

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Holoxan injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kuiva-ainepullo sisältää ifosfamidia 500 mg, 1000 mg tai 2000 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai melkein valkoinen kiteinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keuhkosityöpä (pienisoluinen syöpämuoto mukaan luettuna), metastaatinen kivistuumori, pehmytkudossarkooma ja maligni lymfooma.

Lapset ja nuoret – katso kohta 5.1 Pediatriiset potilaat.

4.2 Annostus ja antotapa

Erityisehto: vain syöpätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäreiden määräyksellä.

Ainoastaan ifosfamidin käyttöön perehtynyt lääkäri saa käyttää tätä lääkettä.

Annostus

Annostus on yksilöllinen. Annos ja hoidon kesto ja/tai hoitovälit riippuvat käyttöaiheesta, yhdistelmäsytostaattihoidosuunnitelmasta, potilaan yleisestä terveydentilasta ja elinten toiminnasta ja laboratoriotuloksista.

Monoterapiassa yleensä 2000–2500 mg/m² (50–60 mg/kg) viitenä peräkkäisenä päivänä, yleensä 0,5–1 tunnin infuusiona laskimoon. Voidaan annostella myös 5000–8000 mg/m² (125–200 mg/kg) 24 tunnin infuusiona laskimoon.

Yhdistelmähoidossa muiden sytostaattien kanssa annetaan yleensä 1200–2000 mg/m² (30–50 mg/kg) viitenä peräkkäisenä päivänä tai 5000 mg/m² (125 mg/kg) 24 tunnin infuusiona laskimoon.

Mahdollinen laskimoinjektio annetaan liuoksena, jonka ifosfamidipitoisuus saa olla korkeintaan 4%.

Hoidon seuranta

Verenkuvaa on seurattava ennen jokaista hoitajaksoa ja hoitajaksojen välillä. Jos verenkuvan muutoksia ilmenee, näytteet on otettava säännöllisesti, mahdollisesti päivittäin (katso kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Virtsamääritysten tekemistä säännöllisesti suositellaan. Virtsan sedimentti on tutkittava; tämä on erityisen tärkeää silloin, kun potilaalla on ollut virtsatietukos. Riittävä määrä nestettä tulee juoda tai infusoida hoidon aikana ja välittömästi sen jälkeen diureesin aikaansaamiseksi, jotta virtsateihin kohdistuvan toksisuuden riski vähenee. Katso kohta 4.4.

Pitkäaikaishoidossa seurataan diureesia ja munuaisten toimintaa säännöllisesti. Hemorragisen kystiitin ehkäisemiseksi ifosfamidi on aina annettava yhdessä mesnan kanssa.

Lapsia hoidettaessa on munuaisten toiminta tarkistettava ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja hoidon päätyttyä.

Diabeetikoilta on määritettävä glukoosiaineenvaihdunta.

Säännöllistä elektrolyyttien seuranta suositellaan silloin kun potilaan anamneesissa on sydänsairaus.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Jos potilaalla on munuaistoiminnan häiriöitä ennen hoitoa, arvoja on seurattava säännöllisesti.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta voidaan joutua muuttamaan (katso kohta 4.4). Ifosfamidi ja sen metaboliitit ovat dialysoitavissa. Dialyysia vaativilla potilailla yhdenmukaisen aikavälin käyttöä toistuvan ifosfamidin annon ja dialyysin välillä tulisi harkita.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on maksan toiminnan häiriöitä ennen hoitoa, arvoja on seurattava säännöllisesti.

Maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta voidaan joutua muuttamaan (katso kohta 4.4).

Vanhukset

Valittaessa annosta vanhuksille tulisi yleisesti noudattaa varovaisuutta ja ottaa huomioon maksan, munuaisten tai sydämen toiminnan sekä samanaikaisten sairauksien ja lääketoimien esiintymisen lisääntyminen (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Tunnettu yliherkkyys ifosfamidille
- Luuydinsuppressio
- Aivometastaasit
- Aktiivinen tulehdus
- Munuaistoiminnan voimakas heikkeneminen ja/tai virtsatietukos, virtsarakkotulehdus
- Imetyks on vasta-aihe Holoxanin käytölle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Myelosuppressio, immunosuppressio, infektiot

- Ifosfamidi-hoito voi aiheuttaa myelosuppressiota ja heikentää huomattavasti immuunivastetta, mikä saattaa johtaa vakaviin infektioihin mukaan lukien sepsis ja septinen sokki. Ifosfamidin käyttöön liittyvää fataalia myelosuppressiota ja infektoita on raportoitu.
- Leukosyyttimäärä näyttää olevan alhaisimmillaan yleensä toisen viikon aikana ifosfamidin antamisen jälkeen, ja palautuu normaaliksi 3 – 4 viikon kuluessa.
- Myelosuppression riski riippuu annoksesta ja on korkeampi suuremman kerta-annoksen yhteydessä verrattuna fraktioituun antoon.
- Vaikeampaa myelosuppressiota ja immunosuppressiota on odotettavissa erityisesti sellaisilla potilailla, joita on aiemmin hoidettu tai joita hoidetaan samaan aikaan muilla kemoterapia-aineilla, hematotoksisilla aineilla, immunosuppressanteilla ja/tai sädehoidolla. Katso kohta 4.5.
- Myelosuppression riski kasvaa munuaisten vajaatoimintapotilailla.
- Verenmuodostusta lisäävien aineiden käyttöä voidaan tarvittaessa harkita. Katso tietoja G-CSF:n (granulosyyttiryhmiä stimuloiva kasvutekijä) ja GM-CS:n (granulosyyttejä ja makrofageja stimuloiva kasvutekijä) mahdollisesta yhteisvaikutuksesta kohdasta 4.5
- Varovaisuutta on noudatettava rokotuksissa, joissa käytetään elävää rokotetta. Ks. kohta 4.5. Latentit infektiot voivat aktivoitua uudestaan.
- Tarkkaa hematologista seurantaa suositellaan. Valkosolu- ja verihiutalemäärä sekä hemoglobiinitaso on mitattava ennen jokaista ifosfamidin antokertaa ja sopivin väliajoin antamisen jälkeen.
- Potilaita, joilla on alentunut immuunivaste (esim. diabetes mellitus) tai potilaita, joilla on krooninen maksan tai munuaisten vajaatoiminta, pitää tarkkailla huolellisesti.
- Hyytymishäiriöt kuten tromboembolismi, disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio ja hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä voivat indusoida olemassa olevan sairauden seurauksena, mutta voivat myös ilmaantua herkemmin ifosfamidia sisältävän kemoterapian vuoksi.

CNS-toksisuus ja neurotoksisuus

- Ifosfamidin antaminen voi aiheuttaa CNS-toksisuutta ja muita neurotoksisia vaikutuksia. (ks. kohta 4.8).
- Ifosfamidin neurotoksiset vaikutukset voivat ilmetä muutamia tunteja tai muutamia päiviä ensimmäisen ifosfamidiannoksen jälkeen, ja useimmissa tapauksissa ne häviävät 48–72 tunnissa ifosfamidin käytön loputtua. Oireet voivat kestää pitempiä aikoja. Joskus potilas ei parane kokonaan. Fataalia CNS-toksisuutta on raportoitu.
- CNS-toksisuuden uusiutumista usean oireettoman hoitojakson jälkeen on raportoitu.
- CNS-toksisuus näyttää riippuvan annoksesta.
- Jos potilaalle kehittyy enkefalopatia, ifosfamidin anto on lopetettava. Potilaaseen kohdistuvat hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti ennen kuin ifosfamidin anto voidaan aloittaa uudestaan. Enkefalopatia useimmiten korjaantuu ja häviää spontaanisti parissa päivässä hoidon päätyttyä.
- Ensisijaiset enkefalopatian kehittymisen riskitekijät ovat heikko yleistila, heikentynyt munuaisten toiminta, aiempi munuaistoksisien lääkkeiden käyttö ja virtsatietukos kuten munuaisaltaan kasvain.
- Metyleenisineä voidaan käyttää ifosfamidiin liittyvän enkefalopatian hoidossa ja ennaltaehkäisyssä, mutta sen tehoa ei ole vahvistettu.
- Mahdollisten yhteisvaikutusten vuoksi keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä (esim. antiemeettejä, rauhoittavia lääkkeitä, nukutusaineita tai antihistamiineja) on käytettävä erityisen varovasti tai niiden käyttö on lopetettava kokonaan, jos ifosfamidi aiheuttaa enkefalopatiaa.

Munuais- ja uroteelitoksisuus

- Ifosfamidi on sekä nefrotoksinen että urotoksinen.
- Hiussuonikerästen ja munuaistiehyiden toiminta on arvioitava ja tarkistettava ennen hoidon aloitusta sekä hoidon aikana ja sen jälkeen.
- Seerumin ja virtsan koostumuksen tarkka kliininen seuranta on suositeltavaa mukaan lukien fosforin ja kaliumin ja muiden sellaisten aineiden laboratoriomittaus, joiden avulla nefrotoksisuus ja uroteelitoksisuus havaitaan.

Nefrotoksiset vaikutukset

- Munuaisparenkyymin nekroosia, tubulusnekroosia ja akuutteja ja kroonisia munuaisten toimintahäiriöitä sekä jopa fataalia nefrotoksisuutta on raportoitu ifosfamidilla hoidetuilla potilailla.
- Ifosfamidin antoa seuraavat munuaisten (hiussuonikerästen ja munuaistiehyiden) toimintahäiriöt ovat hyvin yleisiä ja ilmenevät esimerkiksi glomerulusten suodatusnopeuden hidastumisena ja seerumin kreatiniiniarvon kasvuna, proteinuriana, entsymuriana, sylinduriana, aminoasiduriana, fosfaturiana ja glukosuriana kuten renaalinen tubulaarinen asidoosi (ks. kohta 4.8).
- SIADH-oireyhtymää (antidiureetisen hormonin epäasianmukaisen kehityksen oireyhtymää) muistuttavan oireyhtymän kehittymistä on raportoitu ifosfamidin käytön yhteydessä.
- Munuaistiehyen vaurioita voi ilmetä hoidon aikana tai kuukausia tai jopa vuosia hoidon lopettamisen jälkeen.
- Hiussuonikerästen ja munuaistiehyiden toimintahäiriöt voivat ajan myötä loppua, pysyä stabiileina tai paheta jopa kuukausien tai vuosien kuluttua ifosfamidihoidon lopettamisesta.
- Nefrotoksisuuden kliinisten oireiden riski lisääntyy esimerkiksi seuraavissa tapauksissa:
 - suuret kumulatiiviset ifosfamidiannokset
 - aiempi munuaisten vajaatoiminta
 - aiempi tai samanaikainen hoito mahdollisesti nefrotoksisilla aineilla
 - nuorempi ikä lapsilla
 - pienentyneet nefronimäärät, jos potilaalla on munuaiskasvain, jos potilas on saanut sädehoitoa munuaisten alueelle tai jos potilaan toinen munuaainen on poistettu.
- Lapsilla, jotka ovat aiemmin saaneet sisplatiinia, on raportoitu Fanconin syndroomaa. Ifosfamidihoidon jatkamisen hyötyä on punnittava huolellisesti korjaantumattomien munuaisvaurioiden riskin suhteen.

Uroteelivaikutukset

- Ifosfamidin antoon liittyy urotoksisia vaikutuksia, joita voidaan vähentää mesnaprofylaksialla.
- Hemorragisen kystiitin riski riippuu annoksesta. Riski on suurempi isoja yksittäisannoksia kuin useita pienempiä annoksia annettaessa.
- Aiempi tai samanaikainen virtsarakon säde- tai busulfaanihoito voi lisätä hemorragisen kystiitin riskiä.
- Verensiirtoa vaatinutta hemorragista kystiittiä on raportoitu ifosfamidihoidon yhteydessä.
- Hemorragista kystiittiä on raportoitu yhden ifosfamidiannoksen jälkeen.
- Ennen hoidon aloittamista on hoidettava virtsatietukokset tai niiden mahdollisuus on suljettava pois.
- Ifosfamidin annon aikana tai heti sen jälkeen potilaan on saatava riittävä määrä nestettä pakotettua virtsaneritystä varten joko juomalla tai infusoituna, jotta vältetään virtsatietoksisuuden riski.

- Ifosfamidia on annettava varoen tai sitä ei saa antaa lainkaan sellaisille potilaille, joilla on aktiivisia virtsatieinfektioita.

Kardiotoksisuus; potilaat, joilla on sydänsairaus

- Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on olemassa oleva sydänsairaus. Säännöllinen elektrolyyttien tarkkailu on välttämätöntä.
- Ifosfamidiin liittyvää fataalia kardiotoksisuutta on raportoitu.
- Kardiotoksisten vaikutusten riski riippuu annoksesta. Riski kasvaa, jos potilasta on aiemmin hoidettu tai samanaikaisesti hoidetaan muilla kardiotoksilla aineilla tai jos potilas saa sädehoitoa sydämen alueelle ja/tai antrasykliinejä adjuvanttihoitona sekä mahdollisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla.
- Ifosfamidia on annettava erityistä varovaisuutta noudattaen sellaisille potilaille, joilla kardiotoksisuuden riskitekijöitä.

Keuhkotoksisuus

- Keuhkotoksisuutta (mukaan lukien interstitiaalista pneumoniittia, pneumoniittia keuhkofibroosia ja hengitysvajautta) ja jopa ja kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu ifosfamidihoitoon yhteydessä.

Sekundaariset maligniteetit

- Kuten kaikkeen sytotoksiseen hoitoon, myös ifosfamidihoitoon liittyy sekundaaristen kasvainten ja niiden esiasteiden riski. Sekundaariset maligniteetit voivat kehittyä useita vuosia kemoterapian lopettamisen jälkeen.
- Myelodysplastisten muutosten riski lisääntyy, ja jotkut muutokset kehittyvät akuutiksi leukemiaiksi.
- Maligniteetteja on raportoitu esiintyneen syklofosfamidille, kohdussa tapahtuneen altistumisen jälkeen

Veno-okklusiivinen maksasairaus

- Veno-okklusiivista maksasairautta on raportoitu ja se on myös syklofosfamidin, oksatsafosforinen sytotoksinen aine, tunnettu komplikaatio.

Genotoksisuus

- Ifosfamidi vaikuttaa genotoksisesti. Miehiä on informoitava sperman säilömisestä mahdollisuudesta ennen ifosfamidihoitoa. Erityistä varovaisuutta on noudatettava raskauden ehkäisemiseksi. Hedelmällisessä iässä olevien miesten ja heidän kumppaneidensa on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä 6 kuukautta hoidon päättymisestä. Katso kohta 4.6.

Anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot, ristikkäisherkyys

- Ifosfamidin käytön yhteydessä on raportoitu anafylaktisia/anafylaktoideja reaktioita.
- Oksatsafosforisten sytotoksisten aineiden (kuten esimerkiksi syklofosfamidin ja ifosfamidin) keskinäistä ristikkäisherkyttä on raportoitu.

Häiriöt haavojen paranemisessa

- Ifosfamidi voi häiritä haavojen normaalia paranemista.

Paravenoosi anto

Koska ifosfamidin sytotoksinen vaikutus ilmenee vasta maksassa aktivoitumisen jälkeen, riskiä kudonsvaurioon ei ole ekstravasaation yhteydessä. Jos ifosfamidia annetaan vahingossa laskimon viereen, infuusio on heti lopetettava ja ekstravaskulaarinen ifosfamidiliuos on aspiroitava paikalla olevalla kanyylilla. Myös muiden sopivien menetelmien käyttöä tulee harkita.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Munuaisten vajaatoimintaa ja erityisesti vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla heikentynyt munuaisten kautta tapahtuva erityis voi johtaa toksisten metaboliittien kohonneisiin pitoisuuksiin plasmassa. Tämä voi lisätä toksisuutta, minkä takia tulee valita matalampi ifosfamidiannos.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Vaikea maksan vajaatoiminta voi heikentää ifosfamidin muodostumista aktiiviseksi metaboliitiksi ja voi siten vaikuttaa hoidon tehoon. Seerumin alhaisen albumiinitason ja maksan vajaatoiminnan on raportoitu olevan CNS-toksisuuden kehittymisen riskitekijä. Maksan vajaatoiminta voi johtaa toksisen metaboliitin (klooriasetaldehydi) lisääntyneeseen muodostumiseen, mikä voi edistää CNS-toksisuutta ja nefrotoksisuutta. Tämä on otettava huomioon, kun valitaan annosta ja arvioidaan hoitoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Annettaessa samaan aikaan tai peräkkäin aineita, jotka voivat lisätä toksisten vaikutusten riskiä, on huolellisesti arvioitava odotettavissa olevat yksilölliset hyödyt ja haitat. Tällaisia yhdistelmiä saavia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti toksisuuden merkkien esiintymisen varalta. Ifosfamidia ja sen aktivaatiota vähentäviä aineita saavia potilaita tulee tarkkailla mahdollisen hoitovasteen heikentymisen ja annosmuutosten tarpeen varalta.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Ifosfamidi aktivoituu ja metaboloituu edelleen sytokromi P450-entsyymin (CYP450) kautta. CYP450 -entsyymiä indusoivien tai estävien aineiden samanaikainen anto voi johtaa yhteisvaikutuksiin.

Ifosfamidin ja sen metaboliittien farmakokinetiikasta johtuvat yhteisvaikutukset

Mikrosomaalisten entsyymien (esim. sytokromi-P450-entsyymien) indusoijat voivat nostaa sytotoksisten metaboliittien tai muiden toksisten yhdisteiden pitoisuutta. Tämä tulee ottaa huomioon, jos potilasta on aikaisemmin hoidettu tai hoidetaan samanaikaisesti esimerkiksi seuraavilla aineilla:

- karbamatsepiini
- kortikosteroidit
- rifampisiini
- fenobarbitaali
- fenytoiini
- bentsodiatsepiinit
- mäkikuisma

Katso myös aprepitantti jäljempänä.

CYP-3A4-estäjät: (erityisesti CYP-3A-4 ja CYP2B6) voivat vähentää ifosfamidin aktiivisuutta ja metaboliaa ja muuttaa ifosfamidihoitoa. CYP-3A-4-entsyymien esto voi myös lisätä CNS- ja munuaistoksisuuteen liittyvien ifosfamidin metaboliittien muodostumista. CYP-3A4-estäjiä ovat esimerkiksi:

- ketokonatsoli
- flukonatsoli
- itrakonatsoli
- proteaasin estäjät (kuten indinaviiri, ritonaviiri)
- makrolidit (kuten klaritromysiini, erytromysiini)

Katso myös aprepitantti jäljempänä.

Aprepitantti: Raporttien mukaan aprepitanttia sisältävät pahoinvointia estävät lääkkeet lisäävät ifosfamidin neurotoksisuutta. Aprepitantti on sekä indusoija että kohtalainen CYP 3A4-entsyymien estäjä.

Ifosfamidin toksisten metaboliittien pitoisuus voi lisääntyä, jos sitä annetaan disulfiraamin kanssa.

Farmakokinetiikasta ja/tai muiden lääkeaineiden vaikutusmekanismista johtuvat yhteisvaikutukset

Ifosfamidin metabolia CYP2B6 isoentsyymien kautta voi estää bupropionin metaboliaa ja johtaa sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuden laskuun.

Irinotekaani: Irinotekaanin aktiivisen metaboliitin muodostuminen voi vähentyä, jos irinotekaa-
nia annetaan ifosfamidin kanssa.

Farmakodynaamiset interaktiot

Lisääntynyt hematotoksisuus ja/tai immunosuppressio voi johtua ifosfamidin ja esimerkiksi seuraavien aineiden yhteisvaikutuksesta:

- ACE-estäjät (voivat aiheuttaa leukopeniaa)
- karboplatiini
- sisplatiini
- natalitsumabi.

Lisääntynyt kardiotoxisuus voi johtua ifosfamidin ja esimerkiksi seuraavien aineiden yhteisvaikutuksesta:

- antrasykliinit
- sydämen alueelle annettu sädehoito.

Lisääntynyt keuhkotoksisuus voi johtua ifosfamidin ja esimerkiksi seuraavien aineiden yhteisvaikutuksesta:

- amiodaroni
- G-CSF (granulosyyttejä stimuloiva kasvutekijä), GM-CSF (granulosyyttejä ja makrofageja stimuloiva kasvutekijä).

Lisääntynyt nefrotoksisuus voi johtua ifosfamidin ja esimerkiksi seuraavien aineiden yhteisvaikutuksesta:

- asikloviiri
- aminoglykosidit

- amfoterisiini B
- karboplatiini
- sisplatiini
- lisääntynyt munuaisvaikutusten riski lisää myös hematotoksisten ja neurotoksisten vaikutusten riskiä.

Kohonnut hemorragisen kystiitin riski voi johtua ifosfamidin ja esimerkiksi seuraavien aineiden yhteisvaikutuksesta:

- busulfaani
- virtsarakon alueelle annettu sädehoito.

Lisääntyneet keskushermostovaikutukset voivat johtua ifosfamidin ja esimerkiksi seuraavien aineiden yhteisvaikutuksesta:

- antiemeetit
- antihistamiinit
- nukutusaineet
- rauhoittavat lääkkeet.

Dosetakseli: 34 potilaalla tehdyssä tutkimuksessa havaittiin lisääntynyttä gastrointestinaalista toksisuutta, kun ifosfamidia annettiin ennen dosetakseli-infuusiota verrattuna siihen, kun ifosfamidia annettiin dosetakseli-infuusion jälkeen.

Luuydinvaikutuksen riski lisääntyy, kun ifosfamidia käytetään samanaikaisesti allopurinolin tai hydroklooritiatsidin kanssa.

Alkoholi: Joillakin potilailla alkoholi voi lisätä ifosfamidin aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua.

Kumariinin johdannaiset: INR-arvon kohoamista on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet ifosfamidia ja varfariinia. Huolellinen koagulanttiparametrien seuranta on välttämätöntä tämälntyyppisissä lääkehoidoissa.

Sisplatiini: Sisplatiinin aiheuttama kuulon menetys voi pahentua samanaikaisen ifosfamidihoiton vuoksi.

Rokotteet: Ifosfamidin immunosuppressiiviset vaikutukset voivat vaikuttaa rokotteiden vasteeseen. Elävien rokotteiden käyttö voi aiheuttaa infektioita.

Tamoksifeeni: Tamoksifeenin ja kemoterapian samanaikainen käyttö voi lisätä tromboembolisten komplikaatioiden riskiä.

Ifosfamidihoito saattaa lisätä suksametonin lihaksia rentouttavaa vaikutusta.

Ifosfamidi voi voimistaa diabeteslääkkeiden, kuten sulfonyyliurean, hypoglykeemisiä vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ifosfamidin käytöllä organogeneesin aikana on osoitettu olevan sikiötoksia vaikutuksia hiirillä, rotilla ja kaniineilla. Rajoitetut tiedot ifosfamidin käytöstä ihmiselle ovat osoittaneet sikiön kasvun hidastumista ja vastasyntyneiden anemiaa.

Kokemukset syklofosfamidista

Syklofosfamidilla tehdyistä eläinkokeista saadut tulokset viittaavat siihen, että raskauden epäonnistumisen ja epämuodostumien riskit säilyvät ifosfamidihoidon lopettamisen jälkeen niin kauan, kun missä tahansa kypsymisen vaiheessa ifosfamidille altistuneet oosyytit/follikkelit ovat olemassa. Synnynnäisiä poikkeamia on raportoitu, kun syklofosfamidia on käytetty raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Syklofosfamidille altistumisen on raportoitu aiheuttaneen ihmisillä keskenmenon, sikiön epämuodostumia (jos altistuminen on tapahtunut raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana) sekä vastasyntyneellä leukopeniaa, pansytopeniaa, vakavaa luuytimen vajaakehitystä ja gastroenteriittiä. Eläinkokeiden, ihmisistä saatujen tapausraporttien ja aineen toimintamekanismin perusteella ei ifosfamidia saa käyttää raskauden, erityisesti sen ensimmäisen kolmanneksen aikana. Jos potilas tulee raskaaksi ifosfamidin käytön aikana, potilaalle on kerrottava mahdollisista sikiölle aiheutuvista riskeistä.

Yksittäistapauksissa hoidon hyödyt/äidin hoidon tarve on punnittava sikiölle mahdollisesti aiheutuvia riskejä vastaan.

Imetys

Ifosfamidi erittyy äidinmaitoon sellaisina määrinä, että vaikutus imetettävään lapseen on jo terapeuttisilla annoksilla mahdollista. Ifosfamidi voi aiheuttaa lapsilla neutropeniaa, trombosytopeniaa, alhaisia hemoglobiinipitoisuuksia ja ripulia. Ifosfamidia ei saa käyttää rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Ifosfamidi vaikuttaa oogeneesiin ja spermatogeneesiin. Se voi aiheuttaa hedelmättömyyttä molemmassa sukupuolissa. Ifosfamidilla hoidettaville miehille ja naisille tulisi kertoa sperman tai munasolujen pakastamisen mahdollisuudesta ennen hoidon alkua.

Naispotilaat

- Amenorrea. Erityisesti vanhemmilla naisilla pysyvän amenorrean riski on suurentunut.
- Lisäksi oligomenorreaa on raportoitu naisilla, joita on hoidettua oksatsafosforiinisilla sytotoksisilla aineilla, kuten esimerkiksi syklofosfamidilla.
- Ifosfamidilla hoidettujen prepuberteetti-ikäisten tyttöjen sekundaariset seksuaaliset ominaisuudet voivat kehittyä normaalisti, heillä on säännölliset kuukautiset, ja he ovat myöhemmin tulleet raskaaksi.
- Jos munasarjojen toiminta on säilynyt hoidon loppumisen jälkeen, ennenaikaisen menopausin riski on suurempi.

Miespotilaat

- Oligospermia
- Atsoospermiasta (joillakin potilailla ohimenevää, mutta palautuminen voi kestää useita vuosia hoidon loppumisen jälkeen).
- Seksuaalinen kyvykkyys ja libido säilyvät yleensä vahingoittumattomina näillä potilailla.

- Ifosfamidilla hoidettujen prepuberteetti-ikäisten poikien sekundaariset seksuaaliset ominaisuudet voivat kehittyä normaalisti, mutta he voivat kärsiä oligospermiasta tai atsoospermiasta.
- Jonkinasteista testikulaarista atrofiaa voi ilmetä.
- Ifosfamidilla hoidetuista miehistä on myöhemmin tullut isiä.

Genotoksisuus

Ifosfamidi on genotoksinen ja mutageeninen miesten ja naisten itusoluissa (ks. kohta 4.6). Näin ollen naisten ei pidä tulla raskaaksi eikä miesten siittää lapsia ifosfamidihoidon aikana. Miehet eivät saa siittää lapsia kuuteen kuukauteen hoidon loppumisen jälkeen. Seksuaalisesti aktiivisten naisten ja miesten tulisi käyttää tehokkaita ehkäisymenetelmiä sekä hoidon aikana että 6 kuukautta hoidon loppumisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Keskushermostovaikutukset tai epäsuorasti pahoinvointi/oksentelu voivat vaikuttaa kykyyn ajaa autoa ja käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Hyvin tavallinen haittavaikutus on korjaantuva hiustenlähtö erityisesti käytettäessä suuria annoksia ja pitkää hoitajaksoa. Pahoinvointia ja oksentelua esiintyy noin puolella kaikista potilaista. Luuydinvaikutus on tavallinen ja ilmenee leukopeniana, neutropeniana ja/tai trombositopeniana, ja näiden haittavaikutusten vaikeusaste riippuu annoksesta. Kystiitti ja siihen liittyvä mikro- tai makrohematuria on tavallinen ja annoksesta riippuvainen haittavaikutus, mutta sitä voidaan ehkäistä ja/tai lievittää antamalla samanaikaisesti mesnaa. 10–20 % kaikista hoidetuista potilaista saa enkefalopatian oireita muutaman tunnin tai muutaman päivän sisällä hoidon aloittamisesta.

Alla mainitut haittavaikutukset ja niiden esiintyvyydet perustuvat julkaisuihin, jotka kuvaavat kliinisiä kokemuksia annettaessa ifosfamidia fraktioituna monoterapiana kokonaisannoksella 4–12 g/m² hoitajaksoa kohden.

Haittavaikutusten esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka (SOC)	Haittavaikutus	Esiintyvyys
Infektiot	Infektiot (mukaan lukien latenttien infektioiden uudelleen aktivoituminen) Sepsis (mukaan lukien septinen sokki)*	Yleinen Melko harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Sekundaariset kasvaimet* (mukaan lukien akuutti myeloinen leukemia, myelodysplastinen oireyhtymä, akuutti promyelosyyttinen leukemia, sarkooma, munuaissolukarsinooma, lymfooma (non-Hodgkin lymfooma)) Piilevien maligniteettien eteneminen*	Melko harvinainen Tuntematon
Veri ja imukudos	Myelosuppressio Leukopenia Trombosytopenia* Anemia Kuumainen neutropenia Pansytopenia Vaikeita hyytymishäiriöitä kuten disseminoitunut intravas-kulaarinen koagulaatio (DIC) Hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (HUS) Hematotoksisuus* Hemolyyttinen anemia Methemoglobiiniverisyys	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Tuntematon Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireyhtymät Anafylaktinen reaktio Angioedeema* Immunosuppressio Urtikaria	Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Umpieritys	SIADH (ADH-vaikutuksen väheneminen), jossa hyponatremia, dehydraatio, nesteretentio	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Metabolinen asidoosi Heikentynyt ruokahalu Elektrolyyttitasapainon häiriöt Hyperglykemia Polydipsia Tuumorilyysisyndrooma	Yleinen Yleinen Harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon

Psykkiset häiriöt	Mielentilan muutokset (mukaan lukien mania, vainoharhaisuus, sekavuus, delirium, katatonia, puhumattomuus, huonomuistisuus, paniikkikohtaus)	Melko harvinainen
Hermosto	Keskushermoston toksisuus - Enkefalopatia* - Ulosteenpidätyskyvyttömyys - Kouristuskohtaukset (mukaan lukien status epilepticus)* - Reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatia oireyhtymä - Liikehäiriö - Ekstrapyramidaalinen häiriö - Kävelyhäiriö - Dysartria Perifeerinen neuropatia - Polyneuropatia	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Hyvin harvinainen
Silmät	Näön hämärtyminen Näön heikentyminen Konjunktiviitti Silmien ärsytys	Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon
Kuulo ja tasapainoelin	Huimaus Kuurous Huonokuuloisuus Tinnitus	Melko harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Sydän	Kardiotoksisuus* Rytmihäiriöt (mukaan lukien supraventrikulaariset ja ventrikulaariset rytmihäiriöt*) Sydämen vajaatoiminta* Sydämenpysähdys* Sydäninfarkti Kardiogeeninen sokki* Perikardiaalinen effuusio Sydänlihaksen verenvuoto Kardiomyopatia* (mukaan lukien kongestiivinen kardiomyopatia) Angina pectoris Myokardiitti* Perikardiitti Sydänlihaksen toiminnan heikkeneminen	Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon

	EKG-muutokset ST-segmentin muutokset T-aallon inversio Epänormaali QRS-kompleksi	Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Verisuonisto	Flebiitti Hypotensio* Keuhkoembolia Syvä laskimotukos Kapillaarivuotosyndrooma Vaskuliitti Hypertensio Punastuminen	Yleinen Melko harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus Yskä Interstitiaalinen keuhkosairaus* (ilmeneminen pulmonaarisenä fibroosina) Interstitiaalinen pneumoniitti Keuhkojen vajaatoiminta* Aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä* Keuhkoverenpainetauti* Allerginen alveoliitti Pneumoniitti* Keuhkopöhö* Pleuraeffuusio Bronkospasmit	Harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi/oksentelu Ripuli Ummetus Suutulehdus Akuutti haimatulehdus Umpisuolen tulehdus Koliitti Enterokoliitti Ileus Gastrointestinaalikanavan verenvuoto Limakalvojen haavauma Mahakipu Syljen liikaeritys	Hyvin yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Maksa ja sappi	Maksatoksisuus Maksan vajaatoiminta* Fulminantti hepatiitti* Maksaentsyymien kohonnut arvot: ASAT, ALAT, Gamma-GT, ALP Maksan veno-okklusiivinen sairaus	Yleinen Tuntematon Tuntematon Melko harvinainen Tuntematon

	Porttilaskimotromboosi Kolestaasi	Tuntematon Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	Alopekia Iho- ja limakalvotulehdus Papulaarinen ihottuma Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Stevens-Johnson syndrooma Kämmenten ja jalkaholvien erytrodysesesia Radiation recall dermatiitti Ihonekroosi Kasvojen turvotus Petekia Kutina Eryteema Hyperpigmentaatio Hyperhidroosi Kynsisairaus	Hyvin yleinen Harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset Rabdomyolyysi Kasvun hidastuminen Myalgia Nivelkipu Kipu raajoissa	Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet	Hemorraginen kystiitti Mikro- ja makrohematuria Virtsaamistiheyden häiriöt mukaan lukien enureesi Virtsarakon ärsytys Munuaisten toimintahäiriö mukaan lukien munuaisten vajaatoiminta* Akuutti Krooninen Renaalinen tubulaarinen asidoosi Proteinuria Aminoasiduria Fosfaturia Fanconin syndrooma Tubulointerstiaalinen nefriitti Nefrogeeninen diabetes insipidus Polyuria Jäännösvirtsan tunne	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Harvinainen Hyvin harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat	Atsoospermia/oligospermia (myös irreversiibeli)	Yleinen

	Amenorrea Ovulaatiohäiriöt (myös irreversiibelit) Hedelmättömyys Munasarjojen toiminnanvaja Ennenaikainen menopaussi	Melko harvinainen Melko harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon
Synnynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt	Sikiön kasvun hidastuminen	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume (erityisesti neutropeen yhteydessä) Sairaudentunne Väsymys Yleinen fyysisen kunnon heikkeneminen Injektio/infuusiokohdan reaktiot Monielinhäiriö* Kipu mukaan lukien rintakipu Edeema Vilunväreet	Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Harvinainen Tuntematon Tuntematon Tuntematon Tuntematon

*Mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia

Sekavaa oloa ja kouristuksia voi ilmetä SIADH-oireyhtymässä, johon kuuluu hyponatremiaa ja nesteenkertymistä. Yhdistelmä-lääkityksessä toisten kemoterapia-aineiden kanssa ifosfamidi voi hyvin harvoissa tapauksissa aiheuttaa osaltaan rhabdomyolyyssia.

Aminohappojen erityisvirtsaan on harvinainen, perinnöllisyysriippuvainen haittavaikutus.

Vaikutus sukupuolisoluihin on annos- ja aikariippuvainen. Vaikutus puberteettiin ei ole selvää.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet:

CNS-toksisuus, nefrotoksisuus, mukosiitti, kystiitti. Myelosuppressiota, etenkin leukosytopeniaa, voidaan odottaa. Katso kohta 4.4. Myelosuppression vakavuus ja kesto riippuvat yliannostuksen vakavuusasteesta.

Hoito:

Yliannostuksen saaneita potilaita on tarkkailtava huolellisesti toksisuuksien kehittymisen varalta. Ifosfamidille ei ole olemassa tunnettua antidoottia.

Yliannostusta tulee hoitaa sopivin tukikeinoin ja infektiot, myelosuppressio tai muu mahdollinen toksisuus on hoidettava asianmukaisesti.

Ifosfamidi ja sen metaboliitit ovat dialysoitavissa. Hemodialyysia voidaan harkita vakavan yliannostuksen varhaisessa vaiheessa erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Kystiitin ennaltaehkäisy mesnalla voi olla hyödyllistä yliannostukseen liittyvien urotoksisten vaikutusten ehkäisyssä ja vähentämisessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sytostaatit, alkyloivat lääkeaineet

ATC-koodi: L01A A06

Ifosfamidi on alkyloiva sytostaatti, joka kuuluu oksatsafosforiiniiniryhmään. Ifosfamidi muuttuu aktiivisiksi metaboliiteiksi maksassa. Tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta ifosfamidin tiedetään vaikuttavan solusyklin G2- ja S-faaseihin. Ifosfamidin alkyloivat metaboliitit vaikuttavat sitoutumalla DNAn fosfodiesterisiltoihin. Ifosfamidi ei ole täysin ristiresistentti syklofosfamidin ja muiden alkyloivien aineiden kanssa.

Pediatriset potilaat

Ewingin sarkooma

Satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa 518 potilasta (joista 87 % oli iältään alle 17-vuotiaita), joilla oli Ewingin sarkooma, primitiivinen neuroektodermaalinen luukasvain tai primitiivinen luusarkooma satunnaistettiin vuorotellen ifosfamidille/etoposidille ja standardihoidolle tai ai-noastaan standardihoidolle. Niillä, joilla ei ollut metastaaseja lähtötilanteessa, oli tilastollisesti merkitsevä ero 5 vuoden eloonjäämisessä ifosfamidi/etoposidi –hoito-ohjelmalla (69 %) verrattuna niihin, jotka saivat vain standardihoitoa (54 %). Viisivuotiskokonaiseloonjääminen ifosfamidi/etoposidi–ryhmässä oli 72 % verrattuna standardihoitoa saavan ryhmän 61 %:iin. Molemmissa ryhmissä havaittiin samanlaisia toksisuuksia. Niillä, joilla oli metastaaseja lähtötilanteessa, ei ollut eroa 5 vuoden oireettomassa eloonjäämisessä tai 5 vuoden kokonaiseloonjäämisessä eri hoitoryhmien välillä.

Satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa vertailtiin 155:n tavanomaisen riskin Ewing sarkooma -potilaan 5-vuotiseloonjäämistä, ei voitu osoittaa ryhmienvälistä eroa oireettoman eloonjäämisen eikä kokonaiseloonjäämisen suhteen. Ifosfamidi hoito-ohjelmalla osoitettiin olevan vähemmän toksisuutta.

Muut pediatriset syövät

Ifosfamidia on tutkittu lapsilla laajasti kontrolloimattomissa, prospektiivissa eksploratiivissa tutkimuksissa. Tutkimuksissa on käytetty useita eri annostus- ja hoito-ohjelmia yhdessä muiden

antituumoriaineiden kanssa. Tutkimuksissa on tutkittu seuraavia pediatria syöpiä: rabdomyosarkooma, non-rabdomyosarkooma pehmytkudossarkooma, itusolukasvaimet, osteosarkooma, non-Hodgkinin lymfooma, Hodgkinin tauti, akuutti lymfoblastinen leukemia, neuroblastooma, Wilmsin kasvain sekä malignit keskushermoston kasvaimet. Myönteisiä osittaisvasteita, täydellisiä vasteita ja eloonjäämislukuja on raportoitu.

Käytössä on useita ifosfamidin annostus- ja hoito-ohjelmia yhdessä muiden antituumoriaineiden kanssa. Lääkäri tulisi tarkistaa tietyn tuumorityypin kemoterapiahoito-ohjelma valittaessa spesifistä annosta, antotapaa ja antotiheyttä. Tavallisesti ifosfamidin annos pediatria kasvaimia hoidettaessa vaihtelee 0,8–3 g/m²/vrk, kahden – viiden vuorokauden ajan kemoterapiajakson kokonaisannoksen ollessa 4–12 g/m².

Ifosfamidin fraktioitu annostelu toteutetaan 30 minuutin–2 tunnin infuusiona infuusiovolyymistä ja annossuosituksista riippuen:

Virtsateiden suojaaminen mesnalla on tehtävä annoksella, joka on 80–120 % ifosfamidiannoksesta. Mesnan infuusion pidentämistä 12–48 tuntiin ifosfamidi-infuusion jälkeen suositellaan. Kaksikymmentä prosenttia koko mesna-annoksesta tulisi antaa infuusion alussa boluksena. Mesnainfuusion aikana ja 24–48 tuntia sen päättymisestä tarvitaan nesteytystä vähintään 3000 ml/m².

Riittävä diureesi ja munuaisten toiminnan säännöllinen kontrollointi ovat välttämättömiä ifosfamidihoiton ja erityisesti pitkäkestoisen hoidon aikana. Viisi-vuotiaat tai nuoremmat lapset voivat olla alttiimpia ifosfamidin aiheuttamalle munuaistoksisuudelle kuin vanhemmat lapset ja aikuiset. Fanconin syndroomaan johtavaa vakavaa munuaistoksisuutta on raportoitu. Mahdolliseen invalidisoivaan hypofosfatemiaan ja riisitautiin johtavaa tubulusvauriota on raportoitu harvoin, mutta sellaisen mahdollisuus on otettava huomioon.

Pediatriinen aineisto satunnaistetuista, kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista on rajattua.

5.2 Farmakokinetiikka

Ifosfamidi metaboloituu kahta metaboliareittiä. Ifosfamidi annetaan inaktiivisena aihiolääkkeenä, joka läpikäy bioaktivaation primäärästi maksassa CYP3A4- ja CYP2B6-entsyymien kautta muodostaen aktiivisen metaboliitin 4-hydroksi-ifosfamidin. Ifosfamidi läpikäy myös deaktivaation, jossa muodostuu inaktiivisia metaboliitteja, 2-kloorietyyli-ifosfamidi tai 3-kloorietyyli-ifosfamidi. Tämä tapahtuu CYP3A4- ja CYP2B6-entsyymien välityksellä ja johtaa toksisen metaboliitin, klooriasetaldehydin, muodostumiseen. 4-hydroksi-ifosfamidin metabolia inaktiiviseksi metaboliiteiksi tapahtuu alkoholidehydrogenaasin ja glutationi-S-transferaasin kautta. Deaktivaatioreitti, johon liittyy 4-hydroksi-ifosfamidin tautomeeri, johtaa akroleiiniin, urotoksisen metaboliitin, muodostumiseen.

Aktiivisen ifosfamidin enimmäispitoisuudet seerumissa saavutetaan noin 30 minuutissa. Metaboloitumaton ifosfamidi sitoutuu plasman proteiineihin vain vähäisessä määrin. Ifosfamidin ja sen 4-hydroksimetaboliitin eliminaatiovaiheen puoliintumisaika on 4–7 tuntia. Eliminaatio tapahtuu pääasiassa munuaisten kautta. Annettaessa ifosfamidia pieninä annoksina usean päivän aikana puoliintumisaika lyhenee maksassa tapahtuvan itseinduktion takia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus: LD₅₀-arvot hiirillä ovat 520–760 mg/kg ja rotilla 150–300 mg/kg. Toistuvasti annetut laskimonsisäiset annokset, joiden suuruus oli > 100 mg/kg, aiheuttivat toksisia reaktioita rotilla.

Krooninen toksisuus: Suoritetut testit johtivat lymfohematopoeettisen systeemin, ruoansulatuskanavan, virtsarakon, munuaisten, maksan ja sukuelinten vaurioihin.

Genotoksisuus: Ifosfamidi on genotoksinen aine. Rotilla ja hiirillä suoritetuissa pitkäaikaiskokeissa ifosfamidilla on todettu karsinogeeninen vaikutus.

Lisääntymistoksikologiset tutkimukset: Ifosfamidilla on embryotoksinen ja teratogeeninen vaikutus, joka on osoitettu hiirillä, rotilla ja kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa annokset olivat 3–7,5 mg/kg.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Liuos voi värjäytyä keltaiseksi *in vitro*, jos sisplatiini/karboplatiini sekoitetaan ifosfamidin/mesnan kanssa, ja siksi sitä on vältettävä. Bentsyylialkoholia sisältävät liuokset voivat heikentää ifosfamidin stabiiliutta.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

Valmis liuos on käytettävä 12 tunnin kuluessa.

6.4 Säilytys

Valmiste on säilytettävä alle 25 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Injektiopullo (tyypin III lasia), joka on suljettu bromobutyylidikumitulpalla ja alumiini/muovisuojuksella, sisältää 500 mg, 1000 mg tai 2000 mg kuiva-ainetta.

Injektiopulloissa voi olla suojaava muovinen päällyspakkaus. Suojaava päällyspakkaus on kaksiosainen. Alaosa on kirkas sylinterimäinen polypropyleenipakkaus ja yläosa on sininen polyetyleenistä tehty kierrekorkki. Suojaava muovinen päällyspakkaus ei ole kosketuksissa lääkevalmisteen kanssa. Se suojaa injektiopulloa kuljetuksen aikana, mikä parantaa hoitohenkilökunnan ja farmaseuttisen henkilökunnan turvallisuutta lääkevalmistetta käsiteltäessä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Sytostaattien käsittelyohjeita on noudatettava.

Laskimoon annettavasta lääkkeestä on ennen käyttöä tarkastettava silmämääräisesti, ettei siinä ole hiukkasia eikä väri vaihteluita.

Ennen parenteraalista antoa aineen tulee olla täysin liuennut.

Laskimoinjektio: Injektiopullon sisältö liuotetaan 25 ml:aan injektioneesteisiin käytettävää vettä per 1000 mg ifosfamidia. Tällöin saadaan 40 mg/ml:n liuos, joka on suurin laskimoinjektiona annettava väkevyys.

Laskimoinfuusio: Injektiopullon sisältö liuotetaan 12,5 ml:aan injektioneesteisiin käytettävää vettä per 1000 mg ifosfamidia, ja tämä lisätään infuusionesteeseen. Sopiva infuusioneste on natriumkloridi-, glukoosi- tai fruktoosiliuos tai Ringerin liuos. Mesna (Uromitexan) voidaan antaa samassa infuusiossa ifosfamidin kanssa. 24 tunnin infuusiota varten Holoxan laimennetaan yhteensä 3 litraan natriumkloridi- tai glukoosi-infuusionestettä, ellei potilaan yleistila vaadi nesterajoitusta.

Antotekniikkaa ja käsittelyä koskevat ohjeet ovat pakkauksen käyttöohjeissa.

Koska ifosfamidi on inaktiivinen ennen aktivoitumista maksassa, ei suonon viereen pistämiseen liittyviä vaurioita ole ilmoitettu.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Baxter Oy
PL 119
00181 Helsinki

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10120

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.12.1989
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 2.5.2005/14.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.02.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Holoxan pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller ifosfamid 500 mg, 1000 mg respektive 2000 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt eller nästan vitt kristallint pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lungcancer (inklusive småcellig cancerform), metastaserande testistumörer, mjukdelssarkom och maligna lymfom.

Barn och ungdomar, se avsnitt 5.1 – Pediatrisk population.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ordinationsvillkor: Endast mot recept utfärdade av specialister i cancersjukdomar och av specialister i klinisk hematologi.

Ifosfamid ska endast ges av läkare som har erfarenhet av att använda detta läkemedel.

Dosering

Doseringen måste individualiseras. Doser och behandlingens längd och/eller intervall är beroende av den terapeutiska indikationen, schema för kombinationsterapi, patientens allmäntillstånd och organfunktion samt resultat från laboratorieprover.

Holoxan som singelpreparat ges vanligtvis i en dos av 2000–2500 mg/m² kroppsytta (50–60 mg/kg kroppsvikt) per dag i fem dagar i följd, vanligtvis som infusion under 0,5–1 timme.

Holoxan kan också ges i en dos av 5000–8000 mg/m² kroppsytta (125–200 mg/kg kroppsvikt) som 24-timmarsinfusion.

Vid kombinationsbehandling med andra cytostatika ges vanligtvis 1200–2000 mg/m² kroppsytta, (30–50 mg/kg kroppsvikt) per dag under 5 dagar i följd eller 5000 mg/m² kroppsytta (125 mg/kg kroppsvikt) som 24-timmarsinfusion.

Eventuell intravenös injektion ska ges som en lösning som innehåller högst 4 % ifosfamid.

Behandlingskontroll

Blodbilden skall kontrolleras före varje behandlingscykel samt i intervallet mellan behandlingscyklerna. Vid blodbildsförändringar skall provtagning ske regelbundet, eventuellt dagligen (se avsnitt 4.8 Biverkningar).

Regelbundna urinanalyser rekommenderas. Urinsediment bör kontrolleras, detta är speciellt viktigt vid urinvägsobstruktion i anamnesen. Under administrering eller direkt efteråt, bör tillräcklig mängd vätska ges oralt eller genom infusion för att stimulera diures, och därigenom minska risken för urotelial toxicitet. Se avsnitt 4.4.

Vid långtidsbehandling skall diures och njurfunktion kontrolleras regelbundet.

Ifosfamid skall ges i kombination med mesna som profylax mot hemorragisk cystit.

Vid behandling av barn bör njurfunktionen kontrolleras före behandlingen startar, under behandlingstiden och efter terapins avslutande.

Glukosmetabolismen bör kontrolleras hos diabetiker.

Regelbunden elektrolytkontroll rekommenderas för patienter med hjärtsjukdom i anamnesen.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Patienter med störd njurfunktion före behandling ska kontrolleras regelbundet. Dosen kan behöva justeras till patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4). Ifosfamid och dess metaboliter är dialyserbara. Patienter på regelbunden dialys bör vid upprepad dosering få ifosfamid vid samma tillfälle i dialyscykeln.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Patienter med störd leverfunktion före behandling skall kontrolleras regelbundet. Dosen kan behöva justeras till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Äldre

I allmänhet bör dosval till äldre göras med försiktighet för att beakta den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion såväl som samtidiga sjukdomar eller läkemedelsbehandlingar hos denna patientgrupp (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Känd överkänslighet mot ifosfamid
- Benmärgsdepression
- Cerebrala metastaser
- Pågående infektioner
- Kraftigt nedsatt njurfunktion och/eller obstruktion i urinvägarna, pågående cystit.
- Holoxan är kontraindicerat vid amning.

4.4 Varningar och försiktighet

Myelosuppression, immunsuppression, infektioner

- Behandling med ifosfamid kan orsaka betydande myelosuppression och hämning av immunsvaret, vilket kan leda till allvarliga infektioner inklusive sepsis och septisk chock. Dödlig utgång av ifosfamid-associerad myelosuppression och infektioner har rapporterats.
- Nadir för leukocyttantalet ses vanligen under andra veckan efter administrering och normaliseras vanligen inom 3-4 veckor.
- Risken för myelosuppression är dosberoende och är högre vid en hög enkeldos jämfört med fraktionerad administrering.
- En kraftig myelosuppression och immunsuppression förväntas vid samtidig eller tidigare behandling med annan kemoterapi, hemotoxiska läkemedel, immunsuppressiva läkemedel och/eller strålbehandling. Se avsnitt 4.5.
- Risken för myelosuppression är högre hos patienter med nedsatt njurfunktion.
- Vid behov kan användningen av hematopoetiska tillväxtfaktorer övervägas. För information om möjlig interaktion med G-CSF och GM-CSF (granulocytkoloni-stimulerande faktor och granulocytmakrofagkoloni-stimulerande faktor) se avsnitt 4.5.
- Försiktighet iaktas vid vaccinering med levande vaccin, då en vaccininducerad kan utvecklas. Se avsnitt 4.5. Latenta infektioner kan reaktiveras.
- Täta hematologiska uppföljningar rekommenderas. Antal leukocyter, antal trombocyter och hemoglobinnivåer bör mätas före varje administrering samt med lämpliga intervall efter administrering.
- Patienter med nedsatt immunförsvar (t.ex. diabetes mellitus) eller vid kronisk lever- eller njurfunktionsnedsättning bör hållas under noggrann observation.
- Koagulationsrubbningar såsom tromboembolism, disseminerad intravaskulär koagulation och hemolytiskt uremiskt syndrom kan induceras av den underliggande sjukdomen, men ses också i ökad utsträckning vid kemoterapi som inkluderar ifosfamid.

CNS-toxicitet, neurotoxicitet

- Administrering av ifosfamid kan orsaka CNS-toxicitet och andra neurotoxiska effekter (se avsnitt 4.8).
- Neurotoxicitet av ifosfamid kan visa sig inom några timmar till några dagar efter första administreringen och återgår i de flesta fall mellan 48 och 72 timmar efter avslutad behandling med ifosfamid. Symptom kan kvardröja under längre tidsperioder. Vid en del tillfällen har tillfrisknandet inte varit fullständigt. Dödlig utgång av CNS-toxicitet har rapporterats.
- Recidiv av CNS-toxicitet efter flera symptomfria behandlingsskurer har rapporterats.
- CNS-toxicitet verkar vara dosberoende.
- Vid utveckling av encefalopati bör administreringen av ifosfamid avbrytas. Möjligheten att åter sätta in ifosfamid bör beslutas först efter noggrann bedömning av fördelarna och riskerna för den enskilda patienten. Encefalopatin är oftast reversibel och avklingar spontant inom ett par dagar efter avslutad behandling.
- Främsta riskfaktorerna för att utveckla encefalopati är nedsatt allmäntillstånd, nedsatt njurfunktion, tidigare behandling med nefrotoxiska läkemedel och urinvägsobstruktion såsom pelvistumör.
- Metylenblått kan vara ett behandlingsalternativ för förebyggande och behandling av ifosfamid-associerad encefalopati men dess effektivitet är inte fastställd.
- På grund av risken för additiva effekter måste läkemedel som påverkar CNS (såsom antiemetika, sedativa preparat, narkotika eller antihistaminer) användas med särskild försiktighet eller, om nödvändigt, sättas ut vid fall av ifosfamidinducerad encefalopati.

Urinvägar och njurtoxicitet

- Ifosfamid är både nefrotoxiskt och urotoxiskt.
- Glomerulär och tubulär njurfunktion måste utvärderas och kontrolleras innan behandlingsstart, liksom under och efter behandlingen.
- Täta kliniska kontroller av serum- och urinkemi inklusive fosfor, kalium och andra lämpliga laboratorieparametrar för att identifiera nefrotoxicitet och urotelial toxicitet rekommenderas.

Nefrotoxiska effekter

- Renal parenkymal och tubulär nekros, akut njursvikt och kronisk njursvikt har rapporterats hos patienter som behandlats med ifosfamid och fall av nefrotoxicitet med dödlig utgång finns beskrivna.
- Störningar av njurfunktionen (glomerulär och tubulär) är mycket vanligt efter administrering av ifosfamid. Manifestationer inkluderar minskning i glomerulär filtrationshastighet och ökning i serumkreatinin, proteinuri, enzymuri, cylinduri, aminoacidouri, fosfaturi och glukosuri liksom renal tubulär acidosis (se avsnitt 4.8).
- Utveckling av ett syndrom som liknar SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) har rapporterats med ifosfamid.
- Skador på tubuli kan visa sig under behandlingen, efter flera månader eller t.o.m år efter avslutad behandling.
- Glomerulär eller tubulär svikt kan läka ut med tiden, förbli stabilt eller förvärras över en period på månader eller år, även efter avslutad behandling med ifosfamid.
- Risken för att utveckla kliniska tecken på nefrotoxicitet ökar med t.ex.:
 - stora kumulativa doser ifosfamid
 - redan befintlig njursvikt
 - tidigare eller samtidig behandling med potentiellt nefrotoxiska substanser
 - yngre ålder hos barn
 - reducerad nefronreserv, t.ex. hos patienter med njurtumör, patienter som genomgått strålning av njurarna eller unilateral nefrektomi.
- Fanconis syndrom har rapporterats, företrädesvis hos barn, som tidigare behandlats med cisplatin. Nyttan med fortsatt behandling med ifosfamid bör nogtänkt vägas mot risken för irreversibla skador på njurarna.

Effekter på urotelet

- Administrering av ifosfamid associeras med urotoxiska effekter, vilka kan lindras genom profylaktisk användning av mesna.
- Risken för hemorragisk cystit är dosberoende och ökar med administrering av höga engångsdoser jämfört med fraktionerad administrering.
- Tidigare eller samtidig strålbehandling av blåsan eller behandling med busulfan kan öka risken för hemorragisk cystit.
- Hemorragisk cystit som kräver blodtransfusion har rapporterats med ifosfamid.
- Hemorragisk cystit efter en singeldos ifosfamid har rapporterats.
- Det är nödvändigt att utesluta eller behandla eventuella obstruktioner i urinvägarna innan behandlingen startar.
- Under administrering eller direkt efteråt bör tillräcklig mängd vätska ges oralt eller genom infusion för att stimulera diures, och därigenom minska risken för urinvägstoixicitet.
- Ifosfamid skall användas med försiktighet, om ens överhuvudtaget, till patienter med pågående urinvägsinfektion.

Kardiotoxicitet, användning hos patienter med hjärtsjukdomar

- Speciell försiktighet skall iaktas för patienter med existerande hjärtsjukdom. Regelbunden kontroll av elektrolyter är nödvändigt.
- Dödlig utgång av ifosfamid-associerad kardiotoxicitet har rapporterats.
- Risken för utveckling av kardiotoxiska effekter är dosberoende. Det kan förstärkas hos patienter som tidigare fått eller får strålbehandling av hjärtregionen och/eller adjuvant behandling med antracykliner, eller möjligen har njursvikt.
- Särskilt försiktighet bör iaktas när ifosfamid används hos patienter med riskfaktorer för kardiotoxicitet.

Lungtoxicitet

- Lungtoxicitet (inkluderande interstitiell pneumonit, pneumonit, pulmonell fibros och andningsvikt) och även dödlig utgång har rapporterats vid behandling med ifosfamid.

Sekundära maligniteter

- Som vid all cytostatikabehandling involverar behandling med ifosfamid risken för sekundära tumörer och dess prekursorer. De sekundära maligniteterna kan utvecklas flera år efter att kemoterapi avslutats.
- Risken för myelodysplastiska förändringar, av vilka somliga utvecklas till akut leukemi, är förhöjd.
- Malignitet har även rapporterats efter exponering in utero med cyklofosfamid.

Veno-ocklusiv leversjukdom

- Veno-ocklusiv leversjukdom har rapporterats och är också känt med cyklofosfamid, ett annat oxazafosforinbaserat cytostatikum.

Genotoxicitet

- Ifosfamid inducerar genotoxicitet. Män som behandlas med ifosfamid ska innan behandlingen informeras om möjligheten att spara sperma. Extrem försiktighet måste vidtas för att undvika graviditet, därför skall manliga patienter och deras kvinnliga partners i fertil ålder rådas att båda använda effektivt preventivmedel vid behandling med ifosfamid och 6 månader efter avslutad behandling av mannen. Se avsnitt 4.6.

Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, korsöverkänslighet

- Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner har rapporterats.
- Korsöverkänslighet mellan oxazafosforinbaserade cytostatika (exempelvis mellan cyklofosfamid och ifosfamid) har rapporterats.

Påverkan på sårhäkning

- Ifosfamid kan påverka normal sårhäkning.

Paravenös administrering

Eftersom den cytotoxiska effekten av ifosfamid uppträder först efter aktivering i levern är det ingen risk för vävnadsskada på grund av en felaktig paravenös administrering. Vid extravasering rekommenderas dock att infusionen omedelbart stoppas och att extravasatet sugts ut genom samma nål. Även andra lämpliga åtgärder ska övervägas vid behov.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion, särskilt vid allvarlig sådan, kan nedsatt utsöndring från njurarna resultera i ökade plasmanivåer av ifosfamid och dess metaboliter. Detta kan leda till ökad toxicitet och bör beaktas vid dosbestämning till sådana patienter.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion, framför allt grav sådan, skulle kunna leda till minskad metabolisering av ifosfamid till dess aktiva form och skulle därmed kunna påverka effektiviteten av behandlingen. Lågt serumalbumin och nedsatt leverfunktion har rapporterats som riskfaktorer för utvecklingen av CNS-toxicitet. Nedsatt leverfunktion kan leda till ökad bildning av en toxisk metabolit (kloracetaldehyd) som anses bidra till CNS- och nefrotoxicitet. Detta ska beaktas vid val av dos och vid utvärdering av behandlingen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Planerad samtidig administrering eller sekventiell administrering av andra läkemedel som kan öka risken för toxiska effekter kräver en noggrann individuell bedömning av förväntad nytta och risk. Patienter som får sådana kombinationer måste övervakas noga för tecken på toxicitet. Patienter som behandlas med ifosfamid och ämnen som minskar dess aktivering skall övervakas för en möjlig minskad terapeutisk effekt och behov av dosjustering.

Farmakokinetiska interaktioner

Ifosfamid aktiveras och metaboliseras vidare av av cytokrom P450-enzym (CYP450). Samtidig administrering av läkemedel som induerar eller hämmar CYP450 isoenzymer kan leda till interaktioner.

Interaktioner som påverkar farmakokinetiken hos ifosfamid och dess metaboliter

Inducerare av mikrosomala enzymer (t.ex. CYP450-enzym) kan öka koncentrationen av metaboliter som är cytotoxiska eller har andra toxiciteter. Detta måste tas i beaktande vid tidigare eller samtidig behandling med t.ex.:

- karbamazepin
- kortikosteroider
- rifampicin
- fenobarbital
- fenytoin
- bensodiazepin
- johannesört

Se även aprepiant nedan.

CYP-3A4-hämmare: (särskilt CYP-3A4 and CYP2B6) kan minska aktivering och metabolism av ifosfamid och därmed påverka effekten av ifosfamidbehandlingen. Hämmning av CYP-3A4 kan även leda till ökad bildning av en ifosfamid-metabolit som associeras med CNS- och nefrotoxicitet. CYP-3A4-hämmare innefattar:

- ketokonazol
- flukonazol
- itrakonazol
- proteashämmare (såsom indinavir, ritonavir)
- makrolider (såsom klaritromycin, erytromycin)

Se även aprepiant nedan.

Aprepiant: Fallrapporter antyder förhöjd neurotoxicitet av ifosfamid hos patienter som får antiemetisk profylax med aprepiant, vilken är både en inducerare och en måttlig hämmare av CYP 3A4.

En ökning av koncentrationen av cytotoxiska metaboliter kan ske med disulfiram.

Interaktioner på grund av farmakokinetiken och/eller verkningsmekanismen hos andra läkemedel

Ifosfamid-metabolisering av CYP2B6 kan hämma metabolismen av bupropion och resultera i sänkta nivåer av dess aktiva metabolit.

Irinotecan: Bildandet av den aktiva metaboliten av irinotecan kan minska när ifosfamid ges samtidigt.

Farmakodynamiska interaktioner

Ökad hemototoxicitet och/eller immunsuppression kan uppkomma som en kombinationseffekt av ifosfamid och, t.ex.:

- ACE-hämmare (kan orsaka leukopeni)
- carboplatin
- cisplatin
- natalizumab.

Ökad kardiotoxicitet kan uppkomma som en kombinationseffekt av ifosfamid och t.ex.:

- antracykliner
- strålning av hjärtrakten

Ökad lungtoxicitet kan uppkomma som en kombinationseffekt av ifosfamid och, t.ex.:

- amiodaron
- G-CSF (granulocytkoloni-stimulerande faktor), GM-CSF (granulocyt-makrofagkoloni-stimulerande faktor).

Ökad nefrotoxicitet kan uppkomma som en kombinationseffekt av ifosfamid och t.ex.:

- aciklovir
- aminoglykosider
- amfotericin B
- carboplatin
- cisplatin
- den förhöjda risken för njurpåverkan ger även en ökad risk för hemotoxiska och neurotoxiska effekter.

En ökad risk för att utveckla hemorragisk cystit kan uppkomma som en kombinationseffekt av ifosfamid och, t.ex.:

- busulfan
- strålning av urinblåsan.

Additiva CNS-effekter kan uppkomma som en kombinationseffekt av ifosfamid och, t.ex.:

- antiemetika
- antihistaminer
- narkotika
- sedativa läkemedel.

Docetaxel: I en studie med 34 patienter såg man mer gastrointestinal toxicitet när ifosfamid gavs före infusion av docetaxel än när det gavs efteråt.

Risken för benmärgspåverkan ökar vid samtidig användning av ifosfamid och allopurinol eller hydroklortiazid.

Alkohol: Hos en del patienter kan alkohol förstärka ifosfamid-inducerat illamående och kräkningar.

Kumarinderivat: förhöjt INR har rapporterats hos patienter som fått ifosfamid och warfarin. En noggrann kontroll av koagulationsparametrar bör därför göras vid denna typ av medicinering.

Cisplatin: Cisplatin-inducerad hörselnedsättning kan förvärras av samtidig behandling med ifosfamid.

Vacciner: Den immunsuppressiva effekten av ifosfamid kan förväntas reducera vaccinationssvaret. Användning av levande vacciner kan leda till vaccinerad infektion.

Tamoxifen: samtidig användning av tamoxifen och cytostatika kan öka risken för tromboemboliska komplikationer.

Behandling med ifosfamid kan ge en ökad muskelrelaxerande effekt av suxameton.

Ifosfamid kan förstärka den hypoglykemiska effekten av antidiabetika såsom sulfonureider.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Administration av ifosfamid under organogenesen har visat sig ha en fosterskadande effekt hos möss, råttor och kaniner. Begränsade uppgifter om användning av ifosfamid hos människa har visat hämmad fostertillväxt och neonatal anemi.

Erfarenhet med cyklofosfamid, ett annat oxazafosforinbaserat cytostatikum

Djurdata tyder på att en ökad risk för misslyckad graviditet och missbildningar kan kvarstå efter utsättande av medlet så länge oocyter/foliklar, som utsattes för medlet under någon av deras mognadsfaser, finns kvar.

Missbildningar hos foster har rapporterats efter användningen av cyklofosfamid under den första trimestern.

Exponering för cyklofosfamid hos människa har rapporterats orsaka missfall, missbildningar (efter exponering under den första trimestern), och neonatala effekter, inkluderande leukopeni, pancytopeni, svår benmärgshypoplasi och gastroenterit.

Baserat på resultaten från djurstudierna, fallrapporter hos människa och substansens verkningsmekanism, ska ifosfamid inte ges under graviditet, speciellt inte under den första trimestern. Om graviditet inträffar under behandlingen skall patienten noga informeras om riskerna för fostret/det nyfödda barnet.

Nyttan av behandlingen/moderns behov av behandlingen, ska vägas mot riskerna för fostret.

Amning

Ifosfamid passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risken för påverkan på barnet föreligger även vid terapeutiska doser. Effekterna inkluderar neutropeni, trombocytopeni, lågt hemoglobin och diarré hos barn. Ifosfamid är kontraindicerat vid amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Ifosfamid interagerar med oogenesen och spermatogenesis. Den kan orsaka sterilitet hos båda könen. Män och kvinnor som behandlas med ifosfamid ska informeras före behandlingen om möjligheten att frysa in sperma eller ägg.

Kvinnliga patienter

- Amenorré. Hos äldre kvinnor är risken före permanent amenorré förhöjd.
- Dessutom har oligomenorre rapporterats hos kvinnor som behandlats med oxazafosforinbase-erade cytostatika, ex. cyklofosfamid.
- Flickor som behandlats med ifosfamid före puberteten kan utveckla normala sekundära sexualkaraktäristika och få regelbundna menstruationer. Flickor som fått behandling före puberteten har senare blivit gravida.
- Om ovariefunktionen behållits efter avslutad behandling finns en ändå ökad risk för att utveckla tidig menopaus.

Manliga patienter

- Oligospermi
- Azoospermi (som är reversibel hos vissa patienter, men reversibiliteten kan inträffa flera år efter avslutad behandling.)
- Generellt är sexuell potens och libido opåverkad hos dessa patienter.
- Pojkar som fått behandling före puberteten kan utveckla normala sekundära sexualkaraktäristika, men kan få oligospermi eller azoospermi.
- En viss grad av testikelatrofi kan förekomma.
- Män som har behandlats med ifosfamid har senare blivit fäder.

Genotoxicitet

Ifosfamid är genotoxisk och mutagen i manliga och kvinnliga könsceller (se avsnitt 4.6). Därför ska kvinnor inte bli gravida och män inte bli fäder under behandling med ifosfamid. Män ska inte bli fäder upp till 6 månader efter avslut av behandling. Kvinnor och män i fertil ålder skall använda en effektiv preventivmetod under, och minst 6 månader efter avslutad behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förmågan att köra bil och använda maskiner kan påverkas direkt på grund av CNS-påverkan eller indirekt beroende på illamående och kräkningar.

4.8 Biverkningar

En mycket vanlig biverkan är reversibel alopeci, speciellt vid höga doser och lång behandlingstid. Illamående och kräkningar förekommer hos ungefär hälften av alla patienter. Benmärgspåverkan är vanligt och förekommer i form av leukopeni, neutropeni och/eller trombocytopeni, svårighetsgraden av dessa biverkningar är dosberoende. Cystit med mikro- eller makrohematuri är en vanlig och dosberoende biverkan, den kan dock förebyggas och/eller lindras med samtidig tillförsel av mesna. 10–20 % av alla behandlade patienter får symptom på encefalopati inom några timmar upp till några dagar efter behandlingsstart.

Biverkningarna och frekvenserna nedan är baserade på publikationer som beskriver klinisk erfarenhet med fraktionerad administrering av ifosamid som monoterapi med en totaldos av 4-12 g/m² per behandling.

ADR-frekvens baseras på följande skala: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass (SOC)	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Infektioner (inklusive reaktivering av latent infektioner) Sepsis (inklusive septisk chock)*	Vanliga Mindre vanliga
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Sekundära tumörer* (inklusive akut myeloisk leukemi, myelodysplastiskt syndrom, akut promyelocytisk leukemi, sarkom, njurcellscarcinom, lymfom (non-Hodgkin's lymfom)) Progression av underliggande maligniteter*	Mindre vanliga Ingen känd
Blodet och lymfsystemet	Myelosuppression - Leukopeni - Trombocytopeni* - Anemi - Febril neutropeni - Pancytopeni Svåra koagulationsrubbningar såsom disseminerad intravasal koagulation Hemolytiskt uremiskt syndrom (HUS) Hemotoxicitet* Hemolytisk anemi Methemoglobinemi	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Ingen känd Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd Ingen känd Ingen känd
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktion Anafylaktisk reaktion Angioödem* Immunsuppression	Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd Ingen känd

	Urtikaria	Ingen känd
Endokrina systemet	SIADH (förhöjd ADH-sekretion) med hyponatremi, dehydrering och vätskeretention	Sällsynta
Metabolism och nutrition	Metabolisk acidos Minskad aptit Elektrolytrubbningar Hyperglykemi Polydipsi Tumörlyssyndrom	Vanliga Vanliga Sällsynta Ingen känd Ingen känd Ingen känd
Psykiska störningar	Förändrat mentalt tillstånd (inklusive mani, paranoia, förvirring, delirium, katatoni, mutism, ökad glömska, panikattacker)	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Toxicitet i centrala nervsystemet - Encefalopati* - Avföringsinkontinens - Krampanfall (inkluderande status epilepticus)* - Reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom - Rörelsestörningar - Extrapyramidala störning - Gångrubbning - Dysartri Perifer neuropati - Polyneuropati	Mycket vanliga Mycket vanliga Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Mycket sällsynta
Ögon	Dimsyn Synnedsättning Konjunktivit Ögonirritation	Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd Ingen känd
Öron och balansorgan	Yrsel Dövhet Nedsatt hörsel Tinnitus	Mindre vanliga Ingen känd Ingen känd Ingen känd
Hjärtat	Kardiotoxiska effekter* Arytmi (inkluderande supraventrikulära och ventrikulära arytmier*) Hjärtsvikt* Hjärtstillestånd* Hjärtinfarkt Kardiogen chock* Perikardiell effusion Myokardiell blödning Kardiomyopati* (inkluderande congestive cardiomyopathy) Kärlkramp	Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd

	Myokardit* Perikardit Myokarddepression EKG-förändringar ST-segmentförändringar T-vågsinvertering Förändrade QRS-komplex	Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd
Blodkärl	Flebit Hypotension* Lungemboli Djup ventrombos Kapillärläckagesyndrom Vaskulit Hypertension Blodvallningar	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné Hosta Interstitiell lungsjukdom* (ma- nifesterad som lungfibros) Interstitiell pneumoni Andningssvikt* Akut andnödssyndrom* Pulmonär hypertension* Allergisk alveolit Pneumoni* Pulmonärt ödem* Pleural effusion Bronkospasm	Sällsynta Sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd
Magtarmkanalen	Illamående/kräkning Diarré Förstoppning Stomatit Akut pankreatit Tyflit Kolit Enterokolit Ileus Gastrointestinal blödning Sår i slemhinna Buksmärta Ökad salivering	Mycket vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd
Lever och gallvägar	Levertoxicitet Leversvikt* Fulminant hepatit* Förhöjning av levervärden: ASAT, ALAT, Gamma-GT, ALP) Venoocklusiv leversjukdom Portaventrombos	Vanliga Ingen känd Ingen känd Mindre vanliga Ingen känd Ingen känd

	Kolestas	Ingen känd
Hud och subkutan vävnad	Alopeci Inflammation i hud och slemhin- nor Papulärt hudutslag Toxisk epidermal nekrolys Steven-Johnssons syndrom Palmar-plantar erytrodysestesi Återkommande strålningsder- matit ("recall-reaktion") Hudnekros Ansiktssvullnad Petekier Klåda Erytem Hyperpigmentering Hyperhidros Nagelförändringar	Mycket vanliga Sällsynta Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelkramper Rabdomyolys Tillväxtshämning Myalgi Artralgi Smärta i extremiteter	Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd
Njurar och urinvägar	Hemorragisk cystit Hematuri, makro och mikro Störd blåstömningsfrekvens in- klusive enures Urinblåseirritation Nedsatt njurfunktion inklusive njursvikt* Akut Kronisk Renal tubulär acidosis Proteinuri Aminoaciduri Fosfaturi Fanconis syndrom Tubulointerstitiell nefrit Nefrogen diabetes insipidus Polyuri Känsla av residualurin	Mycket vanliga Mycket vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Sällsynta Sällsynta Sällsynta Sällsynta Sällsynta Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Azoospermi/oligospermi (även irreversibel) Amenorré Ovulationsstörning (även irre- versibel) Infertilitet Ovariesvikt	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Ingen känd Ingen känd

	Prematur menopaus	Ingen känd
Medfödda och/eller genetiska störningar	Tillväxthämning av foster	Ingen känd
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber (särskilt vid neutropeni) Sjukdomskänsla Trötthet Generell fysisk försämring Lokala reaktioner vid injektions-/infusionsstället Multiorgansvikt* Smärta inkluderande bröstsmärta Ödem Frossbrytningar	Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Sällsynta Ingen känd Ingen känd Ingen känd Ingen känd

* inklusive dödsfall

Förvirring och kramper kan vara associerat till SIADH med hyponatremi och vattenretention. Ifosfamid i kombinationsbehandling med annan kemoterapi kan i mycket sällsynta fall vara en bidragande orsak till uppkomst av rabdomyolys.

Utsöndring av aminosyror i urinen är en sällsynt biverkan beroende på en ärftlig disposition.

Påverkan på könsceller är beroende på dos och duration. Effekten före puberteten är ej helt klarlagd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nyttariskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom:

CNS-toxicitet, nefrotoxicitet, mukositet, cystit. Myelosuppression, företrädesvis leukocytopeni, kan förväntas. Se avsnitt 4.4. Svårighetsgraden och durationen av myelosuppressionen är beroende på graden av överdosering.

Behandling:

Patienter som får en överdos ska övervakas noga för utveckling av toxicitet.

Det finns ingen känd antidot för ifosfamid.

En överdosering ska hanteras med stödjande behandling, såsom lämplig behandling för samtidig infektion, myelosuppression eller annan toxicitet om tillämpligt.

Ifosfamid och dess metaboliter är dialyserbara. Hemodialys ska sättas in snabbt vid svår överdosering, i synnerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Cystitprofylax med mesna ges förebyggande för att undvika eller begränsa de urotoxiska effekterna vid överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatika, alkyliserande medel
ATC-kod: L01A A06

Ifosfamid är en alkyliserande cytostatika, tillhörande oxazafosforingruppen. Ifosfamid omvandlas i levern till aktiva metaboliter. Den exakta verkningsmekanismen är inte känd, men preparatet anses påverka cellcykelns G₂- och S-fas. Alkyliserande metaboliter av ifosfamid verkar genom bindning till fosfodiesterbryggor i DNA. Ifosfamid är inte helt korsresistent med cyklofosfamid och andra alkyliserande medel.

Pediatrik population

Ewings sarkom

I en randomiserad kontrollerad studie deltog 518 patienter (87 % under 17 år) med Ewings sarkom, primitiv neuroektodermal bentumör eller primitivt osteosarkom. De deltagande randomiserades till ifosfamid/etoposid alternerande med standardbehandling eller till enbart standardbehandling. Hos de utan metastaser vid start, noterades en statistiskt signifikant förbättrad 5-årsöverlevnad för de som fick ifosfamid/etoposid (69 %) jämfört med de som bara fick standardbehandling (54 %). Femårsöverlevnaden var 72 % i ifosfamid/etoposid-gruppen jämfört med 61 % i gruppen med standardbehandling. Snarlik toxicitet observerades med båda behandlingsalternativen. Hos de med metastaser vid studiestarten, förelåg ingen skillnad i 5-års händelsefri överlevnad eller 5-årsöverlevnad mellan de olika behandlingsgrupperna.

I en randomiserad jämförelsestudie hos 155 patienter med Ewings sarkom klassificerade som normalrisk, kunde inga skillnader i händelsefri överlevnad eller överlevnad visas. Mindre uttalad toxicitet kunde visas för ifosfamid regimen.

Andra pediatrika cancersjukdomar

Ifosfamid har undersökts brett i okontrollerade prospektiva explorativa studier hos barn. Olika doseringsscheman och behandlingsregimer, i kombination med andra antitumör-läkemedel, har använts. Följande pediatrika cancersjukdomar har undersökts: rabdomyosarkom, icke-rabdomyosarkom mjukdelssarkom, könscellstumörer, osteosarkom, non-Hodgkins lymfom, Hodgkins lymfom, akut lymfoblastleukemi, neuroblastom, Wilms tumör och maligna CNS-tumörer. Gynnsamma partiella svar, fullständiga svar och överlevnadstal har dokumenterats.

Ett flertal doseringsscheman och behandlingsregimer av ifosfamid i kombination med andra anti-tumör-läkemedel har använts. Förskrivaren bör hänvisa till kemoterapiregim för specifik tumör-typ när de väljer specifik dosering, administreringsätt och behandlingsscheman.

Vanligtvis brukar doserna av ifosfamid vid pediatrika tumörer variera från 0,8–3 g/m²/dag under 2–5 dagar med en totaldos av 4–12 g/m² för en kemoterapikur.

Fraktionerad administrering av ifosfamid genomförs som intravenös infusion under en tidsperiod som varierar mellan 30 minuter och 2 timmar, beroende på infusionsvolym eller protokollrekommendationer:

Skydd av urinvägarna med mesna är obligatoriskt under ifosfamidadministrering med en dos motsvarande 80–120 % av ifosfamid. Det är rekommenderat att förlänga infusionen av mesna med 12–48 timmar efter avslutad infusion av ifosfamid. Av hela mesnadosen ska 20 % ges som i.v. startbolus. Hyperhydrering med åtminstone 3000 ml/m² krävs under infusion med ifosfamid och under 24–48 timmar efter avslutad administrering av ifosfamid.

Under behandling med ifosfamid, speciellt vid fall med långvarig behandling, krävs adekvat diures och regelbunden kontroll av njurfunktionen. Barn 5 år eller yngre kan vara mera känsliga för ifosfamid-inducerad njurtoxicitet än äldre barn eller vuxna. Svår nefrotoxicitet som leder till Fanconis syndrom har rapporterats. Progressiv tubulär skada som resulterar i potentiellt försämrade hypofosfatemi och rakit har i sällsynta fall rapporterats men ska tas i beaktande.

Resultat från randomiserade kontrollerade kliniska studier är begränsade hos pediatrik population.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ifosfamid metaboliseras genom två metaboliska vägar. Ifosfamid administreras som en inaktiv prodrug som genomgår bioaktivering primärt i levern via CYP3A4 och CYP2B6 för att bilda den aktiva metaboliten 4-hydroxi-ifosfamid. Ifosfamid genomgår också en deaktivering för att bilda inaktiva metaboliter, 2-dechloroethyl-ifosfamid eller 3-dechloroethyl-ifosfamid, via CYP3A4 och CYP2B6 med frisättning av den toxiska metaboliten, kloroacetaldehyd. Ytterligare metabolism av 4-hydroxi-ifosfamid till sina inaktiva metaboliter sker via alkoholdehydrogenas och glutathion-S-transferas. En deaktiveringsväg som involverar en tautomer av 4-hydroxi-ifosfamid resulterar i bildningen av akrolein, en urotoxisk metabolit.

Maximala serumkoncentrationer av aktivt ifosfamid uppnås inom 30 minuter. Ometaboliserat ifosfamid har en mycket låg proteinbindningsgrad. Halveringstiden för ifosfamid och dess 4-hydroximetabolit anges till 4–7 timmar. Om ifosfamid ges i delade doser under flera dagar minskar halveringstiden succesivt på grund av självinduktion i levern.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet: LD₅₀-värden är 520–760 mg/kg hos möss och 150–300 mg/kg hos råttor. Upprepade intravenösa doser på > 100 mg/kg orsakade toxiska reaktioner hos råttor.

Kronisk toxicitet: Utförda tester resulterade i skador på lymfhematopoetiska systemet, mag-tarmkanalen, urinblåsan, njurarna, levern och könsorganen.

Genotoxicitet: Ifosfamid är ett genotoxiskt medel. I långtidsstudier på råttor och möss har ifosfamid visats ha en karcinogen effekt.

Reproduktionstoxicitetsstudier: Ifosfamid var embryotoxiskt och teratogent i studier på möss, råttor och kaniner i doser från 3 till 7,5 mg/kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

In vitro kan en gulfärgning ske om cisplatin/carboplatin blandas i samma dropp som ifosfamid/mesna, vilket därför bör undvikas. Lösningar som innehåller bensylalkohol kan reducera stabiliteten av ifosfamid.

6.3 Hållbarhet

5 år.

Färdigberedd lösning skall användas inom 12 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas (typ III) förseglad med en brombutylgummipropp och aluminium/plastlock innehållande 500 mg, 1000 mg eller 2000 mg torrt pulver.

Flaskorna är förpackade med eller utan skyddande plastöverdrag. Den skyddande sekundära förpackningen består av två delar: nedre delen är en genomskinlig cylindrisk polypropylen behållare och den övre delen är en blåfärgad skruvkork gjord av polyetylen. Det skyddande plastöverdraget kommer inte i kontakt med läkemedlet och ger extra transportskydd, vilket ökar säkerheten för medicinsk och farmaceutisk personal vid hantering av produkten.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Instruktionerna för hantering av cytostatika måste följas.

Parenterala läkemedel skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning.

Pulvret måste vara helt upplöst innan parenteral administrering.

Intravenös injektion: Innehållet i injektionsflaskan löses med 25 ml vatten för injektionsvätskor per 1000 mg ifosfamid. Det ger en lösning med 40 mg/ml, vilket är den maximala koncentration som tillåts för intravenös injektion.

Intravenös infusion: Innehållet i injektionsflaskan löses med 12,5 ml vatten för injektionsvätskor per 1000 mg ifosfamid och tillsättes därefter infusionslösningen. Lämplig infusionslösning är natriumklorid-, glukos- eller fruktos eller Ringer lösning. Mesna (Uromitexan) kan blandas i samma dropp som ifosfamid.

Vid 24 timmarsinfusion bör Holoxan spädas med sammanlagt 3 liter natriumklorid- eller glukos-infusionslösning, såvida inte patientens allmäntillstånd kräver vätskerestriktion.

Beträffande administreringsteknik och hanteringsföreskrifter hänvisas till bruksanvisningen i förpackningen.

Då ifosfamid är inaktivt före aktivering i levern, finns inga skador rapporterade beträffande extravasering.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Oy
PB 119
00181 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10120

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07.12.1989

Datum för den senaste förnyelsen: 2.5.2005/14.11.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.02.2021