

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

HOLOXAN 500 mg poeder voor oplossing voor injectie.
HOLOXAN 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie.
HOLOXAN 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

HOLOXAN – poeder voor oplossing voor injectie 500 mg/injectieflacon : ifosfamide 500 mg.
HOLOXAN – poeder voor oplossing voor injectie 1000 mg/injectieflacon : ifosfamide 1000 mg.
HOLOXAN – poeder voor oplossing voor injectie 2000 mg/injectieflacon : ifosfamide 2000 mg.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Ifosfamide is aangewezen voor de antineoplastische behandeling van :

- longcarcinoom (waaronder de niet-kleincellige varianten);
- testistumoren (alle histologische varianten);
- wekedelensarcomen (vooral leiomyo-, rabdomyo-, chondrosarcoom);
- osteosarcoom;
- borstcarcinoom;
- ovariumcarcinoom (ovariumkiemcelneoplasmata of eierstok-epitheliaalkanker):
voor gecombineerde chemotherapie bij patiënten met gevorderde tumoren (FIGO III en IV) na falen van een initiële chemotherapie op basis van platina;
- non-Hodgkin-lymfomen en andere kwaadaardige tumoren:
voor gecombineerde chemotherapie bij patiënten met agressieve non-Hodgkin-lymfomen bij wie de behandelrespons op de initiële behandeling onvoldoende is, zelfs onbestaande. Voor gecombineerde chemotherapie bij patiënten met tumorrecidieven.

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 5.1, subsectie "Pediatrische patiënten".

4.2. Dosering en wijze van toediening

Ifosfamide mag uitsluitend worden toegediend door artsen die ervaring hebben met het gebruik van dit geneesmiddel.

Dosering

De dosering moet worden geïndividualiseerd. De doses en de duur van de behandeling en/of de doseringsintervallen zijn afhankelijk van de therapeutische indicatie, van het schema van de gecombineerde therapie, van de algemene toestand en de lichaamsfunctie van de patiënt en van de laboratoriumresultaten.

In principe moet bij de eerste behandeling een zo hoog mogelijke dosis worden toegediend, d.w.z. doorgaans met monotherapie : 50 - 60 mg/kg (2000 - 2400 mg/m²) gedurende vijf opeenvolgende dagen via intraveneuze weg. Een nieuwe kuur kan na vier weken worden ingesteld met een vergelijkbare of iets lagere

dosis, naar gelang van de waargenomen effecten (vooral de bloedformule).

Het aantal toe te dienen kuren is afhankelijk van de algemene toestand en de tolerantie van de patiënt, eventuele toxische bijwerkingen, en de objectieve en subjectieve verbetering. Er zijn bemoedigende resultaten gepubliceerd over de continue infusie (24 uur) van ifosfamide in hoge dosis (5 tot 8 g/m²) (totale maximumdosis : 12 g).

Bijzondere aanbevelingen

Pediatrische patiënten:

Bij kinderen moeten de dosis en de wijze van toediening worden bepaald volgens het soort tumor, het stadium van de tumor, de algemene toestand van de patiënt, van alle voorafgaande cytotoxische behandelingen en volgens het al dan niet gelijktijdig toedienen van radiotherapie of van chemotherapie. In rubriek 5.1 zijn de gegevens die momenteel beschikbaar zijn en de doses gebruikt tijdens de klinische proeven beschreven onder de subsectie "Pediatrische patiënten".

Patiënten met een afgenomen nierfunctie:

In geval van een verminderde nierfunctie moet worden overwogen de dosis te verminderen of het interval tussen toedieningen aan te passen, gezien het toegenomen risico op nefrotoxiciteit (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met nierinsufficiëntie, en in het bijzonder in het geval van ernstige nierinsufficiëntie, kan een vermindering van de renale excretie de plasmaspiegels doen toenemen van ifosfamide en van zijn metabolieten. Dit kan leiden tot een toegenomen toxiciteit (bv. neurotoxiciteit, nefrotoxiciteit, hematotoxiciteit) en hiermee moet rekening worden gehouden bij het bepalen van de dosis bij deze patiënten.

Ifosfamide en zijn metabolieten zijn dialyseerbaar. Bij de patiënten die dialyse nodig hebben, moet een coherent interval worden aangehouden tussen de toediening van ifosfamide en de dialyse.

Patiënten met een afgenomen leverfunctie:

Het kan noodzakelijk zijn om de dosis aan te passen bij patiënten met een verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.4).

Oudere patiënten:

In het algemeen moet bij een oudere patiënt de dosis met voorzichtigheid worden bepaald, en wel omwille van de toegenomen frequentie van een verminderde lever-, nier- of hartfunctie en van begeleidende ziekten of van andere medicamenteuze behandelingen.

Wijze van toediening

Ifosfamide moet worden toegediend in combinatie met mesna als uroprotectieve behandeling, om hemorragische cystitis te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Tijdens of onmiddellijk na de toediening moeten voldoende hoeveelheden vloeistof worden ingenomen of toegediend om de diurese te forceren en daardoor het risico op urotheeltoxiciteit te verminderen (zie rubriek 4.4).

Ifosfamide wordt bij voorkeur 's morgens toegediend.

Parenterale geneesmiddelen moeten visueel worden geïnspecteerd op deeltjes of op verkleuring vóór toediening.

Vóór parenterale toediening moet de stof volledig zijn opgelost.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Ifosfamide is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen :

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- ernstige beenmergdepressie (vooral bij patiënten die vooraf behandeld zijn met cytotoxische of radiotherapeutische middelen);
- ernstige leverfunctiestoornissen;
- ontstekingen van de urinewegen (aanwezigheid van hemorragische cystitis);
- verminderde urine-uitscheiding;
- acute urineweginfecties;
- zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ifosfamide moet worden toegediend aan patiënten onder nauwkeurige monitoring en supervisie van een arts met ervaring in het gebruik van cytostatica.

Personen die cytostatica hanteren, moeten de gebruikelijke voorzorgen bij gebruik in acht nemen (zie rubriek 6.6). De gebruiker moet rechtstreeks contact van het product met de huid vermijden. Elk vermoeden van een ernstige huidreactie vereist de onmiddellijke stopzetting van de injectie.

Bloed- en lymfstelselaandoeningen

De behandeling met ifosfamide kan beenmergdepressie en een aanzienlijke onderdrukking van immuunresponsen veroorzaken, wat tot ernstige infecties kan leiden. Er zijn fatale aflopen gemeld bij beenmergdepressie als gevolg van ifosfamide.

Er moet ernstige beenmergdepressie en ernstige immuniteitsonderdrukking in het bijzonder, worden verwacht bij patiënten die gelijktijdig chemotherapeutische/hematotoxische stoffen, immunosuppressiva en/of radiotherapie hebben ontvangen of ontvangen, of bij patiënten die een verminderde nierfunctie hebben (zie rubriek 4.5).

Indien aangewezen, kan het gebruik van stoffen die de hematopoëse stimuleren (factoren voor het stimuleren van kolonies en stoffen die de erytropoëse stimuleren) worden overwogen om het risico op complicaties door beenmergdepressie te verminderen en/of de afgifte van de gewenste dosis te vergemakkelijken. Voor informatie over een mogelijke interactie met de G-CSF en de GM-CSF (granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) (zie rubriek 4.5).

Het risico op beenmergdepressie is dosisafhankelijk en neemt toe met de toediening van een eenmalige hoge dosis in verhouding tot gefractioneerde toediening. De bloedformule moet regelmatig worden gecontroleerd tot opnieuw normale waarden bereikt zijn. Het leukocytengehalte, het trombocytengehalte en de hemoglobinewaarde moeten gekend zijn vóór elke toediening en, na toediening, op regelmatige intervallen, indien nodig elke dag. Doorgaans wordt een daling van het leukocytengehalte waargenomen na toediening van ifosfamide en wordt het minimale niveau gewoonlijk bereikt in de loop van de tweede week na toediening. Daarna verhoogt het aantal leukocyten. Ifosfamide mag niet worden toegediend aan patiënten met een leukocytengehalte < 2500/ μ l, tenzij dat strikt noodzakelijk geacht wordt. In geval van koorts en/of leukopenie moeten antibiotica en/of antimycotica profylactisch worden toegediend.

Immuunsysteemaandoeningen

Ernstige immuniteitsonderdrukking heeft geleid tot gevaarlijke infecties, soms fataal. De infecties die met ifosfamide werden gemeld, zijn pneumonie evenals andere bacteriële infecties, schimmelinfecties, virale en parasitaire infecties. Sepsis en septische shock zijn eveneens gemeld.

Latente infecties kunnen worden gereactiveerd. Bij patiënten die met ifosfamide behandeld werden, is melding gemaakt van reactivering van verschillende virale infecties.

Patiënten met een zwakke immunologische afweer (zoals vastgesteld in geval van bijvoorbeeld diabetes mellitus of chronische lever- en nierfunctiestoornissen) moeten nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd.

Encefalopathie en CZS-toxiciteit

Toediening van ifosfamide kan encefalopathie en andere neurotoxische effecten veroorzaken.

CZS-toxiciteit als gevolg van ifosfamide kan binnen enkele uren tot enkele dagen na toediening tot uiting komen en verdwijnt in de meeste gevallen binnen de 48 tot 72 uur na stopzetting van ifosfamide. De symptomen kunnen langer tijd aanhouden. Er zijn enkele gevallen van onvolledig herstel waargenomen. Er is CZS-toxiciteit met fatale afloop gemeld. Als CZS-toxiciteit optreedt, dient de toediening van ifosfamide gestopt te worden.

De volgende symptomen kunnen voorkomen: verwardheid, slaperigheid, coma, hallucinaties, wazig zicht, psychotisch gedrag, extrapiramidale symptomen, urine-incontinentie en aanvallen.

CZS-toxiciteit lijkt dosisafhankelijk te zijn. Risicofactoren voor het ontstaan van aan ifosfamide gerelateerde encefalopathie zijn hypoalbuminemie, verminderde nierfunctie, slechte prestatiestatus, bekkenaandoening (bv. aanwezigheid van een tumor in de onderbuik, 'bulky' buikziekte) en eerdere of gelijktijdige nefrotoxische behandelingen inclusief cisplatine.

Omwille van de potentiële bijkomende effecten dienen geneesmiddelen (zoals anti-emetica, kalmeringsmiddelen, narcotica of antihistaminica) of stoffen (zoals alcohol) die op het centrale zenuwstelsel inwerken, met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt bij door ifosfamide geïnduceerde encefalopathie of, indien nodig, worden stopgezet.

Patiënten die worden behandeld met ifosfamide dienen nauwlettend gemonitord te worden op symptomen van encefalopathie, in het bijzonder als patiënten een verhoogd risico hebben op encefalopathie.

Het gebruik van methyleenblauw kan bij behandeling en profylaxe van door ifosfamide geïnduceerde encefalopathie worden overwogen.

Hartaandoeningen

Er zijn fatale aflopen gemeld bij cardiotoxiciteit gerelateerd aan ifosfamide. Het risico op het ontwikkelen van cardiotoxische effecten is dosisafhankelijk. Het is toegenomen bij patiënten die gelijktijdig radiotherapie van de hartstreek en/of één van de cardiotoxische stoffen hebben ontvangen en/of ontvangen, zoals een adjuvanstherapie met antracyclinen, en misschien bij wie de nierfunctie verminderd is. De elektrolytenbalans moet regelmatig worden gecontroleerd. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van ifosfamide aan patiënten met risicofactoren op cardiotoxiciteit of die lijden aan reeds bestaande cardiopathie.

De manifestaties van cardiotoxiciteit die bij de behandeling met ifosfamide zijn gemeld (zie rubriek 4.8) omvatten:

- supraventriculaire of ventriculaire aritmieën, waaronder atriumtachycardie/supraventriculaire tachycardie, atriale fibrillatie, polsloze ventriculaire tachycardie
- daling van de QRS-spanning en wijzigingen van het ST-segment of van de T-golf
- toxische cardiomyopathie die tot hartfalen leidt met congestie en hypotensie
- pericardeffusie, fibrineuze pericarditis en epicardiale fibrose

Ademhalingsstelselaandoeningen

Er is melding gemaakt van een longvergiftiging die tot respiratoir falen of tot een fatale afloop heeft geleid. Er zijn gevallen gemeld van interstitiële pneumonie en van longfibrose onder de behandeling met ifosfamide

Maagdarmstelselaandoeningen

Om het risico op stomatitis te verminderen, moet aandacht worden besteed aan een volledige mondhygiëne. Anti-emetica moeten tijdig worden toegediend om de frequentie en de ernst van misselijkheid en braken te verminderen.

Lever- en galaandoeningen

Een afgenomen leverfunctie, in het bijzonder wanneer deze ernstig is, kan gepaard gaan met een vermindering van de activatie van ifosfamide. Hierdoor zou de werkzaamheid van de behandeling met ifosfamide kunnen verminderen.

Bij patiënten die reeds vóór de behandeling leverinsufficiëntie vertonen, moeten dus de dosis en de interpretatie van de response op de gekozen dosis individueel worden geëvalueerd. Bij deze patiënten wordt nauwkeurige monitoring aanbevolen (zie bijzondere aanbevelingen voor de dosering). Tijdens de behandeling moeten zowel de leverfunctie als de leverenzymen zoals SGOT, SGPT, gamma-GT, ALP en bilirubine, regelmatig worden gecontroleerd. Overmatige alcoholconsumptie kan het risico op leverdisfunctie verhogen.

Veno-occlusieve ziekte van de lever

Er is melding gemaakt van veno-occlusieve ziekte van de lever met chemotherapie op basis van ifosfamide en eveneens van een gekende complicatie van cyclofosfamide, een ander cytotoxisch middel uit de klasse van oxazafosforinen.

Nier- en urinewegaandoeningen

Ifosfamide is nefrotisch en urotoxisch.

De glomerulaire en tubulaire nierfunctie moet worden geëvalueerd en gecontroleerd vóór, tijdens en na de behandeling. Een nauwkeurige monitoring is aanbevolen op de biochemische waarden van serum en urine, in het bijzonder op fosfor, kalium en op andere laboratoriumparameters, zodat renale toxiciteit en urotheeltoxiciteit kunnen worden geïdentificeerd. Het urinesediment moet regelmatig worden gecontroleerd om de aanwezigheid van erythrocyten en andere tekenen van uro- en/of nefrotoxiciteit op te sporen.

Nefrotoxische effecten

Er zijn gevallen gedocumenteerd van nefrotoxiciteit met fatale afloop. Nierfunctiestoornissen (glomerulair en tubulair) als gevolg van de toediening van ifosfamide zijn zeer frequent. (Zie rubriek 4.8).

Patiënten die reeds vóór de behandeling nierinsufficiëntie vertonen, moeten individueel worden geëvalueerd. Bij deze patiënten wordt nauwkeurige monitoring aanbevolen omdat de vermindering van de renale excretie tot verhoogde plasmaconcentraties van ifosfamide en zijn metabolieten zou kunnen leiden. Hierdoor kan de toxiciteit (bv. neurotoxiciteit, nefrotoxiciteit, hematotoxiciteit) toenemen en hiermee moet rekening worden gehouden bij het bepalen van de dosis bij deze patiënten. Stoornissen van de efferente urine-uitscheiding, cystitis alsook infecties en stoornissen van de elektrolytenbalans moeten worden behandeld alvorens de behandeling te beginnen.

Tijdens de behandeling met ifosfamide moet bijzondere aandacht worden besteed aan voldoende hydratatie, regelmatige drainage van de blaas en het gebruik van mesna (zie rubriek 4.8).

Vooraf in geval van een langdurige behandeling met ifosfamide zijn voldoende diurese en regelmatige controle van de nierfunctie noodzakelijk, wat in het bijzonder geldt voor kinderen.

In geval van een begin van nefropathie kan irreversibele nierbeschadiging ontstaan indien de behandeling met ifosfamide voortgezet wordt. Risico's en voordelen moeten zorgvuldig worden afgewogen. In het geval cystitis gepaard gaat met macrohematurie of met microhematurie tijdens de behandeling met ifosfamide, moet de behandeling worden gestaakt tot opnieuw normale waarden bereikt zijn.

Er is melding gemaakt van ontwikkeling van een syndroom gelijkend op SIADH (syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon) met ifosfamide.

Er kunnen tubulaire letsels ontstaan tijdens de behandeling of enkele maanden en zelfs jaren na het stopzetten van de behandeling. De glomerulaire of tubulaire disfunctie kan met de tijd verdwijnen, stabiel blijven of evolueren over een periode van enkele maanden tot enkele jaren, zelfs nadat de behandeling met ifosfamide is stopgezet.

Het risico op het ontwikkelen van klinische manifestaties van nefrotoxiciteit neemt toe, bijvoorbeeld in geval van:

- gecumuleerde booster doses van ifosfamide
- een reeds bestaande aandoening van de nierfunctie (of nierinsufficiëntie),

- voorafgaande of gelijktijdige behandeling met stoffen die potentieel nefrotoxisch zijn (zoals cisplatine),
- zeer jonge kinderen (vooral kinderen jonger dan 5 jaar)
- verminderd nefrotisch reserve zoals bij patiënten met nierneoplasmata en wie renale radiotherapie of een unilaterale nefrectomie heeft ondergaan.

Bij deze patiënten zijn frequentie en intensiteit van beenmergtoxiciteit, nefrotoxiciteit en cerebrale toxiciteit toegenomen.

Effecten op urotheel

De toediening van ifosfamide gaat gepaard met urotoxische effecten, die verminderd kunnen worden door profylactisch gebruik van mesna.

Er zijn met ifosfamide gevallen gemeld van hemorragische cystitis waarbij een bloedtransfusie noodzakelijk was.

Het risico op hemorragische cystitis is dosisafhankelijk en neemt toe met de toediening van eenmalige hoge doses in verhouding tot gefractioneerde toediening.

Er zijn gevallen van hemorragische cystitis gemeld na de toediening van een eenmalige dosis van ifosfamide. Vooraleer de behandeling aan te vatten is het noodzakelijk om elke obstructie van de urinewegen uit te sluiten of te corrigeren (zie rubriek 4.3).

Tijdens of onmiddellijk na de toediening moeten voldoende hoeveelheden vloeistof worden ingenomen of toegediend om de diurese te forceren en daardoor het risico op toxiciteit van de urinewegen te verminderen.

Ifosfamide moet met voorzichtigheid worden gebruikt en in de mate van het mogelijke vermeden worden bij patiënten met actieve infecties van de urinewegen.

Door de voorafgaande of gelijktijdige bestraling van de blaas of door de behandeling met busulfan kan het risico op hemorragische cystitis toenemen.

Secundaire maligniteiten

Zoals met alle cytotoxische therapieën, houdt de behandeling met ifosfamide een risico in op het vormen van secundaire tumoren en hun precursoren. Er kunnen verschillende jaren na het stopzetten van de chemokuur secundaire tumoren optreden.

Er bestaat een toegenomen risico op myelodysplastische aandoeningen en sommige hiervan evolueren naar acute leukemie.

Er zijn ook meldingen van neoplasmata na blootstelling *in utero* aan cyclofosfamide, een ander cytotoxisch middel van de klasse van oxazafosforinen.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen / Congenitale, familiale en genetische aandoeningen

Ifosfamide heeft een mutagene werking en genotoxische effecten.

Vrouwelijke proefpersonen

Er is amenorroe gemeld bij patiënten die behandeld werden met ifosfamide. Bovendien werd ook oligomenorrhoea gemeld met cyclofosfamide, een ander cytotoxisch middel van de klasse van oxazafosforinen.

Het risico op een blijvende amenorroe attributief aan de chemotherapie is toegenomen bij oudere vrouwen. Meisjes die in de prepuberale periode met ifosfamide behandeld zijn, zijn in staat om normale secundaire geslachtskenmerken te ontwikkelen en een regelmatige menstruatie te hebben.

Meisjes die in de prepuberale periode met ifosfamide behandeld zijn, waren daarna in staat om kinderen voort te brengen.

Bij meisjes bij wie de ovariële functie bewaard is gebleven nadat de behandeling is beëindigd, bestaat een

toegenomen risico op het optreden van een premature menopauze.

Mannelijke proefpersonen

Bij mannen die met ifosfamide behandeld zijn, kan er oligospermie of azoospermie optreden.

Gewoonlijk is bij deze patiënten de seksuele functie en het libido niet gewijzigd.

Jongens die in de prepuberale periode met ifosfamide behandeld zijn, zouden in staat zijn om normale secundaire geslachtskenmerken te ontwikkelen maar er zou oligospermie of azoospermie kunnen optreden.

Er kan zich in zeker mate testiculaire atrofie voordoen.

Bij bepaalde patiënten kan de azoospermie reversibel zijn, zelfs indien de reversibiliteit zich pas voordoet meerdere jaren nadat de behandeling is stopgezet.

Mannen behandeld met ifosfamide hebben daarna kinderen verwekt.

Mannen die een behandeling met ifosfamide moeten ondergaan, moeten vóór het begin van de behandeling worden geïnformeerd over de bewaring van sperma, en mogen tijdens de behandeling of tot zes maanden na het einde van de behandeling geen kinderen verwekken.

Anafylactische/anafylactoïde reacties, kruisgevoeligheid

Er zijn anafylactische/anafylactoïde reacties gemeld in verband met ifosfamide.

Er is melding gemaakt van een kruisgevoeligheid tussen de cytotoxische middelen van de familie van oxazafosforinen.

Wijziging van genezing

Ifosfamide kan interfereren met de normale genezing.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Aangezien het cytostatische effect van ifosfamide uitsluitend optreedt na activatie in de lever, bestaat er geen risico op weefselbeschadiging in geval van toevallige paraveneuze toediening van een ifosfamide-oplossing.

In geval van extravasatie wordt het echter aanbevolen de infusie onmiddellijk stop te zetten, de uitgetreden vloeistof met de naald te aspireren, het oppervlak te irrigeren met een fysiologische zoutoplossing, en de arm of het been te immobiliseren.

Onderzoeken

Bij diabetici moet de glykemie regelmatig worden gecontroleerd om de diabetesbehandeling tijdig te kunnen aanpassen. Zie ook interacties.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voor de gelijktijdige of geplande sequentiële toediening van andere stoffen of behandelingen die de waarschijnlijkheid of de ernst van toxische effecten kunnen versterken (als gevolg van farmacodynamische en farmacokinetische interacties) is een aandachtige en individuele evaluatie vereist van de te verwachte voordelen en risico's. Bij patiënten die dergelijke associaties ontvangen, moet er uiterst zorgvuldig worden gezocht naar tekenen van toxiciteit om tijdig te kunnen ingrijpen.

Patiënten die behandeld zijn met ifosfamide en met stoffen die de activatie ervan verminderen, moeten worden gemonitord op zoek naar een mogelijke daling van de therapeutische werkzaamheid en de noodzaak tot een aanpassing van de dosis.

Er kan een hematotoxiciteit en/of een toegenomen immuniteitsonderdrukking voortvloeien uit een gecombineerd effect van ifosfamide en, bijvoorbeeld:

- ACE: ACE-remmers kunnen leukopenie veroorzaken
- natalizumab
- andere cytostatica zoals carboplatine en cisplatine
- bestraling

Gelijktijdige toediening van ifosfamide met allopurinol of hydrochloorthiazide kan ook het effect van de beenmergdepressie versterken.

Er kan een toegenomen cardiotoxiciteit voortvloeien uit een gecombineerd effect van ifosfamide en, bijvoorbeeld:

- anthracyclines
- bestraling van de hartstreek

Er kan een toegenomen longvergiftiging voortvloeien uit een gecombineerd effect van ifosfamide en, bijvoorbeeld:

- amiodaron
- G-CSF, GM-CSF (granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

Voorafgaand of gelijktijdig gebruik van nefrotoxische middelen zoals:

- aciclovir
- aminoglycosiden
- amfotericine B
- carboplatine
- cisplatine

kan het nefrotoxische effect van ifosfamide versterken en achtereenvolgens een hematologische toxiciteit en een toxiciteit van het centraal zenuwstelsel induceren.

Geneesmiddelen met een werking op het centraal zenuwstelsel zoals:

- anti-emetica
- antihistaminica
- narcotica
- Kalmerende middelen

moeten bijzonder zorgvuldig worden gebruikt in geval van door ifosfamide geïnduceerde encefalopathie, of de behandeling met dat type geneesmiddelen moet, indien mogelijk, worden stopgezet.

Er kan een toegenomen risico op hemorragische cystitis voortvloeien uit een gecombineerd effect van ifosfamide en, bijvoorbeeld:

- busulfan
- bestraling van de blaas

Inductoren van microsomale leverenzymen en van menselijke extrahepatische enzymen (bv. enzymen van het cytochroom P450):

Er bestaat een risico op inductie van alomtegenwoordige microsomale CYP-iso-enzymen, die vooral aanwezig zijn in de lever, en daarom ook op een toename van de omzetting van ifosfamide tot toxische metabolieten in de lever. Er moet rekening worden gehouden met het risico op een toename van de vorming van metabolieten die verantwoordelijk zijn voor cytotoxiciteit en voor andere toxische effecten (in functie van de geïnduceerde enzymen) in het geval van een voorafgaande of gelijktijdige behandeling met, bijvoorbeeld:

- carbamazepine
- corticosteroiden
- rifampicine
- fenobarbital
- fenytoïne
- benzodiazepines
- primidon
- Sint-janskruid

Uit de resultaten van in-vitro-onderzoeken blijkt dat bupropion hoofdzakelijk gekataboliseerd wordt door cytochroom P450 (CYP2B6) van de microsomale enzymen. Daarom is voorzichtigheid vereist in geval van gelijktijdige toediening van bupropion met preparaten die inwerken op dit iso-enzym CYP2B6 (zoals orfenadrine, cyclofosfamide en ifosfamide). Pompelmoezen bevatten een stof die leidt tot remming van CYP-

iso-enzymen, en daardoor de metabole activatie en bijgevolg de werkzaamheid van ifosfamide kan verminderen. Om deze reden mogen met ifosfamide behandelde patiënten geen pompoenen eten, en/of drank of voedsel tot zich nemen die deze vrucht bevatten.

Inhibitoren van CYP 3A4: een vermindering van de activatie en van het metabolisme van ifosfamide zou de werkzaamheid van de behandeling met ifosfamide kunnen verminderen. Door inhibitie van CYP 3A4 zou ook de vorming kunnen toenemen van een metaboliet van ifosfamide die gepaard gaat met toxische effecten op het CZS en op de nieren. De inhibitoren van CYP 3A4 omvatten:

- ketoconazol
- fluconazol
- itraconazol
- sorafenib

Docetaxel: er is toegenomen maagdarmtoxiciteit gemeld gerelateerd aan de toediening van ifosfamide vóór het infuus met docetaxel.

Coumarinederivaten: er is een toename van het INR (International Normalized Ratio) gemeld bij patiënten die ifosfamide en warfarine kregen.

Vaccins: er kan een verminderde respons op vaccinatie worden verwacht omwille van de immunosuppressieve effecten van ifosfamide. Verzwakte levende vaccins kunnen een algemene vaccinatieziekte veroorzaken. Dat gevaar is vergroot bij patiënten die reeds een immuundepressie vertonen als gevolg van de onderliggende ziekte. Het wordt aanbevolen, indien mogelijk, een geïnactiveerd vaccin te gebruiken.

Tamoxifen: gelijktijdig gebruik van tamoxifen en een chemokuur kan het risico verhogen op trombo-embolische complicaties.

Cisplatine: doofheid geïnduceerd door cisplatine kan door een gelijktijdige behandeling met ifosfamide verslechteren (zie ook interacties hierboven).

Irinotecan: de vorming van de actieve metaboliet van irinotecan kan worden verminderd wanneer irinotecan met ifosfamide wordt toegediend.

Het therapeutische effect en de toxiciteit van ifosfamide kunnen worden verhoogd door gelijktijdige toediening van chloorpromazine, trijodothyronine of de inhibitor van aldehyde-dehydrogenase, zoals disulfiram (Antabuse).

Alcohol: bij sommige patiënten leidt alcoholverbruik tot meer nausea en braken, veroorzaakt door ifosfamide.

De effecten van suxamethonium (langdurige apneu als gevolg van spierrelaxatie) worden aanzienlijk versterkt door gelijktijdige toediening van ifosfamide vanwege een daling van het pseudocholinesterasegehalte.

De hypoglykemiërende werking van antidiabetica kan worden versterkt.

De profylactische toediening van anti-emetica en mesna kan de bijwerkingen verminderen.

Corticoiden kunnen het microsomale metabolisme remmen en het effect van ifosfamide beperken. Een langdurige behandeling met prednison leidt echter tot activatie.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Vrouwen mogen tijdens hun behandeling met ifosfamide niet zwanger worden.

Dierstudies hebben aangetoond dat de behandeling met ifosfamide een genotoxisch effect kan hebben en foetale stoornissen kan veroorzaken bij toediening aan zwangere vrouwen. Er is een zeer beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van ifosfamide tijdens de zwangerschap bij de mens. Er is melding gemaakt van

groeivertraging van de foetus en van neonatale anemie als gevolg van blootstelling aan chemotherapeutische schema's op basis van ifosfamide tijdens de zwangerschap. Er zijn meerdere congenitale afwijkingen gemeld na het gebruik van het product tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Gegevens verkregen bij dieren over cyclofosfamide, een ander cytotoxisch middel van de klasse van oxazafosforinen, suggereren een toegenomen risico op falen van zwangerschap en op afwijkingen die na het stopzetten van het product kunnen blijven bestaan zolang er oöcyten/follikels zijn blootgesteld aan het product tijdens een van hun stadia van rijping.

Bovendien is er melding gemaakt dat blootstelling aan cyclofosfamide oorzaak was van miskramen, afwijkingen (na blootstelling tijdens het eerste trimester) en neonatale effecten, met name leukopenie, pancytopenie, ernstig beenmergfalen en gastro-enteritis.

Op basis van de resultaten van dieronderzoek, van casestudy's bij mensen en van het werkingsmechanisme van de stof, is het gebruik van ifosfamide tijdens de zwangerschap, en tijdens het eerste trimester in het bijzonder, gecontra-indiceerd. In geval van een vitale indicatie tijdens het eerste trimester van de zwangerschap is medisch advies over abortus absoluut noodzakelijk. Indien de behandeling niet kan worden uitgesteld, mag na het eerste trimester van de zwangerschap een chemotherapie worden ingesteld nadat de patiënt geïnformeerd is over het geringe maar mogelijke risico op teratogene effecten en de mogelijke risico's voor de foetus. De voordelen van de behandeling moeten worden afgewogen tegen de mogelijke risico's voor de foetus, en dit geval per geval.

Indien een behandeling noodzakelijk is bij vrouwen op vruchtbare leeftijd, moeten betrouwbare contraceptieve maatregelen worden genomen tijdens de behandeling en tot ten minste zes maanden na het einde van de behandeling. Mannen die een behandeling met ifosfamide moeten ondergaan, moeten vóór het begin van de behandeling worden geïnformeerd over de mogelijkheid tot bewaring van sperma, en mogen tijdens de behandeling of tot 6 maanden na het einde van de behandeling geen kinderen verwekken.

Indien ifosfamide gebruikt wordt tijdens de zwangerschap of de patiënte zwanger wordt tijdens of na de behandeling met ifosfamide, moet de patiënte worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Ifosfamide wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan neutropenie, trombocytopenie, een lage concentratie van hemoglobine en diarree veroorzaken bij het kind. Ifosfamide is gecontra-indiceerd tijdens borstvoeding (zie rubriek 4.3)

Vruchtbaarheid

Ifosfamide interfereert met de oögenese en de spermatogenese (zie ook rubriek 4.4). Het kan infertiliteit veroorzaken bij beide geslachten. Ifosfamide kan voorbijgaande of blijvende amenorroe veroorzaken bij vrouwen en oligospermie of azoöspermie bij jongens in de prepuberale periode. Mannen die met ifosfamide behandeld worden, zullen worden geïnformeerd vóór de behandeling over de mogelijkheid om hun sperma te laten bewaren onder passende omstandigheden.

Ifosfamide bezit genotoxische en mutagene effecten op mannelijke en vrouwelijke geslachtscellen. Daarom mogen vrouwen geen zwangerschap plannen tijdens de behandeling met ifosfamide. Mannen mogen geen kind verwekken tijdens de behandeling met ifosfamide en gedurende 6 maanden na het stopzetten van de behandeling.

Seksueel actieve vrouwen en mannen moeten tijdens deze perioden doeltreffende anticonceptiemethoden gebruiken.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vanwege de mogelijke bijwerkingen op het centraal zenuwstelsel kan zich een tijdelijke wijziging voordoen in het vermogen om een voertuig te besturen of een machine te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Bij patiënten behandeld met ifosfamide als enig geneesmiddel, bestaat de dosisbeperkende toxiciteit uit beenmergdepressie en urotoxiciteit. Een uroprotector zoals mesna, doorgedreven hydratatie en fractionering van de dosis kunnen de incidentie van hematurie aanzienlijk verminderen, vooral macrohematurie als gevolg van hemorragische cystitis. Mogelijke leukopenie is doorgaans licht tot matig. Andere significante bijwerkingen omvatten alopecia, misselijkheid, braken en toxiciteit van het centraal zenuwstelsel.

De bijwerkingen en frequenties hieronder zijn gebaseerd op publicaties waarin de verzamelde klinische ervaring wordt beschreven met de gefractioneerde toediening van ifosfamide als monotherapie met een totale dosis van 4 tot 12 g/m² per cyclus.

Bijwerkingen tijdens postmarketingervaring zijn gerangschikt volgens de MedDRA system organ class (SOC) en worden in onderstaande tabel vermeld.

De frequentie is gebaseerd op de volgende indeling: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100 - < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000 - < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Stelsel/orgaanklassen	Bijwerking	Frequentie categorie
INFECTIES EN PARASITAIRE AANDOENINGEN	Infectie *	Vaak
	Pneumonie	Niet bekend
	Sepsis (septische shock)**	
NEOPLASMATA, BENIGNE, MALIGNEN EN NIET-GESPECIFICEERD (INCLUSIEF CYSTEN EN POLIEPEN)	Secundaire tumoren <ul style="list-style-type: none"> - Urinewegcarcinoom - Myelodysplastisch syndroom - Acute leukemie*** - Acute lymfocytair leukemie*** - -Lymfoom (non-Hodgkin-lymfoom) - Sarcomen** - Niercelcarcinoom - Schildklierkanker - Progressie van onderliggende kwaadaardige tumoren* 	Niet bekend
BLOED- EN LYMFESTELSEL-AANDOENINGEN	Leukopenie ¹ (elk type)	Zeer vaak
	Trombocytopenie ² (elk type)	
	Anemie ³	
	Hematotoxiciteit**	Niet bekend
	Beenmergdepressie ****	
	Agranulocytose Febriële aplasie van het beenmerg Diffuse intravasale stolling Hemolytisch uremisch syndroom Hemolytische anemie Neonatale anemie Methemoglobinemie	Niet bekend
IMMUUNSYSTEEM-AANDOENINGEN	Angio-oedeem**	Niet bekend
	Anafylactische reactie	
	Immuniteitsonderdrukking	
	Urticaria	
	Overgevoeligheidsreactie	
ENDOCRIENE	Syndroom van inadequate secretie van	Niet bekend

AANDOENINGEN	antidiuretisch hormoon (SIADH)	
VOEDINGS- EN STOFWISSELINGS-STOORNISSEN	Verminderde eetlust	Vaak
	Tumorlyssyndroom Metabole acidose Hypokaliëmie Hypocalciëmie Hypofosfatemie Hyperglykemie Polydipsie	Niet bekend
PSYCHISCHE STOORNISSEN	Paniek aanval Katatonie Manie Paranoïa Waanstoornis Delirium Bradyfrenie Mutisme Psychische toestandsverandering Echolalie Spraakzucht Volharding Amnesie	Niet bekend
ZENUWSTELSEL-AANDOENINGEN	Neurotoxiciteit ^{4,5} <ul style="list-style-type: none"> - Toxiciteit van het centraal zenuwstelsel - Perifere neuropathie - Dysartrie - Convulsie** - Status epilepticus (convulsief en niet-convulsief) - Posterieure reversibele encefalopathie syndroom - Leuko-encefalopathie - Extrapyramidale aandoening - Asterixis - Bewegingsstoornissen - Polyneuropathie - Dysesthesie - Hypo-esthesie - Paresthesie - Neuralgie - Loopstoornissen - Anale incontinentie 	Niet bekend
OOGAANDOENINGEN	Wazig gezichtsvermogen Afgenomen gezichtsvermogen Conjunctivitis Oogirritatie	Niet bekend
EVENWICHTSORGAAN- EN OORAANDOENINGEN	Doofheid Hypoacusis Duizeligheid Tinnitus	Niet bekend
HARTAANDOENINGEN	Cardiotoxiciteit ⁶	Soms
	- Aritmie	Niet bekend

	<p>Ventriculaire aritmie Ventricelfibrilleren** Ventriculaire tachycardie** Ventriculaire extrasystolen</p> <p>- Supraventriculaire aritmie Atriale fibrillatie</p> <p>- Atriale flutter Supraventriculaire extrasystolen Premature atriumcontracties</p> <p>- Bradycardie</p> <p>Hartstilstand**</p> <p>Myocardinfarct Cardiogene shock** Hartfalen** Bundeltakblok links Bundeltakblok rechts</p> <p>Pericardeffusie Myocardhemorragie</p> <p>Angina pectoris Falen linkerventrikel</p> <p>Hartspierziekte** Congestieve hartspierziekte Myocarditis** Pericarditis Myocarddepressie Hartkloppingen Verlaagde ejectiefractie** Elektrocardiogram ST-segment abnormaal Elektrocardiogram T-golf omkering Elektrocardiogram QRS-complex abnormaal</p>	
BLOEDVATAAN- DOENINGEN	Hypotensie ⁷	Soms
	Pulmonale embolie Diepe veneuze trombose Capillaire lekkage Vasculitis Hypertensie Overmatig blozen Verlaagde bloeddruk	Niet bekend
ADEMHALINGSSTEL- SEL-, BORSTKAS- EN MEDIASTINUMAAN- DOENINGEN	Respiratoir falen** Acuut ademhalingsnoodsyndroom** Pulmonaire hypertensie** Diffuse interstitiële pneumonie** (onder de vorm van longfibrose) Allergische alveolitis	Niet bekend

	Interstitiële pneumonie Pneumonitis** Pulmonaal oedeem** Pleurale effusie Bronchospasme Dyspneu Hypoxie Hoest	
MAAGDARMSTELSEL- AANDOENINGEN	Nausea/Braken	Zeer vaak
	Diarree Stomatitis	Soms
	Pancreatitis Ileus Gastro-intestinale bloeding Slijmvliesulceratie Constipatie Abdominale pijn Speekselhypersecretie Blindheid Colitis Enterocolitis	Niet bekend
LEVER- EN GALAANDOENINGEN	Hepatotoxiciteit ⁸	Vaak
	Hepatisch falen** Hepatitis fulminant** Veno-occlusieve ziekte van de lever Vena portae trombose Hepatitis Cholestase	Niet bekend
HUID- EN ONDERHUIDAAN- DOENINGEN	Alopecia	Zeer vaak
	Dermatitis Rash papulair	Zelden
	Toxische epidermale necrolyse Stevens-Johnson-syndroom Palmoplantair erythrocytesyndroom Oplevende dermatitis als gevolg van straling Huidnecrose Zwelling aangezicht Petechiae Rash - Vlekkerige rash Pruritus Erytheem Huidhyperpigmentatie Hyperhidrose Nagelafwijkingen	Niet bekend
SKELETSPIERSTELSEL- EN BINDWEEFSELAAN- DOENINGEN	Rabdomyolyse Osteomalacie Rachitisme	Niet bekend

	Groeivertraging Myalgie Artralgie Pijn in extremiteit Spiertrekkingen	
NIER- EN URINEWEGAANDOENINGEN	Hemorragische cystitis ⁹ Hematurie Macrohematurie Nierdisfunctie ¹⁰ Structureel nierletsel	Zeer vaak
	Syndroom van Fanconi Tubulo-interstitiële nefritis Nefrogene diabetes insipidus Fosfaturie Amino-acidurie Polyurie Bedplassen Urineretentie Acuut nierletsel** Chronische nieraandoening**	Niet bekend
VOORTPLANTINGS- STELSEL- EN BORSTAANDOENINGEN	Infertiliteit Ovariuminsufficiëntie Voortijdige menopauze Amenorroe Ovulatieaandoening Azoöspermie Oligospermie Bloed oestrogeen verlaagd Bloed gonadotrofine verhoogd	Niet bekend
CONGENITALE, FAMILIALE EN GENETISCHE AANDOENINGEN	Groeivertraging van de foetus	Niet bekend
ALGEMENE AANDOENINGEN EN TOEDIENINGSPLAATS-STOORNISSEN	Flebitis ¹¹ Febriële neutropenie ¹²	Vaak
	Vermoeidheid	Soms
	Gevoel van onwel zijn Multi-orgaandisfunctiesyndroom** Algemene deterioratie van lichamelijke gezondheid Reacties op injectie-/infuusplaats***** Borstkaspijn Oedeem Slijmvliesontsteking Pijn Pyrexie Koude rillingen	Niet bekend

* met inbegrip van reactivering van latente infecties, waaronder virale hepatitis, *Pneumocystis jiroveci*, zona, *Strongyloides*, progressieve multifocale leuko-encefalopathie en andere virale infecties en schimmelinfecties.

** met inbegrip van fatale aflopen

*** met inbegrip van acute myeloïde leukemie, acute promyelocyttaire leukemie, acute lymfocyttaire leukemie*

**** beenmergdepressie onder de vorm van beenmergfalen

***** met inbegrip van zwelling, ontsteking, pijn, erytheem, gevoeligheid, pruritus

¹ Voor leukopenie werden de volgende termen van bijwerkingen gemeld: neutropenie, granulocytopenie, lymfopenie en pancytopenie. Voor febriële neutropenie, zie hieronder.

² Trombocytopenie kan ook worden gecompliceerd door bloedingen. Er zijn gevallen gemeld van bloedingen met fatale afloop.

³ Bevat meldingen van gevallen zoals anemie en daling van hemoglobine/hematocriet.

⁴ Er zijn gevallen gemeld van encefalopathie met coma en overlijden.

⁵ Er is gemeld dat toxiciteit van het centraal zenuwstelsel optreedt onder de volgende tekenen en symptomen: abnormaal gedrag, affectie labiliteit, agressie, agitatie, angst, afasie, asthenie, ataxie, cerebellair syndroom, cerebraal tekort, cognitieve aandoening, coma, verwarde toestand, hersenzenuwaandoeningen, depressie van het bewustzijn, depressie, desoriëntatie, duizeligheid, elektro-encefalogram abnormaal, encefalopathie, vlakke stemming, hallucinaties, hoofdpijn, ideatie, lethargie, geheugen vermindering, stemmingsverandering, motore disfunctie, spierspasmen, myoclonus, progressief verlies van hersenstam reflexen, psychotische stoornis, rusteloosheid, slaperigheid, tremor, urine-incontinentie.

⁶ Cardiotoxiciteit is gemeld als congestief hartfalen, tachycardie, pulmonaal oedeem. Er zijn gevallen gemeld van fatale afloop.

⁷ Er zijn gevallen gemeld van hypotensie die tot shock heeft geleid en van een fatale afloop.

⁸ Hepatotoxiciteit is gemeld als verhoogde leverenzymen, meer bepaald serum-alanineaminotransferase, serum-aspartaataminotransferase, alkalische fosfatase, gamma-glutamyltransferase en lactaatdehydrogenase, verhoogde bilirubine, geelzucht, hepatorenaal syndroom.

⁹ De frequentie van hemorragische cystitis wordt geschat in functie van de frequentie van hematurie. De gemelde symptomen van hemorragische cystitis omvatten dysurie en pollakisurie.

¹⁰ Er is gemeld dat nierdisfunctie optreedt als: nierinsufficiëntie (waaronder acuut nierletsel, chronische nieraandoening; er zijn fatale aflopen gemeld), bloed creatinine verhoogd, bloed ureum verhoogd, creatinineklaring renaal verlaagd, metabole acidose, anurie, oligurie, glucosurie, hyponatriëmie, azotemie, creatinineklaring, renaal verhoogd. Er is gemeld dat structureel nierletsel optreedt als: tubulaire niernecrose, schade aan het nierparenchym, enzymurie, cilindrurie, proteïnurie.

¹¹ Bevat meldingen van gevallen zoals flebitis en irritatie van de vaatwanden.

¹² Frequentie van febriële neutropenie: bevat meldingen van gevallen zoals febriële granulocytopenie.

Pediatrische patiënten

Zie rubriek 5.1, subsectie "Pediatrische patiënten".

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
B-1000 BRUSSEL
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9. Overdosering

Symptomen

Er bestaat geen specifiek antidotum voor ifosfamide.

De ernstige gevolgen van een overdosering omvatten manifestaties van dosisgerelateerde toxiciteit zoals toxiciteit van het CZS, nefrotoxiciteit, beenmergdepressie en slijmvliesontsteking. Zie rubriek 4.4.

Patiënten die het slachtoffer zijn van een overdosering moeten nauwkeurig worden gemonitord op het optreden van toxiciteit.

Behandeling

Overdosering moet worden begeleid door ondersteunende maatregelen zoals een passende behandeling voor elke infectie, beenmergdepressie of andere gelijktijdige toxiciteit die zich kan voordoen.

Ifosfamide en zijn metabolieten zijn dialyseerbaar. Hemodialyse moet worden overwogen in het geval van ernstige overdosering in eerste stadium, in het bijzonder bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Profylaxe van cystitis met mesna kan de urotoxische effecten die met een overdosering gepaard gaan, helpen voorkomen of beperken.

Publicaties vermelden successen en mislukkingen van het gebruik van methyleenblauw bij het behandelen van encefalopathie als gevolg van ifosfamide.

Aangezien een specifiek antidotum voor ifosfamide niet bekend is, is bijzondere aandacht vereist bij elk gebruik. De ernstige gevolgen van een overdosering omvatten manifestaties van dosisgerelateerde toxiciteit zoals toxiciteit van het CZS, nefrotoxiciteit, beenmergdepressie en slijmvliesontsteking (zie rubriek 4.4).

Patiënten die het slachtoffer zijn van een overdosering moeten nauwkeurig worden gemonitord op het optreden van toxiciteit.

In geval van overdosering kan, naast andere reacties, beenmergdepressie optreden, wat in de meeste gevallen leukopenie is. De ernst en de duur van beenmergdepressie zijn afhankelijk van de ernst van overdosering.

Regelmatige controles van de bloedformule en nauwkeurige monitoring van de patiënt zijn vereist. In geval van neutropenie moet een preventieve behandeling van infecties worden ingesteld en moeten infecties adequaat worden behandeld met antibiotica. In geval van trombocytopenie moet, indien nodig, een toediening van trombocyten worden voorzien.

De behandeling van overdosering omvat algemene ondersteunende maatregelen om een mogelijke periode van beenmergdepressie, gelijktijdige infectie of andere toxiciteit bij de patiënt te overbruggen.

Ifosfamide is in vitro dialyseerbaar, zodat een snelle hemodialyse aangewezen is om elke suïcidale of toevallige overdosering of intoxicatie te behandelen, in het bijzonder bij patiënten met nierdisfunctie.

Om toestanden van toxiciteit van de urinewegen te voorkomen (in het bijzonder bij ernstige hemorragische cystitis), is een bescherming van de urinewegen met mesna absoluut noodzakelijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: cytostaticum uit de groep van alkyliserende middelen, ATC-code :

L01AA06.

Werkingsmechanisme

Ifosfamide behoort tot de groep van alkylerende middelen. Dit middel is in vitro inactief en wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd tot alkylerende verbindingen met een antitumorale werking. Ifosfamide en meer in het bijzonder zijn actieve metabolieten verhinderen de scheiding en de replicatie van DNA door de vorming van zogenaamde alkylbruggen tussen beide DNA-ketens. Het is belangrijk op te merken dat tussen de verschillende alkylerende middelen een kruisresistentie kan ontstaan.

Ifosfamide heeft ook een immunosuppressief effect.

Farmacodynamische effecten

Ifosfamide is in vitro inactief. Het activeert in vivo hoofdzakelijk in de lever door microsomale enzymen die het omzetten in 4-hydroxy-ifosfamide en zijn tautomere vorm aldoifosfamide. Aldoifosfamide breekt spontaan af tot acroleïne en tot zijn alkylerende metaboliet isofosfamidemosterd. Acroleïne zorgt voor de urotoxische effecten van ifosfamide.

Het cytotoxische effect van ifosfamide ontstaat door de interactie van zijn metabolieten met DNA. De favoriete aanvalspunten zijn de fosfodi-esterverbindingen van het DNA. Door alkylering worden de strengen verbroken en het DNA netvormig verdeeld.

In de celcyclus is de overgang naar de G2-fase vertraagd. Het cytotoxische effect is niet specifiek voor de fase van de celcyclus, maar is specifiek voor de celcyclus zelf.

Kruisresistentie tussen structureel verwante cytostatica, zoals cyclofosfamide, maar ook tussen andere alkylerende middelen, kan niet worden uitgesloten. Anderzijds is aangetoond dat tumoren resistent tegen cyclofosfamide of die recidiveren na een cyclofosfamidebehandeling, vaak blijven reageren op een behandeling met ifosfamide.

Werkzaamheid en verdraagbaarheid

De gegevens uit gerandomiseerde en gecontroleerde klinische onderzoeken zijn beperkt.

Pediatrische patiënten

Ewing-sarcoom

In een gerandomiseerde gecontroleerde studie werden 518 patiënten (van wie 87 % jonger dan 17 jaar) met een Ewing-sarcoom, een primitieve neuro-ectodermale bottumor of een primitief botsarcoom gerandomiseerd om ofwel ifosfamide plus etoposide afgewisseld met de standaardbehandeling te ontvangen, ofwel enkel de standaardbehandeling. Bij de patiënten zonder initiële metastasen werd een statistisch significante verbetering waargenomen van de overleving op 5 jaar bij de patiënten behandeld met ifosfamide plus etoposide (69 %) in vergelijking met de patiënten die enkel de standaardbehandeling toegediend kregen (54 %). De algehele overleving op 5 jaar bedroeg 72 % in de groep ifosfamide plus etoposide tegenover 61 % in de groep van de standaardbehandeling. Er werd vergelijkbare toxiciteit waargenomen in beide behandelingsarmen. Bij de patiënten met initiële metastasen werd geen enkel verschil ontdekt tussen beide behandelingsgroepen in de overleving zonder progressie en de algehele overleving op 5 jaar.

In een gerandomiseerde vergelijkende studie naar ifosfamide (schema VAIA) en naar cyclofosfamide (schema VACA) uitgevoerd bij 155 patiënten met een Ewing-sarcoom met standaardrisico (van wie 83 % jonger dan 19 jaar) werd geen enkel verschil aangetoond in incidentvrije overleving of in algehele overleving. In het schema met ifosfamide is duidelijk een geringere toxiciteit naar voren gekomen.

Andere pediatrische kankers

Ifosfamide is uitvoerig onderzocht bij kinderen in het kader van niet-gecontroleerde verkennende prospectieve studies. Er werden verschillende schema's en soorten behandeling gebruikt, samen met andere geneesmiddelen tegen kanker. De volgende pediatrische kankers zijn onderzocht: rhabdomyosarcoom, wekedelensarcoom verschillend van rhabdomyosarcoom, ovariumkiemcelneoplasmata, osteosarcoom, non-

Hodgkin-lymfoom, ziekte van Hodgkin, acute lymfocyttaire leukemie, neuroblastoom, nefroblastoom, Wilms tumor en kwaadaardige tumoren van CZS. De gedeeltelijk positieve responsen, de volledige responsen en de overlevingscijfers zijn gedocumenteerd.

Er zijn verscheidene schema's en soorten behandeling met ifosfamide gebruikt, in combinatie met andere geneesmiddelen tegen kanker. De voorschrijver moet voor het specifieke soort tumor de chemotherapeutische schema's raadplegen om de dosering, de wijze van toediening en de specifieke cyclussen te kiezen.

Bij pediatrie tumoren liggen de doses voor ifosfamide gewoonlijk tussen 0,8 en 3 g/m²/dag voor een totale dosis van 4-12 g/m² per cyclus van chemotherapie.

De gefractioneerde toediening van ifosfamide wordt uitgevoerd via intraveneus infuus voor een duur van 30 minuten tot 2 uur, volgens het volume van het infuus of de aanbevelingen in het protocol:

tijdens de toediening van ifosfamide is uroprotectieve behandeling met mesna verplicht met een equivalente dosis van 80-120 % van ifosfamide. Het is aanbevolen om het infuus met mesna langer te laten duren en dit tot 12-48 uur na het einde van het infuus met ifosfamide. 20 % van de totale dosis van mesna moet worden toegediend via intraveneuze bolus. Tijdens het infuus met ifosfamide en tijdens 24-48 uur na het einde van de toediening van ifosfamide is een hyperhydratatie van ten minste 3000 ml/m² vereist.

Tijdens de behandeling met ifosfamide en in het bijzonder tijdens de behandeling op lange termijn, is voldoende diurese en regelmatige controle van de nierfunctie vereist. Kinderen van 5 jaar of minder kunnen gevoeliger zijn voor renale toxiciteit geïnduceerd door ifosfamide in vergelijking met oudere kinderen en volwassenen. Er is gemeld dat ernstige nefrotoxiciteit verantwoordelijk was voor het syndroom van Fanconi. Hoewel er zelden melding werd gemaakt van progressieve tubulaire schade die heeft geleid tot potentieel invaliderende hypofosfatemie en rachitisme, moet hier toch rekening mee worden gehouden.

De gegevens uit pediatrie gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken zijn beperkt.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

De halfwaardetijd van ifosfamide in het serum bedraagt 4 tot 7 uur. Ifosfamide en zijn metabolieten worden in weefsels en organen, inclusief de hersenen, gedistribueerd en hoofdzakelijk uitgescheiden via de nieren.

Absorptie

Ifosfamide wordt snel geabsorbeerd vanaf de toedieningsplaats, de activering van ifosfamide gebeurt hoofdzakelijk in de lever door microsomale oxidasen met gemengde functie. De eliminatie van gemetaboliseerd ifosfamide gebeurt hoofdzakelijk via de nieren. De halfwaardetijd in het serum bedraagt 4 tot 8 uur, naargelang de dosis en het doseringsregime. Meer dan 80 % van een eenmalige dosis van ifosfamide wordt uitgescheiden in de urine binnen de 24 uur. Ongeveer 80 % van de dosis wordt uitgescheiden onder de vorm van moederverbinding. Er zijn significante hoeveelheden van onveranderde ifosfamide gevonden in het cerebrospinaal vocht, wat overeenkomt met de hoge vetoplosbaarheid van het geneesmiddel.

Distributie

Ifosfamide en zijn metabolieten worden in het lichaam in weefsels en organen, inclusief de hersenen, gedistribueerd. Het distributievolume bedraagt 0,5 tot 0,8 l/kg. De halfwaardetijd in het plasma van ifosfamide bedraagt 4 tot 7 uur.

Onveranderde ifosfamide kan de bloedhersenbarrière passeren. Bij kinderen zijn er in het cerebrospinaal vocht evenzeer metabolieten aangetoond maar dit vormt nog steeds stof voor controversie bij volwassenen.

Er is geen informatie die bevestigt dat ifosfamide de placenta passeert of dat het in de moedermelk wordt uitgescheiden. Rekening houdend met de teratogeniciteit van de stof, bevestigd door experimenten op dieren, en met de gelijkaardige structuur als van cyclofosfamide, kan worden verwacht dat ook ifosfamide de placenta passeert en in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Ifosfamide is voor ongeveer 20% gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Ifosfamide begint binnen enkele minuten te metaboliseren.

Ifosfamide wordt door hydroxylering omgezet in het actieve 4-hydroxy-ifosfamide. Dit proces wordt hoofdzakelijk gekatalyseerd door het iso-enzyme CYP3A4 van het cytochroom-P450. Het 4-hydroxy-ifosfamide wordt omgezet in het actieve aldoifosfamide door een ring-openingsreactie. De daaropvolgende ontbinding van aldoifosfamide ontstaat door splitsing van acroleïne in actief isofosforamidemosterd. Ifosfamide is bovendien 25 - 60 % gedeactiveerd door dealkylering van de chloorethyl-zijketens. Deze reactie lijkt te worden gekatalyseerd door CYP2B6. Aldoifosfamide kan daarnaast ook oxideren in het inactieve carboxy-ifosfamide.

De metabolisering van ifosfamide is gekenmerkt door een grote interindividuele variabiliteit.

Eliminatie

Ifosfamide en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk uitgescheiden via de nieren.

Bij een gefractioneerde dosis van 1,6 - 2,4 g/m² van lichaamsoppervlakte/dag gedurende drie opeenvolgende dagen, werd 57 % van de toegediende dosis geëlimineerd onder de vorm van metabolieten of van onveranderd ifosfamide, en 80 % bij een eenmalige hoge dosis van 3,8 - 5 g/m² van lichaamsoppervlakte gedurende de 72 uur volgend op het aanvangen van de behandeling. De hoeveelheid niet-gemetaboliseerde uitscheiding bedroeg respectievelijk 15 % en 53 % voor de bovengenoemde doses.

De renale klaring bedraagt 6 - 22 ml/min.

Lineariteit/non-lineariteit

Na intraveneuze toediening is ifosfamide aantoonbaar in organen en weefsels na een paar minuten. Er bestaat een lineaire relatie tussen de bereikte concentraties in het plasma en de toegediende dosis ifosfamide.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van ifosfamide die bij kinderen zijn waargenomen, zijn relatief gelijkaardig aan wat bij volwassenen is waargenomen, behalve dat de periode van eliminatiehalfwaardetijd korter is en dat de renale excretie van ifosfamide en zijn metabolieten iets hoger lijkt te zijn.

Oudere patiënten

Bij oudere en/of obese patiënten is de periode van halfwaardetijd in het serum van ifosfamide verlengd. Uit een studie bij patiënten van 40 tot 71 jaar is aangetoond dat de eliminatiehalfwaardetijd met de leeftijd lijkt toe te nemen. Deze schijnbare verhoging van de halfwaardetijd lijkt gerelateerd te zijn aan verhogingen van het distributievolume van ifosfamide met de leeftijd. Er werd geen enkele melding gemaakt van een significante verandering in de totale klaring van plasma of in de renale of niet-renale klaring die verband houdt met de leeftijd. We weten dat ifosfamide en zijn metabolieten hoofdzakelijk via de nieren worden uitgescheiden en dat het risico van een toxische reactie op het geneesmiddel hoger ligt bij patiënten met nierinsufficiëntie. Oudere patiënten hebben meer kans op een verminderde nierfunctie; daarom moet de dosis met voorzichtigheid worden bepaald en kan het nuttig zijn om de nierfunctie te controleren.

Nierinsufficiëntie

Er is geen formeel onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Gezien de lage renale klaring van ifosfamide zou een licht verminderde nierfunctie echter geen invloed hebben op de farmacokinetische eigenschappen van ifosfamide. In geval van nierinsufficiëntie kan de neurotoxiciteit van ifosfamide toenemen door vertraging van de renale excretie. Bij deze patiënten wordt een vermindering van de dosis dan ook aanbevolen.

Leverfalen

Ifosfamide wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd. Door een verminderde hepatische functie kan de metabolisering van ifosfamide vertraagd zijn. Door leverfalen wordt de metabolisering van ifosfamide

volledig geblokkeerd en wordt dan ook hoofdzakelijk de vorm van ifosfamide uitgescheiden.

5.3. Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Mutagene en kankerverwekkende werking

Doordat ifosfamide een alkylarend middel is, behoort het tot de genotoxische stoffen en heeft het als gevolg een mutagene werking. Het kankerverwekkende effect van ifosfamide is aangetoond in langetermijnstudies bij ratten en muizen.

Reproductieve toxiciteit

Ifosfamide bezit embryotoxische en teratogene effecten. Er zijn teratogene effecten waargenomen bij drie diersoorten (muizen, ratten, konijnen) aan doses die liggen tussen 3 en 7,5 mg/kg.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Niet van toepassing.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Oplossingen die benzylalcohol bevatten, kunnen de stabiliteit van ifosfamide doen afnemen.

6.3. Houdbaarheid

5 jaar.

De chemische stabiliteit van de bereide HOLOXANoplossing is aangetoond tijdens een langdurige periode (6 dagen bij 5°C).

Voor de microbiologische stabiliteit van HOLOXAN, dat geen bewaarmiddelen bevat, wordt het aanbevolen dat de gereconstitueerde oplossing bewaard wordt in de koelkast (5°C) en zo snel mogelijk (binnen 24 uur) gebruikt.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren op kamertemperatuur (15 – 25°C).

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 1 en 10 injectieflacons van 500 mg, 1000 mg en 2000 mg.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Cytostatica moeten volgens strikt aseptische regels worden gehanteerd, bij voorkeur in een verticale laminaire luchtstroomkast.

De gebruiker moet inhalatie en rechtstreeks contact van het product met huid, ogen en slijmvliezen vermijden. Daarom is het noodzakelijk dat een masker, een beschermende bril, ondoordringbare handschoenen en beschermende kleding gedragen worden.

Chemotherapeutische producten en bevuild materiaal moeten uiterst voorzichtig worden vernietigd (verbranding).

- Ifosfamide wordt doorgaans toegediend via een snelle intraveneuze infusie. Om de oplossing te reconstitueren, wordt gebidistilleerd pyrogeenvrij water toegevoegd aan een injectieflacon (25 ml voor 1 g ifosfamide). Oplossingen met een concentratie hoger dan 4 % mogen niet worden gebruikt.
- Vóór toediening moeten parenterale geneesmiddelen visueel worden geïnspecteerd op deeltjes of op verkleuring. Vóór parenterale toediening moet de stof volledig zijn opgelost.
- Bij injectie van het oplosmiddel in de injectieflacon ontstaat een abnormaal hoge druk die daarna verdwijnt zodra de rubber dop van de injectieflacon aangeprikt wordt met een tweede steriele naald. Het product lost gemakkelijk op indien de injectieflacon goed geschud wordt om een heldere oplossing te verkrijgen. Deze oplossing is geschikt voor een intraveneuze injectie. De oplossing moet zo snel mogelijk na bereiding worden geïnjecteerd (zie rubriek 6.3).
- Voor een intraveneuze infusie wordt de bereide ifosfamide-oplossing opgelost in 500 ml fysiologisch zoutoplossing of glucoseoplossing.
- De duur van de infusie bedraagt ongeveer 30 minuten (eventueel 1 tot 2 uur).
- Voor een infusie van 24 uur wordt de ifosfamide-oplossing opgelost in 3 liter fysiologische zoutoplossing met 5 % dextrose.

ELKE BEHANDELING MET **IFOSFAMIDE** MOET WORDEN UITGEVOERD MET EEN GELIJKTijdIGE BEHANDELING MET MESNA ALS UROPROTECTOR (zie rubriek 4.8).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxter S.A., Bd René Branquart 80, 7860 Lessines, België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

HOLOXAN – poeder voor oplossing voor injectie 500 mg/injectieflacon : BE117485.

HOLOXAN – poeder voor oplossing voor injectie 1000 mg/injectieflacon : BE117451.

HOLOXAN – poeder voor oplossing voor injectie 2000 mg/injectieflacon : BE128457.

AFLEVERINGSWIJZE

Op medisch voorschrift.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

500 mg en 1000 mg : 1 juni 1981.

2000 mg : 2 augustus 1994.

Datum van laatste verlenging: 16/4/2004.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2023.

Goedkeuring: 03/2023