

Baxter

HOLOXANE
(ifosfamida)

Baxter Hospitalar Ltda.

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

Frasco-ampola de 1 g: Caixa com 10 unidades

Frasco-ampola de 2 g: Caixa com 10 unidades

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**HOLOXANE**

ifosfamida

APRESENTAÇÕES

Pó para solução injetável

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

Frasco-ampola de 1 g: Caixa com 10 unidades

Frasco-ampola de 2 g: Caixa com 10 unidades

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

Cada frasco-ampola contém:

HOLOXANE 0,5 g ifosfamida 0,5 g**HOLOXANE** 1,0 g ifosfamida 1,0 g**HOLOXANE** 2,0 g ifosfamida 2,0 g**II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE****1. INDICAÇÕES****HOLOXANE** (ifosfamida) é um medicamento indicado no tratamento de:

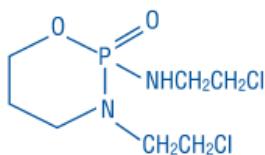
- carcinoma brônquico de células pequenas;
- carcinoma de ovário;
- carcinoma de mama;
- tumores de testículo (seminoma, teratoma, teratocarcinoma);
- sarcoma de tecidos moles (leiomiossarcoma, rhabdomiossarcoma e condrossarcoma);
- carcinoma de endométrio;
- carcinoma de rim hipernefroide;
- carcinoma 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 reincidentaram.

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICASA fórmula molecular da ifosfamida é C₅H₁₅Cl₂N₂O₂P 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 microsómicas em 4-hidroxi-ifosfamida, que está em equilíbrio com aldofofamida, seu tautômero. A aldofofamida se desintegra espontaneamente em acroleína e no metabólito alquilante mostarda de ifosfamida. A acroleína é responsável pelo efeito urotóxico da ifosfamida.

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 ciclosfosfamida ou aqueles que recorrem após a terapia de ciclofosfamida, geralmente, ainda respondem ao tratamento com ifosfamida.

Farmacocinética

Absorção

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

Distribuição

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

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

Não há resultados confirmados sobre a passagem da ifosfamida através da placenta ou excreção no leite materno. Devido à teratogenicidade da substância que foi confirmada em experimentos animais e a semelhança estrutural com ciclosfosfamida 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 transformado em aldofosfamida ativa. A decomposição da aldofosfamida ocorre pela clivagem da acroleína à mostarda isofosforamida. 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 aldofosfamida 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 hipotonía vesical, de obstrução das vias urinárias eferentes e de metástases cerebrais.

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

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

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com intensa depressão de medula óssea, insuficiência renal, hipotonía 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes do início da terapia deverão ser eliminados possíveis distúrbios de excreção urinária, tratados eventuais processos infecciosos e corrigidos distúrbios do equilíbrio eletrolítico. Cuidados especiais deverão ser tomados em pacientes que forem submetidos à nefrectomia unilateral, e em pacientes que não toleram doses mais elevadas de **HOLOXANE** (ifosfamida).

HOLOXANE (ifosfamida) deve ser administrado com cuidado em pacientes com função renal e reserva de medula óssea comprometidas, como ocorre em: leucopenia, granulocitopenia, metástases extensas na medula óssea, terapia de radiação prévia, ou terapia prévia com outros agentes citotóxicos.

Testes de Laboratório:

Durante o tratamento, o perfil hematológico do paciente (particularmente neutrófilos e plaquetas) deve ser monitorado regularmente para determinar o grau de supressão hematopoiético. A urina também deve ser analisada regularmente para eritrócitos, os quais podem preceder cistite hemorrágica.

Cicatrização de Ferimentos:

A ifosfamida pode interferir com a cicatrização normal de feridas.

Sistema Urinário:

Efeitos colaterais urotóxicos, especialmente cistite hemorrágica, têm sido frequentemente associados ao uso de **HOLOXANE** (ifosfamida). Recomenda-se que a urinálise seja obtida antes de cada dose do medicamento. Se hematúria microscópica estiver presente, a administração subsequente deve ser suspensa até completa resolução. A administração posterior do medicamento deve ser acompanhada de grande hidratação oral ou parenteral.

Sistema Hematopoiético:

Quando **HOLOXANE** (ifosfamida) for administrado em combinação com outros agentes quimioterápicos, severa mielossupressão é frequentemente observada. É recomendado monitoramento hematológico cuidadoso. Deve ser obtida antes de cada administração e em intervalos apropriados a contagem de leucócitos, de plaquetas e de hemoglobina. A menos que clinicamente essencial, o medicamento deve ser administrado para pacientes com contagem de leucócitos abaixo de 2000/ μ L e/ou contagem de plaquetas abaixo de 50.000/ μ L.

Sistema Nervoso Central:

Foram relatadas manifestações neurológicas como sonolência, confusão, alucinações e, em alguns casos, coma, após a terapia com **HOLOXANE** (ifosfamida). A ocorrência destes sintomas requer a interrupção do tratamento. Estes sintomas são geralmente reversíveis e deve ser mantida uma terapia de suporte até o completo desaparecimento.

Teratogenicidade, Mutagenicidade e Reprodução:

Ifosfamida tem mostrado ser carcinogênica em ratos, com ratos fêmeas mostraram uma significante incidência de leiomiosarcomas e fibroadenomas mamários.

O potencial mutagênico da ifosfamida foi documentado em sistema bacteriano *in vitro* e em células de mamíferos *in vivo*. *In vivo*, ifosfamida tem induzido efeitos mutagênicos e em células germinativas de *Drosophila melanogaster*, e tem induzido um significante aumento de mutações dominantes letais em camundongos machos bem como mutações letais recessivas ligada ao sexo em *Drosophila*.

Em camundongos grávidas, a reabsorção aumentou e anomalias foram constatadas em 19 dias após dose de 30mg/m² de ifosfamida ser administrada no 11 dia da gestação. Efeitos embriofetais foram observados em ratos seguindo administração de dose de 54mg/m² de ifosfamida de 6 a 15 dias de gestação e efeitos embriotóxicos foram evidenciados após receber dose de 18mg/m² ao longo da mesma dosagem do período. Ifosfamida é embriotóxica para coelhos que receberam dose de 88mg/m²/dia de 6 a 18 dias após a manhã. O número de anomalias também foram significantes aumentadas ao longo do grupo controle.

Uso Pediátrico

Segurança e efetividade em pacientes pediátricos não foram estabelecidos.

Gravidez e Lactação:

Pacientes de ambos os sexos em idade reprodutiva deverão adotar medidas anticoncepcionais, mesmo de abstinência, durante e por até 3 meses após a quimioterapia com **HOLOXANE** (ifosfamida).

Estudos em animais indicam que o medicamento é capaz de causar *in vivo* mutações genéticas e dano cromossômico. Foram observados em camundongos, ratos e coelhos efeitos teratogênicos e embriotóxicos em doses 0,05 a 0,075 vezes a dose de humanos. **HOLOXANE** (ifosfamida) pode causar dano ao feto quando administrado a mulheres grávidas. Se o medicamento for usado durante a gravidez, ou se a paciente ficar grávida durante o tratamento, ela deve ser avisada sobre o potencial perigo ao feto.

A ifosfamida é excretada no leite materno. No entanto, por causa do potencial para eventos adversos sérios e a carcinogenicidade mostrada em estudos em animais, cabe ao médico decidir descontinuar a amamentação ou o medicamento, levando em conta a importância para a mãe.

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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

O uso concomitante de sulfonilureias pode potencializar o efeito hipoglicemiantre.

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

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

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

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

Medicamentos que atuam sobre o SNC (por exemplo, antieméticos, tranquilizantes, narcóticos ou anti-histamínicos) devem ser usados com cuidado especial no caso de encefalopatia induzida por ifosfamida ou, se possível, descontinuadas.

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

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

O prazo de validade é de 60 meses.

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

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

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

Ifosfamida é um pó branco estéril.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Preparação da solução:

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

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

Dissolver da seguinte maneira:

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

Estas soluções se destinam ao uso endovenoso.

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

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

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

Incompatibilidades:

As incompatibilidades não são conhecidas até o momento.

Posologia:

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

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

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

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

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

A terapia com **HOLOXANE** (ifosfamida) pode causar cistite, inclusive hemorrágica; por esta razão, são necessários controles regulares, mesmo diários, do sedimento urinário durante o tratamento. Como medida profilática, recomenda-se a administração abundante de líquidos, pelo menos 4 litros/dia, e um diurético pode ser de grande valor. A alcalinização da urina (ex.: complexos de citrato) deve ser realizada

durante pelo menos 24 horas após a última dose do medicamento. Recomenda-se administração conjunta do uroprotetor mesna (Mitexan) na proporção de 20% da dose de **HOLOXANE** (ifosfamida), 15 minutos antes e 4 e 8 horas após a administração de **HOLOXANE** (ifosfamida), para diminuição da urotoxicidade do citostático, e redução do risco de lesões do tipo hemorrágica no trato urinário. Estas medidas devem ser seguidas especialmente em pacientes de alto risco, ou seja, aqueles que apresentam história de doenças da bexiga, ou que foram submetidos anteriormente a irradiações abdominais baixas. Por esta razão, são necessários controles regulares do sedimento urinário, até diários.

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

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

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

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

Reação muito comum (> 1/10):

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

Reação comum (> 1/100 e < 1/10):

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

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

- Reação alérgica
- Anorexia
- Cardiototoxicidade
- Coagulopatia
- Constipação
- Dermatite
- Diarréia
- Fadiga
- Hipertensão
- Hipotensão
- Mal-estar
- Polineuropatia
- Sintomas pulmonares
- Salivação
- Estomatite

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

Toxicidade hematológica

Mielossupressão foi relacionada à dose e dose limitante. Ela consiste principalmente de leucopenia, e em menor proporção trombocitopenia. A contagem de leucócitos <3000/µL é esperado em 50% dos pacientes tratados com ifosfamida injetável como único agente na dose de 1,2g/m² por dia durante 5 dias consecutivos. Neste nível de dose, trombocitopenia (plaquetas <100.000/µL) ocorreram em cerca de 20% dos pacientes. Em doses maiores, leucopenia foi quase universal, e em dosagens totais de 10-12g/m²/ciclo, metade dos pacientes tiveram uma contagem de leucócitos abaixo de 1000/µL e 8% dos pacientes apresentaram contagem de plaquetas inferior a 50.000/µL. Mielossupressão 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 mielosuppressores podem ser necessários ajustes na dosagem. Os pacientes que apresentaram mielossupressão grave são suscetíveis ao aumento de risco de infecção. Anemia tem sido relatado com parte da vigilância pós-comercialização.

Sistema digestivo

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

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

Sistema Urinário

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

Toxicidade renal ocorreu em 6% dos pacientes tratados com ifosfamida como único agente. Os sinais clínicos, tais como elevação da uréia e da creatinina ou redução do clearance de creatinina foram geralmente transitórias. Esses sinais tinham maior probabilidade de estar

relacionados com os danos nos túbulos. Um episódio de acidose tubular renal que progrediu para insuficiência renal crônica foi reportado. Proteinuria 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, confusa, depressão, psicose e alucinações. Outros sintomas menos freqüentes incluem tontura, desorientação e disfunção dos nervos cranianos. Convulsões e coma com morte foram relatados ocasionalmente. A incidência de toxicidade no Sistema Nervoso Central pode ser maior em pacientes com função renal alterada.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

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

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

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

III - DIZERES LEGAIS:

Reg. MS nº 1.0683.0171
Farm. Resp.: Jonia Gurgel Moraes
CRF-SP nº 10.616

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

Importado e distribuído por:
Baxter Hospitalar Ltda.
Rua Henri Dunant, 1.383
Torre B, 12º andar, conj 1201 e 1204 – São Paulo – SP – Brasil
CNPJ nº 49.351.786/0001-80

SAC – SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
Tel.: 08000125522
www.baxter.com.br

HOLOXANE é marca de Baxter Healthcare S/A
Baxter é marca de Baxter International Inc.

Uso restrito a hospitais.

Venda sob prescrição médica.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/02/2015.



Histórico de Alterações de Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/04/2013	0287146/13-7	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12					Inclusão inicial	VPS	Frasco-ampola de 0,5 g: Caixa com 10 unidades Frasco-ampola de 1 g: Caixa com 10 unidades Frasco-ampola de 2 g: Caixa com 10 unidades
09/02/2015	NA	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração Texto de Bula - RDC 60/12					Dizeres Legais	VPS	Frasco-ampola de 0,5 g: Caixa com 10 unidades Frasco-ampola de 1 g: Caixa com 10 unidades Frasco-ampola de 2 g: Caixa com 10 unidades