

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Holoxan 500 mg, 1000 mg e 2000 mg pó para solução injetável
Ifosfamida

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Holoxan e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Holoxan
3. Como utilizar Holoxan
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Holoxan
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Holoxan e para que é utilizado

Holoxan tem ação antiproliferativa, indicada no tratamento de vários tumores, por exemplo: carcinoma brônquico de células não pequenas, carcinoma brônquico de células pequenas, tumor do testículo, carcinoma da mama, carcinoma do endométrio, carcinoma do ovário, carcinoma cervical, carcinoma do pâncreas, sarcoma dos tecidos moles, sarcoma osteogénico, linfomas e leucemias. Holoxan deve ser usado apenas por oncologistas experientes.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Holoxan

Não utilize Holoxan:

- se tem alergia à ifosfamida
- se tem depressão medular grave (especialmente se esteve sujeito a tratamento anterior com citostáticos ou radioterapia)
- se tem inflamação da bexiga (cistite)
- se tem insuficiência da função renal e/ou obstruções do fluxo urinário
- se tem infeções agudas
- se está grávida ou a amamentar

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Holoxan

Para cada doente os fatores de risco para a toxicidade da ifosfamida e suas sequelas, descritas aqui e em outras secções, podem constituir contra-indicações. Nestas situações, é necessária a avaliação individual do risco e dos benefícios esperados. As

reações adversas, em função da sua gravidade, podem exigir a modificação da dosagem ou a descontinuação do tratamento.

ADVERTÊNCIAS

Mielossupressão, imunossupressão, infeções

O tratamento com ifosfamida pode causar mielossupressão e supressão significativa de respostas imunes, o que pode levar a infeções graves. Foi notificada uma consequência fatal de mielossupressão associada à ifosfamida.

A mielossupressão induzida pela ifosfamida pode causar leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (associada com um maior risco de eventos hemorrágicos) e anemia.

A administração de ifosfamida é normalmente seguida por uma redução na contagem de leucócitos. O nadir da contagem de leucócitos tende a ser alcançado aproximadamente durante a segunda semana depois da administração. Posteriormente, o número de leucócitos aumenta novamente.

Deve ser esperada imunossupressão e mielossupressão grave, particularmente em doentes pré-tratados e/ou a receber concomitante quimioterapia/agentes hematotóxicos, imunossupressores e/ou radioterapia. (Ver secção 4.5).

Quando indicado, a utilização de agentes estimuladores da hematopoiese (fatores colonostimulantes e agentes estimuladores da eritropoiese) pode ser considerada para reduzir o risco de complicações mielossupressivas e/ou facilitar a entrega da dosagem pretendida. Para obter informações sobre a possível interação com G-CSF e GM-CSF (fator colonoestimulante de granulócitos, fator estimulante das colónias de macrófagos granulócitos). Ver secção 4.5.

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

O risco de mielossupressão está aumentado em doentes com função renal reduzida.

A imunossupressão grave levou a infeções graves, por vezes fatais. As infeções relatadas com ifosfamida incluem pneumonias, assim como outras infeções por bactérias, fungos, vírus e parasitas. Têm sido também notificados sepsia e choque séptico.

Infeções latentes podem ser reativadas. Em doentes tratados com ifosfamida, a reativação foi notificada para várias infeções virais.

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

É recomendada uma monitorização hematológica atenta. A contagem de glóbulos brancos, a contagem de plaquetas e os níveis de hemoglobina devem ser obtidos antes de cada administração e a intervalos adequados após a administração.

Toxicidade do Sistema Nervoso Central, Neurotoxicidade

A administração de ifosfamida pode causar toxicidade do SNC e outros efeitos neurotóxicos, incluindo estado de confusão, sonolência, coma, alucinações, visão turva, comportamento psicótico, sintomas extrapiramidais, incontinência urinária e convulsões (ver secção 4.8).

A neurotoxicidade da ifosfamida pode manifestar-se dentro de algumas horas a alguns dias após a primeira administração e, na maioria dos casos, resolve-se em 48 a 72 horas após descontinuação da ifosfamida. Os sintomas podem persistir por períodos de tempo mais longos. Ocasionalmente, a recuperação tem sido incompleta. Foi notificado efeito letal da toxicidade do SNC.

Foi relatada recorrência da toxicidade do SNC depois de vários ciclos de tratamento sem intercorrências.

Muito frequentemente tem sido notificada toxicidade para o SNC e parece ser dependente da dose.

Outros fatores de risco que têm sido demonstrados ou discutidos na literatura incluem:

- Disfunção renal, creatinina sérica elevada
- Albumina baixa
- Disfunção hepática
- Bilirrubina baixa, níveis de hemoglobina baixos, diminuição da contagem dos glóbulos brancos do sangue
- Acidose, bicarbonato sérico baixo
- Desequilíbrio eletrolítico, hiponatremia e secreção de ADH (vasopressina) inapropriada, intoxicação por água, baixa ingestão de líquidos
- Presença de metástases cerebrais, doença do SNC anterior, irradiação do cérebro
- Esclerose cerebral, vasculopatia periférica
- Presença de tumor no abdómen inferior, doença abdominal volumosa
- Estado geral de saúde fraco, idade avançada, idade mais jovem
- Obesidade, género feminino, predisposição individual
- Interações com outros medicamentos (por exemplo, aprepitant, inibidores do CYP 3A4), abuso de álcool, droga, ou pré-tratamento com cisplatina.

A neurotoxicidade muitas vezes manifesta-se em doentes sem fatores de risco identificáveis.

Se se desenvolver encefalopatia, a administração de ifosfamida deve ser interrompida.

Publicações relatam o uso tanto com e sem êxito de azul-de-metileno para o tratamento e profilaxia de encefalopatia associada à ifosfamida.

Devido ao potencial para efeitos aditivos, os medicamentos que atuam sobre o SNC (tais como antieméticos, sedativos, narcóticos ou anti-histamínicos) devem ser utilizados com particular precaução ou, se necessário, ser interrompido no caso de encefalopatia induzida pela ifosfamida.

Toxicidade renal e urotelial

A 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 para a presença de eritrócitos e outros sinais de uro/nefrotoxicidade.

É recomendada a monitorização clínica dos químicos do soro e da urina, incluindo fósforo, potássio e outros parâmetros laboratoriais adequados para a identificação de nefrotoxicidade e de toxicidade urotelial.

Efeitos nefrotóxicos

Foram documentados resultados letais da nefrotoxicidade.

A necrose tubular e do parênquima renal têm sido notificadas em doentes tratados com ifosfamida.

São muito comuns distúrbios da função renal (glomerular e tubular) após a administração de ifosfamida (ver 4.8). As manifestações incluem uma diminuição da taxa de filtração glomerular e um aumento da creatinina sérica, proteinúria, enzimúria, cilindrúria, aminoacidúria, fosfatúria e glicosúria, bem como acidose tubular renal. Também foram relatados Síndrome de Fanconi, raquitismo renal e atraso no crescimento em crianças, bem como osteomalácia em adultos

Tem sido notificado o desenvolvimento de uma síndrome semelhante à SIADH (síndrome de secreção inadequada de hormona antidiurética) com ifosfamida.

Pode-se tornar evidente lesão tubular durante a terapia, meses ou mesmo anos após o fim do tratamento.

A disfunção tubular ou glomerular pode ficar resolvida com o tempo, manter-se estável ou progredir ao longo de um período de meses ou anos, mesmo depois do fim do tratamento com ifosfamida. Foram notificadas necrose tubular aguda, insuficiência renal aguda e insuficiência renal crónica secundária à terapia ifosfamida (ver secção 4.8).

O risco de desenvolvimento de manifestações clínicas de nefrotoxicidade está aumentado com, por exemplo:

- grandes doses cumulativas de ifosfamida,
- insuficiência renal pré-existente,
- tratamento prévio ou concomitante com agentes potencialmente nefrotóxicos,
- em crianças mais novas (principalmente em crianças até aos 5 anos de idade),
- reserva de nefrónios reduzida como em doentes com tumores renais e aqueles que tenham sido submetidos a radiação renal ou nefrectomia unilateral.

Os riscos e os benefícios esperados da terapia com ifosfamida devem ser cuidadosamente ponderados quando se considera o uso de ifosfamida em doentes com insuficiência renal pré-existente ou reserva de nefrónios reduzida.

Efeitos uroteliais

A administração de ifosfamida está associada a efeitos urotóxicos que podem ser reduzidos pela utilização profilática de mesna.

A cistite hemorrágica com necessidade de transfusão sanguínea tem sido notificada com ifosfamida.

O risco de cistite hemorrágica é dependente da dose e aumenta com a administração de doses únicas elevadas em comparação com a administração fracionada.

Foi notificada cistite hemorrágica após uma dose única de ifosfamida.

Antes de iniciar o tratamento, é necessário excluir ou corrigir qualquer obstrução do trato urinário. Consulte a secção 4.3.

Durante ou imediatamente após a administração, devem ser ingeridas ou perfundidas quantidades adequadas de líquidos, para forçar a diurese e reduzir o risco de toxicidade do trato urinário.

Para a profilaxia da cistite hemorrágica, a ifosfamida deve ser utilizada em combinação com o mesna.

A ifosfamida deve ser usada com cuidado em doentes com infeções do trato urinário ativas.

Radiação da bexiga anterior ou concomitante ou tratamento com busulfano pode aumentar o risco de cistite hemorrágica.

Foram notificadas as seguintes manifestações de urotoxicidade da ciclofosfamida, outro agente citotóxico da oxazafosforina:

- cistite hemorrágica (incluindo formas graves com ulceração e necrose),
- resultado fatal da toxicidade urotelial, bem como a necessidade de uma cistectomia devido a fibrose, hemorragia ou malignidade secundária.

- hematúria que pode ser grave e recorrente, a hematúria geralmente resolve-se em poucos dias após interrupção do tratamento, mas neste caso pode persistir.

- sinais de irritação urotelial (tais como micção dolorosa, sensação de urina residual, micção frequente, noctúria, incontinência urinária), assim como o desenvolvimento de fibrose na bexiga, pequena capacidade da bexiga, telangiectasias e sinais de irritação da bexiga crónica.

- pielite e ureterite.

Cardiotoxicidade, utilização em doentes com doença cardíaca
Foi notificada cardiotoxicidade associada à ifosfamida com resultado fatal. O risco de desenvolvimento de efeitos cardiotoxícos é dependente da dose. Está aumentado em doentes com tratamento anterior ou concomitante com outros agentes cardiotoxícos ou radiação da região cardíaca e, possivelmente, insuficiência renal.

Deve-se ter um cuidado especial quando a ifosfamida é utilizada em doentes com fatores de risco para cardiotoxicidade e em doentes com doença cardíaca pré-existente.

Manifestações de cardiotoxicidade notificadas com o tratamento com ifosfamida (ver Secção 4.8) incluem:

- Arritmias ventriculares ou supraventriculares, incluindo taquicardia atrial/supraventricular, fibrilhação atrial, taquicardia ventricular sem pulso
- Diminuição das voltagens dos complexos QRS e mudanças da onda-T ou do segmento ST.

- Cardiomiopatia tóxica levando à insuficiência cardíaca com congestão e hipotensão
- Derrame pericárdico, pericardite fibrinosa e fibrose epicárdica.

Toxicidade pulmonar

Foi notificada toxicidade pulmonar resultando em insuficiência respiratória, assim como em desfecho fatal. Pneumonite intersticial e fibrose pulmonar têm sido notificados com o tratamento com ifosfamida. Também foram notificadas outras formas de toxicidade pulmonar.

Malignidades secundárias

Tal como acontece com todas as terapias citotóxicas, o tratamento com a ifosfamida envolve o risco de tumores secundários e seus precursores. A malignidade secundária pode desenvolver vários anos após a quimioterapia ter sido suspensa.

O risco de alterações mielodisplásicas e algumas evoluírem para leucemias agudas, está aumentado (ver secção 4.8). Outras doenças malignas relatadas após o uso de ifosfamida ou esquemas com ifosfamida incluem linfoma, cancro da tiroide e sarcomas.

Também foi notificada malignidade após exposição no útero com ciclofosfamida, outro agente citotóxico da oxazafosforina.

Doença hepática veno-oclusiva

Tem sido notificada doença hepática veno-oclusiva com quimioterapia que inclui ifosfamida é também uma complicação conhecida com a ciclofosfamida.

Doentes femininas

Amenorreia tem sido notificada em doentes tratadas com ifosfamida. Além disso, com a ciclofosfamida, outra oxazafosforina, tem sido notificada oligomenorreia. O risco de amenorreia permanente induzida por quimioterapia é maior em mulheres mais velhas.

Jovens tratadas com ifosfamida durante a pré-puberdade podem desenvolver normalmente características sexuais secundárias e ter menstruações regulares. Jovens tratadas com ifosfamida durante a pré-puberdade posteriormente conceberam.

Jovens que mantiveram a função ovárica após completar o tratamento têm maior risco de desenvolver menopausa prematura.

Doentes masculinos

Os homens tratados com ifosfamida podem desenvolver oligospermia ou azoospermia.

A função sexual e a libido geralmente estão intactas nestes doentes. Jovens tratados com ifosfamida durante a pré-puberdade podem desenvolver normalmente características sexuais secundárias mas podem ter oligospermia ou azoospermia.

Pode ocorrer algum grau de atrofia testicular.

Em alguns doentes a azoospermia pode ser reversível, embora a reversibilidade possa não ocorrer por vários anos após o fim da terapia. Homens tratados com ifosfamida posteriormente tiveram filhos.

Reações anafiláticas/anafilactoides, sensibilidade cruzada

Reações anafiláticas/anafilactoides têm sido notificadas em associação com a ifosfamida.

Tem sido notificada sensibilidade cruzada entre agentes citotóxicos da oxazafosforina.

Dificuldade na cicatrização de feridas

A ifosfamida pode interferir com a cicatrização normal de feridas.

PRECAUÇÕES

Alopécia

A alopecia é um efeito muito comum, dependente da dose de ifosfamida administrada.

A alopecia induzida por quimioterapia pode progredir para calvície.

O cabelo pode crescer novamente, embora possa ser diferente em textura ou na cor.

Náuseas e vômitos

A administração de ifosfamida pode causar náuseas e vômitos.

As diretrizes atuais sobre o uso de antieméticos para a prevenção e a melhoria de náuseas e vômitos devem ser consideradas.

O consumo de álcool pode aumentar as náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia.

A higiene oral é importante.

Estomatite

A administração de ifosfamida pode causar estomatite (mucosite oral).

Devem ser consideradas as atuais orientações sobre as medidas de prevenção e melhoria da estomatite.

Administração paravenosa

O efeito citotóxico da ifosfamida ocorre após a sua ativação, o que tem lugar sobretudo no fígado. Portanto, o risco de lesão do tecido da administração paravenosa acidental é baixo.

Em caso de administração paravenosa acidental de ifosfamida, a perfusão deve ser imediatamente interrompida, a solução de ifosfamida extravascular deve ser aspirada com a cânula no lugar e devem ser instituídas outras medidas adequadas.

Uso em doentes com insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal, particularmente em doentes com insuficiência renal grave, a diminuição da excreção renal pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de ifosfamida e seus metabólitos. Isto pode resultar em toxicidade aumentada (por exemplo, neurotoxicidade, nefrotoxicidade, hematotoxicidade) e deve ser considerada quando na determinação da dose nestes doentes.

Uso em doentes com insuficiência hepática

A insuficiência hepática, particularmente se for grave, pode estar associada com a ativação diminuída de ifosfamida. Isto pode alterar a eficácia do tratamento com ifosfamida. Baixos níveis séricos de albumina e lesão hepática também são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de toxicidade para o SNC. 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.

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

Outros medicamentos e Holoxan

A administração sequencial ou a coadministração planeada de outras substâncias ou tratamentos que possam aumentar a probabilidade ou a gravidade dos efeitos tóxicos (por meio de interações farmacodinâmicas ou farmacocinéticas) requer uma avaliação individual cuidadosa do benefício esperado e dos riscos. Os doentes que recebem tais combinações devem ser cuidadosamente monitorizados para sinais de toxicidade de forma a permitir a intervenção atempada.

Doentes tratados com ifosfamida e agentes que reduzem a sua ativação devem ser monitorizados para uma potencial redução de eficácia terapêutica e da necessidade de ajuste de dose.

Hematotoxicidade aumentada e/ou imunossupressão podem resultar de um efeito combinado da ifosfamida e, por exemplo:

- Inibidores da ECA: inibidores da ECA podem causar leucopenia.
- Carboplatina
- Cisplatina
- Natalizumab

Cardiotoxicidade aumentada pode resultar de um efeito combinado da ifosfamida e, por exemplo:

- Antraciclinas
- Irradiação da região cardíaca

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

- Amiodarona
- G-CSF, GM-CSF (Fator estimulante de colónias de granulócitos, fator estimulante de colónias de granulócitos-macrófagos)

Nefrotoxicidade aumentada 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 da ifosfamida e, por exemplo:

- Busulfan

- Irradiação da bexiga

Efeitos aditivos sobre o SNC podem resultar de um efeito combinado da ifosfamida e, por exemplo:

- Antieméticos
- Anti-histamínicos
- Narcóticos
- Sedativos

Indutores das enzimas microssomais extra-hepáticas e hepáticas humanas (por exemplo, enzimas do citocromo P450):

O potencial de aumento da formação de metabolitos responsáveis pela citotoxicidade e outras toxicidades (dependendo das enzimas induzidas) deve ser considerado no caso de tratamento anterior ou concomitante com, por exemplo:

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

Ver também aprepitante abaixo.

Inibidores do CYP 3A4: A ativação reduzida e metabolismo da ifosfamida podem alterar a eficácia do tratamento da ifosfamida. A inibição do CYP 3A4 também pode levar ao aumento da formação de um metabolito da ifosfamida associado com o SNC e nefrotoxicidade. Inibidores do CYP 3A4 incluem:

- Cetoconazol
- Fluconazol
- Itraconazol
- Sorafenib

Ver também aprepitante abaixo.

Aprepitante: Relatórios sugerem uma neurotoxicidade aumentada com a administração da ifosfamida em doentes que receberam profilaxia antiemética com aprepitante, que é simultaneamente um indutor e um inibidor moderado do CYP 3A4.

Docetaxel: Aumento da toxicidade gastrointestinal tem sido notificada quando a ifosfamida foi administrada antes da perfusão de docetaxel.

Derivados cumarínicos: Aumento da INR (aumento da taxa normalizada internacional) tem sido notificada em doentes que receberam ifosfamida e varfarina.

Vacinas: Os efeitos imunossupressores da ifosfamida podem ser esperados para reduzir a resposta à vacinação. A utilização de vacinas vivas pode provocar infeção induzida por 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 agravada pela terapia simultânea com ifosfamida (ver também interações).

Irinotecano: A formação do metabolito ativo do irinotecano pode ser reduzida quando o irinotecano é administrado com ifosfamida.

Álcool: Em alguns doentes, o álcool pode aumentar as náuseas e os vômitos induzidos pela ifosfamida.

- Experimentações in vitro indicam que o bupropion é essencialmente catabolizado através das enzimas microsossomais citocromo P450 IIB6 (CYP2B6). Portanto, deve ser dada atenção no caso de administração concomitante de bupropion e preparações que atuam sobre a isoenzima CYP2B6 (tal como orfenadrina, ciclofosfamida e ifosfamida). No caso de tratamento anterior ou concomitante com fenobarbital, fenitoina, benzodiazepinas, primidona, carbamazepina, rifampicina ou hidrato de cloral, existe um risco de induzir a isoenzima CYP microsossomal ubíqua, particularmente presente no fígado.

- O sumo de toranja contém uma substância que leva a uma inibição da isoenzima CYP e, portanto, pode reduzir a ativação metabólica da ifosfamida e consequentemente o seu efeito. Por esta razão, os doentes tratados com ifosfamida devem evitar comer toranjas e/ou produtos ou bebidas com este fruto.

- A ifosfamida pode intensificar a reação dérmica à radiação (síndrome radiation recall)

- As interações seguintes são concebíveis em analogia com a ciclofosfamida: o efeito terapêutico e a toxicidade da ifosfamida podem ser aumentados pela administração simultânea de clorpromazina, triiodotironina ou inibidores do aldeído desidrogenase, tais como dissulfiran (Antabus). Potenciação do efeito musculo-relaxante do suxametônio.

A administração concomitante de agentes antidiabéticos, tais como sulfonilureias e ifosfamida pode aumentar os efeitos de hipoglicemia dos medicamentos anteriores.

Interações teóricas da ifosfamida e alopurinol resultam num aumento da gravidade da depressão da medula óssea.

Holoxan com alimentos e bebidas

O sumo de toranja contém uma substância que leva a uma inibição da isoenzima CYP e, portanto, pode reduzir a ativação metabólica da ifosfamida e consequentemente o seu efeito. Por esta razão, os doentes tratados com ifosfamida devem evitar comer toranjas e/ou produtos ou bebidas com este fruto.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Foi demonstrado que a administração de ifosfamida durante a organogénese tem um efeito fetotóxico em ratinhos, ratos e coelhos e, portanto, pode causar danos no feto quando administrado a mulheres grávidas.

Existem apenas dados muito limitados sobre a utilização da ifosfamida durante a gravidez em humanos. Atraso do crescimento fetal e anemia neonatal foram notificados após a exposição a regimes de quimioterapia contendo ifosfamida durante a gravidez.

Vários desvios congénitos foram notificados após a utilização durante o primeiro trimestre de gravidez. Dados gerados com ciclofosfamida (outra oxazafosforina) em

animais, sugerem um aumento do risco de falha na gravidez e as malformações podem persistir após a descontinuação do agente se existirem oócitos/folículos que foram expostas durante qualquer uma das fases de maturação.

Além disso, a exposição à ciclofosfamida tem sido notificada como causadora de aborto, malformações (após a exposição durante o primeiro trimestre) e efeitos neonatais, incluindo leucopenia, pancitopenia, grave hipoplasia da medula óssea, e gastroenterite.

Com base nos resultados de estudos em animais, relatos de casos humanos e mecanismo da substância de ação, o uso de ifosfamida durante a gestação, particularmente durante o primeiro trimestre, é desaconselhado. Em cada caso individual, os benefícios do tratamento deverão ser ponderados contra possíveis riscos para o feto.

Se a ifosfamida é usada durante a gravidez ou se a doente engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento ou após o tratamento, a doente deve ser informada do potencial risco para o feto.

Amamentação

A ifosfamida passa para o leite materno e pode causar neutropenia, trombocitopenia, baixas concentrações de hemoglobina e diarreia nas crianças. A ifosfamida é contraindicada para a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

A ifosfamida interfere com a oogénese e a espermatogénese. Isso pode causar esterilidade em ambos os sexos. Ifosfamida pode provocar amenorréia transitória ou permanente em mulheres e oligospermia ou azoospermia em meninos durante a pré-puberdade. Os homens tratados com ifosfamida são informados antes do tratamento sobre a possibilidade de guardar e manter em condições adequadas esperma pré-produzido.

Genotoxicidade

A ifosfamida é genotóxico e mutagénico em células germinais masculinas e femininas. Portanto, as mulheres não devem engravidar e os homens não devem gerar filhos durante o tratamento com ifosfamida.

Os homens não devem gerar uma criança até 6 meses após o final da terapia. Mulheres sexualmente ativas e os homens devem usar métodos contraceptivos eficazes durante estes períodos de tempo.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode diminuir a capacidade de conduzir veículos ou de manusear máquinas, particularmente no caso de administração concomitante de medicamento com ação ao nível do SNC ou consumo de álcool.

3. Como utilizar Holoxan

A ifosfamida deve ser administrada apenas por médicos com experiência com este medicamento.

Deve ter-se atenção para que a solução de ifosfamida pronta a usar não exceda a concentração de 4%.

A dosagem e duração do tratamento devem ser sempre adaptada às necessidades individuais, tendo em consideração o estado de saúde geral e os resultados da monitorização laboratorial.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Salvo outra indicação, recomenda-se o seguinte esquema terapêutico para a maioria das indicações: Guia para as dosagens utilizadas para a maioria das indicações:

- a) 8 - 12 g/m² igualmente fracionada como dose única diária durante 3-5 dias a cada 2-4 semanas.
- b) 5 - 6 g/m² (máximo 10 g) dadas como uma perfusão de 24 horas a cada 3-4 semanas.

A frequência da dosagem é determinada pelo grau de mielossupressão e do tempo necessário para a recuperação adequada da função da medula óssea. O número habitual de ciclos é de 4, mas foram dados até 7 ciclos (6 por 24 horas de perfusão). Após recaída tem sido administrado novamente o tratamento.

Em combinação com outros agentes de toxicidade semelhante, pode ser necessária uma redução da dose ou o prolongamento dos intervalos sem terapia.

Durante ou imediatamente após a administração, deve ser ingerida ou perfundida uma quantidade adequada de líquidos para forçar a diurese, a fim de reduzir o risco de toxicidade urotelial. Ver secção 4.4.

Para a profilaxia da cistite hemorrágica, a ifosfamida deve ser utilizada em combinação com o mesna.

Os medicamentos para administração parentérica devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração.

Antes da administração parentérica a substância tem de estar completamente dissolvida.

Doentes com insuficiência hepática

A dose pode ter que ser ajustada para doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.4).

Recomendações relativas ao ajustamento da dose para doentes com mielodepressão

Contagem leucócitos / l	Contagem trombócitos/ l	Dosagem
> 4.000	> 100.000	100% da dose planeada
4.000 a 2.500	100.000 a 50.000	50% da dose planeada
< 2.500	< 50.000	Adiamento até normalização ou decisão individual

Idosos:

Em geral, a seleção da dose para um doente idoso deve ser cautelosa, refletindo a maior frequência de diminuição da função hepática, renal ou cardíaca e de doenças concomitantes ou outra terapia medicamentosa. (Ver secção 5.2)

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os seguintes efeitos indesejáveis e frequências são baseados em publicações sobre a experiência clínica com doses fracionadas de ifosfamida em monoterapia, com uma dose total de 4 a 12 g/m² por ciclo.

A frequência dos efeitos indesejáveis é baseada na seguinte escala: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), muito raros, ($< 1/10\ 000$), desconhecido (reações adversas notificadas na experiência pós-comercialização)

Classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Efeitos indesejáveis	Frequência
INFEÇÕES E INFESTAÇÕES	Infeção *	Frequente
	Pneumonia	Desconhecido
	Sepsia (choque séptico)**	Desconhecido
NEOPLASIAS BENIGNAS MALIGNAS E NÃO ESPECIFICADAS (INCL. QUISTOS E POLIPOS)	Tumores secundários	Desconhecido
	-Carcinoma do trato urinário	Desconhecido
	- Síndrome Mielodisplástica	Desconhecido
	-Leucemia aguda***	Desconhecido
	-Leucemia linfocítica aguda **	Desconhecido
	-Linfoma (linfoma Não-Hodgkin)	Desconhecido
	-Sarcomas**	Desconhecido
	-Carcinoma das células renais	Desconhecido
	-Cancro da tiroide	Desconhecido
Progressão de malignidades subjacentes*	Desconhecido	
DOENÇAS DO SANGUE E DO SISTEMA LINFÁTICO	Leucopenia ¹ (qualquer)	Muito frequente
	Trombocitopenia ² (qualquer)	Muito frequente
	Anemia ³	Muito frequente
	Hematotoxicidade** Mielosupressão ****	Desconhecido Desconhecido
	Agranulocitose Aplasia de medula óssea febril Coagulação intravascular disseminada Síndrome hemolítica urémica Anemia hemolítica Anemia neonatal Metahemoglobinémia	Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
	DOENÇAS DO SISTEMA	Angioedema **

IMUNITÁRIO	Reação anafilática, Imunossupressão Urticária Reação de hipersensibilidade	Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
DOENÇAS ENDÓCRINAS	Síndrome secreção inadequada de hormona antidiurética (SIADH)	Desconhecido
DOENÇAS DO METABOLISMO E NUTRIÇÃO	Falta de apetite Síndrome de lise tumoral com acidose metabólica Hipocalemia Hipocalcemia Hipofosfatemia Hiperglicemia Polidipsia	Frequente Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
PERTURBAÇÕES DO FORO PSQUIÁTRICO	Ataque de pânico Catatonia Mania Paranoia Ilusão, Delírio Bradifrenia Mutismo Alteração do estado mental Ecolalia Logorreia Perseveração Amnésia	Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO	Neurotoxicidade 4,5 -Toxicidade do sistema nervoso central -Neuropatia periférica -Disartria -Convulsão ** -Estado de mal epilético (convulsivo e não convulsivo) - Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível -Leucoencefalopatia -Desordem extrapiramidal -Asterixis -Desordem de movimento -Polineuropatia -Disestesia -Hipoestesia -Parestesia -Neuralgia -Distúrbio na marcha -Incontinência fecal	Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
AFEÇÕES OCULARES	Visão turva Deficiência visual Conjuntivite Irritação ocular	Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido

TORÁICAS, E DO MEDIASTINO	** Hipertensão pulmonar ** Doença pulmonar intersticial ** (que se manifesta por fibrose pulmonar) Alveolite alérgica, intersticial Pneumonia ** Pneumonia ** Edema pulmonar ** Derrame pleural Broncoespasmo Dispnéia Hipóxia Tosse	Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
DOENÇAS GASTROINTESTINAIS	Náusea/Vômito Diarreia Estomatite Cegueira Colite Enterocolite Pancreatite Íleus Hemorragia gastrointestinal Ulceração da mucosa Obstipação Dor abdominal Hipersecreção salivar	Muito frequente Pouco frequente Pouco frequente Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
AFEÇÕES HEPATOBILIARES	Hepatotxicidade Insuficiência hepática ** Hepatite fulminante ** Doença hepática veno-oclusiva Trombose da veia porta Hepatite citolítica Colestase	Frequente Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
AFEÇÕES DOS TECIDOS CUTÂNEOS E SUBCUTÂNEOS	Alopécia Dermatite Erupção papular Necrólise epidérmica tóxica Síndrome Stevens-Johnson Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar Dermatite pós-radiação Necrose da pele Inchaço facial Petéquias Erupção -Erupção macular Prurido Eritema Hiperpigmentação da pele Hiperidrose Mal-formação das unhas	Muito frequente Raro Raro Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
AFEÇÕES	Rabdomiólise	Desconhecido

MUSCULOSQUELÉTICAS E DOS TECIDOS CONJUNTIVOS	Osteomalácia Raquitismo Atraso no crescimento Mialgia Artralgia Dor nas extremidades Espasmos musculares	Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
DOENÇAS RENAIS E URINÁRIAS	Cistite hemorrágica	Muito frequente
	Hematúria	Muito frequente
	Macro-hematúria	Muito frequente
	Disfunção renal ¹⁰	Muito frequente
	Lesão da estrutura renal	Muito frequente
	Síndrome de Fanconi Nefrite túbulo-intersticial Diabetes insipidus nefrogénico Fosfatúria Aminoacidúria Poliúria Enurese Sensação de urina residual Insuficiência renal aguda ** Insuficiência renal crónica **	Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido Desconhecido
SITUAÇÕES NA GRAVIDEZ, NO PUERPÉRIO E PERINATAIS	Infertilidade	Desconhecido
	Falência ovárica	Desconhecido
	Menopausa prematura	Desconhecido
	Amenorreia	Desconhecido
	Distúrbio da ovulação	Desconhecido
	Azoospermia	Desconhecido
	Oligospermia	Desconhecido
	Estrogênio sérico diminuído Gonadotrofina sérica aumentada	Desconhecido Desconhecido
AFEÇÕES CONGÊMITAS, FAMILIARES E GENÉTICAS	Atraso no crescimento fetal	Desconhecido
PERTURBAÇÕES GERAIS E ALTERAÇÕES NO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO	Flebite ¹¹	Frequente
	Febre neutropénica ¹²	Frequente
	Fadiga	Desconhecido
	Mal-estar	Desconhecido
	Falência de múltiplos órgãos **	Desconhecido
	Deterioração física geral	Desconhecido
	reações no local de injeção/perfusão *****	Desconhecido
	Dor no peito	Desconhecido
	Edema	Desconhecido
	Inflamação da mucosa	Desconhecido
	Dor Pirexia Arrepios	Desconhecido Desconhecido Desconhecido

* Incluindo, assim como a reativação de infeções latentes, como a hepatite viral, Pneumocystis jiroveci, herpes zoster, Strongyloides, leucoencefalopatia multifocal progressiva e outras infeções virais e fúngicas.

** Incluindo resultados fatais

*** Incluindo leucemia mieloide aguda, leucemia promielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, *;

**** Mielossupressão manifesta como falência da medula óssea,

***** Incluindo inchaço, inflamação, dor, eritema, sensibilidade, prurido;

1 Os seguintes termos de efeitos indesejáveis têm sido notificados para leucopenia: neutropenia, granulocitopenia, linfopenia e pancitopenia. Para neutropenia febril, veja abaixo.

2 A trombocitopenia também pode ser agravada por hemorragia. Sangramento com desfecho fatal foi notificado.

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

4 Encefalopatia com coma e morte foi notificada.

5 Foi notificada toxicidade do sistema nervoso central manifestada pelos seguintes sinais e sintomas: comportamento anormal, instabilidade emocional, agressão, agitação, ansiedade, afasia, astenia, ataxia, síndrome cerebelar, deficiência da função cerebral, perturbação cognitiva, coma, estado de confusão, disfunção do nervo craniano, o estado deprimido de consciência, depressão, desorientação, tonturas, eletroencefalograma anormal, encefalopatia, efeito liso, alucinações, cefaleias, Ideação, letargia, perda de memória, mudanças 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 notificada como insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, edema pulmonar. Desfecho fatal foi notificado.

7 Notificada hipotensão levando ao choque e resultado fatal.

8 Notificada hepatotoxicidade como aumento das enzimas hepáticas, ou seja, alanina aspartato aminotransferase, aminotransferase, fosfatase alcalina, gama glutamil transferase – desidrogenase e lactato, aumento da bilirrubina, icterícia, síndrome hepato-renal.

9 Frequência de cistite hemorrágica é estimada com base na frequência de hematúria. Notificados sintomas de cistite hemorrágica incluído disúria e polaquiúria.

10 A disfunção renal foi notificada manifestando-se como: insuficiência renal (incluindo insuficiência renal aguda, insuficiência renal irreversível; têm sido relatados resultados fatais), creatinina sérica aumentada, uréia aumentada, depuração de creatinina diminuída, acidose metabólica, anúria, oligúria, glicosúria, hiponatremia, uremia, depuração de creatinina aumentada. Dano estrutural renal foi relatado para ser manifestado como: necrose tubular aguda, lesão parenquimatosa renal, enzimúria, cilindrúria, proteinúria.

11 Inclui casos notificados como flebite e irritação das paredes venosas.

12 Frequência de neutropenia febril: Inclui casos como febre granulocitopênicos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo.. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt
5. Como conservar Holoxan

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem.

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após "VAL.". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

As soluções reconstituídas ou diluídas podem ser conservadas durante 24 horas no frigorífico (2°C - 8°C).

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Holoxan
A substância ativa é a ifosfamida e não existem outros componentes.

Qual o aspeto de Holoxan e conteúdo da embalagem
Embalagens com 500 mg ou 1000 mg de ifosfamida: 1 ou 10 frascos de vidro
Embalagens com 2000 mg de ifosfamida: 1 ou 5 frascos de vidro.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Os frascos são embalados com ou sem um invólucro de plástico protetor. O invólucro de plástico protetor não entra em contacto com o medicamento e oferece proteção de transporte adicional, o que aumenta a segurança para o pessoal médico e farmacêutico.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Baxter Médico-Farmacêutica Lda.
Sintra Business Park
Zona Industrial da Abrunheira
Edifício 10
2710-089 Sintra
Portugal

APROVADO EM
18-12-2020
INFARMED

Fabricante
Baxter Oncology GmbH
Kantstrasse 2,
33790 Halle/Künsebeck
Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em