

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Holoxan 500 mg pulver til injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning
Holoxan 1000 mg pulver til injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning
Holoxan 2000 mg pulver til injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Et hetteglass inneholder ifosfamid henholdsvis 500 mg, 1000 mg , 2000 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Refraktær testikkelcancer, maligne lymfom, lungecancer.

Barn og ungdom, se pkt. 5.1, Pediatrisk populasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ifosfamid må kun administreres av leger med erfaring med dette legemidlet.

Dosering

Doseringen må individualiseres.

Doser og varighet av behandling og/eller behandlingsintervall avhenger av terapeutisk indikasjon, skjema for kombinasjonsterapi, pasientens generelle helsetilstand og organfunksjon samt resultatene fra laboratorieprøver.

Holoxan gitt som enkeltpreparat: 2000-2500 mg/m² kroppsoverflate (50–60 mg/kg kroppsvekt) 5 dager i strekk, vanligvis som infusjon i løpet av ½-1 time.

Kan også gis som en 24-timers infusjon: 5000-8000 mg/m² kroppsoverflate (120-190 mg/kg kroppsvekt).

Når andre cytostatika inngår i behandlingen, er doseringen av ifosfamid vanligvis 1200-2000 mg/m² kroppsoverflate (30-50 mg/kg kroppsvekt) 5 dager i strekk eller 5000 mg/m² kroppsoverflate (120 mg/kg kroppsvekt) som en 24-timers infusjon.

Behandlingskontroll:

Blodbildet skal kontrolleres før hver behandlingssyklus og i intervallet mellom behandlingssyklusene. Ved forandringer i blodbildet skal blodprøver tas regelmessig, eventuelt daglig.

Regelmessige urinalyser anbefales. Urinsediment bør kontrolleres. Dette er spesielt viktig ved urinveisobstruksjon i anamnesen.

Ved langtidsbehandling skal diurese og nyrefunksjon kontrolleres regelmessig.

Pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon før behandlingen, skal kontrolleres regelmessig.

Ved behandling av barn bør nyrefunksjonen kontrolleres før behandlingen starter, under behandlingen og etter at behandlingen er avsluttet.

Glukosemetabolismen bør kontrolleres hos diabetikere.

Regelmessig elektrolyttkontroll anbefales for pasienter med hjertesykdom i anamnesen.

Under eller umiddelbart etter administrasjon bør tilstrekkelige mengder væske gis oralt eller via infusjon for å fremkalle diurese og dermed minske risiko for urinveistoksisitet. Se pkt. 4.4. Holoxan skal alltid administreres sammen med mesna, slik at risikoen for hemoragiske cystitter reduseres.

Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt før administrering, med tanke på partikler og misfarging. Legemidlet må være fullstendig oppløst før parenteral administrasjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Det kan være nødvendig å tilpasse dosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.4. Ifosamid og dets metabolitter er dialyserbare. Hos pasienter som krever dialyse, bør det overveies bruk av konsekvent intervall mellom administrering ifosamid og dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Det kan være nødvendig å tilpasse dosen hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, se pkt. 4.4.

Eldre pasienter

Generelt bør dosering til eldre velges med forsiktighet og reflektere den høyere forekomsten av nedsatt lever-, nyre- og hjertefunksjon samt ledsagende sykdom eller annen medikamentell behandling.

4.3 Kontraindikasjoner

Kjent hypersensitivitet for ifosamid, benmargsdepresjon, nedsatt nyrefunksjon og/eller obstruksjon av urinveiene, akutt infeksjon, cerebrale metastaser, pågående cystitt. Holoxan er kontraindisert ved amming.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Myelosuppresjon, immunsuppresjon, infeksjoner

- Behandling med ifosamid kan forårsake myelosuppresjon og betydelig nedsatt immunrespons, noe som kan føre til alvorlige infeksjoner. Fatale utfall av ifosamid-assosiert myelosuppresjon har blitt rapportert.
- Administrering av ifosamid etterfølges vanligvis av en reduksjon i antall leukocytter. Bunnivået av antall leukocytter nås som regel i løpet av andre uke etter administrering. Deretter stiger leukocytantallet igjen.
- Alvorlig myelosuppresjon og immunsuppresjon må forventes særlig hos pasienter som er forbehandlet med- og/eller samtidig behandles med kjemoterapi/hematotoksiske midler, immunsuppresiva og/eller strålebehandling. Se pkt. 4.5.
- Ved behov kan bruk av hematopoetisk stimulerende midler (kolonistimulerende faktorer og erytropoetisk stimulerende midler) vurderes for å redusere risiko for myelosuppressive komplikasjoner og/eller for å lette tilførsel av tilsiktet dose. For informasjon om en potensiell interaksjon med G-CSF og GM-CSF (granulocyt-kolonistimulerende faktor, granulocyt-makrofagkolonistimulerende faktor), se pkt. 4.5. Risikoen for myelosuppresjon er doseavhengig og øker med administrering av en høy enkeltdose sammenlignet med doser administrert med tilpassede behandlingsintervall.
- Risiko for myelosuppresjon er høyere hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.
- Alvorlig immunsuppresjon har ført til alvorlige, noen ganger fatale infeksjoner. Infeksjoner rapportert med ifosamid inkluderer pneumonier og andre bakterie, sopp, virale- og parasittære infeksjoner. Sepsis og septisk sjokk har også blitt rapportert.
- Latente infeksjoner kan reaktiveres. Det har blitt rapportert om reaktivering av ulike virale infeksjoner hos pasienter som behandles med ifosamid,
- Tett hematologisk oppfølging anbefales. Antall hvite blodlegemer, antall blodplater og hemoglobinnivå bør måles før hver administrering samt ved passende intervaller etter administrering.

CNS-toksisitet, neurotoksisitet:

- Administrering av ifosfamid kan forårsake CNS-toksisitet og andre neurotoksiske effekter. Se pkt. 4.8.
- Neurotoksisitet av ifosfamid kan manifestere seg i løpet av få timer til få dager etter første administrasjon og i de fleste tilfeller gå tilbake innen 48 til 72 timer etter seponering av ifosfamid. Symptomene kan vedvare i lengre perioder. I noen tilfeller har restitusjon vært ufullstendig. Det har vært rapportert om fatale utfall av CNS-toksisitet.
- Tilbakefall av CNS-toksisitet etter flere effektløse behandlingskurer har blitt rapportert. CNS-toksisitet synes å være doseavhengig.
- Hvis det utvikles encefalopati skal administrasjon av ifosfamid avbrytes. Behandlingen med ifosfamid bør kun startes igjen etter en grundig vurdering av nytten og risikoen for den enkelte pasient.
- Publikasjoner rapporterer både vellykket og mislykket bruk av metylenblått for behandling og profylakse av encefalopati assosiert med ifosfamid.
- På grunn av muligheten for additive effekter, må legemidler som virker på sentralnervesystemet (som antiemetika, sedativa, narkotika, eller antihistaminer) brukes med særlig forsiktighet eller, om nødvendig, seponeres ved ifosfamidindusert encefalopati.

Nyre-og urotelial toksisitet

- Ifosfamid er både nyretoksisk og urotoksisk.
- Glomerulær og tubulær nyrefunksjon må vurderes og kontrolleres før oppstart av behandlingen, samt under og etter behandling.
- Nøye klinisk overvåking av serum og urinkjemikalier anbefales, inkludert fosfor, kalium og andre laboratorieparametre som er hensiktsmessig for å identifisere nefrotoksisitet og urotelial toksisitet.

Nefrotoksiske effekter

- Fatale utfall av nefrotoksisitet har blitt rapportert.
- Forstyrrelser i nyrefunksjonen (glomerulær og tubulær) etter administrering av ifosfamid er svært vanlig. Se pkt. 4.8.
- Utvikling av et syndrom som ligner SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) har blitt rapportert med ifosfamid.
- Tubulær skade kan forekomme i løpet av behandlingen, måneder, eller til og med år, etter avsluttet behandling.
- Glomerulær eller tubulær dysfunksjon kan leges med tiden, forbli stabil eller utvikle seg over en periode på måneder, eller år, selv etter avsluttet ifosfamid behandling.
- Risikoen for å utvikle kliniske manifestasjoner av nefrotoksisitet økes med for eksempel:
 - Store kumulative doser av ifosfamid,
 - Allerede eksisterende nedsatt nyrefunksjon,
 - Tidligere eller samtidig behandling med potensielt nefrotoksiske midler,
 - Lav alder hos barn.
 - Redusert nefron reserve hos pasienter med renale svulster og hos de som har gjennomgått renal stråling eller unilateral nefrektomi.

Uroteliale effekter

- Administrasjon av ifosfamid er assosiert med urotoksiske effekter, som kan reduseres ved profylaktisk bruk av mesna.
- Hemoragisk cystitt som krever blodoverføring har blitt rapportert med ifosfamid.
- Risiko for hemoragisk cystitt er doseavhengig og økte ved administrering av høye enkeltdoser sammenlignet med fraksjonert administrasjon.
- Hemorrhagisk cystitt har blitt rapportert etter en enkelt dose av ifosfamid.
- Før oppstart av behandling, er det nødvendig å utelukke eller korrigere eventuelle obstruksjoner i urinveiene. Se pkt. 4.3
- Under eller umiddelbart etter administrering, bør tilstrekkelige mengder væske inntas eller infunderes for å fremkalle diurese og dermed redusere risiko for urinveistoksisitet.
- Ifosfamid bør brukes med forsiktighet, om i det hele tatt, hos pasienter med pågående urinveisinfeksjoner.

- Tidligere eller samtidig stråling av blæren eller busulfanbehandling kan øke risikoen for hemoragisk cystitt.

Kardiotoksisitet, bruk hos pasienter med hjertesykdom

- Fataalt utfall av ifosfamidassosiert kardiotoksisitet har blitt rapportert.
- Risikoen for å utvikle kardiotoksiske effekter er doseavhengig. Risikoen er økt hos pasienter med tidligere eller samtidig behandling med andre kardiotoksiske midler eller stråling av hjerte-regionen samt mulig nedsatt nyrefunksjon.
- Særlig forsiktighet bør utvises ved bruk av ifosfamid hos pasienter med risikofaktorer for kardiotoksisitet og hos pasienter med eksisterende hjertesykdom.
- Manifestasjoner av kardiotoksisitet rapportert med ifosfamid behandling (se pkt. 4.8) inkluderer:
 - Supraventrikulære eller ventrikulære arytmier, inkludert atriell/supraventrikulær takykardi, atrieflimmer, pulsøs ventrikkeltakykardi.
 - Redusert QRS spenning og ST-segment eller T-bølge endringer.
 - Toksisk kardiomyopati som medfører hjertesvikt med overfylling og hypotensjon.
 - Perikardeffusjon, fibrinøs perikarditt og epikardiell fibrose.

Lungetoksisitet

- Lungetoksisitet som medfører respirasjonssvikt så vel som fataalt utfall har blitt rapportert.
- Interstitiell pneumonitt og lungefibrose har blitt rapportert ved ifosfamidbehandling.

Sekundære maligniteter

- Som ved all cytostatikabehandling, innebærer behandling med ifosfamid risiko for sekundære svulster og deres forløpere. Sekundær malignitet kan utvikles flere år etter at kjemoterapibehandlingen er avsluttet.
- Det er økt risiko for myelodysplastiske endringer, hvor noen utvikles videre til akutt leukemi.
- Det har også blitt rapportert om malignitet etter in utero eksponering med en annen oxazafosforin cytostatika.

Venøs okklusiv leversykdom

- Det har blitt rapportert om venøs okklusiv leversykdom ved kjemoterapibehandling som inkluderte ifosfamid. Dette er også en kjent komplikasjon ved annen oxazafosforin cytostatika.

Gentoksisitet

- Se pkt. 4.6 og 5.3.

Effekt på fertilitet

Kvinnelige pasienter

- Det har blitt rapportert om amenoré hos pasienter behandlet med ifosfamid. I tillegg er det også rapportert om oligomenoré med andre oxazafosforin cytostatika.
- Det er økt risiko for permanent kjemoterapiindusert amenoré hos eldre kvinner.
- Jenter som er behandlet med ifosfamid før puberteten kan utvikle normale sekundære seksuelle karakteristikk og ha regelmessig menstruasjon.
- Jenter som er behandlet med ifosfamid før puberteten har senere blitt gravide.
- Jenter som har beholdt eggstokkfunksjonen etter fullført behandling, har økt risiko for å utvikle tidlig overgangsalder.

Mannlige pasienter:

- Menn som behandles med ifosfamid kan utvikle oligospermi eller azospermi.
- Generelt er seksuell funksjon og libido ikke påvirket hos disse pasientene.
- Gutter som er behandlet med ifosfamid før puberteten kan utvikle normal sekundære kjønnskarakteristikk, men kan ha oligospermi eller azospermi.
- En viss grad av testikkelatrofi kan forekomme.
- Azospermi kan være reversibelt hos noen pasienter, men reversibiliteten kan inntreffe flere år etter avsluttet behandling.
- Menn som behandles med ifosfamid har senere blitt fedre.

Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner, kryss-overfølsomhet

- Anafylaktiske / anafylaktoide reaksjoner har blitt rapportert i forbindelse med ifosfamid.
- Det har blitt rapportert om kryss-overfølsomhet mellom oxazafosforin cytostatika.

Svekket sårtilheling

- Ifosfamid kan interferere med normal sårtilheling.

Forsiktighetsregler

Paravenøs administrering

Da den cytotoksiske effekten av ifosfamid opptrer først etter aktivering i leveren er det liten risiko for vevsskade på grunn av feilaktig paravenøs administrering.

Ved utilsiktet paravenøs administrering av ifosfamid, bør infusjonen stoppes umiddelbart, ekstravaskulær ifosfamidløsning bør suges ut gjennom samme nål, det skylles med natriunkloridoppløsning og ekstremitetene immobiliseres. Andre tiltak bør iverksettes etter behov.

Bruk hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, særlig hos de med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, kan redusert renal utskillelse resultere i økte plasmanivåer av ifosfamid og dens metabolitter.

Dette kan føre til økt toksisitet (f.eks. neurotoksisitet, nefrotoksitet, hematotoksitet) og bør tas i betrakning ved fastsettelse av doseringen hos disse pasientene.

Bruk hos pasienter med nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon, spesielt hvis alvorlig, kan være assosiert med redusert aktivering av ifosfamid.

Dette kan endre effekten av ifosfamid behandling. Lavt serum albumin og nedsatt leverfunksjon ansees også som risikofaktorer for utvikling av CNS-toksitet. Nedsatt leverfunksjon kan øke dannelsen av en metabolitt som antas å forårsake eller medvirke til CNS-toksitet og også bidra til nefrotoksitet. Dette bør tas i betrakning når det velges dose samt når respons av valgte dose vurderes.

Koagulasjonsforstyrrelser

Koagulasjonsforstyrrelser slik som tromboembolisme, disseminert intravasal koagulasjon (DIC) og hemolytisk-uremisk syndrom (HUS) kan induseres av den underliggende sykdommen, men ses også i økt utstrekning ved kjemoterapi som inkluderer ifosfamid.

Stomatitt

For å redusere forekomst av stomatitt er det viktig med god oral hygiene.

Kvalmestillende midler må gis tidlig nok til å kunne redusere forekomst og alvorlighetsgrad av kvalme og brekninger.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Planlagt samtidig administrasjon eller sekvensiell administrering av andre substanser eller behandlinger som kan øke sannsynligheten eller alvorlighetsgraden av toksiske effekter (gjennom farmakodynamiske eller farmakokinetiske interaksjoner), krever nøye individuell vurdering av forventet nytte og risiko. Pasienter som mottar slike kombinasjoner må overvåkes nøye for tegn på toksisitet, for å muliggjøre intervensjon i tide.

Pasienter som behandles med ifosfamid og stoffer som reduserer dets aktivering, bør overvåkes for en potensiell reduksjon av terapeutisk effekt og behov for dosejustering.

- Økt hematotoksitet og / eller immunsuppresjon kan skyldes en kombinert effekt av ifosfamid og for eksempel:
 - ACE-hemmere: leukopeni.
 - Karboplatin
 - Cisplatin
 - Natalizumab
- Økt kardiotoxiskitet kan skyldes en kombinert effekt av ifosfamid og for eksempel:

- Antracykliner
- Stråling av hjerteregionen
- Økt lungetoksisitet kan skyldes en kombinert effekt av ifosfamid og for eksempel:
 - Amiodarone
 - G-CSF, GM-CSF (granulocyt kolonistimulerende faktor, granulocyt-makrofag kolonistimulerende faktor)
- Økt nefrotoksisitet kan skyldes en kombinert effekt av ifosfamid og for eksempel:
 - Aciclovir
 - Aminoglykosider
 - Amfotericin B
 - Karboplatin
 - Cisplatin
- En økt risiko for å utvikle hemoragisk cystitt kan skyldes en kombinert effekt av ifosfamid og for eksempel:
 - Busulfan
 - Stråling av blæren
- Additive CNS-effekter kan skyldes en kombinert effekt av ifosfamid og for eksempel:
 - Antiemetika
 - Antihistaminer
 - Narkotika
 - Sedativa
- Indusere av humane hepatiske og ekstrahepatiske mikrosomale enzymer (f.eks, cytokrom P450- enzymer):
 Potensialet for økt dannelse av metabolitter som medfører cytotoxiskitet og annen toksisitet (avhengig av induserte enzymer), må vurderes ved tidligere eller samtidig behandling med for eksempel:
 Se også aprepitant nedenfor.
 - Karbamazepin
 - Kortikosteroider
 - Rifampicin
 - Fenobarbital
 - Fenytoin
 - Johannesurt
- Hemmere av CYP 3A4: Redusert aktivering og metabolisme av ifosfamid kan endre effekten av ifosfamidbehandling. Hemming av CYP 3A4 kan også medføre økt dannelse av en ifosfamidmetabolitt assosiert med CNS- og nefrotoksisitet.
 CYP 3A4-hemmere inkluderer:
 - Ketokonazol
 - Flukonazol
 - Itrakonazol
 - Sorafenib
 Se også aprepitant nedenfor.

Aprepitant: Rapporter indikerer økt ifosfamid neurotoksisitet hos pasienter som mottar kvalmestillende profylakse med aprepitant, som både er en inducer og en moderat hemmer av CYP 3A4.

Docetaxel: Økt gastrointestinal toksisitet har blitt rapportert ved administrering av Ifosfamid før docetaxel infusjon.

Kumarinderivater: Økt INR (Increased International Normalized Ratio) er rapportert hos pasienter som får ifosfamid og warfarin.

Koagulasjonsparametrene bør derfor kontrolleres nøye ved denne typen behandling.

Vaksiner: De immunsuppressive effektene av ifosfamid kan forventes å redusere responsen på vaksinasjon. Bruk av levende vaksiner kan føre til vaksineindusert infeksjon.

Tamoksifen: Samtidig bruk av tamoksifen og kjemoterapi kan øke risikoen for tromboemboliske komplikasjoner.

Cisplatin: Cisplatin-indusert hørselstap kan bli forverret ved samtidig ifosfamid behandling (se også interaksjoner ovenfor).

Irinotecan: Dannelse av den aktive metabolitten av irinotecan kan reduseres når irinotecan gis sammen med ifosfamid.

Alkohol: Hos noen pasienter kan alkohol øke ifosfamidindusert kvalme og brekninger.

Ettersom ifosfamid delvis metaboliseres av isoensymet P450 CYP2B6 anbefales forsiktighet ved samtidig behandling med bupropion. Bupropion metaboliseres hovedsakelig til sin aktive hovedmetabolitt hydroksibupropion via cytokrom CYP2B6. Samtidig behandling med ifosfamid kan medføre forhøyet plasmanivå av bupropion og lavere nivå av den aktive metabolitten hydroksibupropion.

Effekten og toksisiteten av ifosfamid kan øke ved samtidig bruk av disulfiram.

Risikoen for benmargspåvirkning øker ved samtidig bruk av ifosfamid og allopurinol eller hydroklortiazid.

Den hypoglykemiske effekten av sulfonylurea-preparater kan øke ved samtidig behandling med ifosfamid.

Behandling med ifosfamid kan gi en økt muskelavslappende effekt av suksameton.

Hudreaksjoner som er forårsaket av strålebehandling kan forverres av ifosfamid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Administrasjon av ifosfamid under organogenese har vist seg å ha en fostertoksisk effekt hos mus, rotter og kaniner og kan derfor forårsake fosterskade når det gis til gravide kvinner (se pkt. 5.3). Det er kun svært begrenset data tilgjengelig vedrørende bruk av ifosfamid under graviditet hos mennesker. Føtal vekstretardasjon og neonatal anemi har blitt rapportert etter eksponering for kjemoterapiregimer som inkluderer ifosfamid under svangerskapet. Flere medfødte avvik har blitt rapportert etter bruk under første trimester av svangerskapet. Dyredata fra bruk med cyklofosfamid, et annet oxazafosforin cytostatikum, tyder på at en økt risiko for mislykket graviditet og misdannelser kan vedvare etter seponering av legemidlet, så lenge det finnes oocytter / follikler som ble utsatt for legemidlet under noen av sine modningsfaser.

I tillegg har eksponering av cyklofosfamid blitt rapportert å forårsake abort, misdannelser (etter eksponering i første trimester) og neonatale effekter, inkludert leukopeni, pancytopeni, alvorlig benmargshypoplasi og gastroenteritt.

Basert på resultater fra dyrestudier, kasuistikker fra mennesker og substansens virkningsmekanisme, frarådes bruk av ifosfamid under graviditet, spesielt i første trimester.

Nytten av behandlingen må i hvert enkelt tilfelle vurderes opp mot mulig risiko for fosteret.

Hvis ifosfamid brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid under eller etter behandling, skal pasienten informeres om mulig risiko for fosteret.

Amming

Ifosfamid passerer over i morsmelk i slike mengder at det selv med terapeutiske doser er en risiko for påvirkning av barnet. Det kan medføre neutropeni, trombocytopeni, lav konsentrasjon av hemoglobin og diaré hos barn. Ifosfamid er kontraindisert ved amming. Kvinner må ikke amme under behandling med ifosfamid eller i minst 48 timer etter at behandling er stoppet. Se pkt. 4.3.

Fertilitet

Ifosfamid interferer med oogenesen og spermatogenesen, og kan forårsake sterilitet hos begge kjønn. Ifosfamid kan forårsake forbigående eller permanent amenoré hos kvinner og oligospermi eller azospermi hos gutter før puberteten. Menn som behandles med ifosfamid, må før behandling informeres om muligheten for å lagre og holde pre-produisert sæd i forsvarlig stand.

Gentoksisitet

Ifosfamid er gentoksisk og mutagent i mannlige og kvinnelige kjønnsceller. Kvinner skal derfor ikke bli gravide og menn skal ikke bli fedre under behandling med ifosfamid. Menn skal ikke bli fedre før innen 6 måneder etter avsluttet behandling. Kvinner og menn i fertil alder skal bruke effektive prevensjonsmetoder under denne perioden.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Holoxan antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienten bør imidlertid informeres om at preparatet kan gi kvalme og brekninger som gjør at evnen til å kjøre bil og bruke maskiner kan nedsettes.

4.8 Bivirkninger

Reversibel alopesi er en svært vanlig bivirkning, spesielt ved høye doser og lang behandlingstid. Kvalme og brekninger forekommer hos ca. halvparten av alle pasientene. Benmargspåvirkning er vanlig og forekommer i form av leukopeni, trombocytopeni og/eller anemi. Alvorlighetsgraden av disse bivirkningene er doseavhengige. Cystitt med mikro- eller makrohematuri er en vanlig og doseavhengig bivirkning, men den kan forebygges og/eller lindres med samtidig administrering av mesna. 10-20 % av alle behandlede pasienter får symptomer på encefalopati i løpet av noen timer opp til noen dager etter behandlingsstart.

Følgende frekvensinndeling er benyttet:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($\geq 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelig data).

Organsystem (MedDRA)	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjoner *	Vanlige
	Pneumoni Sepsis (septisk sjokk)**	Mindre vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Sekundære tumorer: -kreft i urinveiene -myelodysplastisk syndrom -akutt leukemi***	Mindre vanlige
	Sekundære tumorer: -Akutt lymfatisk leukemi** -Lymfom (Non-Hodgkin's lymfom) -Sarkom** -Renal celle sarkom -Tyroid cancer Progresjon av underliggende maligniteter*	Ikke kjent

	Tumorlysesyndrom	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Myelosuppresjon**** Leukopeni ¹ (enhver) Nøytropeni Trombocytopeni ² (enhver) Anemi ³	Svært vanlige
	Økt blødningstendens	Mindre vanlige
	Disseminert intravaskulær koagulasjon Hemolytisk uremi Tromboembolisme	Svært sjeldne
	Hematotoksisitet** Agranulocytose Febril benmargsaplasi Hemolytisk anemi Neonatal anemi Methemoglobinami	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Angioødem** Anafylaktisk reaksjon Immunsuppresjon Urtikaria Overfølsomhetsreaksjon	Ikke kjent
Endokrine sykdommer	SIADH (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) med hyponatremi og væskeretensjon.	Sjeldne
Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer	Metabolsk acidose Nedsatt appetitt	Vanlige
	Dehydrering Elektrolyttforstyrrelser	Sjeldne
	Hypokalemi	Svært sjeldne
	Hypokalsemi Hypofosfatemi Hyperglykemi Polydipsi	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Panikkanfall Katatoni Mani Paranoia Vrangforestilling Delirium Bradyfreni Mutisme Endret mental status Ekkolali Logoré Perseverasjon Amnesi	Ikke kjent
	Depressiv psykose Hallusinasjoner	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Reversibel encefalopati Døsighet	Svært vanlige
	Desorientering Forvirring Svimmelhet	Mindre vanlige

	Somnolens Glemsomhet Rastløshet.	
	Irreversibel encefalopati Cerebellært syndrom	Sjeldne
	Koma Krampeanfallet** Polyneuropati. Klonisk krampe	Svært sjeldne
	Nevrotoksisitet ^{4,5} -toksisitet i sentralnervesystemet -perifer neuropati -dysartri -status epilepticus (kramper og ikke-kramper) -ekstrapyrimidale forstyrrelser -asteriksis -bevegelsesforstyrrelser -dysestesi -hypoestesi -parestesi -neuralgi -gangforstyrrelser -fekal inkontinens	Ikke kjent
Øyesykdommer	Tåkesyn	Sjeldne
	Synsnedsettelse	Svært sjeldne
	Konjunktivitt Øyeirritasjon	Ikke kjent
Sykdommer i øret og labyrint	Døvhets Hypakusi Vertigo Tinnitus	Ikke kjent
Hjertesykdommer	Arytmi, Ventrikkelflimmer Supraventrikulær arytmi. Hjertesvikt** Kardiotoksisitet ⁶	Mindre vanlige
	Hjertestans i forbindelse med ifosfamid-assosierte arytmier, Hjerteinfarkt.	Svært sjeldne
	Ventrikkelflimmer** Ventrikkeltakykardi** Ventrikulære ekstrasystoler Atrieflimmer Atrieflutter - supraventrikulære ekstrasystoler - Premature atrielle sammentrekninger Bradykardi Hjertestans** Kardiogent sjokk** Venstre grenblokk Høyre grenblokk Perikardial effusjon	Ikke kjent

	Myocardial blødning Angina Pectoris Venstre ventrikkel svikt Kardiomyopati** Kongestiv kardiomyopati Myokarditt** Perikarditt Myokardial depresjon Palpitasjoner Redusert ejeksjonsfraksjon** Unormalt EKG ST-segment EKG T-bølge inversjon Unormalt EKG QRS-kompleks	
Karsykdommer	Hypotensjon	Mindre vanlige
	Lungeemboli Dyp venetrombose Kapillærlekkasjesyndrom Vaskulitt Hypertensjon Rødme Redusert blodtrykk	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjons-organer, thorax og mediastinum	Luftveis-problemer ledsaget av hoste Dyspné.	Sjeldne
	Respirasjonssvikt** Interstitiell pneumoni Lungefibrose. Toksisk/ allergisk lungeødem	Svært sjeldne
	Akutt respiratorisk distress syndrom** Pulmonal hypertensjon** Interstitiell lungesykdom **(manifestert som lungefibrose) Allergisk alveolitt Pneumonitt** Lungeødem** Pleural effusjon Bronkospasme Hypoksi	Ikke kjent
Gastronintestinale sykdommer	Kvalme Brekninger	Svært vanlige
	Diaré Forstoppelse Stomatitt	Mindre vanlige
	Fekal inkontinens	Sjeldne
	Akutt pankreatitt	Svært sjeldne
	Cecitt Kolitt Enterokolitt Pankreatitt Ileus Gastrointestinal blødning Sårdannelse i slimhinnen Forstoppelse Abdominal smerte	Ikke kjent

	Økt spyttsekresjon	
Sykdommer i lever og galleveier	Levertoksisitet ⁸	Vanlige
	Leversvikt** Hepatitt fulminant** Venøs-okklusiv leversykdom Portal venetrombose Cytolytisk hepatitt Kolestase	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Alopesi	Svært vanlige
	Inflammasjon i hud og slimhinner Overfølsomhetsreaksjoner Papuløst utslett	Sjeldne
	Toksiske hudreaksjoner	Svært sjeldne
	Toksisk epidermal nekrolyse Stevens-Johnson syndrom Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom Strålefremkalt dermatitt Hudnekrose Ansiktshevelse Petekkier Utslett Maculært utslett Pruritus Erytem Hyperpigmentering Hyperhidrose Negleforstyrrelse	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Musklekramper	Sjeldne
	Rabdomyolyse Osteomalasi	Svært sjeldne
	Rakitt Veksthemming Myalgi Artralgi Smerte i ekstremiteter Muskelrykninger	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier	Hematuri (Mikrohematuri, makrohematuri) Hemoragisk cystitt Nedsatt nyrefunksjon ¹⁰ Strukturelle nyreskader	Svært vanlige
	Tubulær dysfunksjon Nefropati.	Vanlige
	Inkontinens Dysuri Forstyrret blæretømmingsfrekvens Irritasjon i urinblæren.	Mindre vanlige
	Glomerulær dysfunksjon Tubulær acidose Proteinuri Fosfaturi Aminoaciduri	Sjeldne

	Akutt nyresvikt**	
	Kronisk nyresvikt.**	
	Franconis syndrom	Svært sjeldne
	Tubulær nefritt Nefrogen diabetes insipidus Polyuri Enurese Følelse av resturin	Ikke kjent
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer	Forstyrrelse av spermatogenesisen	Vanlige
	Påvirkning av gonader med amenoré/ ovulasjonsforstyrrelser i visse tilfeller irreversibelt. Redusert nivå av kvinnelige kjønns-hormoner	Mindre vanlig
	Påvirkning av gonader med azoospermi/ aspermi, i visse tilfeller irreversibelt. Vedvarende oligospermi.	Sjeldne
	Infertilitet Ovariesvikt Prematur menopause Reduserte blodverdier av østrogen Økte blodverdier av gonadotropin	Ikke kjent
Medfødte og familiære / genetiske sykdommer	Veksthemming av foster	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber	Svært vanlige
	Trøtthet Svakhetsfølelse Malaise Flebitt ¹¹ Neutropen feber ¹²	Vanlige
	Lokale reaksjoner på injeksjons-/infusjonsstedet*****	Sjeldne
	Dødsfall Anafylaktisk sjokk Forsterket reaksjon på strålebehandling	Svært sjeldne
	Multiorgansvikt** Generell fysisk forverring***** Brystsmerte Ødem Slimhinnebetennelse Smerte Frysninger	Ikke kjent
Undersøkelser	Forhøyet bilirubin og/eller andre leverenzym Forhøyede verdier for leverenzymene ASAT, ALAT, gamma-GT, ALP.	Mindre vanlige

	ST-hevning. Økt serumkreatinin, reduisert kreatinin clearance.	
--	--	--

*Inkludert reaktivering av latente infeksjoner, inkludert viral hepatitt, Pneumocystis jiroveci, herpes zoster, Strongyloides, progressiv multifokal leukoencefalopati, andre virale infeksjoner og soppinfeksjoner

** inkludert fatale utfall.

*** inkludert akutt myelogen leukemi, akutt promyelocytisk leukemi, akutt lymfatisk leukemi;

**** myelosuppresjon manifestert som benmargssvikt,

***** inkludert hevelse, betennelse, smerter, erytem, ømhet, kløe.

1) Følgende bivirkningstermer er brukt for vilkårlig rapportering av leukopeni: nøytropeni, granulocytopeni, lymfopeni og pancytopeni.

2) Trombocytopeni kan også kompliseres av blødning. Blødning med fatalt utfall har blitt rapportert.

3) Omfatter tilfeller rapportert som anemi og reduksjon i hemoglobin / hematokrit.

4) Encefalopati med koma og død har blitt rapportert.

5) CNS-toksisitet ble rapportert å være manifestert ved følgende tegn og symptomer: Unormal atferd, humørsvingninger, aggresjon, agitasjon, angst, afasi, asteni, ataksi, cerebellære syndrom, nedsatt cerebral funksjon, kognitiv forstyrrelse, koma, forvirring, nedsatt kranial nervefunksjon, depresjon, forvirring, svimmelhet, unormalt elektroencefalogram, encefalopati, labil sinnstemning, hallusinasjoner, hodepine, vrangforestillinger, apati, svekket hukommelse, stemningsendring, motorisk dysfunksjon, muskelkramper, myoklonus, progressive tap av hjernestammereflekser, psykotisk reaksjon, rastløshet, somnolens, tremor, urininkontinens.

6) Kardiotoksisitet ble rapportert som hjertesvikt, takykardi, lungeødem. Fatalt utfall har blitt rapportert.

7) Hypotensjon som fører til sjokk og fatalt utfall har blitt rapportert.

8) Levertoksisitet ble rapportert som økning i leverenzymmer, dvs. serum alanin aminotransferase, serum aspartat aminotransferase, alkalisk fosfatase, gamma - glutamyltransferase og laktat dehydrogenase, økt bilirubin, gulsott, hepatorenalt syndrom.

9) Rapporterte symptomer på hemoragisk cystitt inkludert dysuri og hyppig vannlating.

10) Renal dysfunksjon ble rapportert å være manifestert som: nyresvikt (inkludert akutt nyresvikt, irreversibel nyresvikt; fatale utfall har blitt rapportert), økt serum kreatinin, økt BUN (nitrogen i plasma fra urea), påvirkning av kreatininclearance, metabolsk acidose, anuri, oliguri, glykosuri, hyponatremi, uremia. Strukturelle nyreskader ble rapportert å være manifestert som: akutt tubulær nekrose, renal parenkymatøs skade, enzymuri, cylindruri, proteinuri.

11) Omfatter tilfeller rapportert som flebitt og irritasjon i venevegger.

12) Feber er svært vanlig ved ifosamid-behandling i tilknytning til nøytropeni, og kan oppstå i forbindelse med infeksjoner eller hypersensitivitetsreaksjoner, av og til uten kjent årsak.

Asteni, med fatigue, svakhet, sykdomsfølelse og lignende er vanlige komplikasjoner hos kreftpasienter. Cytostatikabehandling som ifosamid kan forverre disse symptomene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Alvorlige konsekvenser ved overdosering inkluderer manifestasjoner av doseavhengige toksisiteter som; CNS toksisitet, nefrotoksisitet, myelosuppresjon, fortrinnsvis leukocytopeni, og stomatitt (oral mukositt). Se pkt. 4.4.

Behandling

Pasienter som får en overdose bør overvåkes nøye for utvikling av toksisitet.

Ingen spesifikk motgift for ifosfamid er kjent.

Ifosfamid og dens metabolitter er dialyserbare. Hemodialyse bør overveies raskt ved alvorlig overdose, og særlig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Overdosering skal håndteres med støttende behandling, som hensiktsmessig standardbehandling for samtidig infeksjon, myelosuppresjon eller annen toksisitet, om det skulle oppstå.

Cystittprofylakse med mesna gis for å unngå utvikling av alvorlig hemoragisk cystitt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Alkyleringsmidler: Sennepsgassanaloger. ATC-kode: L01A A06.

Virkningsmekanisme: Ikke kjent, men preparatet antas å gripe inn i cellesyklusens G2- og S-fase.

Ifosfamid påvirker DNA ved kryssbinding. Ifosfamid er ikke helt kryssresistent mot cyklofosfamid.

Pediatrisk populasjon

Ewings sarkom

I en randomisert kontrollert studie deltok 518 pasienter (87 % under 17 år) med Ewings sarkom, primitiv neuroectodermal bentumor eller primitiv bensarkom. Deltagerne ble randomisert til ifosfamid /etoposid alternerende med standard behandling eller til standard behandling alene. Hos pasienter uten metastaser ved baseline, var det en statistisk signifikant forbedret 5-års overlevelse for de som fikk ifosfamid /etoposid (69 %), sammenlignet med de som fikk standard behandling alene (54 %). Total overlevelse ved 5 år var 72% i ifosfamid / etoposid gruppen, sammenlignet med 61 % i gruppen med standard behandling. Lignende toksisitet ble observert i begge behandlingsgruppene. For pasienter med metastaser ved baseline var det ingen forskjell mellom de to behandlingsgruppene for 5-års hendelsesfri overlevelse eller 5-års total overlevelse.

I en randomisert, sammenlignende studie med ifosfamid (VAIA regime) og cyklofosfamid (VACA regime) hos 155 pasienter med standard risiko for Ewings sarkom (83 % under 19 år), kunne man ikke se noen forskjell i hendelsesfri overlevelse eller total overlevelse. Ifosfamid regimet demonstrerte mindre uttalt toksisitet.

Andre pediatriske kreftsykdommer

Ifosfamid har vært mye undersøkt i ukontrollerte, prospektive, utforskende studier hos barn. Det har blitt brukt ulike doseringsskjemaer og regimer i kombinasjon med andre antitumorlegemidler. Følgende pediatriske kreftsykdommer er undersøkt: rhabdomyosarkom, non-rhabdomyosarkom, bløtvevsarkom, kjønnselle tumor, osteosarkom, non-Hodgkins lymfom, Hodgkins lymfom, akutt lymfoblastisk leukemi, neuroblastom, Wilms tumor og maligne CNS svulster. Gunstig partiell respons, fullstendig respons og overlevelseshastighet har blitt dokumentert.

En rekke doseringsskjemaer og regimer av ifosfamid i kombinasjon med andre antitumor legemidler har blitt brukt. Forskriveren bør henvise til kjemoterapiregimer for spesifikk type svulst når det skal velges en spesifikk dosering, administreringsmåte og skjemaer.

For behandling av pediatriske svulster varierer vanligvis ifosfamid dosen fra 0,8 til 3 g/m²/dag i 2-5 dager med en total dose på 4-12 g/m² for en kjemoterapibehandling.

Fraksjonert administrering av ifosfamid utføres som en intravenøs infusjon over en periode på mellom 30 minutter og 2 timer, avhengig av infusjonsvolum eller anbefalinger fra protokoll:

Beskyttelse av urinveiene med mesna er obligatorisk under ifosfamid administrasjon med en dose tilsvarende 80-120 % av ifosfamid. Det anbefales å forlenge infusjon av mesna med 12-48 timer etter avsluttet ifosfamidinfusjon. 20 % av total mesnadose bør gis som i.v. startbolus. Hyperhydrering med minst 3000 ml/m² kreves under infusjon av ifosfamid og i 24-48 timer etter avsluttet administrering av ifosfamid.

Under behandling med ifosfamid, spesielt ved langvarig behandling, er det påkrevd med tilstrekkelig diurese og regelmessig kontroll av nyrefunksjonen. Barn, 5 år eller yngre, kan være mer mottagelige for ifosfamid-indusert nyretoksisitet enn eldre barn eller voksne. Det er rapportert om alvorlig nefrotoksisitet som fører til Fanconi syndrom. Progressiv tubuli skade som resulterer i potensielt svekkende hypofosfatemi og rakitt er rapportert i sjeldne tilfeller, men bør tas i betraktning.

Pediatriske data fra randomiserte, kontrollerte kliniske studier er begrenset.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Maksimal serumkonsentrasjoner av aktivt ifosfamid oppnås i løpet av 30 minutter. Umetabolisert ifosfamid har en svært lav proteinbindingsgrad. Omdannes til aktive metabolitter i leveren. Til de mest potente metabolittene hører 4-hydroksymetabolitten. Halveringstiden for ifosfamid og dens 4-hydroksymetabolitt angis til 4-7 timer og øker ved økende dosering. Dersom ifosfamid gis i oppdelte doser over flere dager reduseres halveringstiden suksessivt på grunn av selvinduksjon i leveren. Utskillelse skjer i hovedsak via nyrene, både som uomdannet stoff og som metabolitter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ifosfamid er mutagent i bakterier og mamalske celler *in vitro*. Ifosfamid er karsinogent i dyreforsøk. Ifosfamid er også teratogent og føtotoksisk i dyreforsøk.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Preparatet inneholder ingen hjelpetoffer.

6.2 Uforlikeligheter

In vitro kan en gulfarging skje dersom cisplatin/carboplatin blandes med ifosfamid/mesna, og samtidig intravenøs administrering bør derfor unngås.

Innhold av benzyalkohol kan redusere stabiliteten av ifosfamid.

6.3 Holdbarhet

5 år.

Ferdig oppløsning må brukes innen 12 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass som inneholder ifosfamid 500 mg, 1000 mg eller 2000 mg.

Hetteglassene er pakket enten med eller uten en beskyttende beholder av plast. Den beskyttende beholderen kommer ikke i kontakt med legemiddelet og gir ekstra beskyttelse ved transport, noe som øker sikkerheten for medisinsk og farmasøytisk personell ved håndtering av legemiddelet.

6.6. Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt før administrering, med tanke på partikler og misfarging. Oppløsningen skal bare brukes dersom oppløsningen er klar og fri for partikler.

Pulveret oppløses i sterilt vann som siden kan blandes i natriumklorid-, glukose-, fruktoseoppløsninger eller i Ringer infusjonsoppløsning. Mesna kan blandes i samme infusjons-/injeksjonsvæske som ifosfamid.

Intravenøs injeksjon: Innholdet i hetteglasset oppløses i 25 ml sterilt vann per 1000 mg ifosfamid. Dette gir en oppløsning på 40 mg/ml, som er den maksimale konsentrasjonen som skal brukes ved intravenøs injeksjon.

Intravenøs infusjon: Innholdet i hetteglasset oppløses i 12,5 ml sterilt vann per 1000 mg ifosfamid og tilsettes deretter infusjonsoppløsningen. Ved en 24-timers infusjon bør preparatet fortynnes med til sammen 3 liter natriumklorid- eller glukose- infusjonsoppløsning, såfremt ikke pasientens allmenntilstand krever væskerestriksjon.

For riktig administreringsteknikk og håndteringsforskrifter henvises det til bruksanvisningen som er vedlagt pakningen, samt retningslinjer for håndtering av cytostatika som er fastsatt av Direktoratet for arbeidstilsynet.

Siden ifosfamid er inaktivt før aktivering i leveren, finnes det ingen rapporter om skader i forbindelse med ekstravasasjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Baxter Medical AB
Box 63
SE-164 94 Kista
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENSNUMMER (NUMRE)

500 mg: 7315
1000 mg: 04-2504
2000 mg: 04-2505

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 1988-08-31
Dato for siste fornyelse: 2009-03-14

10. OPPDATERINGSDATO

03.08.2020