

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Holoxan 1 g -Trockensubstanz zur Injektionsbereitung

Holoxan 2 g -Trockensubstanz zur Injektionsbereitung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 1 g Ifosfamid.

1 Durchstechflasche enthält 2 g Ifosfamid.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
pH – Wert: 4,5 – 6,5 (nach Rekonstitution)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hodentumoren

Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren in den Stadien II bis IV nach TNM - Klassifikation (Seminome und Nicht-Seminome), welche nicht oder nicht genügend auf eine Initialchemotherapie ansprechen.

Ovarialkarzinom

Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren (FIGO III und IV), welche nicht auf eine Initialchemotherapie inklusive Platin ansprechen.

Zervixkarzinom

Palliative Cisplatin/Ifosfamid Kombinationschemotherapie (alleinig, ohne weitere Kombinationspartner) des Zervixkarzinoms im FIGO Stadium IV B (wenn eine kurative Therapie der Erkrankung durch Chirurgie oder Radiotherapie nicht möglich ist) – als Alternative zur palliativen Radiotherapie.

Mammakarzinom

Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.

Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome

Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.

Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zur Kombinationschemotherapie.

Weichteilsarkome (inkl. Osteosarkom und Rhabdomyosarkom)

Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie des Rhabdomyosarkoms oder des Osteosarkoms nach Versagen der Standardtherapien. Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie anderer Weichteilsarkome nach Versagen der Chirurgie und Strahlentherapie.

Ewing-Sarkom

Zur Kombinationschemotherapie nach Versagen der zytostatischen Primärtherapie.

Non-Hodgkin-Lymphome

Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie bei Patienten mit rezidierten Tumoren.

Morbus Hodgkin

Zur Behandlung von Patienten mit primär progredienten Verläufen und Frührezidiven des Morbus Hodgkin (Dauer der kompletten Remission kürzer als ein Jahr) nach Versagen der chemotherapeutischen bzw. radio-chemo-therapeutischen Primärtherapie - im Rahmen anerkannter Kombinations-Chemotherapie-Regime, wie z.B. dem MINE Protokoll.

Kinder und Jugendliche

Daten aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen liegen nur in begrenztem Umfang vor. Siehe Abschnitt 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Holoxan darf nur unter Aufsicht eines erfahrenen Onkologen verabreicht werden.

Dosierung:

Dosierung und Dauer der Behandlung und/oder Behandlungsintervalle hängen ab vom jeweiligen Anwendungsgebiet, vom Kombinationstherapie-Regime sowie vom allgemeinen Gesundheitszustand und den Organfunktionen des Patienten und den Ergebnissen der Labortests.

Bei Kombination mit anderen Präparaten ähnlicher Toxizität kann eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung der therapiefreien Intervalle erforderlich sein.

Falls angezeigt, kann die Anwendung von Hämatopoese-stimulierenden Wirkstoffen (Kolonie-stimulierende Faktoren und Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe) in Betracht gezogen werden, um das Risiko von myelosuppressiven Komplikationen zu reduzieren und/oder die Verabreichung der vorgesehenen Dosis zu erleichtern. Für Informationen über potenzielle Wechselwirkungen mit G-CSF und GM-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) siehe Abschnitt 4.5.

Während oder unmittelbar nach der Anwendung ist für die Aufnahme oder Infusion ausreichender Flüssigkeitsmengen zu sorgen, um eine Diurese zu induzieren und so das Risiko einer Urotoxizität zu reduzieren. Siehe Abschnitt 4.4.

Um einer hämorrhagischen Zystitis vorzubeugen, soll Ifosfamid mit Mesna kombiniert werden.

Soweit nicht anders verordnet, gelten in der Regel folgende Dosierungsempfehlungen:

Fraktionierte Applikation:

1,2–2,4 g/m² Körperoberfläche (= 30–60 mg/kg Körpergewicht) täglich, an 5 aufeinanderfolgenden Tagen als fraktionierte Applikation.

Die Gesamtdosis pro Zyklus beträgt 6–12 g/m² Körperoberfläche (= 150–300 mg/kg Körpergewicht).

24-Stunden-Dauerinfusion:

5 g/m² bis max. 8 g/m² Körperoberfläche (= 125 mg/kg bis max. 200 mg/kg Körpergewicht) als hohe Einzeldosis, meist in Form einer kontinuierlichen 24-Stunden-Infusion.

Bei Verabreichung von Ifosfamid als hohe Einzeldosis wird eine stärkere Hämato-, Uro-, Nephro- und ZNS-Toxizität beobachtet als bei fraktionierter Applikation.

Die aufgeführten Dosierungsempfehlungen gelten für eine Ifosfamid-Monotherapie. In der Kombinationschemotherapie mit anderen Zytostatika sind die Dosierungsvorschriften der jeweiligen Therapieschemata zu beachten.

Art der Anwendung:

Zur intravenösen Anwendung.

Die Verabreichung erfolgt als intravenöse Infusion über 30 Minuten bis 2 Stunden je nach Infusionsvolumen.

Dauer der Anwendung

Die Therapiezyklen können alle 3–4 Wochen wiederholt werden. Die Therapiedauer bzw. Intervalle richten sich jedoch nach der Indikation, dem angewandten Kombinationstherapie-Schema, dem Allgemeinzustand des Patienten, den Laborparametern und der Erholung des Blutbildes.

Zubereitung der Infusionslösung siehe Abschnitt 6.6.

Bei unbeabsichtigter paravenöser Verabreichung einer Ifosfamid-Lösung besteht üblicherweise nicht die Gefahr einer zytostatisch bedingten Gewebeschädigung, da diese überwiegend erst nach Bioaktivierung von Ifosfamid in der Leber einsetzt.

Kommt es zu einer Paravasation, ist die Infusion dennoch sofort zu stoppen, das Paravasat bei liegender Nadel zu aspirieren, mit Kochsalzlösung nachzuspülen und die Extremität ruhigzustellen.

Richtlinien zur Dosisreduktion bei Myelosuppression

Leukozytenzahl/ μ l	Thrombozytenzahl/ μ l	
> 4000	>100 000	100 % der vorgesehenen Dosis
4000 – 2500	100 000 - 50 000	50 % der vorgesehenen Dosis
< 2500	< 50 000	Verschiebung bis zur Normalisierung oder individuelle Entscheidung

Wegen seiner Urotoxizität soll Ifosfamid grundsätzlich mit Mesna/Uromitexan kombiniert werden. Andere Toxizitäten und die therapeutischen Effekte von Ifosfamid werden durch Mesna nicht beeinflusst.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, vor allem in schwerer Ausprägung, kann eine verringerte renale Ausscheidung zu einer erhöhten Konzentration von Ifosfamid und seinen Metaboliten im Plasma führen. Dies kann eine erhöhte Toxizität (z. B. Neurotoxizität, Nephrotoxizität, Hämatoxizität) zur Folge haben und muss bei diesen Patienten bei der Bestimmung der Dosis berücksichtigt werden. Die Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion ist kontraindiziert. Siehe Abschnitt 4.3.

Ifosfamid und seine Metaboliten sind dialysierbar. Bei dialysepflichtigen Patienten soll zwischen der Gabe von Ifosfamid und der Dialyse ein gleichbleibender Zeitraum liegen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Leberfunktionsstörungen, vor allem in schwerer Ausprägung, können mit einer verringerten Aktivierung von Ifosfamid verbunden sein. Dies kann die Wirksamkeit der Ifosfamid-Behandlung beeinflussen. Dies ist bei der Dosierung und der Interpretation der Reaktion auf die Dosis unbedingt zu berücksichtigen.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

Da es bei älteren Patienten häufiger vorkommt, dass die Funktion von Leber, Niere, Herz oder anderen Organen verringert ist und Begleiterkrankungen vorliegen oder andere medikamentöse Therapien durchgeführt werden, ist Ifosfamid bei diesen Patienten mit besonderer Vorsicht anzuwenden. Eine verstärkte Überwachung auf toxische Wirkungen ist daher erforderlich; gegebenenfalls muss die Dosis angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Daten aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen liegen nur in begrenztem Umfang vor. Siehe Abschnitt 5.1.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
- schwere Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion, insbesondere bei zytostatisch und/oder strahlentherapeutisch vorbehandelten Patienten
- floride Infektionen
- eingeschränkte Nierenfunktion und/oder Harnabflussbehinderungen
- Blasenentzündung (Zystitis)
- Schwangerschaft, insbesondere während des 1. Trimesters
- Stillzeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In Einzelfällen können die hier und in anderen Abschnitten beschriebenen Risikofaktoren für Ifosfamid-bedingte Toxizitäten und deren Spätfolgen eine Kontraindikation darstellen. In solchen Situationen ist eine fallspezifische Abwägung des Risikos gegenüber dem erwarteten Nutzen erforderlich. Nebenwirkungen können je nach Schweregrad eine Dosisanpassung oder einen Abbruch der Behandlung erfordern.

Warnhinweise

Myelosuppression, Immunsuppression, Infektionen

• Eine Behandlung mit Ifosfamid kann zu einer Myelosuppression und einer signifikanten Unterdrückung der Immunreaktion und in deren Folge zu schweren Infektionen führen. Es gibt Berichte über Ifosfamid-assoziierte Myelosuppression mit tödlichem Ausgang.

- Eine Ifosfamid-induzierte Myelosuppression kann Leukozytopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie (in Verbindung mit einem erhöhten Blutungsrisiko) und Anämie zur Folge haben.
- Nach der Anwendung von Ifosfamid ist normalerweise die Leukozytenzahl verringert. Der Leukozyten-Nadir wird meist etwa in der zweiten Woche nach der Anwendung erreicht. Danach steigt die Leukozytenzahl wieder an.
- Mit einer schweren Myelosuppression ist vor allem bei Patienten zu rechnen, die begleitend mit einer Chemotherapie/hämatotoxischen Arzneimitteln und/oder einer Strahlentherapie vorbehandelt wurden bzw. behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung anderer Immunsuppressiva kann die durch Ifosfamid induzierte Immunsuppression verstärken. Siehe Abschnitt 4.5.
- Das Risiko einer Myelosuppression ist dosisabhängig und bei einer hohen Einzeldosis höher als bei der fraktionierten Anwendung.
- Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion besteht ein erhöhtes Risiko einer Myelosuppression.
- Eine schwere Immunsuppression hat zu schwerwiegenden Infektionen mit manchmal tödlichem Ausgang geführt. Auch über Sepsis und septischen Schock wurde berichtet. Zu den Infektionen, über die im Zusammenhang mit Ifosfamid berichtet wurden, zählen Pneumonien sowie andere bakterielle, fungale, virale und parasitäre Infektionen.
- Latente Infektionen können erneut ausbrechen. Bei Patienten wurde unter Behandlung mit Ifosfamid eine Reaktivierung verschiedener viraler Infektionen beobachtet.
- Infektionen müssen adäquat behandelt werden.
- Eine antimikrobielle Prophylaxe kann in bestimmten Fällen einer Neutropenie nach Ermessen des behandelnden Arztes angezeigt sein.
- Bei neutropenischem Fieber sind Antibiotika und/oder Antimykotika zu verabreichen.
- Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte wird empfohlen. Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobinwert sind vor jeder Gabe und in angemessenen Abständen nach der Gabe zu kontrollieren.
- Wenn überhaupt, ist Ifosfamid bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion, schwerer Immunsuppression oder einer Infektion nur mit Vorsicht anzuwenden.

Enzephalopathie und ZNS Toxizität

Die Anwendung von Ifosfamid kann zu einer Enzephalopathie und anderen neurotoxischen Effekten führen.

Eine Ifosfamid-assoziierte ZNS Toxizität kann innerhalb von wenigen Stunden bis einige Tage nach der Anwendung in Erscheinung treten und klingt in den meisten Fällen innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Absetzen von Ifosfamid wieder ab. Die Symptome können aber länger fortbestehen. Gelegentlich kam es nicht zu einer vollständigen Genesung. Es gibt Berichte über einen tödlichen Ausgang einer Enzephalopathie. Wenn sich eine ZNS-Toxizität entwickelt, sollte Ifosfamid abgesetzt werden.

Die Symptome können Verwirrtheit, Somnolenz, Koma, Halluzinationen, verschwommenes Sehen, psychotisches Verhalten, extrapyramidale Symptome, Harninkontinenz und Krampfanfälle umfassen.

Das Risiko einer ZNS Toxizität scheint dosisabhängig zu sein.

- Zu den weiteren Risikofaktoren für die Entwicklung einer Ifosfamid-assoziierten Enzephalopathie gehören:
 - Nierenfunktionsstörung

- Niedrige Serumalbumin-Werte (Hypoalbuminämie)
- Erkrankungen des Beckens (z. B. Vorhandensein eines Tumors im Unterbauch, Bulky Disease)
- Schlechter Gesundheitsstatus
- und vorhergegangene oder begleitende nephrotoxische Behandlungen einschließlich Cisplatin.

Aufgrund potenzieller additiver Wirkungen müssen Arzneimittel (wie Antiemetika, Sedative, Narkotika oder Antihistaminika) oder Substanzen (wie Alkohol), die sich auf das ZNS auswirken, mit besonderer Vorsicht angewendet werden oder bei Bedarf (wie bei Ifosfamid-assoziiertes Enzephalopathie) abgesetzt werden.

Patienten, die mit Ifosfamid behandelt werden, sollten engmaschig auf Symptome von Enzephalopathien überwacht werden, insbesondere wenn Patienten ein erhöhtes Risiko für Enzephalopathien haben.

Die Anwendung von Metylenblau kann zur Prophylaxe und Behandlung von Ifosfamid-assoziiertes Enzephalopathie in Erwägung gezogen werden.

Nephro- und Urotoxizität

- Ifosfamid ist sowohl nephrotoxisch als auch urotoxisch.
- Vor Beginn der Therapie sowie während und nach der Therapie sind die glomeruläre und die tubuläre Nierenfunktion zu überprüfen und zu kontrollieren.
- Das Harnsediment muss regelmäßig auf Erythrozyten und andere Anzeichen einer Uro-/Nephrotoxizität überprüft werden.
- Es wird empfohlen, die Serum- und Harnstoffwerte, einschließlich Phosphor, Kalium sowie anderer Laborwerte, die sich für den Nachweis einer Nephro- und Urotoxizität eignen, sorgfältig klinisch zu überwachen.
- Nach Indikationsstellung sollte eine geeignete Ersatztherapie eingeleitet werden.

Nephrotoxizität

- Bei Patienten, die mit Ifosfamid behandelt wurden, kam es zu Nierenparenchym- und Tubulusnekrosen.
- Störungen der (glomerulären und tubulären) Nierenfunktion nach der Gabe von Ifosfamid sind sehr häufig. Zu den Manifestationen zählen eine verringerte glomeruläre Filtrationsrate und ein erhöhter Serum-Kreatininwert, Proteinurie, Enzymurie, Zylindrurie, Aminoazidurie, Phosphaturie und Glycosurie sowie eine renale tubuläre Azidose. Über Fanconi-Syndrom, renale Rachitis und Wachstumsverzögerungen bei Kindern sowie Osteomalazie bei Erwachsenen wurde ebenfalls berichtet.
- Funktionsstörungen des distalen Tubulus beeinträchtigen die Fähigkeit der Niere, Urin zu konzentrieren.
- Die Entwicklung eines Krankheitsbilds ähnlich dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) wurde mit der Gabe von Ifosfamid in Verbindung gebracht.
- Eine Tubulusschädigung kann während der Therapie oder auch Monate oder Jahre nach Beendigung der Therapie auftreten.
- Glomeruläre oder tubuläre Funktionsstörungen können mit der Zeit verschwinden, stabil bleiben oder im Verlauf von Monaten oder Jahren selbst nach Beendigung der Ifosfamid-Therapie fortschreiten. Über akute tubuläre Nekrose sowie akutes oder chronisches Nierenversagen in Folge einer Ifosfamid-Therapie wurde berichtet, und es gibt dokumentierte Fälle eines tödlichen Ausgangs der Nephrotoxizität.

- Das Risiko einer klinisch manifestierten Nephrotoxizität ist beispielsweise in folgenden Situationen erhöht:
 - hohe kumulative Ifosfamid-Dosen,
 - vorbestehende Nierenfunktionsstörung,
 - vorangegangene oder begleitende Behandlung mit potenziell nephrotoxischen Arzneimitteln,
 - frühkindliches Alter (vor allem bis ca. 5 Jahre alte Kinder),
 - verminderte Reserve an Nephronen bei Patienten mit Nierentumoren und Patienten, bei denen eine Nierenbestrahlung oder eine einseitige Nephrektomie durchgeführt wurde.
- Wenn bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung oder einer verminderten Reserve an Nephronen die Gabe von Ifosfamid in Betracht gezogen wird, ist eine sorgfältige Abwägung des erwarteten Nutzens einer solchen Therapie gegenüber den Risiken erforderlich.

Urotoxizität

- Die Anwendung von Ifosfamid wird mit urotoxischen Effekten in Verbindung gebracht, die sich durch die prophylaktische Gabe von Mesna vermindern lassen.
- Zu den Manifestationen einer Urotoxizität durch Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, zählen hämorrhagische Zystitis (auch in schwerer Ausprägung mit Ulzeration und Nekrose), Hämaturie (auch in schwerer Ausprägung), Anzeichen einer Reizung des Urothels (z. B. schmerzhafte Mikturie, Gefühl von Restharn, häufiges Wasserlassen, Nykturie, Harninkontinenz) sowie die Entwicklung einer Fibrose der Harnblase, geringe Blasenkapazität, Telangiektasie, rezidivierende Hämaturie sowie Anzeichen einer chronischen Blasenreizung.
- Über Pyelitis und Ureteritis wurde im Zusammenhang mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, berichtet.
- Im Zusammenhang mit Ifosfamid wurde über eine hämorrhagische Zystitis berichtet, die eine Bluttransfusion erforderlich machte. Im Zusammenhang mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, gibt es Berichte über einen tödlichen Ausgang der Urotoxizität sowie die Notwendigkeit einer Zystektomie aufgrund von Fibrose, Blutungen oder sekundären Malignomen.
- Die Erfahrungen mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, zeigen, dass eine Hämaturie normalerweise innerhalb weniger Tagen nach Absetzen der Therapie abklingt, aber auch länger anhalten kann.
- Das Risiko einer hämorrhagischen Zystitis ist dosisabhängig und bei hohen Einzeldosen höher als bei der fraktionierten Anwendung.
- Über hämorrhagische Zystitis nach einer Einzeldosis Ifosfamid wurde berichtet.
- Vor Beginn der Behandlung muss eine eventuelle Harnwegsobstruktion ausgeschlossen oder korrigiert werden. Siehe Abschnitt 4.3.
- Während oder unmittelbar nach der Anwendung ist für die Aufnahme oder Infusion angemessener Flüssigkeitsmengen zu sorgen, um eine Diurese zu induzieren und so das Risiko einer Harnwegstoxizität zu reduzieren.
- Um einer hämorrhagischen Zystitis vorzubeugen, soll Ifosfamid mit Mesna kombiniert werden.
- Wenn überhaupt, ist Ifosfamid bei Patienten mit akutem Harnwegsinfekt mit Vorsicht anzuwenden.
- Eine frühere oder begleitende Bestrahlung der Blase oder Busulfantherapie kann das Risiko einer hämorrhagischen Zystitis erhöhen.

Kardiotoxizität; Verwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen

- Unter anderem wurde über folgende Anzeichen einer Kardiotoxizität im Zusammenhang mit einer Ifosfamid-Therapie berichtet:
 - Supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich atrialer/supraventrikulärer Tachykardien, Vorhofflimmern, pulsloser ventrikulärer Tachykardien
 - Reduzierte QRS-Spannung sowie Veränderungen der ST-Strecke oder der T-Welle
 - Toxische Kardiomyopathie, die zu Herzversagen mit Stauung und Hypotonie führt
 - Perikarderguss, fibrinöse Perikarditis und epikardiale Fibrose
- Es gibt Berichte über Ifosfamid-assoziierte Kardiotoxizität mit tödlichem Ausgang.
- Das Risiko einer Kardiotoxizität ist dosisabhängig. Es ist erhöht bei Patienten mit vorangegangener oder begleitender Behandlung mit anderen kardiotoxischen Arzneimitteln oder Bestrahlung der Herzgegend sowie möglicherweise einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion.
- Besondere Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Ifosfamid bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität oder mit vorbestehenden Herzerkrankungen.

Pulmonale Toxizität

- Im Zusammenhang mit einer Ifosfamid-Behandlung wurde über Fälle von interstitieller Pneumonitis und Lungenfibrose berichtet. Auch andere Formen der pulmonalen Toxizität wurden bekannt. Es gibt Berichte über pulmonale Toxizität, die zu respiratorischer Insuffizienz oder auch zum Tod des Patienten führte.

Sekundäre Malignome

- Wie bei allen Therapien mit Zytostatika besteht auch bei der Behandlung mit Ifosfamid das Risiko von Zweittumoren oder ihren Vorstufen als Spätfolge.
- Es besteht ein erhöhtes Risiko für myelodysplastische Veränderungen, teilweise bis hin zur akuten Leukämie. Zu den anderen Malignomen, die nach der Anwendung von Ifosfamid oder nach Behandlungsregimes mit Ifosfamid aufgetreten sind, zählen Lymphome, Schilddrüsenkarzinome und Sarkome.
- Sekundäre Malignome können sich auch mehrere Jahre nach Beendigung der Chemotherapie entwickeln.
- Im Zusammenhang mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, kam es auch zu Malignomen nach einer Exposition in utero.

Venookklusive Lebererkrankung

- Über eine venookklusive Lebererkrankung wurde im Rahmen einer Chemotherapie mit Ifosfamid berichtet und ist zudem eine bekannte Komplikation bei der Gabe von Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine.

Genotoxizität

- Daten aus Tierversuchen mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, zeigen, dass eine Exposition von Oozyten während der Follikelentwicklung mit einer verringerten Rate an Einnistungen und intakten Schwangerschaften und einem erhöhten Risiko von Missbildungen einhergeht. Diese Wirkung ist zu berücksichtigen, falls nach Beendigung der Ifosfamid-Therapie eine künstliche Befruchtung oder Schwangerschaft geplant ist. Die genaue Dauer der Follikelentwicklung beim Menschen ist nicht bekannt, kann aber länger als 12 Monate betragen (siehe Abschnitt 4.6).

Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit

- Ob es zu einer Sterilität kommt, scheint abzuhängen von der Ifosfamid-Dosis, der Dauer der Therapie und dem Zustand der Gonadenfunktion zum Zeitpunkt der Behandlung. Eine Sterilität kann bei manchen Patienten irreversibel sein (siehe Abschnitt 4.6).

Weibliche Patienten

- Es ist in Verbindung mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, zu einer Oligomenorrhoe gekommen.
- Das Risiko einer dauerhaften Chemotherapie-bedingten Amenorrhoe ist bei älteren Frauen erhöht.
- Bei Mädchen, die in der Vorpubertät mit Ifosfamid behandelt werden, besteht die Möglichkeit, dass sich die sekundären Geschlechtsmerkmale normal entwickeln und die Menstruation regelmäßig ist.
- Bei Mädchen, die in der Vorpubertät mit Ifosfamid behandelt wurden, kam es später zu einer Empfängnis.
- Bei Mädchen, deren Ovarialfunktion nach Abschluss der Behandlung erhalten blieb, besteht ein erhöhtes Risiko einer vorzeitigen Menopause (siehe Abschnitt 4.6).

Männliche Patienten

- Bei Männern, die mit Ifosfamid behandelt werden, kann sich eine Oligospermie oder eine Azoospermie entwickeln.
- Sexuelle Funktion und Libido werden bei diesen Patienten für gewöhnlich nicht beeinträchtigt.
- Bei Jungen, die in der Vorpubertät mit Ifosfamid behandelt werden, besteht die Möglichkeit, dass sich die sekundären Geschlechtsmerkmale normal entwickeln; es kann aber zu einer Oligospermie oder Azoospermie kommen.
- Es kann in einem gewissen Grad zu einer Hodenatrophie kommen.
- Eine Azoospermie kann bei manchen Patienten reversibel sein, wenn auch unter Umständen erst mehrere Jahre nach Abschluss der Therapie.
- Männer, die mit Ifosfamid behandelt wurden, haben später Kinder gezeugt (siehe Abschnitt 4.6).

Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, Kreuzallergien

- Über anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen wurde im Zusammenhang mit Ifosfamid berichtet.
- Es gibt Berichte über Kreuzallergien zwischen Zytostatika aus der Gruppe der Oxazaphosphorine.

Beeinträchtigung der Wundheilung

- Ifosfamid kann die normale Wundheilung beeinträchtigen.

Vorsichtsmaßnahmen

Alopezie

- Alopezie ist eine sehr häufige, dosisabhängige Komplikation von Ifosfamid.
- Eine Chemotherapie-induzierte Alopezie kann bis zur Kahlheit fortschreiten.
- Das Haar kann nachwachsen, möglicherweise aber mit veränderter Farbe oder Struktur.

Übelkeit und Erbrechen

- Die Anwendung von Ifosfamid kann zu Übelkeit und Erbrechen führen.
- Die geltenden Richtlinien für den Einsatz von Antiemetika zur Vorbeugung und Linderung von Übelkeit und Erbrechen sind zu beachten.

- Durch den Konsum von Alkohol können sich Chemotherapie-bedingte Übelkeit und Erbrechen verstärken.

Stomatitis

- Die Anwendung von Ifosfamid kann zu Stomatitis (oralen Mukositis) führen.
- Die geltenden Richtlinien für Maßnahmen zur Vorbeugung und Linderung von Stomatitis sind zu beachten.

Paravenöse Injektion

- Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid entfaltet sich erst nach seiner Aktivierung, die hauptsächlich in der Leber stattfindet. Das Risiko für eine Gewebsschädigung durch eine versehentliche paravenöse Injektion ist daher gering.
- Bei einer versehentlichen paravenösen Injektion von Ifosfamid muss die Infusion sofort gestoppt und das Paravasat bei liegender Nadel aspiriert werden. Gegebenenfalls sind zusätzliche geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Abflussbehinderungen innerhalb der ableitenden Harnwege, Harnblasenentzündung sowie Infektionen und Elektrolytstörungen müssen vor Therapiebeginn ausgeschlossen bzw. behoben werden.

Holoxan sollte wie alle Zytostatika generell mit Vorsicht bei geschwächten und älteren Patienten angewendet werden sowie bei Patienten, die zuvor eine Bestrahlungsbehandlung erhielten.

Besondere Vorsicht ist ebenfalls bei Patienten mit geschwächter immunologischer Abwehrlage geboten, wie z. B. bei Diabetes mellitus oder chronischen Leber- und Nierenerkrankungen.

Patienten mit Hirnmetastasen, zerebraler Symptomatik und/oder verschlechterter Nierenfunktion sollten regelmäßig beobachtet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Vor einer geplanten gleichzeitigen oder sequenziellen Anwendung von anderen Substanzen oder Therapien, durch die sich die Wahrscheinlichkeit oder der Schweregrad toxischer Wirkungen (in Folge pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Wechselwirkungen) erhöhen könnte, ist eine sorgfältige fallspezifische Abwägung des erwarteten Nutzens gegenüber den Risiken erforderlich.
- Patienten, die mit solchen Kombinationen behandelt werden, müssen engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden, um ein frühzeitiges Eingreifen zu ermöglichen.
- Wenn Patienten mit Ifosfamid und Mitteln behandelt werden, die dessen Aktivierung vermindern, sind sie auf eine potenzielle Reduzierung der therapeutischen Wirksamkeit und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung zu überwachen.
- CYP3A4-Inhibitoren: Eine verminderte Aktivierung und Metabolisierung von Ifosfamid kann einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Ifosfamid-Therapie haben. Die Inhibition von CYP 3A4 kann auch zur verstärkten Bildung eines Ifosfamid-Metaboliten führen, der mit Nephrotoxizität in Verbindung gebracht wird. Patienten, die die folgenden Substanzen erhalten, müssen engmaschig überwacht werden:
 - Fluconazol
 - Itraconazol
 - Ketokonazol
 - Sorafenib

- Arzneimittel, die humane hepatische und extrahepatische mikrosomale Enzyme induzieren (z. B. Cytochrom-P450-Enzyme). Die Möglichkeit einer vermehrten Bildung von Metaboliten, die eine Zytotoxizität oder andere Toxizitäten (je nach induzierten Enzymen) verursachen, muss bei einer vorangegangenen oder begleitenden Behandlung mit folgenden Substanzen in Betracht gezogen werden:
 - Carbamazepin
 - Kortikosteroide
 - Johanniskraut
 - Phenobarbital
 - Phenytoin
 - Rifampicin

- Zu einer erhöhten Hämatotoxizität und/oder Immunsuppression z. B. kommt es bei Gabe von Ifosfamid mit:
 - ACE-Inhibitoren; diese können zu einer Leukozytopenie und Agranulozytose führen.
 - Carboplatin; dies kann zu einer erhöhten Nephrotoxizität führen.
 - Cisplatin; Cisplatin-induzierte Hörverluste können sich durch eine gleichzeitige Ifosfamid-Therapie verschlimmern.
 - Natalizumab

- Eine Verstärkung der Myelotoxizität durch Interaktionen mit anderen Zytostatika oder Bestrahlung ist zu berücksichtigen, z.B. zusammen mit:
 - Allopurinol
 - Hydrochlorothiazid

- Zu einer erhöhten Nephrotoxizität kann es z. B. kommen bei Gabe von Ifosfamid mit:
 - Acyclovir
 - Aminoglykoside
 - Amphotericin B
 - Carboplatin
 - Cisplatin

- Zu einer additiven Wirkung auf das ZNS kann es z. B. kommen bei Gabe von Ifosfamid mit:
 - Antiemetika
 - Antihistaminika
 - Narkotika
 - Neuroleptika
 - Sedativa
 - Selektive Serotonin Re-uptake-Inhibitoren
 - Trizyklische Antidepressiva

- Im Falle einer Ifosfamid-bedingten Enzephalopathie sind die genannten Arzneimittel mit besonderer Zurückhaltung anzuwenden oder möglichst abzusetzen.

- Zu einer erhöhten Kardiotoxizität kann es z. B. kommen bei Gabe von Ifosfamid mit:
 - Anthracycline
 - Bestrahlung der Herzgegend

- Zu einer erhöhten pulmonalen Toxizität kann es z. B. kommen bei Gabe von Ifosfamid mit:

- Amiodaron
 - G-CSF, GM-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor)
- Ein erhöhtes Risiko für eine hämorrhagische Zystitis kann z. B. bestehen bei Gabe von Ifosfamid mit:
 - Busulfan
 - Bestrahlung der Blase
 - Verstärkte Wirkung und Toxizität bei gleichzeitiger Gabe von Chlorpromazin, Trijodthyronin oder Aldehyddehydrogenasehemmern wie Disulfiram (Antabus).
 - Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung wie z.B. von Sulfonylharnstoffen.
 - Verstärkung der muskelrelaxierenden Wirkung von Suxamethonium.
 - Alkohol: Durch den Konsum von Alkohol können sich bei manchen Patienten Ifosfamidbedingte Übelkeit und Erbrechen verstärken.
 - Cumarin-Derivate: Ein erhöhter INR-Wert (INR = International Normalized Ratio) wurde bei Patienten berichtet, die mit Ifosfamid und Warfarin behandelt wurden. Die gleichzeitige Gabe von Ifosfamid kann die blutverdünnende Wirkung von Warfarin verstärken und daher das Risiko von Blutungen erhöhen.
 - Docetaxel: Es kam zu Fällen einer erhöhten gastrointestinalen Toxizität, wenn Ifosfamid vor der Infusion von Docetaxel verabreicht wurde.
 - Tamoxifen: Bei der gleichzeitigen Gabe von Tamoxifen während einer Chemotherapie kann ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen bestehen.
 - Vakzine: Durch die immunsuppressive Wirkung von Ifosfamid ist mit einer verminderten Impfantwort zu rechnen. Bei Lebendvakzinen besteht das Risiko einer Infektion durch den Impfstoff.
 - Ifosfamid kann die Bestrahlungsreaktion der Haut verstärken.

Wegen der Möglichkeit einer verminderten Aktivierung und damit verminderten Wirksamkeit von Ifosfamid durch eine in Grapefruits enthaltene Substanz sollte auf den Genuss von Grapefruits oder Grapefruitsaft verzichtet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Behandlung mit Ifosfamid während der Organogenese hat bei Mäusen, Ratten und Kaninchen einen fetotoxischen Effekt gezeigt und kann folglich bei Schwangeren zu einer Schädigung des Fetus führen.

Es gibt nur wenige Daten zur Behandlung von Schwangeren mit Ifosfamid.

Wachstumsverzögerungen des Fetus und neonatale Anämie wurden nach einer Exposition gegenüber Ifosfamid-haltigen Chemotherapieregimes während der Schwangerschaft berichtet. Nach Exposition während des ersten Trimesters wurden vielfache Missbildungen berichtet.

Daten aus Tierversuchen mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, weisen darauf hin, dass nach Absetzen von Ifosfamid ein erhöhtes Risiko für eine missglückte Schwangerschaft und für Missbildungen des Kindes besteht, solange noch Oozyten/Follikel vorhanden sind, die während ihrer Reifung diesem Arzneimittel ausgesetzt waren.

Zudem ist es bei einer Exposition gegenüber Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, zu Fehlgeburten, Missbildungen (nach Exposition während des ersten Trimesters) sowie Nebenwirkungen beim Neugeborenen gekommen, einschließlich Leukozytopenie, Panzytopenie, schwerer Knochenmarkshypoplasie und Gastroenteritis.

Basierend auf den Ergebnissen aus Tierversuchen, Berichten aus der Schwangerschaft und dem Wirkmechanismus von Ifosfamid ist eine Anwendung von Ifosfamid während der Schwangerschaft insbesondere während des ersten Trimesters kontraindiziert.

Im Einzelfall muss der Nutzen der Behandlung gegen das Risiko für den Fetus abgewogen werden.

Wenn Ifosfamid während der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patientin während oder nach der Therapie schwanger wird, muss die Patientin auf die potenziellen Risiken für den Fetus hingewiesen werden.

Stillzeit

Ifosfamid kann in die Muttermilch übergehen und beim Säugling Neutropenie, Thrombozytopenie, niedrige Hämoglobinwerte und Diarrhoe verursachen. Frauen dürfen während der Behandlung mit Ifosfamid nicht stillen.

Fertilität

Ifosfamid hat Auswirkungen auf Oogenese und Spermatogenese. Es kann bei beiden Geschlechtern Unfruchtbarkeit verursachen. Ifosfamid kann vorübergehende oder permanente Amenorrhoe bei Frauen sowie Oligospermie oder eine Azoospermie bei Jungen während der Vorpubertät verursachen.

Männer, die mit Ifosfamid behandelt werden, sollten daher vor Therapiebeginn über die Möglichkeit einer Spermakonservierung informiert werden.

Genotoxizität

Ifosfamid ist sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Keimzellen genotoxisch und mutagen. Während der Behandlung mit Ifosfamid dürfen daher Frauen nicht schwanger werden und Männer keine Kinder zeugen.

Männer sollten auch innerhalb der ersten 6 Monate nach dem Ende der Therapie auf keinen Fall ein Kind zeugen.

Sexuell aktive Frauen und Männer müssen während dieser Zeiträume eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ifosfamid kann durch Auslösung einer ZNS Toxizität – besonders bei gleichzeitiger Anwendung von auf das ZNS wirkenden Arzneimitteln oder Alkohol – und durch Auslösung von Übelkeit und Erbrechen die Fahrtüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen und Häufigkeitsangaben basieren auf Publikationen, die die klinischen Erfahrungen mit der fraktionierten Anwendung von Ifosfamid als Monotherapie mit einer Gesamtdosis von 4 bis 12 g/m² pro Zyklus beschreiben.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird nach folgenden Kriterien angegeben:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$)	Häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich: ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten: ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten: ($< 1/10.000$)	
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar	

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen*	Häufig
	Pneumonien	Gelegentlich
	Sepsis (Septischer Schock)**	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildung (einschl. Zysten und Polypen)	Sekundäre Tumore - Karzinome des Harntrakts - Myelodysplastisches Syndrom - Akute Leukämie*** - Akute lymphozytische Leukämie**	Gelegentlich
	- Lymphome (Non-Hodgkin Lymphom) - Sarkome** - Nierenzellkarzinom - Schilddrüsenkarzinom Progression zugrunde liegender maligner Erkrankungen*	Nicht bekannt

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukozytopenie ¹ Thrombozytopenie ² Anämie ³ Myelosuppression**** Neutropenie	Sehr häufig
	Hämatotoxizität** Agranulozytose Febrile Knochenmarkaplasie Disseminierte intravasale Gerinnung Hämolytisch-urämisches Syndrom Hämolytische Anämie Neonatale Anämie Methämoglobinämie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen	Selten
	Schock	Sehr selten
	Angioödem** Anaphylaktische Reaktion Immunsuppression Urtikaria	Nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitlosigkeit Metabolische Azidose	Häufig
	Hyponatriämie Wasserretention	Selten
	Hypokaliämie	Sehr selten
	Tumorlyse Syndrom Hypokalzämie Hypophosphatämie Hyperglykämie Polydipsie	Nicht bekannt

Psychiatrische Erkrankungen	Halluzinationen Depressive Psychosen Desorientiertheit Unruhe Konfusion	Gelegentlich
	Panikattacke Katatonie Manie Paranoia Delirium Bradyphrenie Mutismus Veränderung des mentalen Zustands Echolalie Logorrhoe Perseveration Amnesie	Nicht bekannt

Erkrankungen des Nervensystems	ZNS Toxizität Enzephalopathie Schläfrigkeit	Sehr häufig
	Somnolenz Vergesslichkeit Schwindelanfälle Periphere Neuropathie	Gelegentlich
	Zerebelläre Symptome Krampfanfälle**	Selten
	Koma Polyneuropathie	Sehr selten
	Neurotoxizität ^{4,5} -Dysarthrie -Status epilepticus -Reversibles posteriors Leukenzephalopathie-Syndrom -Leukoenzephalopathie -extrapyramidalmotorische Störungen -Asterixis -Bewegungsstörungen -Dysästhesie -Hypoästhesie -Parästhesie -Neuralgie -Gehstörungen -Stuhlinkontinenz	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Sehstörungen	Selten
	Unscharfes Sehen Konjunktivitis Augenreizung	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Taubheit Hypoakusis (Schwerhörigkeit) Vertigo (Schwindel) Tinnitus	Nicht bekannt

Herzerkrankungen	Kardiotoxizität ⁶ Ventrikuläre Arrhythmie Ventrikuläre Extrasystolen Supraventrikuläre Arrhythmie Supraventrikuläre Extrasystolen Herzinsuffizienz**	Gelegentlich
	Arrhythmien Kammerflimmern** Ventrikuläre Tachykardie** Vorhofflimmern Vorhofflattern vorzeitige atriale Kontraktion Bradykardie Herzstillstand** Herzinfarkt Kardiogener Schock** Linksschenkelblock Rechtsschenkelblock Perikarderguss Myokardblutung Angina pectoris Linksherzversagen Kardiomyopathie** Kongestive Kardiomyopathie Myokarditis** Perikarditis Myokarddepression Herzklopfen Verminderte Auswurfraction** Veränderungen beim Elektrokardiogramm (ST-Strecke, T-Welle, QRS-Komplex)	Nicht bekannt

Gefäßerkrankungen	Hypotonie ⁷ Blutungsrisiko	Gelegentlich
	Phlebitis ¹¹	Sehr selten
	Lungenembolie Tiefe Venenthrombose Kapillarlecksyndrom Vaskulitis Hypertonie Hitzegefühl Niedriger Blutdruck	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	interstitielle Lungenerkrankung** (manifestiert als Lungenfibrose) interstitielle Pneumonitis Lungenödem**	Sehr selten
	Respiratorische Insuffizienz** akutes respiratorisches Syndrom** pulmonale Hypertonie** allergische Alveolitis Pneumonitis** Pleuraerguss Bronchospasmus Dyspnoe Hypoxie Husten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit/Erbrechen	Sehr häufig
	Diarrhoe Stomatitis Obstipation	Gelegentlich
	Pankreatitis	Sehr selten
	Typhlitis Colitis Enterocolitis Ileus gastrointestinale Blutungen Ulzeration der Schleimhäute Bauchschmerzen übermäßige Speichelsekretion	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatotoxizität ⁸ Leberfunktionsstörung	Gelegentlich
	Leberversagen** fulminante Hepatitis** venookklusive Lebererkrankung Pfortaderthrombose zytolytische Hepatitis Cholestase	Nicht bekannt

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie	Sehr häufig
	Dermatitis Papulöser Hautausschlag	Selten
	Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom Hautschäden an bestrahlten Stellen Hautnekrose Gesichtsschwellung Petechien Hautausschlag makulöser Hautausschlag Pruritus Erythem Hyperpigmentierung der Haut Hyperhidrose Nagelerkrankung	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Osteomalazie Rachitis	Sehr selten
	Rhabdomyolyse Wachstumsverzögerung Myalgie Arthralgie Schmerzen in den Extremitäten Muskelzucken	Nicht bekannt

Erkrankungen der Niere und Harnwege	hämorrhagische Zystitis Hämaturie Makrohämaturie Mikrohämaturie Nierenfunktionsstörung ¹⁰ strukturelle Nierenschädigung	Sehr häufig
	Nephropathien tubuläre Nierenfunktionsstörungen	Häufig
	Harninkontinenz	Gelegentlich
	Glomuläre Nierenfunktionsstörung Tubuläre Azidose Proteinurie	Selten
	Fanconi-Syndrom	Sehr selten
	tubulointerstitielle Nephritis nephrogener Diabetes insipidus Phosphaturie Aminoazidurie Polyurie Enuresis Gefühl von Restharn akutes Nierenversagen** chronisches Nierenversagen**	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Störungen der Spermatogenese	Häufig
	Ovarialinsuffizienz Amenorrhoe erniedrigter Östrogenspiegel	Gelegentlich
	Azoospermie Oligospermie	Selten
	Infertilität vorzeitige Menopause Ovarialstörung erhöhter Gonadotropinspiegel	Nicht bekannt

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	Hyperaminoazidurie	Selten
	Wachstumsverzögerungen des Fetus	Nicht bekannt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	verstärkte Reaktion auf Bestrahlung	Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Sehr häufig
	neutropenisches Fieber ¹² Schwäche	Häufig
	Müdigkeit	Gelegentlich
	Unwohlsein Multiorganversagen** Generelle physische Instabilität Reaktionen an der Injektions- bzw. Infusionsstelle***** Brustschmerzen Ödeme Entzündungen der Schleimhäute Schmerzen Pyrexie Schüttelfrost	Nicht bekannt

* einschließlich Reaktivierung latenter Infektionen, einschließlich Virushepatitis†, *Pneumocystis jirovecii*†, Herpes zoster, *Strongyloides*, progressiver multifokaler Leukenzephalopathie† sowie anderer viraler und fungaler Infektionen.

** auch mit tödlichem Ausgang

*** einschließlich akute myeloische Leukämie, akute promyelozytische Leukämie, akute lymphatische Leukämie

**** Myelosuppression im Sinne einer Knochenmarksinsuffizienz

***** einschließlich Schwellungen, Entzündungen, Schmerzen, Erythem, Schmerzempfindlichkeit, Pruritus;

¹ Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter dem Überbegriff der Leukozytopenie berichtet: Neutropenie, Granulozytopenie, Lymphopenie und Panzytopenie. Neutropenisches Fieber siehe unten.

² Bei einer Thrombozytopenie kann es auch Blutungskomplikationen geben. Es gibt Berichte über Blutungen mit Todesfolge.

³ Schließt auch Fälle ein, die als Anämie und verringerter Hämoglobin-/Hämatokritwert berichtet wurden.

⁴ Über Enzephalopathie mit Koma und Todesfolge wurde berichtet.

⁵ Als Anzeichen für eine ZNS-Toxizität wurden folgende Manifestationen genannt: Verhaltensauffälligkeiten, Affektlabilität, Aggressivität, Unruhe, Angstgefühle, Aphasie, Asthenie, Ataxie, zerebelläre Symptome, Störungen der Zerebralfunktion, kognitive Störung, Koma, Verwirrheitszustand, Krampfanfälle, Störungen der Hirnnerven, Bewusstseinsstörungen, Depression, Desorientiertheit, Benommenheit, auffällige EEG-Werte, Enzephalopathie, flacher Affekt, Halluzinationen, Kopfschmerzen, abnormale Gedanken, Lethargie, Gedächtnisstörungen, Stimmungsschwankungen, Bewegungsstörungen, Muskelkrämpfe, Myoklonus, fortschreitender Verlust der Hirnstammreflexe, psychotische Reaktion, Ruhelosigkeit, Somnolenz, Tremor, Harninkontinenz.

⁶ Kardiotoxizität wurde als kongestives Herzversagen, Tachykardie und Lungenödem berichtet. Es gibt Berichte über Fälle mit tödlichem Ausgang.

⁷ Über Hypotonie bis hin zu Schock und Todesfolge wurde berichtet.

⁸ Hepatotoxizität wurde als Anstieg der Leberenzyme berichtet, d.h., Serum-Alanin-Aminotransferase, Serum-Aspartat-Aminotransferase, alkalische Phosphatase, Gammaglutamyltransferase und Lactatdehydrogenase, erhöhte Bilirubinwerte, Ikterus, hepatorenales Syndrom.

⁹ Die Häufigkeit einer hämorrhagischen Zystitis wird anhand der Häufigkeit einer Hämaturie geschätzt. Zu den gemeldeten Symptomen einer hämorrhagischen Zystitis zählen Dysurie und Pollakisurie.

¹⁰ Nierenfunktionsstörungen wurden mit folgenden Manifestationen berichtet: Nierenversagen (einschließlich akuten Nierenversagens, irreversiblen Nierenversagens; auch mit tödlichem Ausgang), erhöhte Serumkreatinin-Werte, Erhöhung der Blut-Stickstoff-Konzentration (BUN), verringerte Kreatinin-Clearance, metabolische Azidose, Anurie, Oligurie, Glycosurie, Hyponatriämie, Urämie, erhöhte Kreatinin-Clearance. Strukturelle Nierenschädigungen wurden mit folgenden Manifestationen berichtet: Akute tubuläre Nekrose, Nierenparenchymschädigung, Enzymurie, Zylindrurie, Proteinurie.

¹¹ Einschließlich berichteter Phlebitis und Reizung der Venenwände.

¹² Häufigkeit von neutropenischem Fieber: Einschließlich Fällen, die als granulozytopenisches Fieber berichtet wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Da es kein spezifisches Gegenmittel für Ifosfamid gibt, ist bei jeder Applikation größte Vorsicht geboten. Ifosfamid ist in vitro dialysierbar. Bei der Behandlung der Überdosierung kommt daher der rasche Versuch einer Hämodialyse in Betracht.

Zu den schwerwiegenden Folgen einer Überdosierung zählen Manifestationen dosisabhängiger Toxizitäten wie ZNS-Toxizität, Nephrotoxizität, Myelosuppression (hier v.a. Leukozytopenie) und Mukositis (siehe Abschnitt 4.4). Die Schwere und Dauer der Myelosuppression richten sich nach dem Grad der Überdosierung. Patienten, die eine Überdosis erhalten haben, sind engmaschig auf die Entwicklung von Toxizitäten zu überwachen. Im Falle einer schweren Neutropenie müssen eine Infektionsprophylaxe und bei Infektionen eine adäquate antibiotische Therapie erfolgen. Im Falle einer Thrombozytopenie ist eine bedarfsgerechte Substitution mit Thrombozyten sicherzustellen.

Eine schwere hämorrhagische Zystitis kann ebenfalls auftreten, wenn keine oder eine unzureichende Prophylaxe betrieben wurde. Zur Vermeidung urotoxischer Erscheinungen – insbesondere einer schweren hämorrhagischen Zystitis – sollte unbedingt mit Mesna eine Zystitis-Prophylaxe betrieben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmacotherapeutische Gruppe: Alkylantien, Stickstofflost-Analoga

ATC-Code: L01AA06

Ifosfamid ist ein Zytostatikum der Oxazaphosphoringruppe. Es ist chemisch mit Stickstofflost verwandt und ein synthetisches Analogon des Cyclophosphamids. Ifosfamid ist in vitro inaktiv und wird vorzugsweise in der Leber durch mikrosomale Enzyme aktiviert. Dabei wird die Substanz am C-4-Atom des Oxazaphosphorinringes hydroxyliert. Es entsteht der Primärmetabolit 4-Hydroxy-Ifosfamid, der mit seinem tautomeren Isoaldophosphamid im Gleichgewicht steht. Isoaldophosphamid zerfällt spontan in Acrolein und den alkylierenden Metaboliten Isophosphamid-Lost. Acrolein wird für die urotoxischen Effekte von Ifosfamid verantwortlich gemacht. Ein alternativer Metabolisierungsweg ist die Oxidation und Dealkylierung der Chlorethylseitenketten.

Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit DNS. Der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphodiesterbrücken der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Quervernetzungen der DNS. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch.

Eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturverwandten Zytostatika wie Cyclophosphamid, aber auch anderen Alkylantien ist nicht auszuschließen. Andererseits hat sich gezeigt, dass cyclophosphamidresistente Tumoren oder Rezidive nach Cyclophosphamid-Therapie oftmals noch auf eine Behandlung mit Ifosfamid ansprechen.

Kinder und Jugendliche

Ewing-Sarkom

In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie wurden 518 Patienten (von denen 87 % jünger als 17 Jahre waren) mit einem Ewing-Sarkom, einem primitiven neuroektodermalen Knochentumor oder einem primitiven Knochensarkom im Randomisierungsverfahren entweder der abwechselnden Behandlung mit Ifosfamid/Etoposid und der Standardtherapie oder nur der Standardtherapie zugewiesen. Bei den Patienten, die bei Studienbeginn keine Metastasen hatten, wurde unter der Behandlung mit Ifosfamid/Etoposid eine statistisch signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate erzielt als unter der alleinigen Standardtherapie (69 % versus 54 %). Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug unter Ifosfamid/Etoposid 72 % und unter der Standardtherapie 61 %. Die Toxizitäten waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Bei den Patienten, die bei Studienbeginn Metastasen hatten, wurde bei beiden Behandlungsgruppen kein Unterschied hinsichtlich des ereignisfreien 5-Jahres-Überlebens oder des 5-Jahres-Gesamtüberlebens festgestellt.

In einer randomisierten Vergleichsstudie zur Anwendung von Ifosfamid (VAIA-Therapieschema) und Cyclophosphamid (VACA-Therapieschema) bei 155 Patienten (davon 83 % jünger als 19 Jahre) mit einem Ewing-Sarkom mit normal hohem Risiko wurde kein Unterschied hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens festgestellt. Die Toxizität war unter dem VAIA-Therapieschema geringer.

Sonstige Tumorerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Die Anwendung von Ifosfamid bei Kindern wurde in unkontrollierten, prospektiven, explorativen Studien ausführlich geprüft. Dabei wurde Ifosfamid in unterschiedlichen Dosierungs- und Therapieschemata mit anderen antitumoralen Agenzien kombiniert. Geprüft wurde die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit folgenden Tumorerkrankungen: Rhabdomyosarkom (RMS), Nicht-RMS-Weichteilsarkom, Keimzelltumor, Osteosarkom, Non-Hodgkin-Lymphom, Hodgkin-Lymphom, akute lymphatische Leukämie, Neuroblastom, Wilms-Tumor und maligner Tumor des Zentralnervensystems. Im Hinblick auf die partiellen

Remissionen, die kompletten Remissionen und die Überlebensraten wurden günstige Ergebnisse festgestellt.

Ifosfamid wird in zahlreichen unterschiedlichen Dosierungs- und Therapieschemata mit anderen antitumoralen Agenzien kombiniert. Der verordnende Arzt muss die spezifische Dosierung, die spezifische Art der Anwendung und das spezifische Therapieschema auf der Grundlage der Chemotherapieschemata auswählen, die für die jeweilige Art der Tumorerkrankung vorgesehen sind.

Üblicherweise beträgt die Ifosfamid-Dosis bei pädiatrischen Krebspatienten 0,8–3 g/m²/Tag über 2–5 Tage bis zu einer Gesamtdosis von 4–12 g/m² im gesamten Chemotherapiezyklus.

Die fraktionierte Applikation von Ifosfamid erfolgt in Form von intravenösen Infusionen; die Infusionsdauer beträgt je nach Volumen und empfohlenem Therapieschema zwischen 30 und 120 Minuten.

Zum Schutz vor Urotoxizitäten muss Ifosfamid mit Mesna kombiniert werden. Die Mesna-Dosis muss 80–120 % der Ifosfamid-Dosis entsprechen. Die Verlängerung der Mesna-Infusion auf 12–48 Stunden nach Ende der Ifosfamid-Infusion wird empfohlen. 20 % der Mesna-Gesamtdosis sind zu Beginn als Bolus intravenös zu verabreichen. Während der Ifosfamid-Infusion und in den 24–48 Stunden danach ist eine ausreichende Hydratation mit mindestens 3 000 ml/m² sicherzustellen.

Während der Behandlung mit Ifosfamid, insbesondere bei einer Langzeitanwendung, ist eine hinreichende Diurese sicherzustellen und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion durchzuführen. Kinder im Alter von bis zu 5 Jahren sind möglicherweise anfälliger für Ifosfamid-induzierte Nephrotoxizitäten als ältere Kinder, Jugendliche oder Erwachsene. Es wurde eine schwere Nephrotoxizität beschrieben, die zu einem Fanconi-Syndrom führte. Eine progrediente Schädigung der Tubuli, die eine potenziell beeinträchtigende Hypophosphatämie und eine Rachitis nach sich zog, wurde zwar nur in Einzelfällen beschrieben, sollte aber dennoch in Erwägung gezogen werden.

Daten aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen liegen nur in begrenztem Umfang vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Ifosfamid ist linear.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung verteilen sich Ifosfamid und seine Metaboliten rasch auf Gewebe und Organe, einschließlich des Gehirns. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,5–0,8 l/kg. Unverändertes Ifosfamid passiert die Blut-Hirn-Schranke. Ob dies auch auf die Metaboliten zutrifft, wird bei Erwachsenen kontrovers diskutiert.

Über die Plazentagängigkeit und die Exkretion in die Muttermilch liegen keine gesicherten Daten vor. Aufgrund der strukturellen Analogie zu Cyclophosphamid ist damit zu rechnen, dass auch Ifosfamid die Plazenta passiert und in die Muttermilch übergeht.

Ifosfamid wird zu ca. 20% an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Ifosfamid wird rasch und überwiegend in der Leber metabolisiert. Das inaktive Ifosfamid wird zum aktiven 4-Hydroxyifosfamid hydroxyliert. Dieser Vorgang wird vor allem durch CYP3A4 katalysiert. Durch Ringöffnung entsteht aus 4-Hydroxyifosfamid das aktive Isoaldophosphamid. Der weitere Abbau von Isoaldophosphamid erfolgt durch spontane Abspaltung von Acrolein zum aktiven Isophosphoramid-Lost.

Alternativ kann Isoaldophosphamid zum inaktiven Isocarboxiifosfamid oxidiert werden. Ifosfamid wird zudem zu 25–60% durch Deaklylierung der Chlorseitenketten inaktiviert. Dies scheint durch CYP2B6 katalysiert zu werden.

Der Metabolismus von Ifosfamid weist eine große interindividuelle Variabilität auf.

Elimination

Die Serumhalbwertszeit für Ifosfamid und 4-Hydroxyifosfamid beträgt 4–7 Stunden.

Ifosfamid wird in Form seiner Metaboliten im Wesentlichen über die Nieren ausgeschieden. Bei einer fraktionierten Dosis von 1,6–2,4 g/m² Körperoberfläche/Tag an 3 aufeinanderfolgenden Tagen wurden innerhalb von 72 Stunden nach Behandlungsbeginn 57% und bei einer hohen Einzeldosis von 3,8–5 g/m² Körperoberfläche 80% der verabreichten Dosis ausgeschieden.

Die renale Clearance beträgt 6–22 ml/min.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Chronische Toxizität

In Versuchen zur chronischen Toxizität kommt es in Übereinstimmung mit den klinischen Nebenwirkungen zu Schädigungen an lymphohämatopoetischem System, Magen-Darm-Trakt, Harnblase, Niere, Leber und Gonaden.

Mutagenes und karzinogenes Potential

Als Alkylans gehört Ifosfamid zu den genotoxischen Substanzen und besitzt ein entsprechendes mutagenes Potential. In Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen zeigt Ifosfamid eine kanzerogene Wirkung.

Reproduktionstoxizität

Ifosfamid besitzt eine embryotoxische und teratogene Wirkung. An drei Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen) haben sich bei Dosen zwischen 3 und 7,5 mg/kg teratogene Wirkungen gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.

Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen verwerfen.

Nur frisch zubereitete und klare Lösungen verwenden.

Nach Herstellung der Lösung sollte diese bei Kühlschranktemperatur (2 - 8°C), nicht länger als 24 Stunden aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasdurchstechflasche (Typ III, farblos) mit Bromobutyl Gummistopfen mit 1 g / 2 g Trockensubstanz.

Die Durchstechflasche ist mit oder ohne Kunststoffschutzhülle verpackt. Diese Kunststoffschutzhülle kommt nicht mit dem Arzneimittel in Kontakt und bietet einen zusätzlichen Transportschutz, der die Sicherheit für das medizinische und pharmazeutische Personal erhöht.

Packungsgrößen: 1 Durchstechflasche

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei der Handhabung und Zubereitung von Ifosfamid sind stets die geltenden Richtlinien zum sicheren Umgang mit Zytostatika einzuhalten.

Bei einem versehentlichen Kontakt mit Ifosfamid kann es zu Hautreaktionen kommen. Um das Risiko eines Hautkontakts möglichst gering zu halten, bei der Handhabung von Ifosfamid-haltigen Durchstechflaschen und Lösungen stets undurchlässige Handschuhe tragen. Falls eine Ifosfamid-haltige Lösung mit der Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, die Hautstelle sofort gründlich mit Seife und Wasser waschen bzw. die Schleimhaut mit reichlich Wasser spülen.

Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung:

Zur Herstellung der 4%igen, injektionsfertigen Lösung wird dem Pulver je nach Packungsgröße, folgende Menge an Wasser für Injektionszwecke zugesetzt:

Holoxan	200 mg	500 mg	1 g	2 g
Aqua ad inj.	5 ml	13 ml	25 ml	50 ml

Die Substanz löst sich leicht, wenn die Injektionsflaschen nach Einspritzen des Lösungsmittels ½ bis 1 Minute kräftig geschüttelt werden. Wenn hierbei die Auflösung nicht sofort restlos erfolgt, ist es zweckmäßig, die Lösung einige Minuten stehen zu lassen. Die Lösung sollte möglichst frisch, jedoch nicht mehr als 24 Stunden vor Anwendung zubereitet und bei 2 – 8° C gelagert werden.

Parenterale Arzneimittel vor der Anwendung visuell auf ungelöste Partikel und Verfärbung überprüfen.

Vor der intravenösen Anwendung muss die Substanz vollständig aufgelöst sein.

Für die Infusion wird empfohlen, die gebrauchsfertige Lösung mit einer 5%igen Glukose-Lösung, einer 0,9%igen NaCl-Lösung oder mit einer Ringer-Lösung zu verdünnen.

Als Richtlinien gelten:

Verdünnung auf 250 ml für eine Infusionsdauer von 30–60 Minuten und Verdünnung auf 500 ml für eine Infusionsdauer von 1–2 Stunden; für eine kontinuierliche 24-Stunden-Infusion mit hohen Dosen von Holoxan wird empfohlen, die gesamte Dosis (z.B. 5 g/m²) mit 3 Litern 5%iger Glukose-Lösung und/oder 0,9%iger NaCl-Lösung zu verdünnen.

Es muss darauf geachtet werden, dass die gebrauchsfertige Ifosfamid-Lösung eine 4%ige Konzentration nicht überschreitet.

Mesna sollte auch als Bolusinjektion zu Beginn und als Infusion nach Ende der Holoxan-Dauerinfusionstherapie gegeben werden.

Ifosfamid ist aufgrund seiner alkylierenden Wirkung eine mutagene und potentiell auch karzinogene Substanz. Haut- und Schleimhautkontakte sind deshalb zu vermeiden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zulassungsinhaber:

Baxter Healthcare GmbH, 1020 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Z.Nr. 16.940 Holoxan 1 g -Trockensubstanz zur Injektionsbereitung

Z.Nr. 16.941 Holoxan 2 g -Trockensubstanz zur Injektionsbereitung

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. 6. 1981

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25.06.2014

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten.