

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Holoxan 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Holoxan 1000 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
Holoxan 2000 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Holoxan 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller 500 mg ifosfamid.

Holoxan 1000 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller 1000 mg ifosfamid.

Holoxan 2000 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning
En injektionsflaska innehåller 2000 mg ifosfamid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.
Vitt eller nästan vitt kristallint pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Småcellig och icke-småcellig lungcancer, metastaserande testistumörer, maligna lymfom, mjukdelssarkom samt barnsarkom (rhabdomyosarkom, Ewings sarkom).

Barn och ungdomar, se avsnitt 5.1 – Pediatrisk population.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med Holoxan bör inledas av eller ske i samråd med läkare med stor erfarenhet av cytostatikabehandling.

Dosering

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

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

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

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

Behandlingskontroll

Blodbilden skall kontrolleras före varje behandlingscykel samt i intervallet mellan behandlingscyklerna. Vid blodbildsförändringar skall provtagning ske regelbundet, eventuellt dagligen.

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

Vid långtidsbehandling skall diures och njurfunktion kontrolleras regelbundet. Holoxan skall ges i kombination med mesna som profylax mot hemorragisk cystit. Vid behandling av barn bör njurfunktionen kontrolleras före behandlingen startar, under behandlingstiden och efter terapins avslutande.

Glukosmetabolismen bör kontrolleras hos diabetiker.

Regelbunden elektrolytkontroll rekommenderas för patienter med hjärtsjukdom i anamnesen.

Nedsatt njurfunktion

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

Ifosfamid och dess metaboliter är dialyserbara. Patienter på regelbunden dialys bör vid upprepad dosering få ifosfamid vid samma tillfälle i dialyscykeln.

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Myelosuppression, immunsuppression, infektioner

- Behandling med ifosfamid kan orsaka betydande myelosuppression och hämning av immunsvaret, vilket kan leda till allvarliga infektioner inklusive sepsis och septisk chock. Dödlig utgång av ifosfamid-associerad myelosuppression har rapporterats.
- Nadir för leukocyntalet ses vanligen under andra veckan efter administrering och normaliseras vanligen inom 3-4 veckor.
- Risken för myelosuppression är dosberoende och är högre vid en hög enkeldos jämfört med fraktionerad administrering.
- En kraftig myelosuppression och immunsuppression förväntas vid samtidig eller tidigare behandling med annan kemoterapi, hemotoxiska läkemedel, immunsuppressiva läkemedel och/eller radioterapi (se avsnitt 4.5).
- Risken för myelosuppression är högre hos patienter med nedsatt njurfunktion.

- Vid behov kan användningen av hematopoetiska tillväxtfaktorer övervägas. För information om möjlig interaktion med G-CSF och GM-CSF (granulocytkoloni-stimulerande faktor, granulocyt makrofagkoloni-stimulerande faktor) se avsnitt 4.5.
- Försiktighet iaktas vid vaccinering med levande vaccin, då en vaccinerad kan utvecklas (se avsnitt 4.5). Latenta infektioner kan reaktiveras.
- Täta hematologiska uppföljningar rekommenderas. Antal leukocyter, antal trombocyter och hemoglobinnivåer bör mätas före varje administrering samt med lämpliga intervall efter administrering. Anemi uppträder vanligen först efter flera behandlingsomgångar.
- Patienter med nedsatt immunförsvar, t ex vid diabetes mellitus eller vid kronisk lever- eller njurfunktionsnedsättning bör hållas under noggrann observation.
- Koagulationsrubbningar såsom tromboembolism, disseminerad intravasal koagulation och hemolytiskt uremiskt syndrom kan induceras av den underliggande sjukdomen, men ses också i ökad utsträckning vid kemoterapi som inkluderar ifosfamid.

Encefalopati och CNS-toxicitet

- Administrering av ifosfamid kan orsaka encefalopati och andra neurotoxiska effekter.
- CNS-toxicitet orsakad av ifosfamid kan visa sig inom några timmar till några dagar efter administrering och återgår i de flesta fall inom 48 till 72 timmar efter avslutad behandling med ifosfamid. Symtomen kan kvarstå under längre tidsperioder. Vid en del tillfällen har tillfrisknandet inte varit fullständigt. CNS-toxicitet med dödlig utgång har rapporterats. Vid utveckling av CNS-toxicitet ska administreringen av ifosfamid avbrytas.
- Symtomen kan inkludera följande: förvirring, somnolens, koma, hallucination, dimsyn, psykotiskt beteende, extrapyramidala symtom, urininkontinens och kramper.
- CNS-toxicitet verkar vara dosberoende. Riskfaktorer för att utveckla ifosfamid-associerad encefalopati inkluderar hypoalbuminemi, nedsatt njurfunktion, dålig prestationsförmåga, bäckensjukdom och tidigare eller samtidig nefrotoxisk behandling inklusive cisplatin.
- På grund av risken för additiva effekter måste läkemedel som påverkar CNS (såsom antiemetika, sedativa preparat, narkotika eller antihistaminer) eller substanser (såsom alkohol) som påverkar CNS användas med särskild försiktighet eller, om nödvändigt, sättas ut vid fall av ifosfamidinducerad encefalopati.
- Patienter som behandlas med Holoxan ska övervakas noggrant med avseende på symtom på encefalopati, särskilt patienter som löper ökad risk för encefalopati.
- Användning av metylenblått kan övervägas för behandling och förebyggande av ifosfamid-associerade encefalopati.

Urinvägar och njurtoxicitet

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

Nefrotoxiska effekter

- Renal parenkymal och tubulär nekros, akut njursvikt och kronisk njursvikt har rapporterats hos patienter som behandlats med ifosfamid och fall av nefrotoxicitet med dödlig utgång finns beskrivna.
- Störningar av njurfunktionen (glomerulär och tubulär) är mycket vanligt efter administrering av ifosfamid. Manifestationer inkluderar minskning i glomerulär filtrationshastighet och ökning i serumkreatinin, proteinuri, enzymuri, cylinduri, aminoacidouri, fosfaturi och glukosuri liksom renal tubulär acidosis. Utveckling av ett syndrom som liknar SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) har rapporterats med ifosfamid.
- Skador på tubuli kan visa sig under behandlingen, efter flera månader eller t. o.m år efter avslutad behandling.
- Glomerulär eller tubulär svikt kan läka ut med tiden, förbli stabilt eller förvärras över en period på månader eller år, även efter avslutad behandling med ifosfamid.

- Risken för att utveckla kliniska tecken på nefrotoxicitet ökar med t ex:
 - stora kumulativa doser ifosfamid
 - redan befintlig njursvikt
 - tidigare eller samtidig behandling med potentiellt nefrotoxiska substanser
 - yngre ålder hos barn
 - reducerad nefronreserv, t ex hos patienter med njurtumör, patienter som genomgått strålning av njurarna eller unilateral nefrektomi.
- Fanconis syndrom har rapporterats, företrädesvis hos barn, som tidigare behandlats med cisplatin. Nyttan med fortsatt behandling med ifosfamid bör nog vägas mot risken för irreversibla skador på njurarna.

Effekter på urinvägar

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

Kardiotoxicitet, användning hos patienter med hjärtsjukdomar

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

Lungtoxicitet

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

Sekundära maligniteter

- Som vid all cytostatikabehandling involverar behandling med cyklofosfamid risken för sekundära tumörer och deras föregångare. De sekundära maligniteterna kan utvecklas flera år efter att kemoterapin avslutats.
- Risken för myelodysplastiska förändringar, av vilka somliga utvecklas till akut leukemi, är förhöjd.
- Malignitet har även rapporterats efter exponering in utero med cyklofosfamid, ett annat oxazafosforinbaserat cytostatikum.

Veno-ocklusiv leversjukdom

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

Genotoxicitet

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

Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, korsöverkänslighet

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

Påverkan på sår läkning

- Ifosfamid kan påverka normal sår läkning.

Försiktighet

Extravasal administrering

Eftersom den cytotoxiska effekten av ifosfamid uppträder först efter aktivering i levern är det ingen risk för vävnadsskada på grund av en felaktig paravenös administrering. Vid extravasering rekommenderas dock att infusionen omedelbart stoppas, att extravasatet suges ut genom samma nål, spolning med natriumkloridlösning samt immobilisering av extremiteten.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion, särskilt vid allvarlig sådan, kan nedsatt utsöndring från njurarna resultera i ökade plasmanivåer av ifosfamid och dess metaboliter. Detta kan leda till ökad toxicitet (t ex neurotoxicitet, nefrotoxicitet, hemotoxicitet) och därmed bör lägre dos väljas.

Nedsatt leverfunktion

Gravt nedsatt leverfunktion skulle kunna leda till minskad metabolisering av ifosfamid till dess aktiva form och skulle därmed kunna påverka effektiviteten av behandlingen. Detta ska beaktas vid val av dos och vid utvärdering av behandlingen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Farmakokinetiska interaktioner

Interaktioner som påverkar farmakokinetiken hos ifosfamid och dess metaboliter

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

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

- Karbamazepin
- Kortikosteroider
- Rifampicin
- Fenobarbital
- Fenytoin

- Bensodiazepin
- Johannesört

Hämmare av CYP 450 enzymer (särskilt CYP 3A4 and CYP2B6) kan minska aktivering och metabolism av ifosfamid och därmed påverka effekten av ifosfamidbehandlingen. Hämning av CYP 3A4 kan även leda till ökad bildning av en ifosfamid-metabolit som associeras med nefrotoxicitet.

CYP 3A4-hämmare innefattar:

- Ketokonazol
- Flukonazol
- Itrakonazol
- Proteashämmare (såsom indinavir, ritonavir)
- Makrolider (såsom klaritromycin, erytromycin)

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

Interaktioner som påverkar farmakokinetiken och/eller verkningsmekanismen för andra läkemedel

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

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

Farmakodynamiska interaktioner

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

- ACE-hämmare: ACE hämmare kan orsaka leukopeni
- Carboplatin
- Cisplatin
- Natalizumab

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

- Antracykliner
- Strålning av hjärtrakten

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

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

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

- Aciklovir
- Aminoglykosider
- Amfotericin B
- Carboplatin
- Cisplatin

Den förhöjda risken för njurpåverkan ger även en ökad risk för hemotoxiska och neurotoxiska effekter.

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

- Busulfan
- Strålning av urinblåsan

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

- Antiemetika

- Antihistaminer
- Narkotika
- Sedativa

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

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

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

Kumarinderivat: förhöjt INR (increased international normalized ratio) har rapporterats hos patienter som fått ifosfamid och warfarin. En noggrann kontroll av koagulationsparametrar bör därför göras vid denna typ av mediciner.

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

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

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

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

Ifosfamid kan förstärka den hypoglykemiska effekten av antidiabetika såsom sulfonureider.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Erfarenhet med cyklofosfamid, ett annat oxazafosforinbaserat cytostatikum

Djurdata tyder på att en ökad risk för misslyckad graviditet och missbildningar kan kvarstå efter utsättande av medlet så länge oocyter/folliklar, som utsattes för medlet under någon av deras mognadsfaser, finns kvar. Missbildningar hos foster har rapporterats efter användningen av cyklofosfamid under den första trimestern. Exponering för cyklofosfamid hos människa har rapporterats orsaka missfall, missbildningar (efter exponering under den första trimestern), och neonatala effekter, inkluderande leukopeni, pancytopeni, svår benmärgshypoplasi och gastroenterit.

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

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

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

Fertilitet

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

Kvinnliga patienter

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

Manliga patienter

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

Genotoxicitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

Biverkningar		
Organklass (SOC)	Föredragen MedDRA- term	Frekvens

INFEKTIONER OCH INFESTATIONER	Infektioner (inklusive reaktivering av latenta infektioner) Sepsis inklusive septisk chock*	Vanliga Mindre vanliga
NEOPLASIER, BENIGNA, MALIGNA OCH OSPECIFICERADE (SAMT CYSTOR OCH POLYPER)	Sekundära maligniteter * (inklusive akut myelogen leukemi, myelodysplastiskt syndrom, akut promyelocytisk leukemi, sarkom, njurcellscarcinom, lymfom (non-Hodgkin's lymfom) Progression av underliggande maligniteter*	Mindre vanliga Ingen känd frekvens
BLODET OCH LYMFSYSTEMET	Myelosuppression Leukopeni Trombocytopeni* Anemi Febril neutropeni Pancytopeni Svåra koagulationsrubbningar såsom disseminerad intravasal koagulation Hemolytiskt uremiskt syndrom Hemotoxicitet* Hemolytisk anemi Methemoglobinanemi	Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Mycket vanliga Ingen känd frekvens Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
IMMUNSYSTEMET	Överkänslighetsreaktion Anafylaktisk reaktion Angioödem* Immunsuppression Urtikaria	Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
ENDOKRINA SYSTEMET	SIADH (förhöjd ADH-sekretion) med hyponatremi, dehydrering och vätskeretention	Sällsynta
METABOLISM OCH NUTRITION	Metabolisk acidosis Minskad aptit Elektrolytrubbningar Hyperglycemi Polydipsi Tumörlyssyndrom	Vanliga Vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
PSYKISKA STÖRNINGAR	Förändrat mentalt tillstånd (inklusive mani, paranoia, förvirring, delirium, katatoni, mutism, ökad glömska, panikattacker)	Mindre vanliga
CENTRALA OCH PERIFERA NERVSYSTEMET	Toxicitet i centrala nervsystemet - Encefalopati* - Avföringsinkontinens - Krampanfall (inkluderande status epilepticus)* - Reversiblet Posterior Leukoencefalopati syndrom - Rörelsestörningar - Extrapyramidal störning - Gångrubbning - Dysartri Perifer neuropati - Polyneuropati	Mycket vanliga Mycket vanliga Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Mycket sällsynta
ÖGON	Dimsyn Synnedsättning Konjunktivit Ögonirritation	Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
ÖRON OCH BALANSORGAN	Yrsel	Mindre vanliga

	Dövhet Tinnitus Nedsatt hörsel	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
HJÄRTAT	Kardiotoxiska effekter * Arytmi (inkluderande supraventrikulära och ventrikulära arytmier*) Hjärtsvikt* Hjärtstillestånd* Hjärtinfarkt Kardiogen chock* Perikardiell effusion Myokardiell blödning Kardiomyopati* (inkluderande congestive) Kärlkramp Myokardit* Perikardit Myokarddepression EKG-förändringar ST-segment förändringar T-vågsinvertering Förändrade QRS-komplex	Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
BLODKÄRL	Flebit Hypotension* Lungembolism Djup ventrombos Kapillärläckagesyndrom Vaskulit Hypertension Blodvallningar	Vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
ANDNINGSVÄGAR, BRÖSTKORG OCH MEDIASTINUM	Dyspné Hosta Interstitiell lungsjukdom * (manifesterad som lungfibros) Interstitiell pneumonit Försämrad andningsfunktion* Akut andnödssyndrom (ARDS)* Pulmonärt hypertension* Allergisk alveolit Pneumonit* Pulmonärt ödem* Pleural effusion Bronkospasm	Sällsynta Sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
MAGTARMKANALEN	Illamående/Kräkning Diarré Förstoppning Stomatit Akut pankreatit Cecit Kolit Enterokolit Ilius Gastrointestinal blödning Sår i slemhinna Buksmärta Ökad salivation	Mycket vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
LEVER OCH GALLVÄGAR	Levertoxicitet	Vanliga

	Leversvikt* Fulminant hepatit Förhöjning av levervärden: ASAT, ALAT, Gamma-GT, ALP) Veno-ocklusiv leversjukdom Portaventrombos Kolestas	Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Mindre vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
HUD OCH SUBKUTAN VÄVNAD	Alopeci Inflammation i hud och slemhinnor Papulärt hudutslag Toxisk epidermal nekrolys Steven-Johnssons syndrom Palmar-plantar erythrodysestesi ”Radiation recall”-dermatit Hudnekros Petekier Ansiktssvullnad Klåda Hudrodnad Ökad hudpigmentering Hyperhidros Nagelförändringar	Mycket vanliga Sällsynta Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
MUSKULOSKELETALA SYSTEMET OCH BINDVÄV	Muskelkramp Rhodomylolys Tillväxtshämning Myalgi Arttralgi Smärta i extremiteter	Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
NJURAR OCH URINVÄGAR	Hemorragisk cystit Hematuri, makro och mikro Störd blåstömningsfrekvens inklusive enures Urinblåseirritation Njursvikt (inklusive nedsatt njurfunktion)* Akut Kronisk Renal tubulär acidosis Proteinuri Aminoaciduri Fosfaturi Fanconis syndrom Tubulointerstitial nefrit Nefrogen diabetes insipidus Polyuri Känsla av residualurin	Mycket vanliga Mycket vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta Sällsynta Sällsynta Sällsynta Sällsynta Sällsynta Sällsynta Mycket sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
REPRODUKTIONSORGAN OCH BRÖSTKÖRTEL	Azoospermi/oligospermi (även irreversibel) Amenorré Ovulationsstörning (även irreversibel) Infertilitet Ovariesvikt Prematur menopaus	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
MEDFÖDDA OCH/ELLER GENETISKA STÖRNINGAR	Tillväxthämning av foster	Ingen känd frekvens
ALLMÄNNA SYMTOM OCH/ELLER SYMTOM VID ADMINISTRERINGSSTÄLLET	Feber (särskilt vid neutropeni) Sjukdomskänsla Trötthet Generell fysisk försämring	Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga

	Lokala reaktioner vid injektions-/infusionsstället Multiorgansvikt* Smärta inkluderande bröstsmärta Ödem Frossbrytningar	Sällsynta Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens Ingen känd frekvens
--	--	---

* inklusive dödsfall

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom:

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

Behandling:

Patienter som får en överdos ska övervakas noga för utveckling av toxicitet. Det finns ingen känd antidot för cyklofosfamid. En överdosering ska hanteras med stödjande behandling, såsom lämplig behandling för samtidig infektion, myelosuppression eller annan toxicitet om tillämpligt. Ifosfamid och dess metaboliter är dialyserbara.

Hemodialys ska sättas in snabbt vid svår överdosering, i synnerhet hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Cystitprofylax med mesna ges förebyggande för att undvika utveckling av allvarlig hemorragisk cystitis.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatika, alkylerande medel
ATC-kod: L01AA06

Ifosfamid är en alkylerare tillhörande oxazafosforgruppen som omvandlas i levern till aktiva metaboliter. Till de mest potenta metaboliterna hör 4-hydroxymetaboliten.

Den exakta verkningsmekanismen är inte känd, men preparatet anses gripa in i cellcykelns G2- och S-fas. Ifosfamid påverkar DNA genom korsbindning. Ifosfamid är inte helt korsresistent mot cyklofosfamid.

Pediatriisk population

Ewings sarkom

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

I en randomiserad jämförelsestudie för ifosfamid (VAIA regim) och cyklofosfamid (VACA regim) hos 155 patienter med Ewings sarkom klassificerade som normalrisk (83% under 19 år), kunde inga skillnader i händelsefri överlevnad eller överlevnad visas. Mindre uttalad toxicitet kunde visas för ifosfamid regimen.

Andra pediatriiska cancersjukdomar

Ifosfamid har undersökts brett i okontrollerade prospektiva studier hos barn. Olika doseringsscheman och behandlingsregimer, i kombination med andra antitumör-läkemedel, har använts. Följande pediatriiska cancersjukdomar har undersökts: rhabdomyosarkom, non-rhabdomyosarkom mjukdelars sarkom, könszellstumörer, osteosarkom, non-Hodgkins lymfom, Hodgkins sjukdom, akut lymfoblastleukemi, neuroblastom, Wilms tumör och maligna CNS- tumörer. Gynnsamma partiella svar, fullständiga svar och överlevnadstal har dokumenterats.

Ett flertal doseringsscheman och behandlingsregimer av ifosfamid i kombination med andra antitumör läkemedel har använts. Förskrivaren bör hänvisa till kemoterapiregim för specifik tumörtyp när de väljer specifik dosering, administreringssätt och behandlingsscheman.

Vanligtvis brukar doserna av ifosfamid vid pediatriiska tumörer variera från 0.8-3 g/m²/dag under 2-5 dagar med en totaldos av 4-12 g/m² för en kemoterapikur.

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ifosfamid administreras som en inaktiv prodrug som genomgår bioaktivering primärt i levern via CYP3A4 och CYP2B6 för att bilda den aktiva metaboliten 4-hydroxy-ifosfamid. Ifosfamid genomgår också en deaktivering för att bilda inaktiva metaboliter, 2-dechloroethyl-ifosfamid eller 3-dechloroethyl-ifosfamid, via CYP3A4 och CYP2B6 med frisättning av den toxiska metaboliten, kloroacetaldehyd. Ytterligare metabolism av 4-hydroxy-ifosfamid till sina inaktiva metaboliter sker via alkoholdehydrogenas och glutathion-S-transferas. En deaktiveringsväg som involverar en tautomer av 4-hydroxi-ifosfamid resulterar i bildningen av akrolein, en urotoxisk metabolit. Maximala serumkoncentrationer av aktivt ifosfamid uppnås inom 30 minuter.

Ometaboliserat ifosfamid har en mycket låg proteinbindningsgrad. Halveringstiden för ifosfamid och dess 4-hydroxymetabolit anges till 4–7 timmar. Om ifosfamid ges i delade doser under flera dagar minskar halveringstiden successivt på grund av självinduktion i levern. Utsöndring sker i huvudsak via njurarna i metaboliserad form.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ifosfamid tillhör gruppen alkylarer kända för mutagena, teratogena och cancerogena effekter.

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

5 år.

Färdigberedd lösning skall användas inom 12 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Holoxan 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

20 ml injektionsflaska av glas (typ III (eller I)) förseglad med en bromobutylgummiprop och aluminium/plastlock. En injektionsflaska innehåller 500 mg ifosfamid. Förpackning med en injektionsflaska.

Holoxan 1000 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

30 ml injektionsflaska av glas (typ III (eller I)) förseglad med en bromobutylgummiprop och aluminium/plastlock. En injektionsflaska innehåller 1000 mg ifosfamid. Förpackning med en injektionsflaska.

Holoxan 2000 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

50 ml injektionsflaska av glas (typ III (eller I)) förseglad med en bromobutylgummiprop och aluminium/plastlock. En injektionsflaska innehåller 2000 mg ifosfamid. Förpackning med en injektionsflaska.

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid hantering av Holoxan ska Arbetarskyddsstyrelsens gällande föreskrifter om "Cytostatika och andra läkemedel med bestående toxisk effekt" följas.

Parenterala läkemedel skall inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Pulvret måste vara helt upplöst innan parenteral administrering.

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

Intravenös infusion: Innehållet i injektionsflaskan löses med 12,5 ml vatten för injektionsvätskor per 1000 mg ifosfamid och tillsättes därefter infusionslösningen, som kan bestå av natriumklorid-, glukos- eller fruktoslösningar för infusion. Mesna kan blandas i samma dropp som ifosfamid.

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

Beträffande administreringsteknik och hanteringsföreskrifter hänvisas till bruksanvisningen i förpackningen. Då ifosfamid är inaktivt före aktivering i levern, finns inga skador rapporterade beträffande extravasation.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Baxter Medical AB
Box 3090
103 61 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 67827
1000 mg: 67828
2000 mg: 67829

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1990-02-08
Datum för den senaste förnyelsen: 2010-02-08

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN 2026-05-01