atuais sobre o manuseamento seguro de agentes citotóxicos.

Podem ocorrer reações cutâneas associadas com a exposição acidental ao **HOLOXANE** (ifosfamida). O uso de luvas impermeáveis 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 intravenoso.

Para as infusões intravenosas, 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

Soluções contendo álcool benzílico podem reduzir a estabilidade da ifosfamida.

Posologia

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

Recomenda-se atingir uma dose total de 250-300 mg/kg por série. Administra-se habitualmente, por via intravenosa, 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 intravenosa. 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 ^{4,5}
- Leucopenia¹
- Trombocitopenia²
- Leucopenia < 1 x 10³/μL
- Anemia ³
- Cistite hemorrágica
- Insuficiência renal ¹⁰
- Danos estruturais renais ¹¹

Reação comum (> 1/100 e ≤ 1/10)

- Infecção
- Disfunção hepática⁸
- Flebite
- Febre
- Trombocitopenia < 50 x 10³/μL
- Anorexia
- Febre neutropênica¹³

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$), Reação rara ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$) e Reação muito rara ($\leq 1/10.000$)

- Reação alérgica
- Anorexia
- Cardiotoxicidade⁶
- Coagulopatia
- Constipação
- Dermatite
- Diarréia
- Fadiga
- Hipertensão
- Hipotensão⁷
- Mal-estar
- Polineuropatia
- Sintomas pulmonares
- Salivação
- Estomatite
- Neuropatia periférica
- Erupção papular

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

¹ Os seguintes termos de reações adversas foram relatados para leucopenia: neutropenia, granulocitopenia, linfopenia e pancitopenia.

² A trombocitopenia também pode ser complicada por sangramento. Sangramento com resultado fatal foi relatado

³ Inclui casos relatados como anemia e diminuição da hemoglobina/hematócrito.

⁴ Foi relatada encefalopatia com coma e morte.

⁵ Foi relatado que a toxicidade do sistema nervoso central se manifesta pelos seguintes sinais e sintomas: Comportamento anormal, Labilidade afetiva, Agressão, Agitação, Ansiedade, Afasia, Astenia, Ataxia, Síndrome cerebelar, Deficiência da função cerebral, Distúrbio cognitivo, Coma, Estado Confusional, Convulsões, disfunção dos nervos cranianos, estado de consciência deprimido, depressão, desorientação, tontura, eletroencefalograma anormal, encefalopatia, efeito plano, alucinações, dor de cabeça, ideação, letargia, comprometimento da memória, alteração de humor, disfunção motora, espasmos musculares, mioclonia, perda progressiva de reflexos do tronco cerebral, reação psicótica, inquietação, sonolência, tremor, incontinência urinária.

⁶ A cardiotoxicidade foi relatada como insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia e edema pulmonar. Resultado fatal foi relatado.

⁷ Foi relatada hipotensão levando a choque e desfecho fatal.

⁸ A hepatotoxicidade foi relatada como aumentos nas enzimas hepáticas, ou seja, alanina aminotransferase sérica, aspartato aminotransferase sérica, fosfatase alcalina, gama-glutamilttransferase e lactato desidrogenase, aumento da bilirrubina, icterícia, síndrome hepatorrenal.

⁹ A frequência da cistite hemorrágica é estimada com base na frequência da hematúria. Os sintomas relatados de cistite hemorrágica incluíram disúria e polaciúria.

¹⁰ Foi relatado que a disfunção renal se manifesta como: insuficiência renal (incluindo insuficiência renal aguda, insuficiência renal irreversível; resultados fatais foram relatados), aumento da creatinina sérica, aumento do BUN, diminuição da depuração da creatinina, acidose metabólica, anúria, oligúria, glicosúria, hiponatremia, Uremia, depuração de creatinina aumentada.

¹¹ Foi relatado que o dano estrutural renal se manifesta como: necrose tubular aguda, dano ao parênquima renal, enzímúria, cilindrúria, proteinúria.

¹² Inclui casos relatados como flebite e irritação das paredes venosas.

¹³ Frequência de febre neutropênica: Inclui casos relatados como febre granulocitopênica.

REAÇÕES ADVERSAS PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

As seguintes reações adversas foram relatadas na experiência pós-comercialização, listadas por classe de órgãos do sistema MedDRA (SOC) e, em seguida, por termo preferencial em ordem de por termo preferencial em ordem de gravidade, quando possível.

Infecções e infestações

As manifestações a seguir foram associadas à mielossupressão e imunossupressão causada pela ifosfamida: aumento do risco e da gravidade das infecções*, pneumonias*, sepse e choque séptico (incluindo desfechos fatais), bem como reativação de infecções latentes, incluindo hepatite viral*, Pneumocystis jiroveci*, herpes zoster, Strongyloides, leucoencefalopatia multifocal progressiva* e outras infecções virais e fúngicas.

**A imunossupressão severa levou a infecções graves, às vezes fatais.*

Neoplasias, benignas e malignas e não especificadas (inclusive cistos e pólipos):

Como malignidade secundária relacionada ao tratamento*, leucemia aguda* (leucemia mielóide aguda*, leucemia promielocítica aguda*), leucemia linfocítica aguda*, síndrome mielodisplásica, linfoma (linfoma não Hodgkin), sarcomas*, carcinoma de células renais, câncer de tireoide.

**Foram relatadas progressões de malignidades subjacentes, incluindo desfechos fatais*

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Hematotoxicidade*, mielossupressão manifestada como insuficiência da medula óssea, agranulocitose, aplasia febril da medula óssea, coagulação intravascular disseminada, síndrome urêmica hemolítica, anemia hemolítica, anemia neonatal, metahemoglobinemia.

**Incluindo desfechos fatais.*

Distúrbios do sistema imunológico:

Angioedema*, reação anafilática, imunossupressão, urticária, reação de hipersensibilidade.

**Incluindo desfechos fatais.*

Distúrbios endócrinos:

Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético inapropriado (SIADH).

Distúrbios de metabolismo e nutrição:

Síndrome de lise tumoral, acidose metabólica, hipocalemia, hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperglicemia, polidipsia.

Distúrbios psiquiátricos:

Ataques de pânico, catatonia, mania, paranoia, ilusão, delírio, bradifemia, mutismo, alteração do estado mental, ecolalia, logorreia, perseveração, amnésia.

Distúrbios do sistema nervoso:

Convulsão*, status epilépticos (convulsivo e convulsão*, estado epiléptico (convulsivo e não convulsivo), síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível, leucoencefalopatia, distúrbio extrapiramidal, asterixis, distúrbio de movimento, polineuropatia, disestesia, hipoestesia, parestesia, neuralgia, distúrbio da marcha, incontinência fecal, disartria.

**Incluindo desfechos fatais*

Distúrbios oculares:

Deficiência visual, visão embaçada, conjuntivite, irritação ocular.

Doenças do ouvido e do labirinto:

- Surdez, hipoacusia, vertigem, zumbido.

Distúrbios cardíacos:

Cardiotoxicidade*, parada cardíaca*, fibrilação ventricular*, taquicardia ventricular*,

choque cardiogênico*, infarto do miocárdio*, insuficiência cardíaca*, bloqueio de ramo esquerdo, bloqueio de ramo direito, derrame pericárdico, hemorragia miocárdica, angina pectoris, insuficiência ventricular esquerda, cardiomiopatia*, cardiomiopatia congestiva, miocardite*, arritmia*, pericardite, fibrilação atrial, flutter atrial, bradicardia, extrassístoles supraventriculares, contrações atriais prematuras, extra-sístoles ventriculares, depressão miocárdica, palpitações, fração de ejeção diminuída*, eletrocardiograma com segmento ST anormal, inversão de onda T no eletrocardiograma, complexo QRS anormal no eletrocardiograma.

**Incluindo desfechos fatais.*

Doenças vasculares:

Embolia pulmonar, trombose venosa profunda, síndrome de vasculite, hipertensão, rubor, diminuição da pressão arterial.

Doenças respiratórias, torácicas e mediastinais:

Insuficiência respiratória*, síndrome do desconforto respiratório agudo*, hipertensão pulmonar*, doença pulmonar intersticial* manifestada por fibrose pulmonar*, alveolite alérgica, pneumonite intersticial, pneumonite*; edema pulmonar*, derrame pleural, broncoespasmo, dispneia, hipóxia, tosse.

**Incluindo resultados fatais*

Disposições gastrointestinais:

Cecite, colite, enterocolite, pancreatite, ileus, hemorragia gastrointestinal, ulceração da mucosa, constipação, dor abdominal, hipersecreção salivar.

Doenças hepatobiliárias:

Insuficiência hepática*, hepatite fulminante*, doença hepática venoclusiva, trombose da veia porta, hepatite citolítica, colestase.

**Incluindo desfechos fatais*

Doenças da pele e dos tecidos subcutâneos:

Necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, dermatite por reminiscência de radiação, necrose da pele, inchaço facial, petéquias, erupção macular, erupção cutânea, prurido, eritema, hiperpigmentação da pele, hiperidrose, distúrbio das unhas.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:

Rabdomiólise, osteomalácia, raquitismo, retardo do crescimento, mialgia, artralgia, dor em extremidades, espasmos musculares.

Doenças renais e urinárias:

Síndrome de Fanconi, nefrite tubulointersticial, diabetes insípido nefrogênico, fosfatúria, aminoacidúria, poliúria, enurese, sensação de urina residual.

Foram documentados resultados fatais de insuficiência renal aguda e crônica.

Desordens do sistema reprodutivo e dos seios:

Infertilidade, insuficiência ovariana, menopausa prematura, amenorreia, distúrbio ovariano, distúrbio de ovulação, azoospermia, oligospermia, prejuízo da espermatogênese, estrogênio sanguíneo diminuído, aumento da gonadotrofina sanguínea.

Distúrbios congênitos, familiares e genéticos:

Retardo do crescimento fetal

Distúrbios gerais e condições do local administrativo:

Falência de múltiplos órgãos*, deterioração física geral, reações no local da injeção/infusão incluindo inchaço, inflamação, dor, eritema, sensibilidade, prurido; dor no peito, edema, inflamação da mucosa, dor, pirexia, calafrios

**Incluindo desfechos fatais*

REAÇÕES DE CLASSE

As seguintes reações adversas foram relatadas com a ciclofosfamida, outro agente citotóxico de oxazafosforina:

- Câncer da pelve renal, câncer ureteral, câncer de bexiga, necrose da bexiga, fibrose da bexiga, contratura da bexiga, pielite hemorrágica, ureterite hemorrágica, cistite ulcerativa, morte intrauterina, malformação fetal, toxicidade fetal (incluindo mielossupressão, gastroenterite), trabalho de parto prematuro, atrofia testicular, oligomenorreia. Toxicidade hematológica.

Mielossupressão foi relacionada à dose e dose limitante. Ela consiste principalmente de leucopenia, e em menor proporção trombocitopenia. A contagem de leucócitos $<3000/\mu\text{L}$ é esperado em 50% dos pacientes tratados com ifosfamida injetável como único agente na dose de $1,2\text{g}/\text{m}^2$ por dia durante 5 dias consecutivos. Neste nível de dose, trombocitopenia (plaquetas $<100.000/\mu\text{L}$) 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 1000μL e 8% dos pacientes apresentaram contagem de plaquetas inferior a 50.000μL. 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 e vômitos ocorreram em 58% dos pacientes que receberam ifosfamida injetável. Eles geralmente eram controlados por terapia antiemética padrão.

Outros efeitos colaterais gastrintestinais incluem anorexia, diarreia e, em alguns casos, prisão de ventre.

Sistema Urinário

Urotoxicidade consistiu em cistite hemorrágica, disúria, frequência 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 ureia 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 frequentes 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.

As consequências graves da sobredosagem incluem manifestações de toxicidades dependentes da dose, tais como toxicidade no SNC, nefrotoxicidade, mielossupressão e mucosite.

Os pacientes que receberam uma sobredosagem devem ser monitorados de perto quanto ao desenvolvimento de toxicidades.

Nenhum antídoto específico para ifosfamida é conhecido.

A sobredosagem deve ser controlada com medidas de suporte, incluindo tratamento adequado e de última geração para qualquer infecção concomitante, mielossupressão ou outra toxicidade, caso ocorra.

A ifosfamida, bem como os metabólitos da ifosfamida, são dialisáveis.

A profilaxia da cistite com mesna pode ser útil na prevenção ou limitação dos efeitos urotóxicos em caso de sobredosagem.

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

III) DIZERES LEGAIS

Produzido por:

Simtra Deutschland GmbH

Kantstrasse 2 - D-33790 Halle/Westfalen - Alemanha.

Importado e Registrado por:

Baxter Hospitalar Ltda.

Av. Engº Eusébio Stevaux, 2.555 – São Paulo/SP – Brasil.

CNPJ: 49.351.786/0002-61

SAC: 0800 012 5522

www.baxter.com.br

Registro: 1.0683.0171

Baxter e Holoxane são marcas da Baxter International Inc ou de suas subsidiárias.

**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/05/2026.



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 Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
18/05/2026	N/A	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12	06/03/2026	0224235265	11006 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	06/03/2026	Dizeres legais	VP/VPS	Frasco-ampola de 0,5 g Frasco-ampola de 1 g Frasco-ampola de 2g
03/12/2025	1560164255	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Contraindicações Posologia e Modo de Usar	VP/VPS	Frasco-ampola de 0,5 g Frasco-ampola de 1 g Frasco-ampola de 2g
16/07/2024	0970813244	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VP/VPS	Frasco-ampola de 0,5 g Frasco-ampola de 1 g Frasco-ampola de 2g

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 Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
04/06/2024	0744087244	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Forma farmacêutica e apresentações Características farmacológicas Contraindicações Advertências e precauções Interações medicamentosas Posologia e modo de usar Reações adversas Superdose Dizeres legais	VP/VPS	Frasco-ampola de 0,5 g Frasco-ampola de 1 g Frasco-ampola de 2g
22/07/2021	2861285214	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Advertências e Precauções Contraindicações Dizeres legais	VP/VPS	Frasco-ampola de 0,5 g Frasco-ampola de 1 g Frasco-ampola de 2g 10 Frascos-ampola de 0,5 g 10 Frascos-ampola de 1 g 10 Frascos-ampola de 2 g

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 Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
12/04/2019	0332535191	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Advertências e Precauções Contraindicações	VP/VPS	Frasco-ampola de 0,5 g Frasco-ampola de 1 g Frasco-ampola de 2g 10 Frascos-ampola de 0,5 g 10 Frascos-ampola de 1 g 10 Frascos-ampola de 2 g
12/02/2019	0132207199	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Contraindicações Advertências e precauções	VP/VPS	Frasco-ampola de 0,5 g Frasco-ampola de 1 g Frasco-ampola de 2g 10 Frascos-ampola de 0,5 g 10 Frascos-ampola de 1 g 10 Frascos-ampola de 2 g
11/10/2017	2105970175	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Apresentações Dizeres legais	VP/VPS	Frasco-ampola de 0,5 g Frasco-ampola de 1 g Frasco-ampola de 2g 10 Frascos-ampola de 0,5 g 10 Frascos-ampola de 1 g 10 Frascos-ampola de 2 g

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 Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
09/02/2015	0124010152	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VP/VPS	Frasco-ampola de 0,5 g Frasco-ampola de 1 g Frasco-ampola de 2g 10 Frascos-ampola de 0,5 g 10 Frascos-ampola de 1 g 10 Frascos-ampola de 2 g
15/04/2013	0287146137	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão inicial	VP/VPS	Frasco-ampola de 0,5 g Frasco-ampola de 1 g Frasco-ampola de 2g 10 Frascos-ampola de 0,5 g 10 Frascos-ampola de 1 g 10 Frascos-ampola de 2 g