

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

**HOLOXAN 1 g polvere per soluzione per infusione**

**HOLOXAN 2 g polvere per soluzione per infusione**

Ifosfamide

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Holoxan e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Holoxan
3. Come prendere Holoxan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Holoxan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è Holoxan e a cosa serve**

Holoxan contiene il principio attivo ifosfamide.

Holoxan è un medicinale per trattare i tumori (medicinale citotossico) che agisce uccidendo le cellule tumorali (trattamento chiamato "chemioterapia") dei tumori maligni che non possono essere operati (ad es. tumori del polmone, delle ovaie, dei testicoli, del seno, del pancreas (un organo coinvolto nei processi digestivi), del sangue, dei tessuti molli, dei reni).

#### **2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Holoxan**

##### **Non prenda Holoxan**

- se è allergico all'ifosfamide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- se ha un'ostruzione del flusso dell'urina,
- se ha un'infezione della vescica che le rende doloroso urinare e urina sangue (cistite emorragica acuta),
- se ha una grave malattia dei reni,
- se è in gravidanza o sta allattando al seno (vedere paragrafo Gravidanza e allattamento),
- se ha una qualsiasi infezione in corso,
- se il suo midollo osseo non funziona correttamente (in particolare se è stato sottoposto precedentemente a chemioterapia o a radioterapia),
- se ha difficoltà ad urinare (atonìa vescicale).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato Holoxan .

Informi il medico:

- se soffre di una malattia del fegato o dei reni. Il medico controllerà regolarmente, attraverso un esame del sangue e delle urine, se il suo fegato o i suoi reni lavorano bene;
- se assume alcol;
- se soffre di diabete. Il medico controllerà regolarmente i suoi livelli di zucchero del sangue;

- se si è sottoposto o si sta sottoponendo, a un ciclo di radioterapia o chemioterapia, anche con un medicinale chiamato busulfano;
- se soffre di una malattia del cuore o se si è recentemente sottoposto ad un ciclo di radioterapia;
- se ha recentemente avuto un'infezione o ha in corso un'infezione delle vie urinarie;
- se ha un sistema immunitario (sistema di difesa dell'organismo) debole;
- se è stato sottoposto ad un'operazione per l'asportazione dei surreni, ghiandole poste sopra i reni.

Il medico la sottoporrà regolarmente ad un esame del sangue.

#### Alopecia

- Il trattamento con Holoxan può determinare la caduta dei capelli e portare a calvizie.
- I capelli dovrebbero ricrescere dopo il trattamento con il medicinale o anche durante il trattamento sebbene possano essere differenti in consistenza e colore.

#### Nausea e Vomito

- Il trattamento con Holoxan può causare nausea e vomito, che possono essere aumentati se assume alcol. Il medico le somministrerà un'adeguata terapia per la prevenzione e il miglioramento di nausea e vomito.
- Il trattamento con Holoxan può causare un'inflammatione della mucosa che riveste la cavità orale (stomatiti). Esegua un'accurata igiene orale per prevenirle.

#### Sistema Nervoso Centrale

- Il trattamento con Holoxan può effetti indesiderati a carico del Sistema Nervoso Centrale, inclusi stato confusionale, sonnolenza, coma, allucinazioni, visione offuscata, comportamento anomalo, disturbi del movimento, incapacità a trattenere l'urina, movimenti incontrollati del corpo associati a perdita di conoscenza (attacchi epilettici - vedere paragrafo 4. Possibili effetti indesiderati).

Lei ha un rischio di manifestare tali effetti indesiderati se:

- soffre di una malattia dei reni o del fegato.
- soffre di bassi livelli di globuli bianchi o emoglobina (proteina che trasporta l'ossigeno) nel sangue
- ha alti livelli di acidi nel sangue
- ha gli esami del sangue alterati (valori bassi di bilirubina, valori bassi di bicarbonato sierico, squilibrio elettrolitico, iponatremia)
- soffre di una malattia che provoca ritenzione di liquidi e bassi livelli di sodio nel sangue (inappropriata secrezione di ADH (vasopressina)),
- intossicazione da acqua,
- beve poco,
- ha un tumore che ha disseminato al cervello, ha avuto una malattia del cervello o si è sottoposta a radiazioni al cervello,
- soffre di una malattia dei nervi (sclerosi cerebrale),
- soffre di una malattia dei vasi sanguigni che comporta un'insufficienza nell'apporto di ossigeno ai tessuti rispetto al consumo richiesto (vasculopatia periferale),
- ha un tumore nella parte bassa dell'addome (malattia addominale bulky),
- ha un basso punteggio relativo al suo benessere fisico e mentale, calcolati secondo un sistema chiamato "performance status",
- è in età avanzata o in giovane età,
- è obeso,
- è una donna,

- sta assumendo altri medicinali (ad es. Aprepitant, inibitori di CYP3A4 – vedere paragrafo Altri medicinali e Holoxan),
- fa abuso di droghe o alcol,
- riceve un medicinale per trattare i tumori chiamato cisplatino.

Il medico la monitorerà attentamente durante il trattamento con Holoxan.

#### Effetti sui reni e sulle vie urinarie

- Il trattamento con Holoxan può infiammare o danneggiare in modo grave la vescica e le vie urinarie causando la presenza di sangue nelle urine. Se durante il trattamento con Holoxan dovesse osservare la presenza di sangue nelle urine o altri problemi urinari, avverta immediatamente il medico. Si possono sviluppare anche tumori secondari alla vescica. Il Suo medico è a conoscenza di questa possibilità e interverrà nel modo più adeguato interrompendo se necessario il trattamento.
- Il medico potrebbe prescriverle un'adeguata terapia con mesna o una forte idratazione per ridurre considerevolmente la frequenza e la gravità del danno per la vescica. Svuoti la vescica ad intervalli regolari.
- Il trattamento con Holoxan può danneggiare anche in modo grave i Suoi reni. Se soffre di una malattia dei reni il medico la controllerà attentamente durante il trattamento con Holoxan.

Lei ha un rischio di manifestare tali effetti indesiderati se:

- Soffre di una malattia dei reni,
- È stato o è in trattamento con medicinali che possono danneggiare i reni,
- È un bambino fino ai 5 anni di età,
- Ha un tumore del rene ed è stato sottoposto a radiazioni o all'asportazione chirurgica di un rene.

#### Effetti sul cuore

- Durante il trattamento con ciclofosfamide si potrebbe sviluppare una malattia del cuore, che potrebbe indebolirlo, specialmente se soffre di una malattia dei reni (insufficienza renale), se ha effettuato una precedente radioterapia alla regione intorno al cuore e/o sta assumendo medicinali nocivi per il cuore.

#### Effetto sui polmoni

- Il trattamento con Holoxan può provocare effetti dannosi sui polmoni, anche a volte letali.

#### Tumori secondari

- Come per le altre terapie antitumorali, anche il trattamento con Holoxan comporta il rischio di tumori secondari. Il tumore secondario può svilupparsi anche dopo vari anni dall'interruzione del trattamento.

#### Effetti sul fegato

- Il trattamento con Holoxan può determinare progressiva chiusura dei vasi sanguigni del fegato danneggiando la funzione di questo organo.

#### Reazioni allergiche

- Il trattamento con Holoxan può scatenare reazioni allergiche.

### Alterazione del processo di guarigione delle ferite

- Holoxan può interferire con il normale processo di guarigione delle ferite.

### **Altri medicinali e Holoxan**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- medicinali per il diabete presi per bocca appartenenti al gruppo chiamato sulfaniluree, perché, quando presi con Holoxan, potrebbero abbassare più del solito i livelli di zucchero nel suo sangue
- medicinali utilizzati per il trattamento della gotta come allopurinolo o della pressione del sangue alta come idroclorotiazide, perché potrebbero aumentare gli effetti indesiderati di Holoxan
- medicinali usati per prevenire la nausea ed il vomito (antiemetici);
- aprepitant, un medicinale usato per prevenire la nausea ed il vomito causati dagli interventi chirurgici
- bupropione, un medicinale usato per aiutarla a smettere di fumare
- medicinali usati per il trattamento dei tumori (busulfano, docetaxel, irinotecan, sorafenib, antracicline, tamoxifene, carboplatino, cisplatino)
- medicinali usati per trattare le infezioni (antibiotici come ad esempio aminoglicosidi e rifampicina)
- medicinali usati per trattare le infezioni causate da funghi (fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo, amfotericina B) e da virus (aciclovir)
- medicinali usati per rendere il sangue più fluido (cumarine, come il warfarin)
- cloralio idrato, medicinale usato per trattare l'insonnia
- disulfiram, medicinale usato per aiutarla a smettere di bere alcolici
- medicinali usati per trattare l'epilessia, malattia caratterizzata da movimenti incontrollati del corpo e perdita di coscienza (fenobarbital, carbamazepina, fentoina, primidone)
- medicinali usati per trattare la depressione (benzodiazepine, erba di San Giovanni nota anche come iperico)
- medicinali usati per trattare l'infiammazione (corticosteroidi)
- medicinali per trattare la pressione del sangue alta (appartenenti al gruppo chiamato ACE inibitori, appartenenti al gruppo chiamato diuretici tiazidici)
- natalizumab, medicinale utilizzato per trattare la Sclerosi Multipla (SM), malattia che provoca un'infiammazione nel cervello che danneggia le cellule nervose
- clorpromazina, un medicinale per trattare le malattie mentali
- triiodotironina, un medicinale per trattare le malattie della tiroide (una ghiandola del collo)
- medicinali per trattare le allergie (antistaminici)
- radioterapia nella zona del cuore o della vescica
- medicinali per trattare i disturbi del ritmo del cuore (Amiodarone)
- G-CSF o GM-CSF (fattore di stimolazione delle colonie di granulociti macrofagi e fattore di stimolazione delle colonie di granulociti), medicinale usato per aumentare il numero di globuli bianchi del sangue, aumentando così la capacità del corpo di difendersi dalle infezioni
- medicinali per far addormentare prima di un intervento chirurgico (narcotici)
- vaccini
- tranquillanti
- suxametonio (anestetico)

### **Holoxan con cibi, bevande e alcol**

Poiché il pompelmo contiene un composto in grado di diminuire l'efficacia di Holoxan, non consumi pompelmo o succo di pompelmo.

L'assunzione di alcol potrebbe ridurre l'efficacia di Holoxan e può aumentare gli effetti indesiderati a livello dello stomaco quali nausea e vomito; per tali motivi, eviti il consumo di alcol durante il trattamento

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

#### Se è una donna

Durante il trattamento con Holoxan **eviti gravidanze**.

Lei dovrà usare efficaci metodi di **contraccezione** durante tale periodo. Chiedi consigli al Suo medico.

**Non allatti** al seno durante la terapia.

#### Se è un uomo

Durante il trattamento con Holoxan e per 6 mesi dopo la sua interruzione **eviti di concepire bambini**.

Lei dovrà usare efficaci metodi di **contraccezione** durante tale periodo. Chiedi consigli al Suo medico.

Poiché Holoxan può influire negativamente sulla fertilità, causando sterilità, chiedi al suo medico informazioni sulla possibilità della conservazione del seme prima del trattamento.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcuni degli effetti indesiderati dovuti al trattamento con Holoxan potrebbero compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari. Il medico deciderà se è sicuro per Lei guidare autoveicoli o manovrare macchinari.

### **3. Come le viene somministrato Holoxan**

Questo medicinale le verrà somministrato sempre da un medico o una persona qualificata. Se ha dubbi si rivolga al medico.

Il medico le somministrerà Holoxan in una vena.

La quantità di Holoxan necessaria per Lei e gli intervalli tra una somministrazione e l'altra dipenderanno da:

- la sua età
- il tipo di malattia da cui è affetto
- il suo stato di salute
- la somministrazione contemporanea di altri medicinali antitumorali.

#### **Se le viene somministrato più Holoxan di quanto deve**

È improbabile che le venga somministrata una dose eccessiva di Holoxan.

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di Holoxan il medico tratterà i suoi sintomi con un'appropriata terapia.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **molto comune (può interessare più di 1 su 10 persone)**

- il midollo osseo non produce abbastanza cellule del sangue (mielosoppressione); in particolare globuli bianchi (leucopenia e neutropenia)
- malattia del cervello (encefalopatia)
- assopimento
- nausea, vomito
- perdita di peli e capelli (alopecia)
- presenza di sangue nelle urine, anche non visibile ad occhio nudo (ematuria, microematuria)
- malattia dei reni (disfunzione renale, danneggiamento della struttura renale)
- febbre

### **comune (può interessare fino a 1 su 10 persone)**

- infezioni
- basso numero di piastrine nel sangue (trombocitopenia)
- alti livelli di acidi nel sangue (acidosi metabolica)
- tossicità del fegato
- infezione delle vie urinarie con presenza di sangue nelle urine
- malattie dei reni (nefropatie, disfunzione tubulare)
- presenza di sangue visibile nelle urine (macroematuria)
- riduzione della spermatogenesi (processo di produzione degli spermatozoi da parte dell'organismo)
- diminuzione della forza muscolare
- sensazione di affaticamento e debolezza
- malessere
- febbre dovuta alla riduzione dei globuli bianchi
- infiammazione delle vene (flebite)

### **non comune (può interessare fino a 1 su 100 persone)**

- infiammazione dei polmoni (polmonite)
- infezione del sangue (sepsi)
- tumori secondari
- tumore delle vie urinarie
- difetto nel midollo osseo che non riesce più a produrre in numero sufficiente alcune cellule del sangue come globuli rossi, globuli bianchi e piastrine (sindrome mielodisplastica)
- tumore del sangue (leucemia acuta)
- disturbi irreversibili dell'ovulazione (processo che si verifica una volta in ciascun ciclo mestruale e che comporta il rilascio di una cellula uovo)
- perdita di appetito
- allucinazioni
- malattia mentale (psicosi depressiva)
- disorientamento
- irrequietezza
- confusione
- sonnolenza
- smemoratezza
- vertigine
- tossicità del cuore
- alterazioni del normale ritmo cardiaco (aritmie)
- cuore debole che può portare anche a morte (il suo cuore non riesce a pompare sangue in quantità adeguata alle richieste dell'organismo)
- sanguinamento
- diarrea
- stitichezza

- disturbi del fegato
- incapacità di trattenere l'urina
- emissione di urine difficoltosa
- alterazioni della frequenza dell'emissione di urina
- irritazione della vescica
- assenza persistente di mestruazioni
- riduzione del livello degli ormoni sessuali femminili
- aumento dei valori delle transaminasi (sGOT e sGPT), gamma glutamil transferasi (gamma GT), fosfatasi alcalina, bilirubina rilevabili dagli esami del sangue

**raro (può interessare fino a 1 su 10,000 persone)**

- squilibrio degli elettroliti, sostanze contenute nel sangue
- bassi livelli di emoglobina, la proteina che trasporta l'ossigeno, nel sangue (anemia)
- reazioni allergiche
- condizione caratterizzata da ritenzione di liquidi e una diminuzione dei livelli di sodio nel sangue, dovuta ad una secrezione anormale dell'ormone antidiuretico "ADH" (sindrome di secrezione insufficiente di ADH)
- disidratazione
- ritenzione di liquidi
- bassi livelli di sodio nel sangue (iponatremia)
- malattia del cervello (sindrome cerebellare)
- vista offuscata
- pressione del sangue bassa
- disturbi ai polmoni
- tosse
- respiro corto e oppressione al petto che rendono difficile la respirazione (dispnea)
- infiammazione della mucosa che riveste la cavità orale (stomatite)
- incapacità a trattenere le feci
- disturbi a livello della pelle (eruzione cutanea; eruzione cutanea papulare, dermatite)
- crampi
- malattie dei reni (disfunzione glomerulare, acidosi tubulare, scompenso renale acuto e cronico)
- proteine nelle urine
- incapacità a trattenere le urine
- riduzione persistente della quantità di sperma e/o assenza persistente di spermatozoi nel liquido seminale
- infiammazione della mucosa della bocca
- reazioni in corrispondenza del sito di iniezione/infusione
- presenza di fosfati nelle urine
- presenza di aminoacidi nelle urine

**molto raro (può interessare fino a 1 su 10,000 persone)**

- insieme di malattie a carico del sangue e dei reni (sindrome uremica emolitica)
- presenza disseminata di numerosi coaguli di sangue che può portare a sanguinamento (coagulazione vascolare disseminata)
- reazione allergica grave (shock anafilattico)
- bassi livelli di potassio nel sangue
- coma
- convulsioni
- malattia dei nervi (polineuropatia)
- disturbi della vista (scompenso visivo)
- attacco di cuore
- arresto dell'attività del cuore
- ostruzione di un vaso sanguigno (tromboembolismo)
- infiammazione dei polmoni (polmonite interstiziale)
- cicatrizzazione dei polmoni
- cicatrizzazione del tessuto che riveste i polmoni (fibrosi polmonare interstiziale cronica)

- malattie dei polmoni (scompenso respiratorio)
- accumulo di liquidi intorno al polmone causato dall'inalazione o dall'ingestione di sostanze tossiche (edema polmonare di tipo tossico allergico)
- infiammazione del pancreas
- reazioni tossiche della pelle
- malattie dello scheletro (rachitismo, osteomalacia)
- distruzione del tessuto muscolare (rabbdomiolisi)
- malattia dei reni (sindrome di Fanconi)
- morte
- reazione alle radiazioni

**non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)**

- ostruzione di uno dei vasi che porta il sangue ai polmoni (embolia polmonare)
- sviluppo di tumori inclusi: tumori del sangue (leucemia linfocitica acuta), linfoma anche fatale (tumore del sistema linfatico- linfoma non Hodgkin), sarcoma (tumore del tessuto connettivo); tumori renali; tumore della tiroide, una ghiandola del collo, aggravamento dei tumori già esistenti
- tossicità del sangue
- grave riduzione dei globuli bianchi nel sangue (ad esempio riduzione del numero di globuli bianchi e di linfociti)
- diminuzione della produzione delle cellule del midollo osseo che si manifesta con febbre e infezioni gravi (aplasia febbrile del midollo osseo)
- diminuzione dell'emoglobina nel sangue causata dalla distruzione dei globuli rossi (anemia emolitica)
- diminuzione dell'emoglobina nel sangue dei neonati (anemia neonatale)
- contenuto nel sangue di metemoglobina
- gonfiore di viso, gola e mani causato da una reazione allergica
- l'attività del sistema immunitario è ridotta
- orticaria
- complicanze a seguito di terapia per la cura dei tumori (sindrome da lisi tumorale)
- bassi livelli di calcio e fosfato nel sangue
- alti livelli di zuccheri nel sangue
- sete intensa (polidipsia)
- attacchi di panico
- stato di immobilità fisica e anormalità del comportamento (catatonia)
- disturbi mentali (mania, paranoia, fissazione, delirio, cambiamento dello stato mentale)
- rallentamento globale delle varie funzioni psichiche (bradifrenia)
- mutismo
- ripetizione di parole (ecolalia)
- flusso continuo di parole (logorrea)
- consistente nella tendenza a ripetere più volte con monotonia la stessa parola o la stessa frase (perseverazione)
- perdita di memoria (amnesia)
- malattie del sistema nervoso centrale causate da tossicità (neuropatia periferale, sindrome da leucoencefalopatia posteriore reversibile, leucoencefalopatia)
- disturbi extrapiramidali
- difficoltà ad articolare le parole (disartria)
- malattia caratterizzata da movimenti incontrollati del corpo e perdita di conoscenza (stato epilettico convulsivo e non-convulsivo)
- tremore "a battito di farfalla" (asterixi)
- disturbi nei movimenti
- disturbo della sensibilità per cui i vari stimoli destano reazioni diverse dal normale (disestesia)
- diminuzione della sensibilità (ipoestesia)
- intorpidimento (parestesia)
- dolore causato da una malattia dei nervi (neuralgia)
- disturbi nella deambulazione
- incapacità a trattenere le feci (incontinenza fecale)



- congiuntivite
- irritazione degli occhi
- sordità
- indebolimento dell'udito (ipoacusia)
- vertigini
- ronzio nelle orecchie
- disturbi del ritmo del cuore (fibrillazione ventricolare, fibrillazione atriale, flutter atriale)
- battiti cardiaci anomali (extrasistole ventricolari, extrasistole sopraventricolari, contrazione atriale prematura)
- battito cardiaco accelerato o rallentato
- il cuore non pompa sangue sufficiente per i fabbisogni dell'organismo (shock cardiogeno)
- grave disturbo degli impulsi elettrici del cuore (blocco cardiaco)
- sanguinamento a livello del cuore
- dolore al petto (angina pectoris)
- parte sinistra del cuore debole (insufficienza ventricolare sinistra)
- malattia del muscolo cardiaco
- infiammazione del muscolo cardiaco (miocardite)
- accumulo di liquido intorno al cuore
- indebolimento del cuore
- palpitazioni
- diminuzione della quantità di sangue pompata dal cuore (frazione di eiezione)
- alterazioni dell'elettrocardiogramma, un esame per vedere l'attività elettrica del cuore (ecg)
- ostruzione di una vena del braccio o della gamba (trombosi venosa profonda)
- malattia del sangue (sindrome da permeabilità capillare)
- infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite)
- aumento o diminuzione della pressione del sangue
- vampate
- restringimento dei bronchi che rende difficoltoso respirare (broncospasmi)
- infiammazione dei polmoni (polmonite)
- accumulo di liquido intorno ai polmoni
- malattia del polmone che fa diminuire la concentrazione di [ossigeno](#) nel [sangue](#), la quale non sale neanche somministrando direttamente ossigeno al paziente (sindrome di difficoltà respiratoria acuta (ARDS))
- carenza di ossigeno nell'organismo (ipossia)
- aumento della pressione sanguigna a livello dei polmoni (ipertensione polmonare)
- infiammazione dei polmoni provocata dall'inalazione di una sostanza a cui si è allergici
- infiammazione dell'intestino (cecitis, colite, enterocolite)
- ostruzione dell'intestino (ileo)
- grave sanguinamento dell'intestino
- ulcerazione delle mucose
- dolore addominale
- aumentata produzione di saliva (ipersecrezione salivare)
- grave infiammazione del fegato (epatite fulminante)
- malattia dei piccoli vasi sanguigni del fegato (malattia veno-occlusiva epatica)
- ostruzione di una grossa vena del fegato (trombosi della vena porta)
- infiammazione del fegato che porta a distruzione delle sue cellule (epatite citolitica)
- blocco della bile, sostanza utile ai processi digestivi (colestasi)
- gravi reazioni a carico della pelle (necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson)
- sindrome caratterizzata da arrossamento, desquamazione e formicolio al palmo di mani e piedi (eritrodimesia palmo-plantare)
- infiammazione della pelle che ha subito radiazioni in passato (dermatite da richiamo di radiazioni)
- morte della pelle
- gonfiore facciale
- piccole macchie rosse sulla pelle (petecchie)
- eruzione cutanea a macchie
- prurito

- eritema
- macchie scure sulla pelle (iperpigmentazione)
- sudorazione
- malattie delle unghie
- ritardo nella crescita
- dolori ai muscoli e alle ossa
- dolore alle braccia e alle gambe
- malattia dei reni (nefrite tubulo interstiziale)
- diabete causato da una malattia ai reni (nefrogenico insipido)
- urinare spesso
- sensazione di urina residua
- infertilità
- l'ovaio non produce cellule uovo (insufficienza ovarica)
- menopausa prematura
- disturbi del ciclo di produzione delle cellule uovo (ovulazione)
- sindrome caratterizzata dalla perdita di funzionalità di più organi (insufficienza multiorganica)
- deperimento fisico generale
- dolore al torace
- gonfiore
- dolore
- brividi
- ritardo della crescita fetale

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sito web <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare Holoxan**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza riportata sulla confezione dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

##### **Cosa contiene Holoxan**

Holoxan 1 g Polvere per soluzione per infusione

- Il principio attivo è ifosfamide 1 g.
- Non sono presenti altri componenti.

Holoxan 2 g Polvere per soluzione per infusione

- Il principio attivo è ifosfamide 2 g.
- Non sono presenti altri componenti.

### **Descrizione dell'aspetto di Holoxan e contenuto della confezione**

Holoxan si presenta come una polvere bianca.

È disponibile nelle seguenti confezioni:

- Holoxan 1 g Polvere per soluzione per infusione: 1 flaconcino di vetro
- Holoxan 2 g Polvere per soluzione per infusione: 1 flaconcino di vetro

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Baxter S.p.A.  
Piazzale dell'Industria, 20  
00144 ROMA

#### **Produttore**

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
D-33790 Halle/Westfalen (Germania)

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

---

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:**

### **PRECAUZIONI PER L'USO**

#### Somministrazione paravenosa

Poiché l'effetto citostatico dell'ifosfamide inizia solo dopo la sua attivazione a livello epatico, non esiste il rischio di un danno a carico dei tessuti nel caso di una somministrazione paravenosa accidentale di ifosfamide in soluzione. Tuttavia, in caso di stravasamento, si raccomanda di interrompere immediatamente l'infusione, di aspirare la parte di soluzione travasata mediante l'introduzione in loco di un ago, di irrigare con soluzione fisiologica il tessuto in cui si è verificato lo stravasamento e di immobilizzare l'estremità.

### **AVVERTENZE SPECIALI**

#### Mielosoppressione, Immunosoppressione, Infezioni

Il trattamento con ifosfamide può causare mielosoppressione e una significativa soppressione della risposta immunitaria, che può portare a gravi infezioni. Sono stati segnalati casi di mielosoppressione associata ad ifosfamide con esito fatale.

La mielosoppressione indotta da ifosfamide può causare leucopenia, neutropenia, trombocitopenia (associata ad un rischio più elevato di eventi di sanguinamento) e anemia.

La somministrazione di ifosfamide è normalmente seguita da una riduzione della conta leucocitaria. Il nadir della conta leucocitaria tende ad essere raggiunto approssimativamente durante la seconda settimana dopo la somministrazione. Successivamente la conta leucocitaria aumenta di nuovo.

Soprattutto in pazienti pretrattati con e/o che contemporaneamente assumano agenti chemioterapici/ematotossici, immunosoppressanti e/o terapia radiante, ci si deve aspettare grave mielosoppressione ed immunosoppressione (vedere Interazioni).

Ove indicato, si può considerare l'uso di agenti stimolanti l'ematopoiesi (fattori stimolanti le colonie e agenti stimolanti l'eritropoiesi) per ridurre il rischio di complicazioni mielosoppressive e/o aiutare la

diffusione del dosaggio previsto. Vedere paragrafo *Interazioni* per informazioni sulla potenziale interazione con G-CSF e GM-CSF (fattore stimolante le colonie granulocitarie, fattore stimolante le colonie macrofagiche-granulocitarie).

Il rischio di mielosoppressione è dipendente dal dosaggio e aumenta con la somministrazione di una dose singola elevata rispetto alla somministrazione frazionata.

Il rischio di mielosoppressione è maggiore in pazienti con funzionalità renale ridotta.

Un'immunosoppressione grave ha portato a infezioni gravi, talvolta fatali. Sono stati segnalati casi di infezione con ifosfamide, inclusi polmonite così come altre infezioni batteriche, fungine, virali e parassitarie. Sono stati segnalati anche sepsi e shock settico.

Si possono riattivare infezioni latenti. In pazienti trattati con ifosfamide sono stati segnalati casi di varie infezioni virali.

Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio dei parametri ematologici. Prima di ogni somministrazione, ed ad appropriati intervalli, se necessario ogni giorno, si devono controllare la conta dei globuli bianchi, la conta delle piastrine ed i valori di emoglobina. A meno che non sia reputato essenziale, l'ifosfamide non deve essere somministrata a pazienti con una conta in globuli bianchi inferiore al valore di 2.500/ $\mu$ l. In caso di febbre e/o leucopenia a scopo profilattico si consiglia la somministrazione di antibiotici e/o antimicotici.

Devono essere attentamente monitorati i pazienti con sistema immunitario indebolito (ad es. pazienti affetti da diabete mellito o disfunzioni epatiche o renali).

#### Tossicità sul Sistema Nervoso Centrale, Neurotossicità

La somministrazione di ifosfamide può causare tossicità del Sistema Nervoso Centrale (CNS) ed altri effetti neurotossici, inclusi stato confusionale, sonnolenza, coma, allucinazioni, visione offuscata, comportamento psicotico, sintomi extrapiramidali, incontinenza urinaria e attacchi epilettici (vedere Effetti indesiderati).

La neurotossicità dell'ifosfamide può manifestarsi entro poche ore fino a pochi giorni dopo la prima somministrazione e nella maggior parte dei casi si risolve entro 48-72 ore dall'interruzione del trattamento con ifosfamide. I sintomi possono persistere per un periodo di tempo più lungo. Talvolta la guarigione è incompleta. Sono stati segnalati casi di tossicità sul CNS con esito fatale.

E' stata segnalata la ricomparsa di tossicità del CNS dopo vari trattamenti senza eventi di rilievo.

E' molto comune la segnalazione di tossicità sul CNS che sembra essere dipendente dalla posologia.

Altri fattori di rischio che sono stati dimostrati o discussi in letteratura sono:

- Disfunzione renale, valori elevati di creatinina sierica
- Valori bassi di albumina sierica
- Disfunzione epatica
- Valori bassi di bilirubina, valori bassi di emoglobina, diminuzione della conta dei globuli bianchi
- Acidosi, valori bassi di bicarbonato sierico
- Squilibrio elettrolitico, iponatremia e inappropriata secrezione di ADH (vasopressina), intossicazione da acqua, bassa assunzione di liquidi
- Presenza di metastasi cerebrale, precedenti malattie a carico del CNS, irradiazione cerebrale
- Sclerosi cerebrale, vasculopatia periferale
- Presenza di un tumore nella parte bassa dell'addome, malattia addominale bulky
- Basso punteggio di performance status, età avanzata, giovane età

- Obesità, appartenenza al genere femminile, predisposizione individuale
- Interazione con altre medicine (ad es. Aprepitant, inibitori di CYP3A4), abuso di droghe o alcol o pretrattamento con cisplatino

La neurotossicità spesso si manifesta in pazienti senza fattori di rischio identificabili.

Il rischio di insorgenza di effetti tossici a livello del sistema nervoso centrale, conseguenti alla somministrazione di ifosfamide, richiede un attento monitoraggio del paziente. Nel caso in cui si sviluppasse encefalopatia, si deve interrompere il trattamento con ifosfamide. La possibilità di reintrodurre l'ifosfamide deve essere determinata sulla base di un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi per il singolo paziente.

Le pubblicazioni scientifiche riportano sia casi di successo che di insuccesso con l'uso di blu di metilene per il trattamento e la profilassi di encefalopatia associata a ifosfamide.

I medicinali con azione a livello del sistema nervoso centrale (quali ad es. gli antiemetici, i tranquillanti, i narcotici o gli antistaminici) devono essere utilizzati con particolare attenzione nel caso di encefalopatia indotta da ifosfamide o, se possibile, ne deve essere interrotta la loro somministrazione.

#### Tossicità renale ed uroteliale

L'ifosfamide è sia nefrotossica che urotossica.

La funzionalità glomerulare e dei tubuli renali deve essere valutata e controllata prima dell'inizio della terapia, così come durante e dopo il trattamento.

Il sedimento urinario deve essere controllato regolarmente per la presenza di eritrociti e di altri segnali di uro/nefrotossicità.

E' raccomandato un attento monitoraggio dei valori sierici e delle urine, inclusi fosforo, potassio e altri parametri di laboratorio che siano appropriati per identificare nefrotossicità e tossicità uroteliale.

#### Effetti nefrotossici

E' stato documentata nefrotossicità con esito fatale.

In pazienti trattati con ifosfamide sono stati segnalati parenchima renale e necrosi tubulare.

Disturbi della funzionalità renale (glomerulare e tubulare) a seguito della somministrazione di ifosfamide sono molto comuni (vedere Effetti indesiderati). I sintomi includono una diminuzione del tasso di filtrazione glomerulare e un aumento della creatinina sierica, proteinuria, enzimuria, cilindruria, aminoaciduria, fosfaturia e glicosuria così come acidosi renale tubulare. Sono stati inoltre segnalati sindrome di Fanconi, rachitismo renale e ritardo della crescita nei bambini così come osteomalacia negli adulti.

E' stato segnalato con l'uso di ifosfamide anche lo sviluppo di una sindrome simile alla SIADH (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico).

Può manifestarsi danno tubulare durante la terapia o mesi o anni dopo l'interruzione della terapia.

Le disfunzioni glomerulari o tubulari possono risolversi con il tempo, rimanere stabili o progredire in un periodo di mesi o anni anche dopo l'interruzione del trattamento con ifosfamide. Sono state segnalate necrosi tubulare acuta, insufficienza renale acuta e insufficienza renale cronica a seguito del trattamento con ifosfamide (vedere Effetti indesiderati).

Il rischio di sviluppare sintomi clinici di nefrotossicità aumenta con:

- Elevate dosi cumulative di ifosfamide
- Disfunzione renale pre-esistente
- Precedente o concomitante trattamento con agenti potenzialmente nefrotossici

- Bambini piccoli (in particolare bambini fino ai 5 anni)
- Ridotta riserva della funzionalità renale come in pazienti con tumori renali e che siano stati sottoposti a radiazione renale o nefrectomia unilaterale.

I rischi e i benefici attesi a seguito della terapia con ifosfamide devono essere attentamente valutati in caso di pazienti con pre-esistente disfunzione renale o ridotta riserva della funzionalità renale.

### Effetti uroteliali

La somministrazione di ifosfamide è associata ad effetti urotossici che possono essere ridotti con l'uso profilattico di mesna.

In terapia con ifosfamide è stata segnalata cistite emorragica che ha richiesto trasfusioni di sangue.

Il rischio di cistite emorragica dipende dalla posologia e aumenta con la somministrazione di una dose singola elevata rispetto ad una somministrazione frazionata.

E' stata segnalata cistite emorragica dopo una dose singola di ifosfamide.

Prima di iniziare la terapia, è necessario escludere o correggere eventuali ostruzioni del tratto urinario (vedere Controindicazioni).

Durante o subito dopo la somministrazione, è necessario ingerire o infondere adeguate quantità di liquidi per forzare la diuresi al fine di ridurre il rischio di tossicità al tratto urinario.

L'ifosfamide deve essere usata in combinazione con mesna per la profilassi della cistite emorragica.

L'ifosfamide deve essere usata con cautela, se non affatto, nei pazienti che abbiano infezioni del tratto urinario in atto.

Successive o concomitanti radiazioni della vescica o terapie con busulfano possono aumentare il rischio di cistite emorragica.

### **Cardiotossicità, uso in pazienti con disfunzioni cardiache**

E' stata segnalata cardiotossicità associata ad ifosfamide con esito fatale. Il rischio di sviluppare effetti cardiotossici è dipendente dalla dose ed aumenta in pazienti trattati precedentemente o contemporaneamente con altri agenti cardiotossici o radiazione della zona cardiaca o anche con insufficienza renale.

E' necessario osservare particolare cautela quando l'ifosfamide è utilizzata in pazienti con fattori di rischio per cardiotossicità e in pazienti con pre-esistenti disfunzioni cardiache.

I sintomi di cardiotossicità segnalati con la terapia con ifosfamide (vedere Effetti indesiderati) includono:

- Aritmie sopraventricolari e ventricolari, inclusa tachicardia atriale e sopraventricolare, fibrillazione atriale, tachicardia ventricolare senza polso
- Riduzione di voltaggio del QRS e alterazione del segmento ST e dell'onda T
- Cardiomiopatia tossica che porta ad attacco cardiaco con congestione ed ipotensione
- Effusione pericardica, pericardite fibrinosa e fibrosi epicardica

### Tossicità polmonare

Sono stati segnalati casi di tossicità polmonare che hanno portato ad insufficienza respiratoria e con esito fatale. In terapia con ifosfamide sono stati segnalate polmonite interstiziale e fibrosi polmonare.

### Tumori secondari

Il trattamento con ifosfamide, così come tutte le terapie citotossiche, comporta il rischio di tumori secondari e dei loro precursori. I tumori secondari possono svilupparsi dopo anni dall'interruzione della chemioterapia.

Aumenta il rischio di alterazioni mielodisplastiche che talvolta evolvono a leucemia acuta. Altri tumori riportati successivamente all'utilizzo o durante la terapia con ifosfamide comprendono linfoma, cancro alla tiroide e sarcomi.

Sono stati segnalati tumori anche successivamente all'esposizione in utero con ciclofosfamide, un altro agente citotossico appartenente alla famiglia delle ossazafosforine.

#### Malattia veno-occlusiva epatica

Sono stati segnalati casi di malattia veno-occlusiva epatica con chemioterapia che include ifosfamide. Questa è anche una complicazione nota con l'uso di ciclofosfamide, un altro agente citotossico appartenente alla famiglia delle ossazafosforine.

#### Genotossicità

Vedere *Gravidanza e Allattamento*.

#### Effetti sulla fertilità

Vedere *Gravidanza e Allattamento*.

#### Donne

Sono stati segnalati casi di amenorrea in pazienti trattate con ifosfamide. Inoltre è stata segnalata oligomenorrea con ciclofosfamide, un altro agente citotossico appartenente alla famiglia delle ossazafosforine.

Il rischio di amenorrea permanente indotta da chemioterapia è maggiore nelle donne più mature.

Le ragazze trattate con ifosfamide durante la prepubescenza possono sviluppare normalmente caratteristiche sessuali secondarie e avere cicli regolari.

Ragazze trattate con ifosfamide durante la prepubescenza hanno successivamente concepito bambini.

Le ragazze che hanno mantenuto la funzionalità ovarica dopo il completamento del trattamento presentano un rischio maggiore di sviluppare una menopausa prematura.

#### Uomini

Gli uomini trattati con ifosfamide possono sviluppare oligospermia o azoospermia.

La funzionalità sessuale e la libido rimangono generalmente inalterate in questi pazienti.

I ragazzi trattati con ifosfamide durante la prepubescenza possono sviluppare normalmente caratteristiche sessuali secondarie ma possono avere oligospermia o azoospermia.

Può manifestarsi atrofia testicolare a vari livelli.

L'azoospermia può essere reversibile in alcuni pazienti sebbene la reversibilità possa avvenire anche alcuni anni dopo l'interruzione della terapia.

Uomini trattati con ifosfamide hanno successivamente procreato.

#### Reazioni anafilattiche/anafilattoidi, Sensibilità crociata

In associazione con ifosfamide sono state segnalate reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

E' stata segnalata sensibilità crociata tra agenti citotossici appartenenti alla famiglia delle ossazafosforine.

#### Interferenza nella guarigione delle ferite

L'ifosfamide può interferire con il normale processo di guarigione delle ferite.

### **DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE**

HOLOXAN deve essere somministrato solo da medici che abbiano esperienza con questo medicinale.

La posologia deve essere definita su base individuale. Le dosi e la durata del trattamento e/o gli intervalli del trattamento dipendono dalle indicazioni terapeutiche, dallo schema della terapia di combinazione, dallo stato di salute generale e dalle funzionalità organiche del paziente e dai risultati del monitoraggio di laboratorio.

In linea di massima è auspicabile il raggiungimento di una dose totale di 250-300 mg/kg per ciclo di terapia. Lo schema posologico usuale è di 50-60 mg/kg i.v. per 5 giorni consecutivi.

Ogni qualvolta sia necessaria una dose giornaliera più bassa e/o una ripartizione della dose totale in un periodo più lungo di tempo HOLOXAN deve essere somministrato ogni 2 giorni (giorno 1, 3, 5, 7 e 9) oppure 20-30 mg/kg al giorno i.v. per 10 giorni consecutivi. Nei casi resistenti si può prendere in considerazione la somministrazione di 80 mg/kg al giorno per 2-3 giorni consecutivi.

L'intervallo libero non deve essere inferiore alle tre settimane. Questo intervallo dipende anche dal quadro ematico, dal superamento degli eventuali effetti collaterali o da manifestazioni concomitanti (vedere Effetti indesiderati).

Durante la somministrazione o subito dopo, deve essere ingerita o infusa un'adeguata quantità di liquidi per forzare la diuresi al fine di ridurre il rischio di tossicità uroteliale (Vedere Avvertenze speciali).

Per la profilassi della cistite emorragica, l'ifosfamide deve essere utilizzata in combinazione con mesna.

I medicinali per uso parenterale prima della somministrazione devono essere ispezionati visivamente per verificare l'eventuale presenza di particolato o decolorazione.

Prima della somministrazione parenterale, la sostanza deve essere completamente dissolta.

L'ifosfamide e i suoi metaboliti sono dializzabili. Nei pazienti per i quali è necessaria la dialisi, deve essere considerato un intervallo adeguato tra la somministrazione di ifosfamide e la dialisi.

#### Anziani:

In generale, il dosaggio per i pazienti anziani deve essere definito con cautela, tenendo in considerazione la maggiore frequenza di una diminuzione delle funzionalità epatiche, renali o cardiache, malattie concomitanti o altre terapie farmacologiche.

### **Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

Per la preparazione e la manipolazione di HOLOXAN si devono osservare tutte le raccomandazioni in materia di sicurezza applicabili alla manipolazione di agenti citostatici (ad es. la soluzione ricostituita va preparata in locali provvisti di apposite cappe di aspirazione).

In tale rispetto, anche le porzioni di soluzione non utilizzate, i flaconcini vuoti e qualsiasi altro scarto del medicinale devono essere adeguatamente eliminati. I medicinali per uso parenterale prima della somministrazione devono essere ispezionati visivamente per verificare l'eventuale presenza di particolato o decolorazione. Prima della somministrazione parenterale, la sostanza deve essere completamente dissolta.

Assicurarsi che la soluzione di ifosfamide pronta per l'uso non superi la concentrazione del 4%.

Per preparare una soluzione isotonica, pronta per l'uso alla concentrazione del 2%, dissolvere la polvere in acqua per preparazioni iniettabili:

- HOLOXAN 1 g in 50 ml di acqua per preparazioni iniettabili
- HOLOXAN 2 g in 100 ml di acqua per preparazioni iniettabili

Per preparare una soluzione isotonica, pronta per l'uso alla concentrazione del 4%, dissolvere la polvere in acqua per preparazioni iniettabili:

- HOLOXAN 1 g in 25 ml di acqua per preparazioni iniettabili
- HOLOXAN 2 g in 50 ml di acqua per preparazioni iniettabili

La sostanza si scioglie facilmente se i flaconcini si agitano energicamente per mezzo-un minuto dopo aver aggiunto l'acqua. Se la sostanza non si scioglie immediatamente, è opportuno lasciar riposare la soluzione per alcuni minuti fino a che non diventa limpida.



Ai fini di una infusione, si raccomanda di diluire la soluzione di HOLOXAN sopra descritta con soluzione di glucosio alla concentrazione del 5% oppure con una soluzione di sodio cloruro alla concentrazione dello 0,9% oppure con una soluzione Ringer.

Le seguenti istruzioni possono essere utilizzate come linee guida: diluizione del medicinale ad un volume di 250 ml nel caso di infusioni protratte per un periodo da 30 a 60 minuti; diluizioni del medicinale ad un volume di 500 ml per una infusione protratta per un periodo compreso tra 1 e 2 ore. Per infusioni continue nell'arco delle 24 ore e con maggiori dosi del medicinale, si raccomanda di diluire la dose totale di HOLOXAN soluzione per infusione (ad es. 5 g/m<sup>2</sup>) in tre litri di soluzione di glucosio alla concentrazione del 5% oppure di soluzione di sodio cloruro alla concentrazione dello 0,9%. Per motivi correlati alla purezza microbiologica, si raccomanda di utilizzare le soluzioni ricostituite e/o diluite immediatamente dopo la loro preparazione.

Nel caso in cui tali soluzioni non fossero utilizzate subito dopo la loro preparazione, l'utilizzatore dovrà responsabilmente osservare le istruzioni fornite in merito alla validità ed alla conservazione dopo ricostituzione del medicinale, tenendo presente che non si devono superare le 24 ore di conservazione a temperature comprese tra 2 e 8 °C (in frigorifero) (vedere Scadenza e conservazione).

### SOVRADOSAGGIO

Le conseguenze più gravi del sovradosaggio includono sintomi di tossicità dose-dipendente quali tossicità sul CNS, nefrotossicità, mielosoppressione e mucosite. Vedere Avvertenze speciali.

I pazienti a cui viene somministrato un sovradosaggio devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di tossicità.

Poiché non è disponibile uno specifico antidoto all'ifosfamide, si raccomanda una speciale precauzione nell'impiego del medicinale.

Il trattamento in caso di sovradosaggio deve includere misure di supporto di tipo generale atte a sostenere il paziente ogniqualevolta si manifesti tossicità.

L'ifosfamide è dializzabile *in vitro*. Pertanto, l'emodialisi rapida è indicata ogniqualevolta si debba trattare qualsiasi sovradosaggio o intossicazione di tipo accidentale o suicida soprattutto in caso di pazienti con insufficienza renale. In caso di sovradosaggio, tra le altre reazioni indesiderate, ci si deve attendere mielosoppressione, principalmente in forma di leucopenia. La gravità e la durata della mielosoppressione dipende dal grado di sovradosaggio. Si richiedono frequenti analisi dei valori ematici ed un attento monitoraggio del paziente. Se si manifesta neutropenia, si devono adottare misure profilattiche a protezione di infezioni, e le infezioni devono essere opportunamente trattate con antibiotici. Se si manifesta trombocitopenia, si deve provvedere alla sostituzione trombocitica secondo le necessità. Allo scopo di evitare condizioni di urotossicità, è assolutamente necessaria la protezione dell'apparato urinario con mesna. Le pubblicazioni scientifiche riportano sia casi di successo che di insuccesso con l'impiego del blu di metilene in caso di encefalopatia indotta da ifosfamide.

### EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, HOLOXAN può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

**In relazione alla sensibilità individuale e al tipo di malattia e di posologia, possono manifestarsi effetti collaterali di entità variabile. Essi richiedono adeguati provvedimenti preventivi e terapeutici.**

Nei pazienti ai quali sia stata prescritta una chemioterapia con ifosfamide quale unico medicinale le tossicità di tipo dose-limitante sono la mielosoppressione e l'urotossicità. La somministrazione di un uroprotettore quale il mesna, una abbondante idratazione ed un frazionamento dei dosaggi di ifosfamide possono ridurre significativamente l'incidenza dell'ematuria, specialmente macroematuria, associata a cistite emorragica. Quando si manifesta la leucopenia è solitamente da lieve a moderata. Altri effetti indesiderati di tipo significativo includono alopecia, nausea, vomito e tossicità a livello del sistema nervoso centrale.

### SCADENZA E CONSERVAZIONE

La soluzione ricostituita e/o diluita è stabile dal punto di vista chimico-fisico per 24 ore a temperatura compresa tra 2°C e 8°C (in frigorifero); dal punto di vista microbiologico, la soluzione deve essere utilizzata immediatamente dopo la ricostituzione/diluizione; la stabilità dipende dalle modalità di ricostituzione/diluizione e rimane sotto la responsabilità dell'operatore.