

Evolox[®]

Farmarin Indústria e Comércio Ltda.

Pó Liofilizado Injetável

1 g

EVOLOX[®]
ifosfamida**I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Nome comercial:** Evolox[®]**Nome genérico:** ifosfamida**APRESENTAÇÃO**

Pó líofilo injetável para preparação extemporânea

Cartucho com 1 frasco-ampola contendo 1 g de ifosfamida.

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

Cada frasco-ampola contém:

ifosfamida1,0 g

Excipiente: manitol.

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**EVOLOX[®] (ifosfamida) é um medicamento indicado no tratamento de:

- carcinoma brônquico (câncer de brônquios) de células pequenas;
- carcinoma (câncer) de ovário;
- carcinoma de mama;
- tumores de testículo;
- sarcoma (câncer) de tecidos moles (fibras musculares e cartilagem);
- carcinoma de endométrio;
- carcinoma de rim hipernefroide (câncer de células do rim);
- carcinoma de pâncreas;
- linfomas malignos (proliferação descontrolada dos linfócitos, que são células de defesa do organismo).

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

Maiores detalhes a respeito das propriedades e aplicações de EVOLOX[®] (ifosfamida) são encontrados na documentação científica do produto.**2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?**

A ifosfamida é um agente citostático, ou seja, bloqueia a divisão celular, por um mecanismo variável, provocando assim a morte da célula. Os citostáticos são utilizados no tratamento de tumores em geral.

A ifosfamida vem na forma inativa e é ativada no fígado do paciente. Após a aplicação intravenosa, a ifosfamida é detectável em órgãos e tecidos após poucos minutos. A ifosfamida e seus produtos se distribuem no corpo entre os tecidos e órgãos, incluindo o cérebro. Não há

resultados confirmados sobre a passagem da ifosfamida através da placenta ou eliminação no leite materno.

EVOLOX® (ifosfamida) e seus produtos são eliminados principalmente através dos rins.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

EVOLOX® (ifosfamida) não deve ser usado nos casos de intensa diminuição na produção de células sanguíneas da medula óssea, de insuficiência renal (dos rins), de hipotonia vesical (diminuição ou perda do tônus da bexiga), de bloqueio das vias urinárias eferentes e de metástases (formação de novos tumores a partir de outros, mas sem continuidade entre eles) cerebrais.

EVOLOX® (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.

EVOLOX® (ifosfamida) também é contraindicado para pacientes com alergia conhecida à ifosfamida.

EVOLOX® (ifosfamida) também é contraindicado durante a lactação.

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

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

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

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Evolox (ifosfamida) deve ser administrado por profissionais experientes.

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

ADVERTÊNCIAS

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

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

Mielossupressão, Imunossupressão e Infecções

- O tratamento com ifosfamida pode causar mielossupressão e supressão significativa da resposta imunológica, o que pode levar a infecções graves, incluindo pneumonias, bem como outras

infecções fúngicas, bacterianas, virais e parasitárias, além de sépsis e choque séptico. Há relatos de mielossupressão fatal associada a ifosfamida.

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

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

Posteriormente, a contagem de leucócitos aumenta novamente.

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

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

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

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

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

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

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

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

Encefalopatia e toxicidade do SNC

- A administração de ifosfamida pode causar encefalopatia e outros efeitos neurotóxicos.

- A toxicidade do SNC induzida pela ifosfamida pode manifestar-se dentro de algumas horas a alguns dias após a administração e na maioria dos casos resolve dentro de 48 a 72 horas após a descontinuação da medicação.

- Os sintomas podem persistir por longos períodos de tempo. Ocasionalmente, houve recuperação incompleta. Há relatos de toxicidade fatal do SNC. Se ocorrer toxicidade no SNC, a administração de ifosfamida deve ser descontinuada.

- Os sintomas podem incluir os seguintes: confusão, sonolência, coma, alucinação, visão turva, comportamento psicótico, sintomas extrapiramidal, incontinência urinária e convulsões.

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

- A toxicidade do SNC parece ser dependente da dose. Fatores de risco para o desenvolvimento de encefalopatia associada à ifosfamida incluem hipoalbuminemia, comprometimento da função renal, mau desempenho, doença pélvica (por exemplo, presença de tumor na parte inferior do abdômen, doença abdominal volumosa) e antecedentes ou concomitantes tratamentos nefrotóxicos, incluindo cisplatina.

- Devido ao potencial para efeitos aditivos, os medicamentos que atuam no SNC (como antieméticos, sedativos, narcóticos ou anti-histamínicos) ou substâncias (como álcool) que atuam no SNC deve ser usado com especial cautela ou, se necessário, ser descontinuado em caso de encefalopatia induzida por ifosfamida.

- Os pacientes tratados com ifosfamida devem ser monitorados de perto quanto a sintomas de encefalopatias, especialmente se os pacientes apresentam risco aumentado de encefalopatias.

- A possibilidade de reintroduzir a ifosfamida deve ser determinada após avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos para a paciente individual.

- O uso de azul de metileno pode ser considerado para tratamento e profilaxia de encefalopatias associadas à ifosfamida.

Toxicidade Renal e Urotelial

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

Efeitos Nefrotóxicos

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

O resultado da nefrotoxicidade foi documentado.

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

Efeitos Uroteliais

- A administração de ifosfamida está associada a efeitos urotóxicos, que podem ser reduzidos pelo uso profilático de mesna.
- Cistite hemorrágica que requer transfusão de sangue foi relatada com ifosfamida.
- O risco de cistite hemorrágica é dose-dependente e aumenta com a administração de doses únicas altas em comparação com a administração fracionada.
- Cistite hemorrágica após uma dose única de ifosfamida foi relatada.
- Antes de iniciar o tratamento, é necessário excluir ou corrigir quaisquer obstruções do trato urinário.
- Durante ou imediatamente após a administração, quantidades adequadas de líquido devem ser ingeridas ou infundidas para forçar a diurese, a fim de reduzir o risco de toxicidade do trato urinário. Assim recomenda-se que a administração de Holoxane (ifosfamida) seja pela manhã.

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

Cardiotoxicidade, uso em Pacientes com Doença Cardíaca

Manifestações de cardiotoxicidade notificadas com tratamento com ifosfamida incluem:

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

Toxicidade Pulmonar

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

Neoplasias Secundárias

- Tal como acontece com toda a terapia citotóxica, o tratamento com ifosfamida envolve o risco de tumores secundários e seus precursores.
- O risco de alterações mielodisplásicas, algumas progredindo para leucemias agudas, está aumentado. Outras neoplasias notificadas após o uso de ifosfamida ou regimes com ifosfamida incluem linfoma, câncer de tireoide e sarcomas.
- A malignidade secundária pode se desenvolver vários anos após a interrupção da quimioterapia.
- A malignidade também foi relatada após exposição em útero com ciclofosfamida, outro agente citotóxico da oxazafosforina.

Doença Hepática Veno-Oclusiva

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

Genotoxicidade

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

Fertilidade

- A ifosfamida interfere na ovogênese e espermatogênese. Amenorréia, azoospermia e esterilidade em ambos os sexos tem sido relatadas.
- O desenvolvimento da esterilidade parece depender da dose de ifosfamida, da duração da terapia e estado da função gonadal no momento do tratamento. Ifosfamida pode causar amenorria reversível ou irreversível em mulheres e azoospermia ou oligospermia em homens. A esterilidade pode ser irreversível em alguns pacientes.

Pacientes do Sexo Feminino

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

Pacientes Masculinos

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

Reações anafiláticas / anafilatóides, sensibilidade cruzada

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

Prejuízo da Cicatrização de Feridas

- Ifosfamida pode interferir com a cicatrização normal da ferida.

PRECAUÇÕES

Alopecia

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

Náusea e vômito

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

Estomatite

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

Administração Paravenosa

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

Uso em pacientes com insuficiência renal

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

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

Uso em Pacientes com Deficiência Hepática

A insuficiência hepática, particularmente se grave, pode estar associada à diminuição da ativação da ifosfamida.

Isto pode alterar a eficácia do tratamento com ifosfamida. A insuficiência hepática pode aumentar a formação de um metabolito que se acredita causar ou contribuir para a nefrotoxicidade.

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

Gravidez e Amamentação

Mulheres em idade fértil / contracepção em homens e mulheres

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

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

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

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

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

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

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

Gravidez

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

Amamentação

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

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

Efeitos na Habilidade para dirigir e operar máquinas

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

Interações Medicamentosas

A co-administração ou a administração sequencial de outras substâncias ou tratamentos que possam aumentar a probabilidade ou gravidade dos efeitos tóxicos (através de interações correlacionadas à ação do fármaco nas células ou no seu processo de transformação no organismo) requer uma avaliação individual cuidadosa do benefício esperado e dos riscos.

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

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

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

- Inibidores da ECA: estes podem induzir leucopenia e agranulocitose (uma redução da capacidade de defesa imunológica do organismo).
- Carboplatina: isto pode resultar num aumento da nefrotoxicidade.
- Cisplatina: a perda auditiva induzida pela cisplatina pode piorar durante a terapia concomitante com a ifosfamida.
- Natalizumab

Derivados da cumarina: O aumento da INR (índice usado para avaliar a coagulação sanguínea) foi relatado em pacientes que recebem ifosfamida e varfarina.

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

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

O uso anterior ou em conjunto com medicamentos nefrotóxicos (que possuem efeito danoso para os rins), tais como a cisplatina, carboplatina, aminoglicosídeos, aciclovir ou anfotericina B pode intensificar o efeito nefrotóxico da ifosfamida e, conseqüentemente, a toxicidade ao sangue e ao Sistema Nervoso Central (SNC).

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

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

- Antraciclinas
- Irradiação da região cardíaca

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

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

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

- Busulfan
- Irradiação da bexiga

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar o frasco ampola em lugar fresco, em temperatura inferior a 25° C. Proteger da luz.

A solução reconstituída deve ser utilizada o mais rapidamente possível. Caso não seja utilizada, após a reconstituição com água para injetáveis é físicoquimicamente estável por 24 horas sob 2 – 8°C ou a 25 °C, sem proteção da luz.

A solução reconstituída e veiculada em soro glicosado 5% ou fisiológico 0,9%, a uma concentração de 0,6 mg/mL, é estável físicoquimicamente por 24 horas a temperatura ambiente e sem proteção da luz.

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.

Ifosfamida é um pó branco estéril. Após reconstituição, obtém-se uma solução límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

- A ifosfamida deve ser administrada apenas por médicos com experiência neste medicamento.
- A dosagem deve ser individualizada.
- As doses e a duração do tratamento e/ou intervalos de tratamento dependem da indicação terapêutica, do esquema de uma terapia combinada, do estado geral de saúde e da função orgânica do paciente e dos resultados da monitorização laboratorial.
- Em combinação com outros agentes de toxicidade semelhante, pode ser necessária uma redução da dose ou um prolongamento dos intervalos sem terapêutica.
- Quando indicado, a utilização de agentes estimuladores da hematopoiese (fatores estimuladores de colônias e agentes estimuladores da eritropoiese) pode ser considerada para reduzir o risco de complicações mielossupressoras e/ou ajudar a facilitar a administração da dose pretendida. Para informações sobre uma potencial interação com G-CSF e GM-CSF (fator estimulador de colônias de granulócitos, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos), ver Seção Interações Medicamentosas.
- Durante ou imediatamente após a administração, devem ser ingeridas ou infundidas quantidades adequadas de líquido para forçar a diurese, a fim de reduzir o risco de toxicidade urotelial. Consulte a Seção Advertências e Precauções.
- Para profilaxia da cistite hemorrágica, ifosfamida deve ser usada em combinação com mesna.
- Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração.
- Antes da administração parenteral, a substância deve estar completamente dissolvida.

Preparação da solução:

EVOLOX[®] (ifosfamida) geralmente é aplicado por infusão endovenosa rápida (infusão curta). É importante que a concentração da solução não seja superior a 4%.

Podem ocorrer reações cutâneas associadas com a exposição acidental ao EVOLOX[®] (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: 1000 mg de EVOLOX[®] (ifosfamida) em 25 mL de água para injetáveis.

Esta solução se destina ao uso endovenoso (no interior de uma veia).

Para as infusões endovenosas, a solução preparada conforme esquema acima deve ser diluída em 500 mL de solução de glicose 5% ou solução fisiológica 0,9%.

A substância dissolve-se com facilidade em 2 minutos após a introdução do diluente.

Medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente para detecção de partículas e descoloração antes do uso.

Posologia:

EVOLOX® (ifosfamida) geralmente é aplicado por infusão endovenosa rápida (infusão curta).

Recomenda-se atingir uma dose total de 250-300 mg/kg por série. Aplica-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, aplicando-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.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações indesejáveis observadas podem ser de diferente intensidade, dependendo da sensibilidade individual, tipo de doença e dose utilizada; necessitam de uma medicação adequada prévia e simultânea com outras.

Em pacientes recebendo ifosfamida como um agente único, as toxicidades (efeitos danosos) das doses limitantes são mielossupressão (eliminação da função de produção de células sanguíneas da medula óssea) e urotoxicidade (efeitos danosos no trato urinário). Um uroprotetor como mesna, uma hidratação vigorosa e o fracionamento de dose podem reduzir bastante a ocorrência de hematúria (presença de sangue na urina), especialmente hematúria macroscópica, associada à cistite hemorrágica (inflamação da bexiga urinária com sangramento). A leucopenia (diminuição de glóbulos brancos no sangue), quando ocorre, é geralmente leve a moderada. Outro efeito colateral significativo inclui alopecia (perda total ou parcial dos cabelos), náusea (enjoo), vômito e toxicidades do sistema nervoso central.

As funções do fígado e rins 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 simultânea à base de antibióticos e antimicóticos. Indicam-se transfusões sanguíneas e utilização 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 (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Alopecia
- Náusea e Vômito
- Hematúria
- Hematúria grave
- Toxicidade Sistema Nervoso Central
- Leucopenia
- Trombocitopenia
- Leucopenia < 1 x 10³/μL
- Anemia
- Cistite hemorrágica
- Insuficiência renal
- Danos estruturais renais

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Infecção
- Disfunção hepática
- Flebite (inflamação da parede interna de uma veia)
- Febre
- Trombocitopenia < 50 x 10³/μL
- Anorexia
- Febre neutropênica

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento), Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento) e Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Reação alérgica
- Anorexia
- Cardiotoxicidade
- Coagulopatia
- Constipação (prisão de ventre)
- Dermatite
- Diarreia
- Fadiga
- Hipertensão
- Hipotensão
- Mal-estar
- Polineuropatia
- Sintomas pulmonares
- Salivação
- Estomatite (inflamação da mucosa oral)
- Neuropatia periférica
- Erupção papular

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

REAÇÕES ADVERSAS PÓS-COMERCIALIZAÇÃO

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

Infecções e infestações

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

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

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

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

*Foram relatadas progressões de malignidades subjacentes, incluindo desfechos fatais

Doenças do sangue e do sistema linfático:

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

*Incluindo desfechos fatais.

Distúrbios do sistema imunológico:

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

*Incluindo desfechos fatais.

Distúrbios endócrinos:

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

Distúrbios de metabolismo e nutrição:

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

Distúrbios psiquiátricos:

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

Distúrbios do sistema nervoso:

Convulsão*, status epilepticus (convulsivo e convulsão*, estado epilético (convulsivo e não convulsivo), síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível,

leucoencefalopatia, distúrbio extrapiramidal, asterixis, distúrbio de movimento, polineuropatia, disestesia, hipoestesia, parestesia, neuralgia, distúrbio da marcha, incontinência fecal, disartria.

*Incluindo desfechos fatais

Distúrbios oculares:

Deficiência visual, visão embaçada, conjuntivite, irritação ocular.

Doenças do ouvido e do labirinto: surdez, hipoacusia, vertigem, zumbido.

Distúrbios cardíacos:

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

*Incluindo desfechos fatais.

Doenças vasculares:

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

Doenças respiratórias, torácicas e mediastinais:

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

Disposições gastrointestinais:

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

Doenças hepatobiliárias:

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

Doenças da pele e dos tecidos subcutâneos:

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

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo:

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

Doenças renais e urinárias:

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

Foram documentados resultados fatais de insuficiência renal aguda e crônica.

Desordens do sistema reprodutivo e dos seios:

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

Distúrbios congênitos, familiares e genéticos:

Retardo do crescimento fetal

Distúrbios gerais e condições do local administrativo:

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

REAÇÕES DE CLASSE

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

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

Toxicidade Hematológica

Mielossupressão foi relacionada à dose e dose limitante. Ela consiste principalmente de leucopenia, e em menor proporção trombocitopenia. A contagem de leucócitos $<3000/\mu\text{L}$ é esperado em 50% dos pacientes tratados com ifosfamida injetável como único agente na dose de $1,2\text{g}/\text{m}^2$ por dia durante 5 dias consecutivos. Neste nível de dose, trombocitopenia (plaquetas $<100.000/\mu\text{L}$) ocorreram em cerca de 20 % dos pacientes.

Em doses maiores, leucopenia foi quase universal, e em dosagens totais de $10\text{-}12\text{g}/\text{m}^2/\text{ciclo}$, metade dos pacientes tiveram uma contagem de leucócitos abaixo de $1000/\mu\text{L}$ e 8% dos pacientes apresentaram contagem de plaquetas inferior a $50.000/\mu\text{L}$. Mielossupressão foi usualmente reversível e o tratamento pode ser dado a cada 3 a 4 semanas. Quando a ifosfamida injetável é usada em combinação com outros agentes mielossupressores podem ser necessários ajustes na dosagem. Os pacientes que apresentaram mielossupressão grave são susceptíveis ao aumento de risco de infecção. Anemia tem sido relatada com parte da vigilância pós-comercialização.

Sistema Digestivo

Náuseas e vômitos ocorreram em 58% dos pacientes que receberam ifosfamida injetável. Eles geralmente eram controlados por terapia antiemética padrão. Outros efeitos colaterais gastrintestinais incluem anorexia, diarreia e, em alguns casos, prisão de ventre.

Sistema Urinário

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

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

Sistema Nervoso

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

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Com o uso de doses elevadas podem ocorrer náuseas e vômitos, geralmente controláveis mediante o uso anterior de um antiemético (medicamento que elimina náuseas e/ou vômitos) do tipo fenotiazínico. Pode ocorrer alopecia, que é reversível após algumas semanas. O uso de doses elevadas de EVOLOX® (ifosfamida) provoca leucopenia, que é reversível dentro de 5-10 dias. Pode ocorrer também eritrocitopenia (redução do número de glóbulos vermelhos no sangue) e trombocitopenia.

Recomenda-se uma terapia conjunta à base de antibióticos e antimicóticos. Indicam-se também transfusões sanguíneas e uso de gamaglobulina.

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

Os pacientes que receberam uma sobredosagem devem ser monitorados de perto quanto ao desenvolvimento de toxicidades. Nenhum antídoto específico para ifosfamida é conhecido.

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

A ifosfamida, bem como os metabólitos da ifosfamida, são dialisáveis. A profilaxia da cistite com mesna pode ser útil na prevenção ou limitação dos efeitos urotóxicos em caso de sobredosagem.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro - 1.1688.0018

Farmacêutico Responsável: Victor Luiz Kari Quental- CRF-SP nº26.638

Registrado e Importado por:

Farmarin Indústria e Comércio Ltda.

Rua Pedro de Toledo, 600 - Guarulhos -SP

CNPJ: 58.635.830/0001-75

Produzido por:

Fármaco Uruguayo S.A.

Avenida Dámaso Antonio Larrañaga, 4479 Montevideu, Uruguai

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

SAC: 0800 101 106

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 04/06/2024.

B50007025/05

