

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Holoxan, poeder voor oplossing voor infusie.

**2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

1 injectieflacon	HOLOXAN	HOLOXAN	HOLOXAN
	500 mg	1 g	2 g
bevat	500 mg	1 g	2 g

ifosfamide als droge stof ter bereiding van een oplossing voor infusie.

**3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oplossing voor infusie.  
Witte tot bijna witte kristallijne substantie.

**4. KLINISCHE GEGEVENS****4.1. Therapeutische indicaties**

Tijdens klinische onderzoeken is de cytostatische werkzaamheid van HOLOXAN (ifosfamide) aangetoond in de volgende gevallen:

- kleincellige longkanker en niet-kleincellige longkanker;
- testistumoren (alle histologische varianten), wanneer een recidief opgetreden is na conventionele chemotherapie;
- wekedelensarcomen (vooral leiomyo-, rbdomyo-, chondrosarcoom);
- osteosarcoom;
- ovariumcarcinoom;
- tweedelijnsbehandeling van de ziekte van Hodgkin en non-Hodgkinlymfomen met intermediaire of hoge maligniteitsgraad.

Kinderen en adolescenten  
(Zie rubriek 5.1)

**4.2. Dosering en wijze van toediening**

HOLOXAN mag alleen worden toegediend door artsen die ervaring hebben met dit geneesmiddel.

Dosering

De dosering moet per patiënt worden bepaald. De doses en de duur en/of de tussenperioden van de behandeling hangen af van de therapeutische indicatie, het schema van een combinatietherapie, de algemene gezondheidstoestand en de orgaanfunctie van de patiënt, en de resultaten van laboratoriumtests.

In principe moet bij de eerste behandeling een zo hoog mogelijke dosis worden toegediend, d.w.z. doorgaans 50 tot 60 mg/kg/dag gedurende vijf opeenvolgende dagen via intraveneuze weg.

In plaats van deze kuur van vijf dagen kan bij therapierefractaire gevallen eventueel 80 mg/kg/dag gedurende twee tot drie opeenvolgende dagen via intraveneuze weg worden toegediend.

Een behandelingssessie mag na ten minste drie tot vier weken worden herhaald met eenzelfde of een iets lagere dosis, afhankelijk van de veroorzaakte toxiciteit, d.w.z. van onder meer het bloedbeeld (leukocytengehalte  $> 4000 \times 10^6/l$ ) en het herstel van verdere bijwerkingen.

Gezien zijn urotoxische effecten, moet de behandeling met HOLOXAN steeds plaatsvinden in combinatie met UROMITEXAN (mesna).

Patiënten met verminderde nierfunctie:

Het kan nodig zijn de dosering bij patiënten met verminderde nierfunctie aan te passen (zie rubriek 4.4).

Patiënten met verminderde leverfunctie:

Het kan nodig zijn de dosering bij patiënten met verminderde leverfunctie aan te passen (zie rubriek 4.4).

Ouderen:

Het kan nodig zijn de dosering bij oudere patiënten aan te passen (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

HOLOXAN wordt doorgaans kort intraveneus toegediend (in ongeveer 20 tot 30 minuten) of als continue infusie gedurende een periode van 24 uur.

Tijdens of onmiddellijk na toediening moeten voldoende hoeveelheden vloeistof worden ingenomen of geïnfundeerd om diurese op te wekken zodat het risico op urotheliale toxiciteit tot een minimum wordt beperkt (zie rubriek 4.4).

Oplossingen met een concentratie van meer dan 4 % mogen niet worden gebruikt.

Vanwege de steriliteit en aangezien de geringste analytisch niet-aantoonbare veranderingen reeds kunnen leiden tot duidelijke pH-dalingen, moet de oplossing snel, d.w.z. maximaal drie uur na bereiding, worden gebruikt. Licht heeft geen invloed op de droge stof, en dat is ook niet te verwachten op de oplossing.

### 4.3. Contra-indicaties

Het preparaat is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, ifosfamide
- reeds bestaande beenmergdepressie vóór de behandeling (vooral bij patiënten die reeds behandeld zijn met cytotoxische middelen of radiotherapie)
- leukocytengehalte  $< 2000 \times 10^6/l$
- trombocytenghalte  $< 75\ 000 \times 10^6/l$
- bestaande urineweginfectie
- urinewegobstructie
- cerebrosclerose in een vergevorderd stadium
- acute infecties
- borstvoeding (zie rubriek 4.6)

### 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

HOLOXAN is een cytostaticum dat uitsluitend bedoeld is voor klinische toepassingen. Het wordt aanbevolen dat HOLOXAN uitsluitend gebruikt wordt door artsen met ervaring in cytostatische therapie.

Bloed- en lymfstelselaandoeningen/Onderzoeken

Een behandeling met ifosfamide kan leiden tot beenmergsuppressie en een aanzienlijke suppressie van immuunresponsen, die tot ernstige infecties kunnen leiden. Een fatale afloop van beenmergsuppressie als gevolg van ifosfamide is gemeld.

Doorgaans volgt na toediening van ifosfamide een daling van het leukocytengehalte. Het dieptepunt van het leukocytengehalte wordt doorgaans ongeveer tijdens de tweede week na toediening bereikt. Daarna stijgt het leukocytengehalte opnieuw.

Voorzichtigheid is geboden en/of de dosering moet worden verminderd bij patiënten met een verstoord bloedbeeld (leukocytengehalte  $< 4000 \times 10^6/l$ , trombocytengehalte  $< 100\,000 \times 10^6/l$ ). Het leukocytengehalte moet tijdens een kuur vanaf de vierde dag vóór elke injectie worden bepaald. Een behandelingssessie kan na ten minste drie tot vier weken worden herhaald. Het leukocytengehalte moet gestegen zijn tot  $4000 \times 10^6/l$ .

Het bloedbeeld moet regelmatig worden gecontroleerd. Ernstige beenmergsuppressie en immunosuppressie moeten met name worden verwacht bij patiënten die vooraf zijn behandeld met en/of gelijktijdig worden behandeld met chemotherapie/hematotoxische middelen, immunosuppressiva en/of bestralingstherapie (zie rubriek 4.5). Daarom wordt strikte hematologische bewaking aanbevolen. Vóór elke toediening en op gepaste intervallen moeten het aantal leukocyten, het aantal trombocyten en de hemoglobinewaarden worden bepaald.

Profylactisch gebruik van antibiotica kan aangewezen zijn in bepaalde gevallen van neutropenie. In het geval van neutropene koorts moeten antibiotica en/of antimycotica worden toegediend.

Het risico van beenmergsuppressie wordt door de dosis bepaald en neemt toe bij toediening van één hoge dosis ten opzichte van gefractioneerde toediening.

#### Immuunsysteemaandoeningen

Latente infecties kunnen opnieuw geactiveerd worden. Bij patiënten die met ifosfamide werden behandeld, werd voor diverse virale infecties een reactivering gemeld.

Patiënten met een verzwakt immuunsysteem (zoals bij chronische lever- of nieraandoeningen) moeten nauwgezet 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 48 tot 72 uur na stopzetting van ifosfamide. De symptomen kunnen langere 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 additieve effecten dienen medicijnen (zoals anti-emetica, kalmeringsmiddelen, narcotica of antihistaminica) en 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

Fatale afloop van cardiotoxiciteit als gevolg van ifosfamide is gemeld.

Het risico op het ontstaan van cardiotoxische effecten wordt door de dosis bepaald. Het risico is groter bij patiënten die met andere cardiotoxica of bestraling van de hartregio vooraf zijn behandeld of daarmee gelijktijdig worden behandeld evenals, mogelijkerwijs, bij nierfunctiestoornis.

Extra voorzichtigheid is geboden wanneer ifosfamide wordt gebruikt bij patiënten met risicofactoren voor cardiotoxiciteit en bij patiënten met een reeds bestaande hartaandoening.

Manifestaties van cardiotoxiciteit zijn gemeld bij een behandeling met ifosfamide (zie rubriek 4.8) en zijn onder meer:

- Supraventriculaire of ventriculaire aritmieën, waaronder atrium /supraventriculaire tachycardie, atriumfibrilleren, polsloze ventriculaire tachycardie
- Verminderd QRS-voltage en veranderingen in ST-segment of T-golf
- Toxische cardiomyopathie, leidend tot hartfalen met congestie en hypotensie
- Pericardeffusie, fibrineuze pericarditis en epicardfibrose.

#### Laboratoriumonderzoek

Regelmatige controles van de elektrolyten zijn noodzakelijk.

#### Longaandoeningen

Pulmonale toxiciteit met als gevolg ademhalingsstilstand evenals pulmonale toxiciteit met fatale afloop is gemeld. Interstitiële pneumonitis en longfibrose zijn gemeld bij behandeling met ifosfamide.

#### Maag-darmstelselaandoeningen

Een goede mondhygiëne wordt geadviseerd om het risico op stomatitis te verminderen. Het is van belang misselijkheid en braken te voorkomen (door toediening van een anti-emetikum, 15 minuten vóór de injectie van HOLOXAN), omdat braken gemakkelijk kan leiden tot dehydratie en stoornissen van de elektrolytenbalans, met meer gevaar voor blaas- en niertoxiciteit.

#### Patiënten met verminderde leverfunctie

Verminderde leverfunctie, in het bijzonder ernstig verminderde leverfunctie, kan gepaard gaan met een verminderde activering van ifosfamide. Dit kan leiden tot veranderingen in de werkzaamheid van de behandeling met ifosfamide.

Hiermee moet rekening worden gehouden bij het bepalen van de dosis en bij de interpretatie van de respons op de gekozen dosis.

#### Nier- en urinewegaandoeningen

Ifosfamide is zowel nefrotoxisch als urotoxisch.

Voordat de therapie begonnen wordt, moeten mogelijke stoornissen van urinelozing worden uitgesloten of gecorrigeerd.

De glomerulaire en tubulaire nierfunctie moet worden geëvalueerd en gecontroleerd voordat de therapie wordt gestart, en ook tijdens en na de behandeling.

Urineweginfecties moeten worden behandeld en mogelijke stoornissen van de elektrolytenbalans gecorrigeerd.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met één nier omdat zij een HOLOXAN-therapie met hogere doses slechter blijken te verdragen.

Vanwege het mogelijke risico op hemorragische cystitis en eventuele nierfunctiestoornissen moeten urinesediment en serumcreatinine tijdens een behandelingssessie regelmatig worden gecontroleerd.

Nauwlettende klinische controle van chemische stoffen in serum en urine, waaronder fosfor, kalium en andere laboratoriumparameters die geschikt zijn voor het opsporen van nefrotoxiciteit en urotheliale toxiciteit wordt aanbevolen. Ook het urinesediment moet regelmatig gecontroleerd worden op de aanwezigheid van erythrocyten en andere tekenen van uro- en/of nefrotoxiciteit.

#### Gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie

Bij patiënten met verminderde nierfunctie, in het bijzonder patiënten met ernstige verminderde nierfunctie, kan verminderde renale uitscheiding leiden tot hogere plasmagehaltes van ifosfamide en zijn metabolieten. Dit kan leiden tot toegenomen toxiciteit (bijvoorbeeld neurotoxiciteit, nefrotoxiciteit, hematotoxiciteit) waarmee rekening moet worden gehouden bij het bepalen van de dosering voor dergelijke patiënten.

Ifosfamide en zijn metabolieten zijn dialyseerbaar. Voorzichtigheid moet worden geboden bij patiënten in een eindstadium van een nieraandoening voor wie een dialyse-behandeling en behandeling met ifosfamide aangewezen zijn. Er moet worden getracht om een consequente tussenperiode in te lassen tussen toediening van ifosfamide en dialyse.

#### Nefrotoxische effecten

Fatale afloop als gevolg van nefrotoxiciteit is gemeld.

Zowel glomerulaire en tubulaire nierfunctiestoornissen komen vaak voor na toediening van ifosfamide (zie rubriek 4.8). Manifestaties omvatten een vermindering in glomerulaire filtratiesnelheid en een verhoging van serumcreatinine, proteinurie, enzymurie, cylindrurie, aminoacidurie, fosfaturie en glycosurie evenals renale tubulaire acidose. Ook werden het syndroom van Fanconi, renale rachitis en groei-achterstand bij kinderen evenals osteomalacie bij volwassenen gerapporteerd.

De ontwikkeling van een syndroom dat lijkt op SIADH (syndroom van inadequate antidiuretische hormoonsecretie) is gemeld met ifosfamide.

Tubulaire schade kan tot uiting komen tijdens de behandeling, maanden of zelfs jaren na stopzetting van de behandeling.

Glomerulaire of tubulaire disfunctie kan na verloop van tijd verdwijnen, kan stabiel blijven of kan in de loop van enkele maanden of jaren progressie vertonen, zelfs na stopzetting van de behandeling met ifosfamide.

Het risico op het ontstaan van klinische manifestaties van nefrotoxiciteit is groter bij, bijvoorbeeld:

- grote, cumulatieve doses van ifosfamide,
- reeds bestaande nierfunctiestoornis,
- voorafgaande of gelijktijdige behandeling met mogelijk nefrotoxische middelen,
- jongere kinderen,
- verminderde nefronreserve, zoals bij patiënten met niertumoren en patiënten die bestraling van de nieren of unilaterale nefrectomie ondergaan hebben.

#### Effecten op het urotheel

Hemorragische cystitis die bloedtransfusie noodzakelijk maakte, is gemeld met ifosfamide.

Het risico op hemorragische cystitis wordt door de dosis bepaald en neemt toe bij toediening van één hoge dosis ten opzichte van gefractioneerde toediening.

Hemorragische cystitis na één enkele dosis ifosfamide is gemeld.

Ifosfamide moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt – indien gebruik absoluut noodzakelijk is – bij patiënten met een actieve urineweginfectie.

Voorafgaande of gelijktijdige bestraling van de blaas of behandeling met busulfan kan tot een groter risico op hemorragische cystitis leiden.

#### **Preventie van cystitis**

Tijdens of onmiddellijk na toediening moeten voldoende hoeveelheden vloeistof worden ingenomen of geïnfundeed om diurese op te wekken zodat het risico op toxiciteit van de urinewegen tot een minimum wordt beperkt.

Toediening van ifosfamide gaat gepaard met urotoxische effecten die door profylactisch gebruik van UROMITEXAN (mesna) kunnen worden beperkt.

Met een consequente toediening van UROMITEXAN is het mogelijk de tot dusver therapiebeperkende urotoxische bijwerkingen te voorkomen. De behandeling met HOLOXAN mag uitsluitend plaatsvinden in combinatie met UROMITEXAN.

### Dosering van UROMITEXAN

#### *Intraveneuze injectie*

Bij volwassenen wordt UROMITEXAN doorgaans in het begin van de toediening van HOLOXAN alsook na vier en acht uur afzonderlijk als bolusinjectie intraveneus toegediend, steeds in een dosis die overeenkomt met 20 % van de dosis HOLOXAN (in totaal 60 %).

Voorbeeld van een intraveneuze UROMITEXAN-toediening bij HOLOXAN:

<u>uur</u>	8.00	12.00	16.00
HOLOXAN	40 mg/kg		
UROMITEXAN	8 mg/kg	8 mg/kg	8 mg/kg

Bij kinderen kan het in individuele gevallen noodzakelijk zijn UROMITEXAN met kortere intervallen (bijvoorbeeld drie uur) toe te dienen. Bij zeer hoge doseringen van cytostatische therapie met HOLOXAN (zoals bij beenmergtransplantaties) kan de dosis UROMITEXAN worden verhoogd tot 120 % van de dosis HOLOXAN.

#### *Continue infusie (24 uur)*

In geval van een continue infusie van HOLOXAN wordt een begindosis UROMITEXAN als bolusinjectie toegediend die overeenkomt met 20 % van de dosis HOLOXAN.

Deze begindosis wordt gevolgd door een infusie van HOLOXAN in combinatie met UROMITEXAN, waarvan de dosis UROMITEXAN overeenkomt met 100 % van de dosis HOLOXAN. Na beëindiging van de infusie van HOLOXAN moet de infusie van UROMITEXAN nog gedurende zes tot twaalf uur worden voortgezet.

Voorbeeld van een continue infusie van HOLOXAN:

<u>uur</u>	0	24	30	36
HOLOXAN	5 g/m <sup>2</sup> (125 mg/kg)			
UROMITEXAN-bolusinjectie	1 g/m <sup>2</sup> (25 mg/kg)			
UROMITEXAN-infusie	5 g/m <sup>2</sup> (125 mg/kg)		2,5 g/m <sup>2</sup> (62,5 mg/kg)	

Ook bij toediening van UROMITEXAN blijft het noodzakelijk dat een goede hydratietoestand van de patiënt gehandhaafd wordt.

HOLOXAN wordt bij voorkeur 's morgens toegediend.

Ruime vochttoevoer (3 l/m<sup>2</sup>) en goede diurese moeten worden gegarandeerd. Tijdens de therapie wordt frequente blaasleiding aanbevolen. Deze voorzorgen moeten twee dagen vóór de start van de infusie van HOLOXAN worden genomen.

Indien de diurese ondanks alle maatregelen daalt tot minder dan 50 ml/h, moet een snelwerkend diureticum zoals furosemide worden toegediend. Bepaling van bèta-2-microglobuline is van belang om een mogelijke beschadiging van de tubuli als gevolg van ifosfamide snel op het spoor te komen.

Indien door het achterwege laten of onvoldoende dosering van de UROMITEXAN-toediening urotoxiciteit optreedt (microhematurie, macrohematurie, cystitis), moet de toediening van het cytostaticum worden gestaakt.

Voorlopige ervaringen wijzen er echter op dat het in sommige gevallen mogelijk is de behandeling onder beschermende toepassing van UROMITEXAN voort te zetten.

In geval van acute ernstige blaasbloedingen die levensgevaarlijk kunnen worden en niet met andere therapeutische maatregelen gestopt kunnen worden, wordt instillatie aanbevolen van 200 ml tot 300 ml van een 5%-oplossing formaldehydi Ed. VI, bevattende 1,75 % methanal, in de blaas. De oplossing blijft 15 minuten in de blaas, waarna met 1 l water voor injecties gespoeld wordt.

Vooraf bij langetermijnbehandeling met ifosfamide zijn toereikende diurese en regelmatige controle van de nierfunctie vereist, in het bijzonder bij kinderen. Bij het begin van nefropathie moet irreversibele nierbeschadiging worden verwacht als de behandeling met ifosfamide voortgezet wordt. Risico's en voordelen moeten zorgvuldig worden afgewogen.

Factoren voor de aanleg van nefrotoxiciteit omvatten hoge cumulatieve doses ifosfamide (vooral bij kinderen jonger dan drie jaar). Zowel vóór het begin van de behandeling als tijdens en na de behandeling moeten daarom de glomerulaire en tubulaire functie worden geëvalueerd en gecontroleerd.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten bij wie een nier verwijderd is, patiënten met een verstoorde nierfunctie en patiënten die voorbehandeld zijn met nefrotoxische geneesmiddelen (zoals cisplatine). Bij deze patiënten zijn frequentie en intensiteit van myelotoxiciteit, nefrotoxiciteit en cerebrale toxiciteit toegenomen.

#### Secundaire maligniteiten

Zoals met alle cytotoxische therapieën houdt behandeling met ifosfamide een risico op secundaire tumoren en precursoren daarvan in. De secundaire maligniteit kan enkele jaren na stopzetting van de chemotherapie ontstaan.

Het risico op myelodysplastische veranderingen – sommige vertonen progressie tot acute leukemieën – is groter. Andere kwaadaardige aandoeningen gemeld na gebruik van ifosfamide of regimes met ifosfamide omvatten lymfoom en sarcomen.

Maligniteit is ook gemeld na blootstelling in utero met cyclofosfamide, een ander cytotoxicum van het type oxazafosforine.

Veno-occlusieve leveraandoening is gemeld met chemotherapie die bestond uit ifosfamide. Het is tevens een bekende complicatie van cyclofosfamide, een ander cytotoxicum van het type oxazafosforine.

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen/Congenitale, familiale en genetische aandoeningen

Ifosfamide bezit een mutageen potentieel en genotoxisch effect. Met ifosfamide te behandelen mannen moeten vóór de behandeling worden geïnformeerd over het bewaren van sperma en mogen geen kinderen verwekken tijdens en tot maximaal zes maanden na een dergelijke behandeling.

Met betrekking tot genotoxiciteit en effecten op fertiliteit, zie rubriek 4.6.

#### Vrouwelijke patiënten

Amenorroe is gemeld bij patiënten die met ifosfamide werden behandeld. Bovendien is met cyclofosfamide, een ander cytotoxicum van het type oxazafosforine, oligomenorroe gemeld.

Het risico op permanente amenorroe als gevolg van chemotherapie is groter bij oudere vrouwen.

Meisjes die in de prepuberale periode met ifosfamide worden behandeld, kunnen op een normale manier secundaire geslachtskenmerken ontwikkelen en een regelmatige menstruatie hebben.

Meisjes die in de prepuberale periode met ifosfamide werden behandeld, zijn achteraf zwanger geworden. Meisjes van wie de eierstokfunctie behouden bleef na afloop van de behandeling lopen een groter risico op premature menopauze.

#### Mannelijke patiënten

Mannen die behandeld worden met ifosfamide, kunnen oligospermie of azoöspermie ontwikkelen.

Doorgaans zijn de seksuele functie en het libido bij deze patiënten onveranderd. Jongens die in de prepuberale periode worden behandeld met ifosfamide, kunnen op een normale manier secundaire geslachtskenmerken ontwikkelen, maar kunnen oligospermie of azoöspermie hebben. Enige mate van testisatrofie kan optreden. Azoöspermie kan omkeerbaar zijn bij sommige patiënten, hoewel de omkeerbaarheid mogelijk meerdere jaren na stopzetting van de therapie kan uitblijven. Mannen behandeld met ifosfamide hebben achteraf kinderen verwekt.

#### Anafylactische/anafylactoïde reacties / Kruisgevoeligheid

Anafylactische/anafylactoïde reacties zijn gemeld als gevolg van ifosfamide. Kruisgevoeligheid tussen cytotoxica van het type oxazafosforine is gemeld.

#### Verminderde wondgenezing

Ifosfamide kan een invloed hebben op de normale wondgenezing.

#### Ouderen

Bij oudere patiënten moet de opvolging van de toxiciteitsniveaus en de nood aan het aanpassen van dosissen rekening houden met de hogere frequentie van een verminderd functioneren van lever, nieren, hart of andere organen en met de daarmee gepaard gaande ziektes of behandelingen met andere geneesmiddelen in deze bevolkingsgroep.

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Aangezien het cytostatisch effect van ifosfamide pas optreedt na activatie in de lever, bestaat er geen risico op weefselbeschadiging wanneer een ifosfamideoplossing bij vergissing via paraveneuze weg toegediend wordt. In geval van extravasatie wordt het echter aanbevolen de infusie onmiddellijk stop te zetten, de buiten de ader toegediende oplossing terug te zuigen via de ingebrachte naald, te spoelen met een fysiologische zoutoplossing en de arm of het been te laten rusten.

#### Onderzoeken

Bij diabetici moet het bloedsuikergehalte regelmatig worden gecontroleerd om de antidiabetische behandeling tijdig te kunnen aanpassen (zie rubriek 4.5).

### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Ifosfamide is inactief (prodrug), maar wordt in de lever, voornamelijk door het microsomale cytochroom P450 2B6-enzym (CYP2B6) en CYP3A4 omgezet tot in onder meer twee actieve metaboliëten (zie rubriek 5.2).

Een geplande gelijktijdige of opeenvolgende toediening van andere stoffen of behandelingen, die het risico op of de ernst van toxische effecten zouden kunnen verhogen (als gevolg van farmacodynamische of farmacokinetische interacties) vereist een zorgvuldige individuele evaluatie van de te verwachten voordelen en risico's. Patiënten die dergelijke combinaties krijgen, moeten nauwgezet opgevolgd en gecontroleerd worden op symptomen van toxiciteit om een tijdige interventie mogelijk te maken. Patiënten die behandeld worden met ifosfamide en stoffen die de activering van ifosfamide verminderen, moeten worden opgevolgd teneinde een mogelijke verzwakking van het therapeutische effect en de behoefte aan een dosisaanpassing te kunnen vaststellen.

#### Interacties met een negatieve impact op de farmacokinetiek van ifosfamide en zijn metaboliëten

Verminderde activering en metabolisme van ifosfamide kunnen leiden tot veranderingen in de werkzaamheid van ifosfamide.

Inhibitie van CYP3A4 en CYP2B6 kan leiden tot verminderde activering en vorming van metaboliëten van ifosfamide. CYP3A4-remmers zijn bijvoorbeeld:

- Ketoconazol



- Fluconazol
- Itraconazol
- Sorafenib

En CYP2B6-remmers zijn bijvoorbeeld:

- Orfenadrine

Grapefruits bevatten een bestanddeel dat leidt tot een remming van CYP-iso-enzymen, waardoor ze de metabole activatie en bijgevolg de werkzaamheid van ifosfamide kunnen verminderen. Daarom mogen met ifosfamide behandelde patiënten geen grapefruits eten en/of moeten zij de consumptie van voedsel of drank met deze vrucht vermijden.

Inductoren van humane leverenzymen en extrahepatische microsomale enzymen (bijvoorbeeld CYP3A4 en CYP2B6) kunnen leiden tot toegenomen activering en metabolisme.

Er dient rekening te worden gehouden met de kans op toegenomen vorming van metabolieten die verantwoordelijk zijn voor cytotoxiciteit en andere toxiciteiten (afhankelijk van de enzymen die geïnduceerd worden) bij voorafgaande of gelijktijdige behandeling met, bijvoorbeeld:

- Carbamazepine
- Corticosteroiden
- Rifampicine
- Fenobarbital
- Fenytoïne
- Sint-Janskruid
- Benzodiazepinen

Bij muizen is het effect onderzocht van chloordiazepoxide, diazepam en oxazepam. Deze stoffen kunnen in de lever inductie veroorzaken van microsomale enzymen die geneesmiddelen metaboliseren. Er zijn hogere plasmaspiegels van actieve metabolieten van ifosfamide vastgesteld met een toegenomen toxiciteit.

#### Farmacodynamische interacties en interacties met onbekende mechanismen met een impact op de toepassing van ifosfamide

Toegenomen hematotoxiciteit en/of immunosuppressie kan/kunnen het gevolg zijn van een gecombineerd effect van ifosfamide en, bijvoorbeeld:

- ACE remmers: ACE remmers kunnen leiden tot leukopenie
- Carboplatine
- Cisplatine
- Natalizumab

Toegenomen cardiotoxiciteit kan het gevolg zijn van een gecombineerd effect van ifosfamide en, bijvoorbeeld:

- Anthracyclinen
- Bestraling van de hartregio

Toegenomen pulmonale toxiciteit kan het gevolg zijn van een gecombineerd effect van ifosfamide en:

- Amiodaron
- G-CSF, GM-CSF (granulocyten-koloniestimulerende factor, granulocyten-macrofagenkoloniestimulerende factor)

De voorafgaande of gelijktijdige toediening van nefrotoxische geneesmiddelen zoals:

- Cisplatine
- Carboplatine
- Aminoglycosiden
- Aciclovir
- Amfotericine B

kan de nefrotoxische effecten van ifosfamide en bijgevolg de hematotoxiciteit en toxiciteit van het CZS versterken. Neurotoxiciteit treedt vaker op bij kinderen die voorbehandeld zijn met een cumulatieve dosis cisplatine van meer dan 300 mg/m<sup>2</sup>, en varieert van een drievoudige toename bij een cumulatieve dosis cisplatine van 300 – 600 mg/m<sup>2</sup> tot een viervoudige toename bij een cumulatieve dosis van meer dan 600 mg/m<sup>2</sup>.

Geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden, zoals:

- Anti-emetica
- Kalmeringsmiddelen
- Narcosemiddelen
- Antihistaminica

moeten bijzonder voorzichtig worden gebruikt bij ifosfamidegeïnduceerde encefalopathie of, indien mogelijk, worden stopgezet.

Een groter risico op het ontwikkelen van hemorragische cystitis kan het gevolg zijn van een gecombineerd effect van ifosfamide en, bijvoorbeeld:

- Busulfan
- Bestraling van de blaas

Vanwege het structurele verband en vergelijkbare werkingsmechanisme moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid dat de voor cyclofosfamide beschreven interacties ook voor HOLOXAN kunnen gelden: versterkte daling van het bloedsuikergehalte bij gelijktijdige toediening van sulfonylureumderivaten.

Ifosfamide kan de huidreactie op radiotherapie versterken (radiation-recallsyndroom).

Naar analogie van cyclofosfamide zijn volgende interacties mogelijk: het therapeutisch effect en de toxiciteit van ifosfamide kunnen worden versterkt door de gelijktijdige toediening van chloorpromazine, trijoodthyronine of aldehydedehydrogenaseremmers zoals disulfiram (antabuse-effect); versterking van het spierverslappend effect van suxamethonium.

Er moet worden rekening gehouden met een versterking van de myelotoxiciteit vanwege interactie met andere cytostatica of bestraling. Bij gelijktijdige toediening van ifosfamide en allopurinol of hydrochloorthiazide kan ook het beenmergdepressieve effect toenemen.

#### Andere interacties

Alcohol: Bij sommige patiënten kan alcohol ertoe leiden dat misselijkheid en braken als gevolg van ifosfamide erger worden.

Docetaxel: Toegenomen gastro-intestinale toxiciteit is gemeld wanneer ifosfamide vóór infusie van docetaxel werd toegediend.

Tamoxifen: Gelijktijdig gebruik van tamoxifen en chemotherapie kan leiden tot een groter risico op trombo-embolische complicaties.

Cisplatine: Gehoorverlies als gevolg van cisplatine kan verergeren door gelijktijdige behandeling met ifosfamide (zie ook interacties hierboven).

#### Interacties met een impact op de farmacokinetiek en/of de werking van andere geneesmiddelen

Coumarinederivaten: Bij gelijktijdig gebruik van ifosfamide en warfarine kunnen het antistollingseffect van warfarine en aldus het risico op bloedingen toenemen (verhoogde INR).

Irinotecan: De vorming van de actieve metabooliet van irinotecan kan afgenomen zijn wanneer irinotecan in combinatie met ifosfamide wordt toegediend.

Vaccins: Vanwege de immuunsuppressieve effecten van ifosfamide moet een verminderde reactie op de respectieve vaccins worden verwacht. In geval van levende vaccins kan zich een vaccingeïnduceerde infectie ontwikkelen.

#### 4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van ifosfamide bij zwangere vrouwen.

Op basis van het werkingsmechanisme kan er een teratogeen effect worden verwacht.

In onderzoek bij dieren zijn, na toediening van ifosfamide, teratogeniteit en andere reproductietoxiciteit gezien (zie rubriek 5.3).

Het gebruik van ifosfamide wordt afgeraden tijdens de zwangerschap, in het bijzonder in het eerste trimester. In ieder individueel geval moeten de te verwachten voordelen van de behandeling en het mogelijke risico voor de foetus worden afgewogen.

##### Borstvoeding

Ifosfamide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege de mogelijke nadelige gevolgen voor de zuigeling is het geven van borstvoeding gecontra-indiceerd tijdens de behandeling met HOLOXAN (zie rubriek 4.3).

##### Vruchtbaarheid

Ifosfamide heeft een invloed op oögenese en spermatogenese (zie rubriek 4.4). Het kan bij beide geslachten tot steriliteit leiden. Ifosfamide kan leiden tot tijdelijke of permanente amenorroe bij vrouwen en tot oligospermie of azoospermie bij jongens in de prepuberale periode. Mannen die met ifosfamide worden behandeld, moeten vóór de behandeling worden geïnformeerd over de mogelijkheid om vooraf geproduceerd sperma te bewaren en in goede conditie te houden.

##### Mannen/vrouwen in vruchtbare leeftijd

Ifosfamide is genotoxisch in mannelijke en vrouwelijke kiemcellen. Mannen en vrouwen in vruchtbare leeftijd moeten contraceptieve maatregelen nemen gedurende en tenminste zes maanden na de stopzetting van de behandeling met HOLOXAN.

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

Ifosfamide kan leiden tot een verminderde rijvaardigheid of verminderd vermogen om machines te bedienen, direct door inductie van encefalopathie en indirect door inductie van misselijkheid en braken, vooral bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden of bij alcoholverbruik.

#### 4.8. Bijwerkingen

De bijwerkingen en frequenties hieronder zijn gebaseerd op publicaties waarin de klinische ervaring wordt beschreven met gefractioneerde toediening van ifosfamide als monotherapie met een totale dosis van 4 tot 12 g/m<sup>2</sup> per kuur.

De frequentie van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende schaal: 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; bijwerkingen gerapporteerd in postmarketing ervaring).

Standaard MedDRA-Systeemorgaan-klasse	Bijwerkingen	Frequentie
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	Infectie Pneumonie Sepsis (septische shock)*	Vaak Soms Soms
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief</b>	Secondaire tumoren Carcinoom van de urineweg	Soms Soms

Standaard MedDRA-Systeemorgaan-klasse	Bijwerkingen	Frequentie
<b>cysten en poliepen)</b>	Myelodysplastisch syndroom (MDS) Acute leukemie Acute myeloïde leukemie Acute promyelocyttaire leukemie Acute lymfoblastische leukemie* Acute lymfocyttaire leukemie*	Soms Soms Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
<b>Bloed- en lymfestelstelaandoeningen</b>	Leukopenie Beenmergfalen** Trombocytopenie Anemie Uitgezaaide intravasculaire stolling Hemolytisch uremisch syndroom Neutropenie Granulocytopenie Pancytopenie Agranulocytose Lymfopenie	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>	Overgevoelighedsreacties Anafylactische reactie	Zelden Zeer zelden
<b>Endocriene aandoeningen</b>	Irreversibele ovulatiestoornissen Syndroom van antidiuretische hormoonsecretiedeficiëntie (SIADH)	Soms Zelden
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Metabole acidose Verminderde eetlust Dehydratie Waterretentie Stoornissen van de elektrolyten-balans Hypokaliëmie Tumorlyssyndroom	Vaak Soms Zelden Zelden Zelden Zelden Zeer zelden Niet bekend
<b>Psychische stoornissen</b>	Hallucinaties Depressieve psychose Desoriëntatie Rusteloosheid Verwardheid Depressie Agitatie Affectie labiliteit Ideatie Angst	Soms Soms Soms Soms Soms Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Zich suf voelen Slaperigheid Vergeetachtigheid Duizeligheid Cerebellair syndroom Polyneuropathy Coma Encefalopathie* Status epilepticus (convulsief en niet-convulsief) Insult Reversibel posterieur leuko-encefalopathie-syndroom Progressief verlies van hersenstamreflexen Disfunctie van de hersenzenuw Cognitieve stoornis Afasie Extrapiramidale aandoening Asterixis Bewegingsstoornis	Soms Soms Soms Soms Zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend

Standaard MedDRA-Systeemorgaan-klasse	Bijwerkingen	Frequentie
	Ataxie Myoclonus Hypoësthesie Paresthesie Neuralgie Hoofdpijn Tremor	Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
<b>Oogaandoeningen</b>	Gezichtsvermogen wazig Gezichtsvermogen afgenomen	Zelden Zeer zelden
<b>Hartaandoeningen</b>	Aritmie - Ventriculaire aritmie Supraventriculaire aritmie Hartfalen Hartstilstand Myocardinfart	Soms Soms Soms Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Bloedingen Hypotensie Trombo-embolie	Soms Zelden Zeer zelden
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen</b>	Longfunctiestoornissen* Dyspneu Hoesten Ademhalingsfalen Interstitiële longziekte Toxisch-allergisch longoedeem	Zelden Zelden Zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	Misselijkheid/ braken Diarree Constipatie Anale incontinentie Stomatitis Pancreatitis Abdominale pijn	Zeer vaak Soms Soms Zelden Zelden Zeer zelden Niet bekend
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Leverfunctie afwijkend	Soms
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Alopecie Huiduitslag Dermatitis Toxische huidreactie Huidhyperpigmentatie	Zeer vaak Zelden Zelden Zeer zelden Niet bekend
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	Spiertrekkingen Rabdomyolyse Osteomalacie Rachitis	Zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Hematurie Micro-hematurie Macro-hematurie Hemorragische cystitis Nierfunctiestoornis Verstoorde tubulusfunctie Incontinentie Verstoorde urinefrequentie Blaasirritatie Schade aan de nierstructuur Acuut nierfalen Chronisch nierfalen	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zelden Zelden Zelden Soms Zelden Zelden Zelden

Standaard MedDRA-Systeemorgaan-klasse	Bijwerkingen	Frequentie
	Glomerulaire disfuncties Aminoacidurie Syndroom van Fanconi Tubulo-interstitiële nefritis Nefrogene diabetes insipidus	Zelden Zelden Zeer zelden Niet bekend Niet bekend
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Verstoorde spermatogenese Amenorroe Verminderde niveaus van vrouwelijke geslachtshormonen Azoöspermie Oligospermie	Vaak Soms Soms  Zelden Zelden
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Pyrexie Asthenische aandoeningen Vermoeidheid Algemene achteruitgang van lichamelijke gezondheid Gevoel van onwel zijn Slijmvliesontsteking Reactie op infuusplaats/injectieplaatsreactie Multi-orgaandisfunctiesyndroom	Zeer vaak Vaak Vaak Vaak  Vaak Zelden Zelden Niet bekend
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>	Versterkte reactie op radiotherapie	Zeer zelden

\* met inbegrip van fatale afloop

\*\* myelosuppressie, gemanifesteerd als beenmergfalen

#### 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

#### **4.9. Overdosering**

##### Symptomen

Ernstige gevolgen van overdosering omvatten manifestaties van toxiciteiten die door de dosis worden bepaald, zoals toxiciteit van het CZS, nefrotoxiciteit, myelosuppressie en mucositis (zie rubriek 4.4).

##### Behandeling

Een specifiek antidotum voor HOLOXAN is niet bekend. In geval van overdosering moeten algemene ondersteunende maatregelen worden genomen om een toxische periode (inclusief beenmergsuppressie en gelijktijdige infectie) te voorkomen of te overbruggen.

Ifosfamide is *in vitro* dialyseerbaar, waardoor een snelle hemodialyse aangewezen is bij de behandeling van suïcidale of toevallige overdosering of intoxicatie, in het bijzonder bij patiënten met een nierfunctiestoornis. In geval van overdosering behoort beenmergdepressie, vooral in de vorm van leukopenie, tot de verwachte reacties. De ernst en duur van de beenmergdepressie zijn afhankelijk van de mate van overdosering. Regelmatige controles van het bloedbeeld en strikte bewaking van de patiënt zijn noodzakelijk. Bij ontwikkeling van neutropenie moet een profylactische behandeling voor infecties worden ingesteld en moeten infecties worden behandeld met geschikte antibiotica. Bij ontwikkeling van trombocytopenie moet de aanvulling van trombocyten worden verzekerd, afhankelijk van de behoefte. Om urotoxische stoornissen te voorkomen, zijn urologische bescherming met UROMITEXAN (mesna) en een toereikende diurese absoluut noodzakelijk.

#### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Alkylerende middelen, stikstofmosterd analogen, ATC-code: L01AA06.

HOLOXAN behoort tot de groep van alkylerende stoffen. Cytostatisch werkzame metaboliëten van HOLOXAN ontstaan tijdens de activering van de stof in de lever. Deze actieve metaboliëten reageren met het DNA van de cel, waarbij de vorming van fosfotriësters en de vervlechting van de DNA-strengen (*interstrand-crosslinks*) aangetoond konden worden. De capaciteit om dergelijke DNA-beschadigingen te repareren, heeft invloed op de mate van gevoeligheid van de tumoren.

Er is geen duidelijk bewijs van enige vorm van kruisresistentie betreffende ifosfamide. Ifosfamide is met succes toegepast bij patiënten met wekedelensarcoom die cyclofosfamideresistent waren. Experimenteel kon de in-vitrowerkzaamheid van ifosfamide bij cisplatine-doxorubicineresistente cellijnen worden aangetoond. De klinische relevantie ervan is nog niet vastgesteld.

### Pediatriëche patiënten

#### Ewingsarcoom

In een gerandomiseerde, gecontroleerde studie werden 518 patiënten (87% jonger dan 17 jaar) met Ewingsarcoom, primitieve neuro-ectodermale botumor of primitief botsarcoom gerandomiseerd naar ifosfamide/etoposide afgewisseld met de standaardbehandeling of naar alleen de standaardbehandeling. Bij diegenen die bij aanvang geen metastasen hadden, was er tijdens de overleving van 5 jaar een statistisch significante verbetering bij wie ifosfamide/etoposide kreeg (69%) ten opzichte van diegenen die alleen de standaardbehandeling kregen (54%). De algemene overleving na 5 jaar bedroeg 72% in de groep met ifosfamide/etoposide ten opzichte van 61% in de groep met de standaardbehandeling. In beide behandelingsgroepen werden vergelijkbare toxiciteiten waargenomen. Bij diegenen die bij aanvang metastasen hadden, was er tussen beide behandelingsgroepen geen verschil in de voorvalvrije overleving na 5 jaar en evenmin in de algemene overleving na 5 jaar.

In een gerandomiseerde, vergelijkende studie met ifosfamide (VAIA- regime) en cyclofosfamide (VACA- regime) bij 155 patiënten met een standaardrisico op Ewingsarcoom (83% jonger dan 19 jaar) werd geen verschil aangetoond voor voorvalvrije overleving en evenmin voor algemene overleving. Voor het regime met ifosfamide werd minder toxiciteit aangetoond.

#### Andere vormen van kanker bij pediatriëche patiënten

Ifosfamide werd uitgebreid onderzocht in niet gecontroleerde, prospectieve, exploratieve studies bij kinderen. Diverse doseringsschema's en regimes, in combinatie met andere kankermiddelen, werden gebruikt. De volgende vormen van kanker bij pediatriëche patiënten werden onderzocht: rhabdomyosarcoom, non- rhabdomyosarcoom, sarcoom van de weke delen, kiemceltumoren, osteosarcoom, non-Hodgkin-lymfoom, ziekte van Hodgkin, acute lymfoblastische leukemie, neuroblastoom, Wilms-tumor en maligne tumoren van het CZS. Gunstige partiële responsen, complete responsen en overlevingspercentages zijn gedocumenteerd.

Diverse doseringsschema's en -regimes van ifosfamide worden in combinatie met andere kankermiddelen gebruikt. De arts die het voorschrijft, dient de regimes voor chemotherapie voor het specifieke tumortype te raadplegen voor de keuze van een specifieke dosering, wijze van toediening en schema's.

Gewoonlijk variëren de doses van ifosfamide voor tumoren bij pediatriëche patiënten van 0,8 tot 3 g/m<sup>2</sup>/dag gedurende 2-5 dagen, waarbij de totale dosis 4-12 g/m<sup>2</sup> bedraagt voor een chemotherapiëkuur.

Gefractioneerde toediening van ifosfamide gebeurt met een intraveneuze infusie over een periode variërend van 30 minuten tot 2 uur, afhankelijk van het infusievolume of de aanbevelingen van het protocol:

Bescherming van de urinewegen met mesna is noodzakelijk tijdens toediening van ifosfamide in een dosis die overeenstemt met 80-120% van de dosis ifosfamide. Het wordt aangeraden om de infusie met mesna tot 12-48 uur te verlengen na beëindiging van de infusie met ifosfamide. 20% van de volledige dosis van mesna moet als een i.v. bolus /startdosis worden gegeven. Hyperhydratatie met ten minste 3.000 ml/m<sup>2</sup> is noodzakelijk tijdens de infusie met ifosfamide en gedurende 24-48 uur na toediening van ifosfamide.

Tijdens behandeling met ifosfamide, in het bijzonder bij langdurige behandeling, is voldoende diurese noodzakelijk en moet de nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Kinderen van 5 jaar of jonger kunnen vatbaarder zijn voor nefrotoxiciteit als gevolg van ifosfamide dan oudere kinderen of volwassenen. Ernstige nefrotoxiciteit die leidt tot syndroom van Fanconi is gemeld. Progressieve schade aan de tubuli die leidt tot hypofosfatemie en rachitis met een mogelijke arbeidsongeschiktheid tot gevolg is in zeldzame gevallen gemeld; hiermee moet rekening worden gehouden.

Er zijn beperkte gegevens over pediatrische patiënten in gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek.

## **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

Na intraveneuze toediening van HOLOXAN begint binnen enkele minuten de metabolisering van ifosfamide tot de werkzame metaboliet 4-hydroxy-ifosfamide via CYP3A4 en CYP2B6 in de lever.

Verder vindt metabolisering van ifosfamide plaats via CYP2B6 en CYP3A4 tot het niet-toxische 2- en 3-dechloroethylifosfamide, en ook (dechloroethylation) leidt tot een equimolaire hoeveelheid van de neurotoxische en nefrotoxische metaboliet chloroacetaldehyde.

De metabolieten van ifosfamide vertonen reeds vijf minuten na de start van de injectie hoge serumconcentraties. Zij bereiken een plateau in de periode tussen een half uur en 8 uur, en dalen daarna tot het 72e uur bij een halfwaardetijd van ongeveer 22 uur.

De gemiddelde halfwaardetijd van onveranderde ifosfamide bedraagt 5,8 uur. De enterale uitscheiding is gering (2 % na 72 uur). De uitscheiding vindt hoofdzakelijk plaats via de nieren en bedraagt tot 4 uur na de injectie 14 % (totale concentratie) respectievelijk 7 % (onveranderde ifosfamide), na 72 uur 65 % (totale concentratie) respectievelijk 18 % (onveranderde ifosfamide).

In de urine zijn de metabolieten na 48 uur voor 44 % uitgescheiden. In totaal is 92 % van de toegediende ifosfamide na 72 uur uitgescheiden of tot stofwisselingseindproducten afgebroken. Van de hierboven opgegeven waarden zijn ook sterke afwijkingen waargenomen.

## **5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen gegevens bezorgd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Geen.

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Oplossingen die benzylalcohol bevatten, kunnen leiden tot een verminderde stabiliteit van HOLOXAN.

### **6.3. Houdbaarheid**

Poeder: 5 jaar.

Oplossing: 3 uur.

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.



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

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies**

1 en 10 glazen injectieflacons van 500 mg

1 en 10 glazen injectieflacons van 1 g.

1 en 10 glazen injectieflacons van 2 g.

De grijze stoppen zijn gemaakt van broombutylrubber.

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

De injectieflacons worden verpakt met of zonder beschermende plastic omverpakking. De beschermende plastic omverpakking komt niet in contact met het geneesmiddel en biedt bijkomende bescherming tijdens transport, wat de veiligheid van het medisch en farmaceutisch personeel verhoogt.

### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Vóór toediening moeten parenterale geneesmiddelen visueel op deeltjes en verkleuring worden gecontroleerd.

Vóór parenterale toediening moet de stof volledig zijn opgelost.

#### *Bereiding van de oplossing voor intraveneuze toediening*

Oplossingen met een concentratie van meer dan 4 % mogen niet worden gebruikt.

500 mg HOLOXAN wordt opgelost in 13 ml water voor injecties.

1000 mg HOLOXAN wordt opgelost in 25 ml water voor injecties.

2000 mg HOLOXAN wordt opgelost in 50 ml water voor injecties.

Deze oplossing is geschikt voor intraveneuze injectie.

Voor intraveneuze infusie wordt de op deze wijze bereide HOLOXAN-oplossing in 500 ml Ringeroplossing of gelijkaardige oplossingen voor intraveneuze infusie opgelost.

Duur van de toediening: ongeveer 30 minuten, eventueel 1 tot 2 uur.

De substantie lost gemakkelijk op wanneer de injectieflacons na het inspuiten van het oplosmiddel een halve tot één minuut krachtig geschud worden. Wanneer niet onmiddellijk een volledige oplossing plaatsvindt, wordt het aanbevolen de oplossing nog enkele minuten te laten staan.

De volgende beschermende richtlijnen worden aanbevolen tijdens het hanteren omwille van de toxische aard van de stof.

Reconstitutie en toediening mogen enkel worden uitgevoerd door opgeleid personeel. Zwanger personeel en moeders die borstvoeding geven, moeten worden uitgesloten.

Er moet beschermende kledij, een veiligheidsbril, een gezichtsmasker en PVC of latex wegwerphandschoenen worden gedragen.

Een aangewezen ruimte moet worden bepaald voor reconstitutie (bij voorkeur onder een laminaire airflow-kast).

Het werkoppervlak moet worden beschermd door een wegwerpbaar absorberend papier voorzien van een plastic laag. Toevallig contact met de huid of de ogen moet onmiddellijk worden behandeld door overvloedig spoelen met water. Vervolgens moeten zeep en water worden gebruikt, uitgezonderd op de slijmvliezen. In geval van morsen moet het gemorste middel worden verwijderd met een droge of vochtige wegwerphanddoek.

Voorzichtigheid is geboden bij het weggooien van alle afvalmateriaal (injectiespuiten, naalden en wegwerphanddoeken enz.). Gebruikte items moeten in een geschikte veiligheidscontainer worden geplaatst, klaar voor vernietiging in een aangepaste verbrandingsoven met hoge temperatuur met een naverbrander.

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

**Baxter B.V.**, Kobaltweg 49, 3542 CE Utrecht, Nederland

**8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 07622.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 april 1979.

Datum van laatste verlenging: 23 april 2014.

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.5, 4.9: 3 maart 2023.