

INFORMAÇÕES ESSENCIAIS COMPATÍVEIS COM O RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

i) DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Holoxan 500/1000/ 2000 mg - Pó para solução injectável

ii) COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 frasco contém: Ifosfamida 500/1000/2000 mg

iii) FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injectável

iv) INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Holoxan tem acção anti-proliferativa, indicada no tratamento de vários tumores. Deve ser usado apenas por oncologistas experientes.

- Carcinoma brônquico de células não pequenas

Para quimioterapia simples ou combinada em doentes com tumores metastáticos não operáveis.

- **Carcinoma brônquico de células pequenas**

Para quimioterapia combinada.

- Tumor do testículo

Para quimioterapia combinada em doentes com tumores avançados da fase II a IV, de acordo com a classificação TMN (seminomas e não-seminomas) que respondem de forma insuficiente ou não respondem à quimioterapia inicial.

- Carcinoma da mama

Para a terapia paliativa do cancro da mama avançado refractário ou recorrente.

- Carcinoma do endométrio

- Carcinoma do ovário

Para quimioterapia combinada em doentes com tumores avançados (FIGO III e IV) após falha da terapêutica inicial incluindo a platina.

- Carcinoma cervical

Como monoterapia para doentes com tumores avançados (FIGO III e IV) e recorrentes.

- Carcinoma do pâncreas

Para quimioterapia simples ou combinada em tumores avançados após falha de outras terapias.

- Sarcoma dos tecidos moles

Para quimioterapia simples ou combinada do rabdomyosarcoma ou do osteosarcoma, após falha das terapias padrão. Para quimioterapia simples ou combinada de outros sarcomas de tecidos moles após falha da radioterapia e cirurgia.

- Sarcoma osteogénico

- Linfomas

- Leucemias

v) POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

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

A dosagem deve ser sempre adaptada às necessidades individuais, tendo em consideração o estado de saúde geral e os valores sanguíneos.

Salvo outra indicação, recomenda-se o seguinte esquema terapêutico:

Administração fraccionada: 1,2 – 2,4 g/m² de superfície corporal (= 30-60 mg/kg de peso) diariamente, durante 5 dias consecutivos.

Por ciclo, a dose total vai até 6 - 12 g/m² de superfície corporal (= 150 - 300 mg/kg de peso). A administração é feita através de perfusão intravenosa de curta duração, durante um intervalo de 30 minutos a 2 horas, dependendo do volume de perfusão.

Perfusão contínua: 5 g/m² de superfície corporal (= 125 mg/kg de peso), como dose única maior, normalmente administrada na forma de perfusão contínua em 24-horas.

Por ciclo, a dose total não deve exceder 8 g/m² de superfície corporal (= 200 mg/kg de peso). Comparando com a administração fraccionada, a administração de ifosfamida numa dose única alta, pode levar a toxicidade hematológica, urológica, nefrológica e do SNC, mais grave.

Nota:

As recomendações para a dosagem mencionada anteriormente devem ser mantidas em caso de monoterapia com a ifosfamida. Quando utilizada juntamente com outro citostático, em quimioterapia combinada, as instruções de dosagem do esquema terapêutico adequado devem ser seguidas.

Quando utilizada combinada com outra substância quimioterapêutica de toxicidade similar, a redução da dose e/ou extensão dos intervalos sem tratamento podem tornar-se necessários.

Duração do tratamento

Os ciclos terapêuticos podem ser repetidos a cada 3-4 semanas. A duração do tratamento e/ou os intervalos dependem da indicação terapêutica, do esquema da terapia combinada, do estado de saúde geral do doente, dos parâmetros laboratoriais assim como da recuperação dos elementos figurados do sangue.

Recomendações de dosagens especiais:

Crianças e adolescentes

Com base nos planos de tratamento estabelecidos, em crianças e adolescentes, devem ser utilizadas dosagens similares às recomendadas para os adultos.

Idosos e doentes enfraquecidos

Em geral, deve-se ter atenção na selecção da dose para estes doentes, reflectindo a grande frequência da diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca, de doenças concomitantes ou da toma de outros medicamentos.

Doentes com insuficiência renal

A utilização de ifosfamida está contra-indicada em doentes com insuficiência renal. Portanto, não estão estabelecidas recomendações para a dosagem neste grupo de doentes. No entanto, a dosagem deve ser reduzida, pois a ifosfamida e os seus metabolitos são excretados essencialmente através dos rins.

Doentes com insuficiência hepática

A ifosfamida é metabolizada, no fígado, por enzimas microssomais. Devido ao facto de não terem sido efectuados estudos em doentes com insuficiência hepática, não estão disponíveis recomendações de dosagem para estes doentes.

Recomendações relativas ao ajustamento da dose para doentes com mielodepressão

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

vi) CONTRA-INDICAÇÕES

Ifosfamida está contra-indicada em doentes com:

- hipersensibilidade conhecida à ifosfamida
- depressão medular grave (especialmente em doentes sujeitos a tratamento anterior com citostáticos ou radioterapia)
- inflamação da bexiga (cistite)
- insuficiência da função renal e/ou obstruções do fluxo urinário
- infecções agudas
- gravidez e aleitamento

vii) EFEITOS INDESEJÁVEIS

Em doentes a receber ifosfamida como agente único, as toxicidades limitadas à dose são: mielossupressão e urotoxicidade. Um uroprotector como a mesna, forte hidratação e fraccionamento da dose, podem reduzir significativamente a incidência de hematuria, especialmente forte hematuria, associada a cistite hemorrágica. Leucopenia, quando ocorre, é normalmente média a moderada. Outro efeito adverso significativo inclui alopecia, náusea, vômito e toxicidade do sistema nervoso central.

Efeitos indesejáveis: Frequência

Sistema de Classificação de Órgãos	Muito frequent > 1/10	Frequente > 1/100 - < 1/10	Pouco comum > 1/1.000 - < 1/100	Raro > 1/10.000 - < 1/1.000	Muito raro > 1/10.000, incluindo casos isolados
Infecções e infestações		Infecções	Pneumonia Sépsis		
Neoplasias benignas e malignas (incl. quistos e pólipos)			Tumores secundários Carcinoma do tracto urinário Síndrome mielodisplásica Leucemia aguda		
Doenças do sangue e do sistema linfático	Mielossupressão Leucopenia Neutropenia	Trombocitopenia		Anemia	Síndrome urémica hemolítica Coagulação intravascular disseminada
Doenças do sistema imunitário				Reacções de hipersensibilidade	Choque anafiláctico
Doenças endócrinas			Distúrbios da ovulação irreversíveis	Síndrome da secreção inadequada de ADH (SIADH)	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Acidose metabólica	Anorexia	Hiponatremia Desidratação Retenção de água Desequilíbrio electrolítico	
Perturbações do foro psiquiátrico			Alucinações Psicose depressi		

			va Desorientação Agitação Confusão		
Doenças do sistema nervoso	Encefalopatia Prostração		Sonolência Esquecimento Tonturas	Síndrome cerebelar	Coma Convulsões Polineuropatia
Afecções oculares				Visão turva	Visão reduzida
Cardiopatias			Arritmia ventricular Arritmia supraventricular Falha cardíaca		Paragem cardíaca Enfarte miocárdial
Vasculopatias			Hemorragia	Hipotensão	Tromboembolismo
Doenças respiratórias				Doença pulmonar Tosse Dispneia	Pneumonia intersticial Fibrose pulmonar intersticial Falha respiratória Edema pulmonar alérgico tóxico
Doenças gastrointestinais	Náusea Vômito		Diarreia Obstipação	Estomatite Incontinência fecal	Pancreatite aguda
Afecções hepatobiliares			Distúrbios da função renal		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Alopécia			Erupção cutânea Dermatite	Reacções cutâneas tóxicas
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos				Cãibra	Raquitismo Osteomalacia Rabdomiólise
Doenças renais e urinárias	Hematúria Microhematúria	Cistite hemorrágica Nefropatias Disfunção tubular Macrohematúria	Incontinência Disúria Distúrbio da frequência urinária Irritação da bexiga	Disfunções glomerulares Acidose tubular Proteinúria Falha renal aguda Falha renal crónica Incontinência urinária	Síndrome de Fanconi
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Redução da espermatogénese	Amnorreia Redução dos níveis das hormonas sexuais femininas	Azoospermia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Febre	Estados asténicos Fadiga Fraqueza Indisposição		Mucosite Reacções no local de injeção	Morte
Exames complementares de diagnóstico			Elevação do segmento ST Aumento das enzimas do fígado Aumento da SGOT Aumento da SGTP Aumento da gama-GT Aumento da ALP Aumento da bilirrubina	Fosfatúria	
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações				Aminoacidúria	

Infecções e infestações / Doenças respiratórias

Pouco frequentemente tem sido notificada pneumonia.

Muito raramente pode ocorrer pneumonia intersticial e fibrose pulmonar intersticial crónica.

Raramente doenças pulmonares são acompanhadas com sinais clínicos, tais como tosse e dispneia, que muito raramente progridem para falha respiratória.

Foram descritos casos muito raros de edema pulmonar tóxico-alérgico.

Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)

Como geralmente com os agentes alquilantes, a terapia com a ifosfamida também envolve com pouca frequência, um risco de desenvolver tumores secundários ou seus precursores como um efeito tardio: entre outras têm sido notificados carcinomas do tracto urinário e síndrome mielodisplástica culminante em leucemia aguda. Estudos animais provam que o risco de cancro da bexiga pode ser marcadamente reduzido por uma administração adequada de mesna.

Doenças do sangue e do sistema linfático / Infecções e infestações / Vasculopatias / Perturbações gerais e alterações no local de administração

É muito frequente mielodepressão relacionada e limitada com a dose. Consiste essencialmente em leucopenia e, em menor extensão, em trombocitopenia associada com um risco maior de hemorragia. Em doses maiores, a leucopenia é quase universal. Em geral, a anemia é uma situação rara e não desenvolve até serem dados alguns ciclos de tratamento. A mielodepressão normalmente é reversível e o tratamento pode ser dado a cada 3 a 4 semanas. Quando a ifosfamida é usada em associação com outro agente mielodepressivo, podem ser necessários ajustes da dose. Pode ocorrer febre no contexto de neutropenia e pode ser acompanhada com infecções. Doentes com mielodepressão grave potencialmente têm risco aumentado de infecção que pode progredir para uma sepsis ameaçadora da vida.

Existem certas complicações como o tromboembolismo, CID (coagulação intravascular disseminada) ou a síndrome urémico-hemolítica (SUH) que podem ser induzidas por doença subjacente, mas que podem ocorrer com uma frequência aumentada na quimioterapia que inclui fosfamida.

Doenças do sistema imunitário / Vasculopatias / Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Em casos raros, foram notificadas reacções de hipersensibilidade. Sinais clínicos frequentes são erupções cutâneas, febre, hipotensão, etc. Muito raramente reacções alérgicas podem evoluir para choque anafiláctico.

Doenças endócrinas / Doenças do metabolismo e da nutrição

Em casos raros, tem sido observado SIADH (síndrome de secreção inadequada de HAD) com hiponatrémia e retenção de água e sintomas associados (confusão, câibras).

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Em casos muito raros, a quimioterapia combinada contendo ifosfamida pode ser um factor contribuinte no desenvolvimento de rabdomiólise.

Perturbações do foro psiquiátrico / Doenças do sistema nervoso

Muito frequentemente pode ocorrer encefalopatia. Pode evoluir em poucas horas, até poucos dias, após o tratamento com ifosfamida ser iniciado. A encefalopatia e sintomas associados são geralmente reversíveis e desaparecem espontaneamente em poucos dias após a última administração de ifosfamida.

O sintoma de encefalopatia mais notificado é sopor que raramente pode evoluir de sonolência, em casos muito raros, para coma. Outros sintomas pouco frequentes são esquecimento, psicoses depressivas, desorientação, agitação, tonturas, confusão, alucinações e, raramente, síndrome cerebelar e incontinência (fecal e urinária). Em casos muito raros, foram notificadas convulsões e coma com resultados fatais.

Existem notificações sobre um alívio mais rápido dos sintomas quando o azul de metileno é usado em doentes que desenvolveram encefalopatia induzida pela ifosfamida. No entanto,

outras notificações não apoiam a utilização de azul de metileno nesta situação. Portanto, o azul de metileno deve ser considerado como um tratamento opcional, apenas para aqueles doentes que desenvolveram encefalopatias induzidas pela ifosfamida com grande gravidade. Raramente, pode ocorrer polineuropatia.

Afecções oculares

Raramente, foram notificados casos de visão turva transitória e casos isolados de diminuição visual.

Cardiopatias / Exames complementares de diagnóstico

Pouco frequentes têm sido notificadas arritmias (ventricular e supraventricular), elevação do segmento ST e falha cardíaca, especialmente após administração de doses de ifosfamida extremamente elevadas. Em casos muito raros, as arritmias podem evoluir para paragem cardíaca fatal. Em casos muito raros tem sido notificado enfarte do miocárdio que, no entanto, pode não ser claramente atribuído ao tratamento com ifosfamida.

Doenças gastrointestinais / Doenças do metabolismo e da nutrição / Perturbações gerais e alterações no local de administração

Náusea e vômitos são efeitos secundários dependentes da dose muito comuns. Formas moderadas a graves ocorrem em cerca de 50% dos doentes e podem levar a desidratação. Outros efeitos, pouco frequentes, observados são anorexia, diarreia, obstipação e, raramente, mucosite/estomatite.

Em casos muito raros pode desenvolver-se pancreatite aguda.

Afecções hepatobiliares/ Exames complementares de diagnóstico

Pode ocorrer, com pouca frequência, distúrbios da função hepática acompanhados por aumento das enzimas do fígado, tais como SGOT, SGPT, gama-GT, ALP e/ou bilirrubina.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Um efeito secundário muito frequente é a alopecia. Dependendo da dose administrada e da duração do tratamento, pode ocorrer até 100% dos doentes, mas no geral é reversível. Podem desenvolver-se casos raros de dermatites e casos muito raros de reacções da pele tóxicas.

Foram registados casos muito raros de reacções cutâneas intensificadas em radioterapia (*radiation recall syndrome*).

Doenças renais e urinárias / Doenças do metabolismo e da nutrição / Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos / Afecções congénitas, familiares e genéticas

Bexiga

Após a administração de ifosfamida, é muito frequente hematúria dose dependente. Dependente da gravidade de micro, macro-hematúria ou quisto hemorrágico, é necessária a interrupção do tratamento.

Outros sinais clínicos são disúria, distúrbio da frequência urinária e outros sintomas de irritação da bexiga.

Rins

A ifosfamida induz nefropatias que, frequentemente, se manifestam como disfunção tubular e raramente como disfunção glomerular. Sinais clínicos frequentes de nefropatia pela ifosfamida, são uma diminuição da depuração da creatinina ou elevação de BUN (azoto da ureia sanguínea) e creatinina sérica – sendo normalmente transitória.

A disfunção renal tubular com ifosfamida é, raramente, acompanhada por aminoacidúria, fosfatúria, acidose tubular, proteinúria e/ou desequilíbrio electrolítico.

A acidose induzida pela ifosfamida é frequentemente relatada como acidose metabólica.

No entanto, em casos muito raros, frequentemente em crianças doentes com disfunção renal tubular crónica, pode desenvolver-se a síndrome de Fanconi. Esta pode resultar em raquitismo, assim como, em osteomalacia em adultos. Também é muito raro as nefropatias evoluírem para falha renal aguda ou crónica, particularmente em combinação com medicamentos nefrotóxicos.

Em casos muito raros há notificação de hipocaliemia.

Afecções dos órgãos genitais / Doenças endócrinas

Devido ao seu mecanismo de acção, a ifosfamida, como agente alquilante, frequentemente provoca dano na espermatogénese – raramente irreversível - resultando em azoospermia e/ou oligospermia persistente. Foi notificado, com pouca frequência, distúrbios irreversíveis da ovulação resultando em amenorreia e níveis reduzidos hormonas sexuais femininas.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentemente ocorre febre com o tratamento com ifosfamida, no contexto de neutropenia e associada com infecções ou no contexto de reacções de hipersensibilidade, às vezes com origem desconhecida. Condições asténicas como fadiga, fraqueza, indisposição, etc., são complicações frequentes nos doentes com cancro. No entanto, a ifosfamida, assim como outros tratamentos citostáticos, podem intensificar tais sintomas. Raramente ocorrem reacções no local de injeção.

viii) ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

Doenças do sangue e do sistema linfático / Exames complementares de diagnóstico

Até normalização, os valores sanguíneos devem ser controlados numa base regular. Em doentes pré-tratados com quimioterapia ou radioterapia ou em doentes com insuficiência renal, deve ser esperada mielodepressão grave. Portanto, é recomendada uma monitorização hematológica.

A contagem dos glóbulos brancos (GB), das plaquetas (Pt) e os valores da hemoglobina (Hb) devem ser obtidos antes de cada administração e a intervalos adequados, se necessário, todos os dias. Excepto se for essencial, a ifosfamida não deve ser dada a doentes com contagem de GB abaixo de 2.500/ μ l. Em caso de febre e/ou leucopenia não podem ser dados profilacticamente antibióticos e/ou antimicóticos.

Doenças do sistema imunitário

Doente com defesas imunitárias fracas (por ex. em caso de diabetes *mellitus* ou doenças crónicas do fígado ou rins) têm de ser monitorizados.

Perturbações do foro psiquiátrico / Doenças do sistema nervoso

Doentes com metástases no cérebro e/ou sintomas cerebrais, têm de ser monitorizados regularmente.

O risco de efeitos tóxicos da ifosfamida sobre o SNC torna necessária a monitorização cuidada do doente. No caso de desenvolvimento de encefalopatia, deve-se descontinuar o tratamento com a ifosfamida que não deve ser reiniciado.

Os factores de risco para desenvolver uma encefalopatia são: insuficiência da função renal (creatinina > 1,5 mg/dl), pré-tratamento com medicamentos nefrotóxicos (por ex. cisplatina) e obstrução pós-renal (por ex. tumores pélvicos). Outros factores de risco para a encefalopatia incluem um estado geral de saúde fraco, idade avançada, antecedente de alcoolismo, diminuição dos níveis séricos da albumina ou de carbonato de hidrogénio, acidose e disfunção hepática.

Medicamentos com acção sobre o SNC (tais como antieméticos, tranquilizantes, narcóticos ou anti-histaminas) devem ser usados com cuidado no caso de encefalopatia induzida pela ifosfamida ou, se possível, deve ser descontinuada.

Cardiopatias / Exames complementares de diagnóstico

Deve ser dada especial atenção a doentes com cardiopatias preexistentes. É necessário o controlo regular dos electrólitos. Existe evidência de que o efeito cardiotoxico da ifosfamida pode ser aumentado em doentes que receberam anterior radioterapia da região cardíaca e/ou tratamento adjuvante com antraciclina.

Doenças gastrointestinais

Para reduzir estomatites deve ser dada atenção para uma higiene oral completa.

Os antieméticos devem ser administrados a tempo de diminuir a frequência e gravidade das náuseas e vómitos.

Afecções hepatobiliares

A utilização em doentes que sofreram afecções hepatobiliares antes do tratamento ser iniciado, deve ser sujeita a avaliação em cada caso individual. É recomendada a monitorização destes doentes (ver também as recomendações de dosagens especiais). O abuso de álcool pode aumentar o risco para desenvolver disfunções hepáticas.

Doenças renais e urinárias

A utilização em doentes que sofreram lesões renais antes do tratamento ser iniciado, deve ser sujeita a avaliação em cada caso individual. É recomendada a monitorização destes doentes (ver também as recomendações de dosagens especiais).

Durante o tratamento, deve ser verificada regularmente a função renal, o estado urinário, assim como o sedimento urinário.

É recomendado que seja realizada uma análise à urina antes de cada dose de ifosfamida. Alterações do fluxo no tracto urinário eferente, cistite, infecções e desequilíbrios de electrólitos, devem ser excluídos ou eliminados antes do início da terapia. No caso de, durante o tratamento com a ifosfamida, surgir cistite com macro ou micro-hematúria, a terapêutica deve ser interrompida até normalização.

Deve-se dar atenção especial à hidratação adequada do doente durante o tratamento com ifosfamida, assim como ao esvaziamento da bexiga e à utilização de mesna (ver "Posologia/Administração").

Especialmente no caso de tratamento de longa duração com ifosfamida, é necessária uma diurese suficiente e regular controlo da função renal. Isto é particularmente importante em crianças. No caso de início de nefropatia, se o tratamento com ifosfamida for continuado, devem ser esperados danos irreversíveis nos rins. Deve ser feita uma avaliação cuidada da relação risco-benefício.

Factores de predisposição para a nefrotoxicidade incluem grandes doses cumulativas de ifosfamida (em particular para crianças com menos de 3 anos de idade). Portanto, a função renal tubular e glomerular devem ser verificadas e avaliadas antes do início da terapia, assim como durante e após o tratamento.

É necessária atenção especial para os doentes nefrectomizados, com insuficiência renal ou para os doentes tratados anteriormente com medicamentos nefrotóxicos (tais como a cisplatina). Nestes doentes, a frequência e a intensidade da mielotoxicidade, da nefrotoxicidade e da toxicidade cerebral estão aumentadas.

Doenças dos órgãos genitais e da mama / Afecções congénitas, familiares e genéticas

A ifosfamida tem um potencial mutagénico e efeito genotóxico. Homens a serem tratados com ifosfamida devem ser informados sobre a preservação de esperma antes do início do tratamento e não devem conceber uma criança durante o tratamento nem durante os 6 meses seguintes ao fim do tratamento.

Perturbações gerais e alterações no local de administração.

Como o efeito citostático da ifosfamida ocorre apenas após a sua activação no fígado, não existe risco de lesar o tecido no caso de administração paravenosa acidental de solução de ifosfamida. No entanto, no caso de extravasão, recomenda-se parar imediatamente a perfusão, aspirar o extravasado com a agulha no lugar, irrigar com solução salina e imobilizar a extremidade.

Exames complementares de diagnóstico

Em doentes diabéticos, o nível de açúcar no sangue deve ser verificado regularmente para ajustar a tempo a terapia antidiabética. Ver também interacções.

ix) INTERACÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERACÇÃO

- Deve ser considerada a potenciação da mielotoxicidade devido à interacção com outros agentes citostáticos ou irradiação. A administração concomitante da ifosfamida e alopurinol ou hidroclorotiazida pode também aumentar o efeito mielodepressor.

- Devido ao efeito imunodepressor da ifosfamida deve ser esperada uma resposta diminuída à respectiva vacina. No caso de vacinas vivas, pode-se desenvolver uma infecção induzida pela vacina.
- O uso simultâneo da ifosfamida com a varfarina, pode aumentar o efeito anticoagulante da varfarina e assim aumentar o risco de hemorragia.
- A administração anterior ou concomitante de medicamentos nefrotóxicos, tais como a cisplatina, aminoglicosídeos, aciclovir ou anfotericina B, pode intensificar os efeitos nefrotóxicos da ifosfamida e consequentemente a hematotoxicidade e a toxicidade do SNC.
- Deve-se ter atenção especial na utilização de medicamentos que actuam ao nível do SNC (por ex. antieméticos, tranquilizantes, narcóticos ou anti-histamínicos) no caso de encefalopatia induzida pela ifosfamida ou, se possível, descontinuar a utilização.
- O tratamento pode aumentar a acção hipoglicémica das sulfonilureias.
- Experimentações *in vitro* indicam que o bupropion é essencialmente catabolizado através da enzima microsossomal citocromo P450 IIB6 (CYP2B6). Portanto, deve ser dada atenção no caso de administração concomitante de bupropion e preparações que actuam sobre a isoenzima CYP2B6 (tal como orfenadrina, ciclofosfamida e ifosfamida). No caso de tratamento anterior ou concomitante com fenobarbital, fenitoína, benzodiazepinas, primidona, carbamazepina, rifampicina ou hidrato de cloral, existe um risco de induzir a isoenzima CYP microsossomal ubíqua, particularmente presente no fígado.
- O sumo de toranja contém uma substância que leva a uma inibição da isoenzima CYP e, portanto, pode reduzir a activação metabólica da ifosfamida e consequentemente o seu efeito. Por esta razão, os doentes tratados com ifosfamida devem evitar comer toranjas e/ou produtos ou bebidas com este fruto.
- A ifosfamida pode intensificar a reacção dérmica à radiação (*síndrome radiation recall*)
- As interacções seguintes são concebíveis em analogia com a ciclofosfamida: o efeito terapêutico e a toxicidade da ifosfamida podem ser aumentados pela administração simultânea de clorpromazina, triiodotironina ou inibidores aldeído desidrogenase, tais como dissulfiran (Antabus). Potenciação do efeito musculo-relaxante do suxametónio.

- MSRM restrita -

Para mais informações deverá contactar o titular da autorização de introdução no mercado.