

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Холоксан 2 g прах за инфузионен разтвор  
Holoхан 2 g powder for solution for infusion

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
<i>Кратка характеристика на продукта Приложение 1</i>	
Към Рег. № .....	9700326
Разрешение №	11-05-2023
BG/MA/MP - .....	62447 /
Одобрение № .....	/

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 2 g ифосфамид (Ifosfamide) прах за инжекционен разтвор.

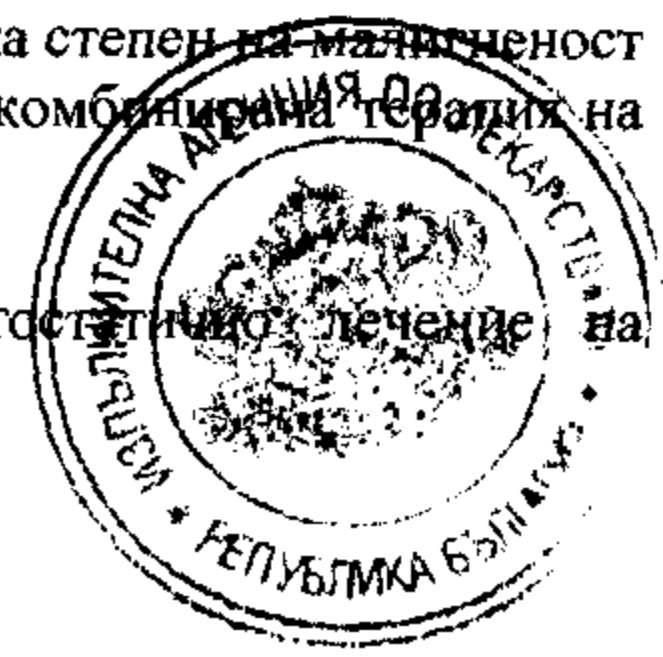
### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

- Тестикуларни тумори  
За комбинирана химиотерапия на пациенти с напреднали тумори във II до IV стадий според TNM класификацията (семиноми и несеминоми), при незадоволителен или липса на отговор към начална химиотерапия.
- Овариален карцином  
За комбинирана химиотерапия на пациенти с напреднали тумори (III и IV стадий по FIGO) след неуспех от начална химиотерапия, включваща платина.
- Карцином на шийката на матката  
Като монотерапия при пациенти с напреднали тумори (III и IV стадий по FIGO) и при рецидиви.
- Карцином на гърдата  
За палиативна терапия на напреднал рефрактерен или рецидивиращ карцином на гърдата.
- Недребноклетъчен бронхиален карцином  
За самостоятелна или комбинирана химиотерапия при пациенти с иноперабилни или метастатични тумори.
- Дребноклетъчен бронхиален карцином  
За комбинирана химиотерапия
- Мекотъканни саркоми (вкл. остеосарком и рабдомиосарком)  
За самостоятелна или комбинирана химиотерапия на рабдомиосарком или остеосарком след неуспех на стандартната терапия. За самостоятелна или комбинирана химиотерапия на други мекотъканни саркоми след неуспех на оперативно и лъчелечение.
- Сарком на Юинг  
За комбинирана химиотерапия след неуспех на първично цитостатично лечение.
- Карцином на панкреаса  
За самостоятелна или комбинирана химиотерапия на напреднали тумори след неуспех на друго лечение.
- Нехочкинови лимфоми  
За комбинирана терапия на пациенти с нехочкинови лимфоми с висока степен на злокачественост при незадоволителен или липса на отговор към начална терапия. За комбинирана терапия на пациенти с рецидивиращи тумори.
- Болест на Хочкин  
За комбинирана химиотерапия след неуспех от първично цитостатично лечение на рецидивиращи или рефрактерни лимфоми.



## **Деца и юноши**

(вж. точка 5.1 Педиатрична популация)

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Холоксан 2 g трябва да се прилага само от лекари, които имат опит с този лекарствен продукт.

Дозировката трябва да бъде индивидуализирана. Дозите и продължителността на лечение, и/или интервалите на лечение зависят от терапевтичното показание, схемата на комбинирано лечение, общото здравословно състояние на пациента и функционирането на органите, както и резултатите от лабораторното мониториране.

#### Начин на приложение

Указание за схемите на дозиране, използвани при повечето показания, е дадено по-долу:

- a) 8-12 g/m<sup>2</sup> равномерно разпределени като единични дневни дози в продължение на 3 - 5 дни на всеки 2-4 седмици.
- б) 5-6 g/m<sup>2</sup> (максимум 10 g) приложени като 24-часова инфузия на всеки 3-4 седмици.

Честота на дозиране се определя от степента на миелосупресия и времето, необходимо за възстановяване на адекватна костно-мозъчна функция. Обичайният брой на приложените курсове е 4, но са прилагани до 7 (6 при 24-часова инфузия). След рецидив е било прилагано повторно лечение.

При комбиниране с други лекарствени продукти с подобна токсичност, може да се наложи намаляване на дозата или удължаване на интервалите без лечение.

По време или непосредствено след приложението, трябва да се приема или инфузира адекватно количество течности за форсиране на диурезата с цел намаляване на риска от уротелиална токсичност. Вижте точка 4.4.

За профилактика на хеморагичен цистит, Холоксан 2 g трябва да се използва в комбинация с месна.

Парентерално прилаганите лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за частици и промяна на цвета преди приложение.

Преди парентерално приложение, субстанцията трябва да бъде напълно разтворена.

#### Пациенти с бъбречно увреждане:

При пациенти с бъбречно увреждане може да се наложи корекция на дозата (вж. точка 4.4).

Холоксан 2 g и неговите метаболити могат да бъдат диализирани. При пациенти на диализа, трябва да се има пред вид спазването на постоянен интервал между приложението на Холоксан 2 g и диализата.

#### Пациенти с чернодробно увреждане:

При пациенти с чернодробно увреждане може да се наложи корекция на дозата (вж. точка 4.4).

#### **Пациенти в старческа възраст:**

По принцип изборът на доза при пациенти в старческа възраст трябва да става внимателно, като се има пред вид по-голямата честота на намалена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция, както и съпътстващите заболявания и медикаментозно лечение. (вж. точка 5.2)



### 4.3 Противопоказания

Холоксан 2 g е противопоказан при пациенти:

- със свръхчувствителност към ифосфамид. Вижте точка 4.4;
- обструкции на пикочните пътища.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При отделните пациенти рисковите фактори за токсичност на Холоксан 2 g и техните последствия, описани тук и в други точки, може да представляват противопоказания. В такива случаи е необходима индивидуална оценка на риска и очакваните ползи. Нежеланите реакции, в зависимост от тяхната тежест, може да налагат промяна на дозировката или прекратяване на лечението.

#### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

##### Миелосупресия, имуносупресия, инфекции

Лечението с Холоксан 2 g може да причини миелосупресия и значително потискане на имунния отговор, което да доведе до тежки инфекции. Има съобщения за фатално завършили случаи на свързана с Холоксан 2 g миелосупресия.

Индуцираната от Холоксан 2 g миелосупресия може да причини левкопения, неутропения, тромбоцитопения (свързана с висок риск от кървене) и анемия.

Прилагането на Холоксан 2 g обикновено се следва от намаление на броя на левкоцитите. Най-ниските стойности на левкоцитите може да се достигнат приблизително през втората седмица след приложението. След това броят на левкоцитите нараства отново.

Тежка миелосупресия и имуносупресия може да се очаква особено при пациенти предходно лекувани с и/или получавали съпровождаща химиотерапия/хематотоксични продукти, имуносупресанти и/или лъчелечение (вж. точка 4.5).

Когато е показано, може да се прецени използването на продукти, стимулиращи хемопоезата (колонии стимулиращи фактори и продукти стимулиращи еритропоезата), за да се намали рискът от имуносупресивни усложнения и/или улесни приложението на определеното дозиране. За информация относно потенциално взаимодействие с G-CSF и GM-CSF (гранулоцити стимулиращ фактор, гранулоцити и макрофаги колонии стимулиращ фактор) (вж. точка 4.5).

Рискът от миелосупресия е доза-зависим и се повишава при приложение на единична висока доза в сравнение с фракционирано приложение.

Рискът от миелосупресия се повишава при пациенти с намалена бъбречна функция.

Тежка имуносупресия е довела до сериозни, понякога фатални инфекции. Инфекциите, наблюдавани при Холоксан 1 g, включват пневмонии, както и други бактериални, гъбични, вирусни и паразитни инфекции. Има съобщения също за сепсис и септичен шок.

Латентни инфекции може да се реактивират. При пациенти лекувани с Холоксан 1 g, има съобщения за реактивиране на различни вирусни инфекции.

Може да е показана антимикробна профилактика в определени случаи на неутропения по решение на лекуващия лекар.

Препоръчително е непрекъснато хематологично мониториране. Броят на левкоцитите, тромбоцитите и нивото на хемоглобина трябва да се определят преди всяко приложение и на подходящи интервали след приложението.



### Енцефалопатия и токсичност по отношение на централната нервна система

Приложението на ифосфамид може да причини енцефалопатия и други невротоксични ефекти.

Предизвиканата от ифосфамид токсичност по отношение на централната нервна система може да се прояви от няколко часа до няколко дни след приложение и в повечето случаи преминава за 48 до 72 часа след преустановяване на приложението му. Симптомите могат да продължават за по-дълъг период от време. В определени случаи възстановяването е непълно. Има съобщение за летален изход поради токсичност по отношение на ЦНС. Ако се развие токсичност, засягаща ЦНС, приложението на ифосфамид трябва да се преустанови.

Симптомите могат да бъдат: обърканост, сънливост, кома, халюцинации, замъглено зрение, психотично поведение, екстрапирамидни симптоми, уринарна инконтиненция и гърчове

Токсичността по отношение на ЦНС е най-вероятно дозозависима. Рисковите фактори за развитие на свързана с употребата на ифосфамид енцефалопатия включват хипоалбуминемия, увредена бъбречна функция, лош функционален статус, възпалителни болести на тазовите органи (напр. наличие на тумор в долната част на корема, масивно коремно заболяване) и предходни или съпътстващи терапии, свързани с нефротоксичен ефект, включващи цисплатин.

Поради риск от адитивен ефект, лекарства, действащи върху ЦНС (такива като антиеметици, седативни средства, опиоиди или антихистамини) или вещества (като алкохол), действащи върху ЦНС трябва да се използват с повишено внимание или ако е необходимо да се преустанови употребата им в случай на ифосфамид-индуцирана енцефалопатия. Пациенти, лекувани с ХОЛОКСАН трябва да бъдат стриктно проследявани за симптоми на енцефалопатия, особено при които е налице повишен риск от развитието ѝ.

Може да се обмисли употребата на метиленово синьо за лечение и профилактика на енцефалопатии, свързани с употребата на ифосфамид.

### Токсичност по отношение на бъбреците и пикочните пътища

Холоксан 2 g е както нефротоксичен, така и уротоксичен.

Преди започване на лечение, както и по време и след завършване на лечението, трябва да се направи оценка и проверка на гломерулната и тубуларна бъбречна функция.

Седимент в урината трябва да се изследва редовно за наличие на еритроцити и други прояви на уро/нефротоксичност.

Препоръчително е непрекъснато клинично мониториране на биохимичните показатели в серум и урина, в това число фосфор, калий и други лабораторни параметри, подходящи за идентифициране на нефротоксичност и токсичност по отношение на пикочните пътища.

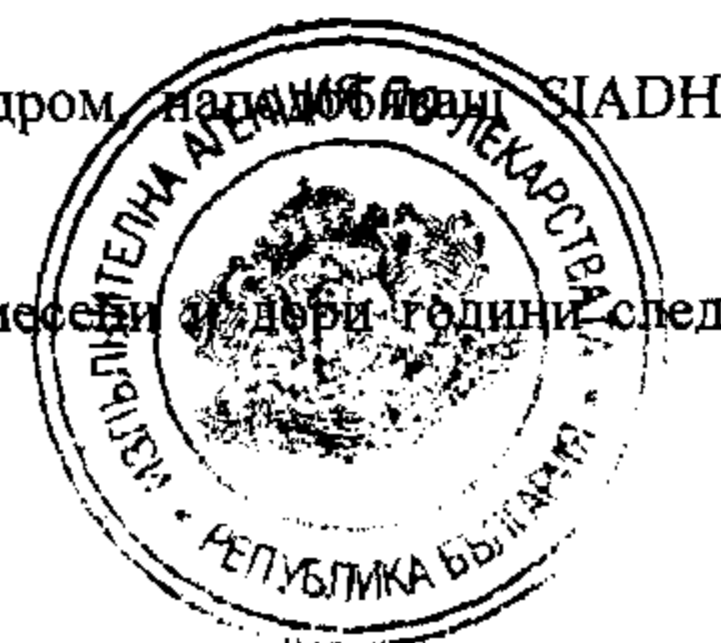
### Нефротоксични ефекти

Има документирани данни за фатален край на нефротоксичност.

Съобщава се за некроза на бъбречния паренхим и тубулите при пациенти, лекувани с Холоксан 2 g. Нарушенията на бъбречната функция (гломеруларни и тубуларни) след приложение на Холоксан 2 g са много чести (вж. точка 4.8). Проявите включват намаляване на скоростта на гломерулната филтрация и повишаване на серумния креатинин, протеинурия, ензимурия, цилиндриурия, аминокацидурия, фосфатурия и глюкозурия, както и бъбречна тубуларна ацидоза. Има също съобщения за синдром на Фанкони, рахит с бъбречен произход и забавяне на растежа при деца, както и остеомаляция при възрастни.

Има съобщение за развитие при употреба на Холоксан 2 g на синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон).

Тубуларното увреждане може да се прояви по време на лечението, месеци и дори години след спиране на лечението.



Гломеруларната или тубуларна дисфункция може да премине с времето, да остане постоянна или да прогресира за период от месеци или години, дори след приключване на лечението с Холоксан 2 g. Има съобщения за остра тубуларна некроза, остра бъбречна недостатъчност и хронична бъбречна недостатъчност след лечение с Холоксан 2 g (вж. точка 4.8).

Рискът от развитие на клинични прояви на нефротоксичност нараства, например при:

- големи кумулативни дози Холоксан 2 g;
- предходно бъбречно увреждане;
- предхождащо или съпровождащо лечение с потенциално нефротоксични продукти;
- малки деца (особено при деца на възраст приблизително до 5 години);
- намалени резерви на нефрони при пациенти с бъбречни тумори и такива подложени на бъбречно облъчване или едностранна нефректомия.

Рисковете и очакваните ползи от лечението с Холоксан 2 g трябва да бъдат внимателно преценени, когато се обсъжда употребата на Холоксан 2 g при пациенти с предходно бъбречно увреждане или намалени нефронови резерви.

#### Ефекти върху пикочните пътища

Приложението на Холоксан 2 g се свързва с уротоксични ефекти, които може да бъдат намалени с профилактично приложение на месна.

При Холоксан 2 g има съобщения за хеморагичен цистит, наложил кръвопреливане.

Рискът от хеморагичен цистит е дозо-зависим и нараства с приложението на единични високи дози в сравнение с фракционирано приложение.

Има съобщение за хеморагичен цистит след единична доза Холоксан 2 g.

Преди започване на лечението е необходимо да се изключат или коригират обструкции на пикочните пътища. Вижте точка 4.3.

По време на приложението или непосредствено след него, трябва да се приемат или инфузират адекватни количества течности, за да се форсира диурезата, което да намали риска от токсичност на пикочните пътища.

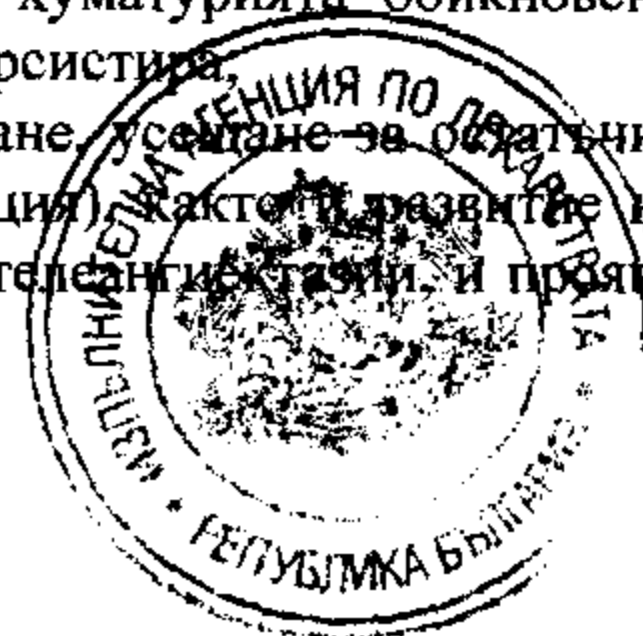
За профилактика на хеморагичен цистит, Холоксан 2 g трябва да се употребява в комбинация с месна.

Холоксан 2 g трябва да се употребява внимателно, ако въобще се налага, при пациенти с активни инфекции на пикочните пътища.

Предходно или съпровождащо облъчване на пикочния мехур или лечение с бусулфан може да повиши риска от хеморагичен цистит.

Има съобщения за следните прояви на уротоксичност от циклофосфамид, друг оксазафосфорин токсичен продукт:

- хеморагичен цистит (включително тежки форми с улцерация и некроза);
- фатален изход от токсичност спрямо пикочните пътища, както и необходимост от цистектомия поради фиброза, кървене или вторично злокачествено състояние;
- хематурия, която може да бъде тежка и рецидивираща; докато хуматурията обикновено преминава за няколко дни след спиране на лечението, тя може да персистира;
- прояви на дразнене на пикочните пътища (като болезнено уриниране, усещане за обстатъчна урина, често уриниране, нощно уриниране, уринарна инконтиненция), както и развитие на фиброза на пикочния мехур, пикочен мехур с намален капацитет, телеангиектазии и прояви на хронично дразнене на пикочния мехур;
- пиелит и уретрит.



### Кардиотоксичност, употреба при пациенти със сърдечно заболяване

Има съобщение за свързана с Холоксан 1 g, летално завършила кардиотоксичност.

Рискът от развитие на кардиотоксични ефекти е дозо-зависим. Той нараства при пациенти с предходно или съпровождащо лечение с други кардиотоксични продукти или облъчване на областта на сърцето, и възможно бъбречно увреждане.

Особено внимание трябва да се обръща, когато Холоксан 2 g се употребява при пациенти с рискови фактори за кардиотоксичност и при пациенти с предходно сърдечно заболяване.

Проявите на кардиотоксичност, съобщавани при лечение с Холоксан 2 g (вж. точка 4.8) включват:

- надкамерни или камерни аритмии, включително предсърдна/надкамерна тахикардия, предсърдно мъждеене, безпулсова камерна тахикардия;
- понижен QRS волтаж и промени на ST-сегмента или T-вълната;
- токсична кардиомиопатия, водеща до сърдечна недостатъчност, със застой и хипотония;
- перикарден излив, фибринозен перикардит и епикардиална фиброза.

### Белодробна токсичност

Има съобщения за белодробна токсичност, водеща до дихателна недостатъчност и фатален край.

Има съобщения за интерстициален пневмонит и белодробна фиброза при лечение с Холоксан 1 g.

Има съобщения и за други форми на белодробна токсичност.

### Вторични злокачествени състояния

Както при всяко цитотоксично лечение, лечението с Холоксан 2 g включва риск от вторични тумори и техни прекурсори. Вторични злокачествени състояния могат да се развият няколко години след прекратяване на химиотерапията.

Рискът от миелодиспластични промени, някои прогресиращи до остри левкози, нараства (вж. точка 4.8). Други малигнени състояния, за които се съобщава след употреба на Холоксан 2 g или схеми с Холоксан 1 g, включват лимфом, рак на щитовидната жлеза и саркоми.

За злокачествени състояния се съобщава след *in utero* експозиция на циклофосфамид, друг оксазафосфорин цитотоксичен продукт.

### Вено-оклузивно чернодробно заболяване

За вено-оклузивно чернодробно заболяване се съобщава при химиотерапия, която е включвала Холоксан 1 g, като е известно усложнение и при циклофосфамид, друг оксазафосфорин цитотоксичен продукт.

### Генотоксичност

(вж. точка 4.6)

### Ефекти върху фертилитета

(вж. точка 4.6)

### Пациенти от женски пол

При пациентки лекувани с Холоксан 2 g се съобщава за аменорея. В допълнение, при циклофосфамид, друг оксазафосфорин цитотоксичен продукт, има съобщения за олигоменорея. Рискът от постоянна, индуцирана от химиотерапия аменорея, е повишен при по-възрастни жени.



Момичета, лекувани с Холуксан 2 g по време на пубертета, може да развият нормални вторични полови белези и да имат редовна менструация.

Момичета, лекувани с Холуксан 2 g по време на пубертета, впоследствие са забременели.

Момичета, които са съхранили яйчникова функция след приключване на лечението са с повишен риск от развитие на преждевременна менопауза.

#### Пациенти от мъжки пол

Мъже, лекувани с Холуксан 2 g, може да развият олигоспермия или азооспермия.

При тези пациенти обикновено сексуалната функция и либидото не се засягат.

Момчета, лекувани с Холуксан 2 g през пубертета, може да развият нормални вторични полови белези, но могат да имат олигоспермия или азооспермия. може да има определена степен на атрофия на тестисите.

При някои пациенти азооспермията може да бъде обратима, макар че обратимостта може да не се прояви няколко години след спиране на лечението.

Мъже, лекувани с Холуксан 1 g, впоследствие са ставали бащи.

#### Анафилактични/анафилктоидни реакции, кръстосана сенсibilизация

Има съобщения за анафилактични/анафилктоидни реакции във връзка с Холуксан 2 g.

Съобщава се за кръстосана сенсibilизация между оксазафосфорин цитотоксични продукти.

#### Увреждане на раневото зарастване

Холуксан 2 g може да попречи на нормалното заздравяване на раните.

### ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

#### Алопеция

Алопецията е много чест, дозо-зависим ефект на приложението на Холуксан 2 g.

Индуцираната от химиотерапия алопеция може да прогресира до плешивост.

Косата може да израсте отново, но може да бъде различна по текстура или цвят.

#### Гадене и повръщане

Приложението на Холуксан 2 g може да причини гадене и повръщане.

Текущите указания за употребата на антиеметици с цел превенция и потискане на гаденето и повръщането, трябва да се имат пред вид.

Консумацията на алкохол може да увеличи индуцираните от химиотерапия гадене и повръщане.

Оралната хигиена е важна.

#### Стоматит

Приложението на Холуксан 2 g може да причини стоматит (орален мукозит).

Текущите указания относно мерките за превенция и потискане развитието на стоматит трябва да се имат пред вид.

#### Паравенозно приложение



Цитотоксичният ефект на Холоксан 2 g се проявява след неговото активиране, което става основно в черния дроб. Поради това, рискът от тъканно увреждане от инцидентно паравенозно приложение, е малък.

В случай на инцидентно паравенозно приложение на Холоксан 2 g, инфузията трябва да бъде незабавно спряна, разтворът екстраваскуларен фосфамид да бъде изсмукан през намиращата се там канюла, като се предприемат и други мерки, ако е необходимо.

#### Употреба при пациенти с бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане, особено при тези с тежко бъбречно увреждане, понижената бъбречна екскреция може да доведе до повишаване на плазмените нива на Холоксан 2 g и неговите метаболити. Това може да доведе до повишена токсичност (напр. невротоксичност, нефротоксичност, хемотоксичност) и трябва да се има пред вид при определяне дозировката при такива пациенти.

#### Употреба при пациенти с чернодробно увреждане

Чернодробно увреждане, особено ако е тежко, може да се свързва с понижено активиране на Холоксан 2 g. Това може да промени ефективността на лечението с Холоксан 2 g.

Това трябва да се има пред вид, когато се избира доза и се интерпретира отговора на избраната доза.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Планирано съпровождащо или последващо приложение на други вещества или лечения, които могат да увеличат вероятността от токсични ефекти или тяхната тежест (чрез фармакодинамични или фармакокинетични взаимодействия) изисква внимателна индивидуална оценка на очакваните ползи и рискове. Пациенти, които получават такива комбинации, трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани за прояви на токсичност с цел своевременна намеса.

Пациентите, които са лекувани с Холоксан 2 g и продукти, намаляващи неговата активация, трябва да бъдат наблюдавани за потенциално понижено на терапевтичната ефективност и необходимостта от корекция на дозата.

Повишена хематотоксичност и/или имunosупресия може да се развие в резултат на комбинирания ефект на Холоксан 2 g и, например:

- АСЕ инхибитори: АСЕ инхибиторите могат да причинят левкопения;
- карбоплатин;
- цисплатин;
- натализумаб.

Повишена кардиотоксичност може да се развие в резултат на комбинирания ефект на Холоксан 2 g и, например:

- антрациклини;
- облъчване на сърдечната област.

Повишена белодробна токсичност може да се развие в резултат на комбинирания ефект на Холоксан 2 g и, например:

- амиодарон;
- G-CSF, GM-CSF (гранулоцитни колонии стимулиращ фактор, гранулоцитно-макрофагни колонии стимулиращ фактор).

Повишена нефротоксичност може да се развие в резултат на комбинирания ефект на Холоксан 2 g и, например:

- ацикловир;
- аминогликозиди;
- амфотерицин В;
- карбоплатин;





– **цисплатин.**

Повишен риск от развитие на хеморагичен цистит може да се развие в резултат на комбинирания ефект на Холоксан 2 g и, например:

- бусулфан;
- облъчване на пикочния мехур.

Допълнителни ефекти върху ЦНС може да се развият в резултат на комбинирания ефект на Холоксан 2 g и, например:

- антиеметици;
- антихистамини;
- наркотици;
- седатива.

Индуктори на човешки чернодробни и извънчернодробни микрозомни ензими (напр. ензими цитохром P450):

Потенциалът за повишено формиране на метаболити, отговорни за цитотоксичността и други токсичности (в зависимост от ендуцираните ензими) трябва да се има пред вид в случаи с предходно или съпровождащо лечение с, например:

- карбамазепин;
- кортикостероиди;
- рифампин;
- фенобарбитал;
- фенитоин;
- жълт кантарион.

Инхибитори на CYP 3A4: намаленото активиране и метаболизъм на Холоксан 2 g може да промени ефективността на лечението с Холоксан 1 g. Потискането на CYP 3A4 може да доведе и до повишено формиране на ифосфамидни метаболити, свързани с нефротоксичност. CYP 3A4 инхибиторите включват:

- кетоназол;
- флуконазол;
- итраконазол;
- сорафениб.

Доцетаксел: има съобщения за повишена гастро-интестинална токсичност при прилагане на Холоксан 2 g преди инфузия на доцетаксел.

Кумаринови производни: има съобщения за повишен INR (повишено международно нормализирано съотношение) при пациенти, получаващи Холоксан 2 g и варфарин.

Ваксини: поради имunosупресивните ефекти на Холоксан 2 g, трябва да се очаква отслабен отговор към определени ваксини. Употребата на живи ваксини може да доведе до развитие на предизвикани от ваксините инфекции.

Тамоксифен: съпровождащата употреба на тамоксифен и химиотерапия може да повиши риска от тромбоемболични усложнения.

Цисплатин: индуцираната от цисплатин загуба на слуха може да се обостри от съпровождащо лечение с Холоксан 2 g (вж. също взаимоотношенията по-долу).

Иринотекан: формирането на активен метаболит на иринотекан може да бъде намалено, когато иринотекан се прилага едновременно с Холоксан 2 g.

Алкохол: при някои пациенти алкохолът може да повиши индуцираните от Холоксан 2 g гадене и повръщане.



Съпровождащото приложение на антидиабетични продукти, като сулфонилуреи и Холосан 2 g, може да увеличи хипогликемичните ефекти на първите медикаменти.

Теоретично взаимоотношенията на Холосан 2 g и алопуринол водят до повишена тежест на костно-мозъчно потискане.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### **Бременност**

Прилагането на Холосан по време на органогенеза доказано има фетотоксичен ефект при мишки, плъхове и зайци и поради това може причини увреждане на плода при приложение на бременни жени.

Има много ограничени данни от употребата на Холосан 2 g при бременни жени. Забавяне растежа на плода и неонатална анемия са наблюдавани след експозиция на съдържача Холосан 2 g химиотерапевтична схема при бременни жени. Множество вродени аномалии са наблюдавани след употреба през първия триместър на бременността. Проучванията при животни с циклофосфамид, друг оксазафосфоринов цитотоксичен продукт, предполагат повишен риск от неуспешна бременност и малформации дори след спиране на продукта, докато съществуват ооцити/фоликули, които са били експонирани на продукта през фазите на тяхното съзряване.

В допълнение, има съобщения, че експозиция на циклофосфамид причинява аборт, малформации (след експозиция през първия триместър), както и неонатални ефекти, включително левкопения, панцитопения, тежка костно-мозъчна хипоплазия и гастроентерит.

Според проучванията при животни, съобщенията при хора и механизмът на действие на веществото, употребата на Холосан 2 g по време на бременност, особено през първия триместър не се препоръчва.

При всеки индивидуален случай, ползите от лечението трябва да бъдат преценени срещу възможните рискове за плода.

Ако фосфамид се употребява по време на бременност, или ако пациентката забременее докато провежда лечение или лед това, тя трябва да бъде преценена относно потенциалните рискове за плода.

##### **Кърмене**

Холосан 2 g преминава в майчиното мляко и може да причини неутропения, тромбоцитопения, ниски концентрации на хемоглобинт и диария при деца. Холосан 2 g е противопоказан при кърмене (вж. точка 4.3).

##### **Фертилитет**

Холосан 2 g въздейства върху оогенезата и сперматогенезата. Той може да причини стерилност и при двата пола. Холосан 2 g може да причини преходна или постоянна аменорея при жени и олигоспермия или азооспермия при момчета преди пубертета. Мъже, лекувани с Холосан 2 g биват информирани преди лечението за възможността да съхранят и запазят при подходящи условия взета преди лечението сперма.

##### **Генотоксичност**

Холосан 2 g е генотоксичен и мутагенен за мъжки и женски зародишни клетки. поради това жените не трябва да забременяват, а мъжете не трябва да оплождат по време на лечение с Холосан 2 g.

Мъжете не трябва да оплождат до 6 месеца след края на лечението.

Полово активните мъже и жени трябва да употребяват ефективни методи за контрацепция през тези периоди от време.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**



Проявите на ЦНС токсичност може да увредят способността на пациента за шофиране и работа с машини. Вижте точка 4.4.

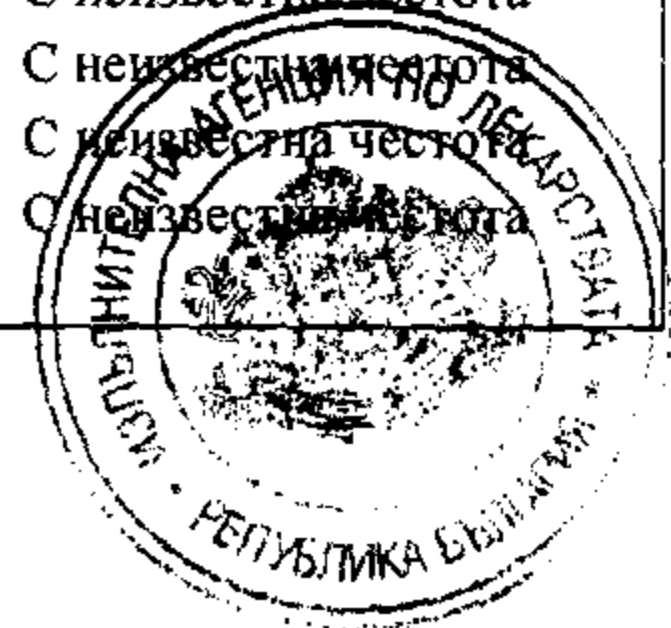
#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции и честоти по-долу са на базата на публикации, описващи клиничния опит с фракционирано приложение на Холуксан като монотерапия с обща доза 4 до 12 g/m<sup>2</sup> на курс.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции се основава на следната скала: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)



СИСТЕМО-ОРГАНИ КЛАСОВЕ (СОК)	НЕЖЕЛАНА ЛЕКАРСТВЕНА РЕАКЦИЯ	ЧЕСТОТНА КАТЕГОРИЯ
<b>ИНФЕКЦИИ И ИНФЕСТАЦИИ</b>	Инфекция * Пневмония Сепсис (септичен шок)**	Чести С неизвестна честота С неизвестна честота
<b>НЕОПЛАЗМИ – ДОБРОКАЧЕСТВЕНИ, ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ И НЕОПРЕДЕЛЕНИ (ВКЛ. КИСТИ И ПОЛИПИ)</b>	Вторични тумори -Карцином на пикочните пътища -Миелодиспластичен синдром -Остра левкоза*** -Остра лимфоцитна левкоза** -Лимфом (Нехочкинов лимфом) -Саркоми** -Бъбречно-клетъчен карцином -Карцином на щитовидната жлеза Прогресиране на подлежащи злокачествени състояния*	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
<b>НАРУШЕНИЯ НА КРЪВТА И ЛИМФНАТА СИСТЕМА</b>	Левкопения <sup>1</sup> (всякаква) Тромбоцитопения <sup>2</sup> (всякаква) Анемия <sup>3</sup> Хематотоксичност** Миелосупресия**** Агранулоцитоза Фебрилна костно-мозъчна аплазия Дисеминирана интравазална коагулация Хемолитичен уремичен синдром Хемолитична анемия Неонатална анемия Метхемоглобинемия	Много чести Много чести Много чести С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
<b>НАРУШЕНИЯ НА ИМУННАТА СИСТЕМА</b>	Ангиоедем** Анафилактична реакция Имуносупресия Уртикария Реакция на свръхчувствителност	С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
<b>НАРУШЕНИЯ НА ЕНДОКРИННАТА СИСТЕМА</b>	Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (АДХ)	С неизвестна честота
<b>НАРУШЕНИЯ НА МЕТАБОЛИЗМА И ХРАНЕНЕТО</b>	Намален апетит Синдром на туморен лизис Метаболитна ацидоза Хипокалиемия Хипокалциемия Хипофосфатемия Хипергликемия Полидипсия	Чести С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота



<p><b>ПСИХИЧНИ НАРУШЕНИЯ</b></p>	<p>Пристъп на паника Кататония Мания Параноя Заблуди Делириум Брадифрения Мутизъм Промяна в психичното състояние Ехолоалия Логорея Персеверация Амнезия</p>	<p>С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота</p>
<p><b>НАРУШЕНИЯ НА НЕРВНАТА СИСТЕМА</b></p>	<p>Невротоксичност <sup>4,5</sup> Токсичност на централната нервна система -Периферна невропатия -Дизартрия -Гърчове** -Епилептичен статус (конвулсивен и неконвулсивен) -Синдром на обратима задна левкоенцефалопатия -Левкоенцефалопатия -Екстрапирамидално нарушение -Астериксис -Моторни нарушения -Полиневропатия -Дизестезия -Хипоестезия -Парестезия -Невралгия -Нарушения на походката -Фекална инконтиненция</p>	<p>С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота</p>
<p><b>НАРУШЕНИЯ НА ОЧИТЕ</b></p>	<p>Замъглено зрение Зрително увреждане Конюнктивит Очно дразнене</p>	<p>С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота</p>
<p><b>НАРУШЕНИЯ НА УХОТО И ЛАБИРИНТА</b></p>	<p>Глухота Намален слух Вертиго Шум в ушите</p>	<p>С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота</p>



<p><b>СЪРДЕЧНИ НАРУШЕНИЯ</b></p>	<p>Кардиотоксичност<sup>6</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Аритмия             <ul style="list-style-type: none"> <li>камерна аритмия</li> <li>камерно мъждеене**</li> <li>камерна тахикардия**</li> <li>камерни екстрасистоли</li> </ul> </li> <li>- Надкамерна аритмия             <ul style="list-style-type: none"> <li>предсърдно мъждеене</li> <li>предсърдно трептене</li> <li>надкамерни екстрасистоли</li> <li>преждевременно предсърдно съкращение</li> </ul> </li> <li>- Брадикардия</li> </ul> <p>Сърдечен арест**                  Инфаркт на миокарда                  Кардиогенен шок**                  Сърдечна недостатъчност**                  Ляв бедрен блок                  Десен бедрен блок                  Перикардиален излив                  Миокарден кръвоизлив                  Стенокардия                  Левокамерна недостатъчност                  Кардиомиопатия**                  Застойна кардиомиопатия                  Миокардит**                  Перикардит                  Миокардно потискане                  Палпитации                  Намалена фракция на изтласкване**                  Електрокардиограма с абнормен ST-сегмент                  Електрокардиограма с инверсия на T- вълна                  Електрокардиограма с абнормен QRS комплекс</p>	<p>Нечести</p> <p>С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота</p> <p>С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота</p>
<p><b>СЪДОВИ НАРУШЕНИЯ</b></p>	<p>Хипотензия<sup>7</sup>                  Белодробна емболия                  Дълбока венозна тромбоза                  Синдром на капилярна пропускливост                  Васкулит                  Хипертония                  Зачервяване                  Намалено кръвно налягане</p>	<p>Нечести</p> <p>С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота</p>

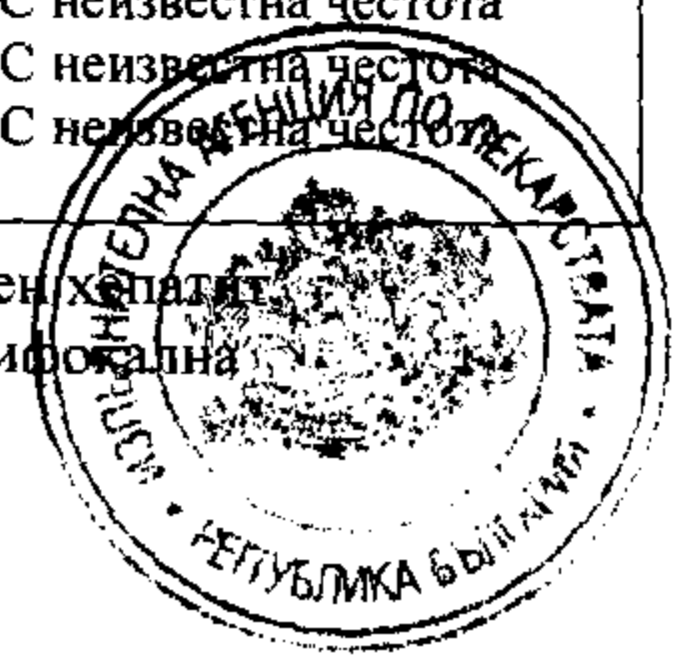


<p><b>РЕСПИРАТОРНИ, ГРЪДНИ И МЕДИАСТИНАЛНИ НАРУШЕНИЯ</b></p>	<p>Дихателна недостатъчност**                  Остър респираторен дистрес синдром**                  Белодробна хипертония**                  Интерстициална белодробна болест** (като проявяваната при белодробна фиброза)                  Алергичен алвеолит                  Интерстициален пневмонит                  Пневмонит**                  Белодробен оток**                  Плеврален излив                  Бронхоспазъм                  Задух                  Хипоксия                  Кашлица</p>	<p>С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота</p>
<p><b>СТОМАШНО-ЧРЕВНИ НАРУШЕНИЯ</b></p>	<p>Гадене/повръщане                  Диария                  Стоматит                  Цецит                  Колит                  Ентероколит                  Панкреатит                  Илеус                  Стомашно-чревен кръвоизлив                  Лигавично разязвяване                  Запек                  Коремна болка                  Хиперсекреция на слюнка</p>	<p>Много чести                  Нечести                  Нечести                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота</p>
<p><b>ХЕПАТОБИЛИАРНИ НАРУШЕНИЯ</b></p>	<p>Хепатотоксичност<sup>9</sup>                  Чернодробна недостатъчност**                  Фулминантен хепатит**                  Вено-оклузивна чернодробна болест                  Портална венозна тромбоза                  Цитолитичен хепатит                  Холестаза</p>	<p>Чести                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота</p>
<p><b>НАРУШЕНИЯ НА КОЖАТА И ПОДКОЖНАТА ТЪКАН</b></p>	<p>Алоpecia                  Дерматит                  Папуларен обрив                  Токсична епидермална некролиза                  Синдром на Стивънс-Джонсън                  Синдром на палмаро-плантарна еритродиестезия                  Радиационен дерматит                  Кожна некроза                  Оток на лицето                  Петехии                  Обрив                  -макуларен обрив                  Сърбеж                  Еритема                  Кожна хиперпигментация                  Хиперхидроза                  Нарушения на ноктите</p>	<p>Много чести                  Редки                  Редки                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота                  С неизвестна честота</p>



<p><b>НАРУШЕНИЯ НА МЕСКЕЛНО-СКЕЛЕТНАТА СИСТЕМА И СЪЕДИНИТЕЛНАТА ТЪКАН</b></p>	<p>Рабдомиолиза Остеомалация Рахит Забавен растеж Миалгия Артралгия Болка в крайниците Мускулни спазми</p>	<p>С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота</p>
<p><b>НАРУШЕНИЯ НА БЪБРЕЦИТЕ И ПИКОЧНИТЕ ПЪТИЩА</b></p>	<p>Хеморагичен цистит Хематурия Макрохематурия Бъбречна дисфункция<sup>10</sup> Увреждане на бъбречната структура Синдром на Фанкони Тубулоинтерстициален нефрит Нефрогенен безвкусен диабет Фосфатурия Аминоацидурия Полиурия Енурезис Усещане за остатъчна урина Остра бъбречна недостатъчност** Хронична бъбречна недостатъчност**</p>	<p>Много чести Много чести Много чести Много чести Много чести С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота</p>
<p><b>НАРУШЕНИЯ НА ВЪЗПРОИЗВОДИТЕЛНАТА СИСТЕМА И ГЪРДАТА</b></p>	<p>Инфертилитет Яйчникова недостатъчност Преждевременна менопауза Аменорея Овулационно нарушение Азооспермия Олигоспермия Спад на естрогените в кръвта Повишен кръвен гонадотропин</p>	<p>С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота</p>
<p><b>ВРОДЕНИ, ФАМИЛНИ И ГЕНЕТИЧНИ НАРУШЕНИЯ</b></p>	<p>Забавен растеж на плода</p>	<p>С неизвестна честота</p>
<p><b>ОБЩИ НАРУШЕНИЯ И ЕФЕКТИ НА МЯСТОТО НА ПРИЛОЖЕНИЕ</b></p>	<p>Флебит<sup>11</sup> Неутропенична треска<sup>12</sup> Умора Общо неразположение Мултиорганна недостатъчност** Общо физикално влошаване Реакции на мястото на инжектиране/ вливане***** Болка в гърдите Оток Възпаление на лигавицата Болка Пирексия Втрисане</p>	<p>Чести Чести Нечести С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота</p>

\* включително реактивиране на латентни инфекции, в това число вирусен хепатит, *Pneumocystis jiroveci*, херпес зостер, *Strongyloides*, прогресираща мултифокална левкоенцефалопатия и други вирусни и гъбични инфекции;





- \*\* включително фатален изход;
- \*\*\* включително остра миелоидна левкоза, остра промиелоцитна левкоза, остра лимфоцитна левкоза\*;
- \*\*\*\* миелосупресия, проявяваща се като костно-мозъчна недостатъчност;
- \*\*\*\*\* включително оток, възпаление, болка, еритем, чувствителност, сърбеж;

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

### 4.9 Предозиране

Сериозните последствия от предозирането включват прояви на дозо-зависими токсичности, като ЦНС токсичност, нефротоксичност, миелосупресия и мукозит. Вижте точка 4.4.

Пациентите с предозиране трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани за развитие на токсичност.

Не е известен специфичен за Холоксан 2 g антидот.

Лечението на предозирането трябва да включва мерки за поддържане състоянието на пациента, включително подходящо, съвременно лечение на съпровождащите инфекции, миелосупресия или други токсичности, ако се развият такива.

Холоксан 2 g, както и метаболитите на ифосфамид са диализиреми. Преценете провеждане на хемодиализа в случаи на тежко предозиране, уловени рано, особено при пациенти с бъбречно увреждане.

Профилактика на цистит с месна може да бъде полезно за предотвратяване на лимитиращите уротоксичните ефекти при предозиране.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: L01AA06

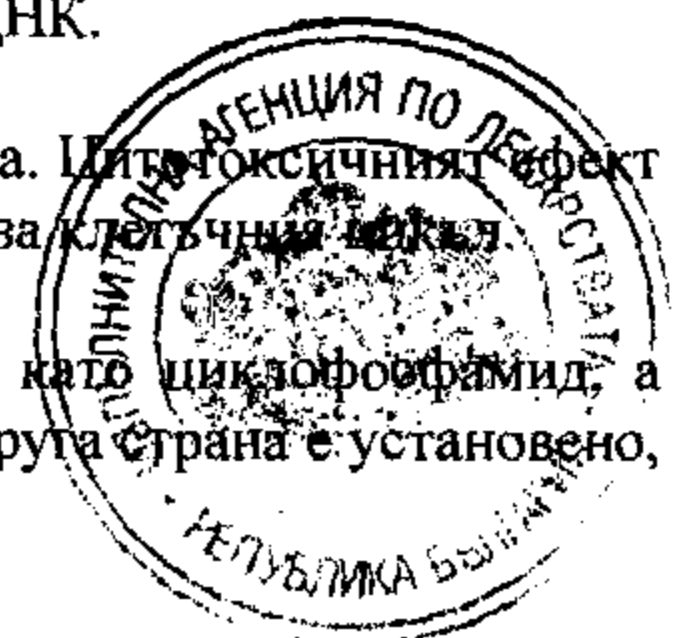
Ифосфамид е цитостатичен продукт от групата на оксазафосфорините. Химически е сроден с азотния иприт и е синтетичен аналог на циклофосфамида.

*In vitro* ифосфамид е неактивен, а *in vivo* се активира главно от микрозомалните ензими в черния дроб до 4-хидроксиифосфамид, който е в равновесие с тавтомера си алдоифосфамид. Алдоифосфамид се разпада спонтанно до акролеин и алкилиращия метаболит изофосфамид-иприт. Уротоксичният ефект на ифосфамид се дължи на акролеина.

Цитотоксичният ефект на ифосфамид се дължи на взаимодействието на неговите алкилиращи метаболити с ДНК. Главното място за атакуване са фосфодиестерните връзки на ДНК. Алкилирането води до прекъсване на веригите и кръстосано свързване на ДНК.

В клетъчния цикъл се предизвиква забавяне на преминаване през G<sub>2</sub>-фазата. Цитотоксичният ефект не зависи от фазата на клетъчния цикъл; в същото време той е специфичен за клетъчния цикъл.

Кръстосана резистентност, основно с близки по структура цитостатици като циклофосфамид, а също така и други алкилиращи продукти, не може да бъде изключена. От друга страна е установено,



че циклофосфамид-резистентните тумори или рецидивиращи след терапия с циклофосфамид, често продължават да реагират на лечение с ифосфамид.

### Педиатрична популация

#### Сарком на Юинг

В рандомизирано контролирано проучване, 518 пациенти (87% на възраст под 17 години) със сарком на Юинг, примитивен невроектодермален тумор на костите или примитивен сарком на костите, са рандомизирани за лечение с ифосфамид /етопозид, алтерниращо със стандартно лечение, или само за стандартно лечение. При тези без метастази при базово изследване, има статистически значимо подобрене в 5-годишната преживяемост сред получаващите ифосфамид /етопозид (69%), в сравнение с тези само на стандартно лечение (54%). Общата преживяемост на 5 година е 72% в групата на ифосфамид /етопозид, в сравнение с 61% в групата на стандартно лечение. И в двете провеждащи лечение рамена наблюдаваната токсичност е сходна. При тези с базови метастази, няма разлика в 5-годишната преживяемост без събития или 5-годишната обща преживяемост между провеждащите лечение групи.

В рандомизирано сравнително проучване на ифосфамид (схема VAIA) и циклофосфамид (схема VACA) при 155 пациенти със стандартен риск от сарком на Юинг (83% на възраст под 19 години), не се наблюдава разлика в преживяемостта без събитие или общата преживяемост. По-малка е токсичността в групата на схема с ифосфамид.

#### Други педиатрични ракови заболявания

Ифосфамид е широко проучен в неконтролирани проспективни изследователски проучвания при деца. Използвани са различни схеми на дозиране, в комбинация с други антитуморни продукти. Проучени са следните педиатрични ракови заболявания: рабдомиосарком, не-рабдомиосарком мекотъканен сарком, тумори на зародишните клетки, остеосарком, нехочкинов лимфом, болест на Хочкин, остра лимфобластна левкоза, невробластом, тумор на Уилмс и злокачествени тумори на ЦНС. Документирани са благоприятни частични отговори, пълни отговори и честота на преживяемост.

Използвани са различни схеми на дозиране на ифосфамид в комбинация с други противотуморни средства. Предписващият трябва да направи справка за химиотерапевтични схеми при специфичен туморен вид при избора на специфична доза, начин на приложение и схеми.

Обикновено дозите ифосфамид при педиатрични тумори е в диапазона от 0,8 до 3 g/m<sup>2</sup>/ден за 2-5 дни при обща доза 4-12 g/m<sup>2</sup> за курс химиотерапия.

Фракционирано приложение на ифосфамид се прави като интравенозна инфузия за период в границите между 30 минути и 2 часа, в зависимост от обема на инфузията или препоръките на протокола.

Уропротекция с месна е задължителна при приложение на ифосфамид, в доза, еквивалентна на 80-120% от ифосфамид. Препоръчително е инфузията с месна да продължи до 12-48 часа след края на инфузията с ифосфамид. 20% от цялата доза месна трябва да бъде дадена като начален i.v болус. Свърховодняване с най-малко 3000 ml/m<sup>2</sup> се изисква при инфузията на ифосфамид и за 24-48 часа след края на приложението на ифосфамид.

При лечение с ифосфамид, особено при продължително лечение, достатъчната диуреза и редовният контрол на бъбречната функция са наложителни. Деца на възраст 5 години или по-малки, може да бъдат по-чувствителни на индуцирана от ифосфамид бъбречна токсичност в сравнение с по-големите деца или възрастните. Има съобщения за тежка нефротоксичност, водеща до синдром на Фанкони. Прогресиращо тубуларно увреждане, водещо до потенциално инвалидизираща хипофосфатемия и рахит са наблюдавани рядко, но трябва да се има пред вид.

Педиатричните данни от рандомизирани контролирани клинични проучвания са отразени.

## 5.2 Фармакокинетични свойства



Ифосфамид се абсорбира бързо от мястото на приложение, активирането на ифосфамид става основно в черния дроб от микрозомални оксидази със смесена функция. Елиминирането на ифосфамид става основно през бъбреците. Серумният полуживот е между 4 и 8 часа в зависимост от дозата и схемата на дозиране. Над 80% от дозата се екскретира в урината до 24 часа. Значителни количества непроменен ифосфамид се откриват в цереброспиналната течност, което съответства на високата мастна разтворимост на продукта.

Проучване на пациенти на възраст 40 to 71 години показва, че времето на елиминиране нараства с напредване на възрастта. Това видимо повишение във времето е като че ли свързано с обема на разпределение на ифосфамид с възрастта. Няма съобщения за значителни промени в общия плазмен клирънс или бъбречния, или небъбречен клирънс с възрастта. Известно е, че ифосфамид и неговите метаболити се екскретират основно през бъбреците, а рискът от токсични реакции на медикамента може да бъде по-висок при пациенти с увредена бъбречна функция. Тъй като при пациенти в старческа възраст има по-голяма вероятност от понижаване на бъбречната функция, трябва да се внимава с избора на дозата, като може да е полезно да се наблюдава бъбречната функция.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### Генотоксичност

Проучванията при животни с циклофосфамид, друг оксазафосфоринов цитотоксичен продукт, показват че експонирането на ооцити през периода на развитие на фоликулите, може да доведе до намалена честота на имплантиране и жизнени бременности, както и в повишен риск от малформации. Този ефект трябва да се има пред вид в случай на преднамерена фертилизация или бременност след прекратяване на лечението с ифосфамид. Точната продължителност на развитие на фоликулите при хора не е известна, но може да е по-продължителна от 12 месеца.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Няма.

### 6.2 Несъвместимости

Разтвори на бензил-алкохол могат да намалят стабилността на Холоксан 2 g.

Лекарственият продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на отбелязаните в точка 4.2.

### 6.3 Срок на годност

5 години.

Приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно. Продуктът не съдържа консервант, поради което микробната стабилност не може да бъде гарантирана. Когато се приготвя при стриктни асептични условия като 4% разтвор, Холоксан 2 g е химично стабилен 7 дни при стайна температура с вода за инжекции, 0,9% физиологичен разтвор, глюкоза/физиологичен разтвор и глюкозни разтвори. Когато са приготвени при стриктни асептични условия в препоръчителните разреждания, Холоксан 2 g и месна, са химически стабилни с:

- 0,9% физиологичен разтвор и глюкоза/физиологичен разтвор, за една седмица при стайна температура;
- вода за инжекции за една седмица в хладилник;
- 5% разтвор на глюкоза за 24 часа при стайна температура; и
- 0,9% физиологичен разтвор за 28 дни при стайна температура.

### 6.4 Специални условия на съхранение



Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

### 6.5 Вид и съдържание за опаковката

Прозрачни флакони от стъкло тип I или тип III, с бромбутилова гумена тапа и капачка. Флаконите са опаковани индивидуално в картонена кутия.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Парентералните лекарствени продукти трябва да се инспектират визуално преди приложение за наличие на частици и промяна на цвета.

Преди парентерално приложение, веществото трябва да бъде напълно разтворено.

#### *Приложение:*

Холоксан 2 g е инертен до активирането му от ензими в черния дроб. Независимо от това, необходимо е с продукта да се работи безопасно, като съответните съвети са дадени при Фармацевтични предпазни мерки. Сухото съдържание на флакона трябва да бъде разтворено във вода за инжекции, както следва:

1 флакон Холоксан 2 g се разтваря в 50 ml вода за инжекции.

Внимание: Концентрацията на приготвения разтвор не трябва да надвишава 4%.

След това приготвеният разтвор може да бъде:

1. Инжектиран директно във вената при пациент в легнало положение.
2. Инфузиран в 5% глюкозо-физиологичен разтвор или нормален физиологичен разтвор за 30-120 минути.
3. Инжектиран директно в инфузия на бърза капка.
4. Приготвен в 3 x 1 литра глюкозо-физиологичен разтвор или нормален физиологичен разтвор и инфузиран за 24 часа. Всеки литър трябва да бъде даден за период от осем часа и трябва да бъде приготвен непосредствено преди инфузията.

Многократни интравенозни инжекции на големи дози Холоксан 2 g водят до локално дразнене.

Когато Холоксан 2 g се използва като i.v. болус, при деца, пациенти с възможно увредени пикочни пътища от предходно лечение и които не са адекватно защитени със стандартна доза месна, е прелоръчително прилагането на повишени дози месна.

Приемът на течности при пациенти на междинна схема трябва да бъде най-малко 2 литра за 24 часа. Тъй като Холоксан 2 g може да има антидиуретичен ефект, може да бъде необходим диуретик за осигуряване на адекватна диуреза.

Трябва да се изпрати за лабораторен анализ урина преди и в края на всеки курс на лечение, а пациентът трябва да бъде наблюдаван за диуреза и данни за протеинурия и хематурия през редовни интервали (4-часови, ако е възможно) през периода на лечение. Пациентът трябва да бъде инструктиран за проявите или симптомите, характерни за цистит. Холоксан 2 g трябва да се избягва при пациенти с цистит от друга причина до излекуването му.

Ако броят на левкоцитите е под 4 000/mm<sup>3</sup> или броят на тромбоцитите е под 100 000/mm<sup>3</sup> лечението с Холоксан 2 g трябва да се задържи до връщането на броят им към норма



Боравенето с Холоксан 2 g и приготвянето му винаги трябва да бъде в съответствие с текущите указания за безопасна работа с цитотоксични продукти.

Може да се развият кожни реакции при инцидентна експозиция на Холоксан 2 g.

Препоръчителни са следните предпазни действия при работа поради токсичния характер на веществото:

Приготвяне и приложение трябва да се извършва единствено от обучен персонал.  
Бременни и кърмачки трябва да се изключват.

Трябва да се носят предпазна престилка, очила, маска и ръкавици за еднократна употреба от PVC или латекс.

Трябва да има определена работна зона за приготвяне (за предпочитане под ламинаторна система). Работната повърхност трябва да бъде защитена с абсорбираща хартия за еднократна употреба с пластмасов гръб. Инцидентен контакт с кожата или очите трябва да се третира незабавно с големи количества течаща вода. След това трябва да се използва сапун и вода за повърхности, без лигавичните. Разсипаното трябва да се отстранява със сухи или влажни кърпи за еднократна употреба.

Трябва да се внимава при изхвърлянето на всички отпадни материали (спринцовки, игли и кърпи за еднократна употреба и др.) Използваните предмети трябва да бъдат поставяни в подходящи обезопасени контейнери, готови за унищожаване в подходящ инсинератор на висока температура с допълнително изгаряне.

За инструкции относно разреждането на продукта преди приложение, вижте точка 4.2.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

ЕКОФАРМ ГРУП АД  
ул. Атанас Дуков №29, ет.3,  
1407 София, България  
тел: (02) 906 90 70  
факс: (02) 906 90 71

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен номер 9700326

## **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 21.03.2003

Дата на подновяване на разрешението за употреба: 15.10.2008

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

02/2023

