SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Holoxan 500 mg stungulyfsstofn/innrennslisstofn, lausn.
Holoxan 1000 mg stungulyfsstofn/innrennslisstofn, lausn.
Holoxan 2000 mg stungulyfsstofn/innrennslisstofn, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas inniheldur ífosfamíð 500 mg, 1.000 mg eða 2.000 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn/innrennslisstofn, lausn

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Krabbamein í eistum sem ekki svarar meðferð, illkynja eitlakrabbamein, lungnakrabbamein.

Börn og unglingar, sjá kafla 5.1, Börn

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu læknar með reynslu af notkun lyfsins eiga að gefa ífosfamíð.

Skammtar
Stilla á skammta að þörf hvers sjúklings.
Skammtar, meðferðarlengd og/eða tímabil milli lyfjagjafa fara eftir ábendingu, meðferðaráætlun fyrir samsetta meðferð, almennu heilsufari sjúklingsins og starfsemi líffæra, auk niðurstaðna úr rannsóknarstofuprófum.

Holoxan er gefið sem einlyfjameðferð, í skömmtum 2.000-2.500 mg/m^2 líkamsyfirborðs (50-60 mg/kg líkamsþyngdar) á dag í fimm daga samfleytt, yfirleitt sem innrennsli í u.þ.b. hálfa til eina klukkustund. Einnig er hægt að gefa Holoxan í skammtinum 5.000-8.000 mg/m^2 líkamsyfirborðs (120-190 mg/kg líkamsþyngdar) sem innrennsli á 24 klukkustundum.

Þegar það er gefið með öðrum krabbameinslyfjum er skammturinn yfirleitt 1.200-2.000 mg/m^2 líkamsyfirborðs (30-50 mg/kg líkamsþyngdar) í 5 daga samfleytt eða 5.000 mg/m^2 líkamsyfirborðs (120 mg/kg líkamsþyngdar) sem innrennsli á 24 klukkustundum.

Eftirlit vegna meðferðar
Mæla skal blóðhag fyrir hverja meðferðarlotu svo og á milli meðferðatímabila. Verði vart breytinga á blóðhag skal fylgjast með blóðmynd reglulega, jafnvel daglega.
Mælt er með því að þvag sé athugað reglulega. Fylgst skal með útfellingum í þvagi, sérstaklega ef saga er um þvagteppu.
Við langtíma meðhöndlun skal fylgjast reglulega með nýrnastarfsemi og þvagmyndun.
Sjúklingum með skerta lifrar- og/eða nýrnastarfsemi fyrir meðferð skal fylgjast með reglulega.
Við meðhöndlun barna skal mæla nýrnastarfsemi áður en meðhöndlun hefst, meðan á meðferð stendur og eftir að henni lýkur.

Athuga skal sykurefnaskipti hjá sykursjúkum.
Fylgjast skal reglulega með blóðsöltum hjá sjúklingum sem hafa sögu um hjartasjúkdóm.

Meðan á lyfjagjöf stendur eða strax eftir hana á að gefa sjúklingunum nægilega mikinn vökva að drekka eða með innrennsli til að örva þvagmyndun og draga þannig úr eituráhrifum í þvagrás, sjá kafla 4.4.
Alltaf á að gefa mesna samtímis Holoxan til að draga úr líkum á blæðandi blöðrubólgu.

Skoða á lyf sem gefa á í æð með tilliti til agna og mislitunar.
Duftið verður að vera alveg uppleyst áður en lyfið er gefið í æð.

Skert nýrnastarfsemi
Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).
Hægt er að fjarlægja ífosfamíð og umbrotsefni þess með skilun. Gefa á sjúklingum sem gangast undir reglulega skilun ífosfamíð á sama stað í skilunarferlinu til að draga úr áhrifum skilunarinnar á þéttni ífosfamíðs.

Skert lifrarstarfsemi
Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Aldraðir
Almennt á að gæta varúðar við ákvörðun skammtastærða fyrir aldraða sjúklinga til að taka tillit til meiri tíðni skerðingar á starfsemi lifrar, nýrna og hjarta, ásamt samtímis kvillum eða lyfjameðferð hjá þessum sjúklingahópi.

4.3 Frábendingar

Þekkt ofnæmi fyrir ífosfamíði, beinmergsbæling, skert nýrnastarfsemi og/eða teppa í þvagleiðurum, bráðar sýkingar, meinvörp í heila, yfirstandandi blöðrubólga.
Ekki á að nota Holoxan meðan á brjóstagjöf stendur.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Varnaðarorð
Mergbæling, ónæmisbæling, sýkingar

- Meðhöndlun með ífosfamíði getur valdið mergbælingu og verulegri ónæmisbælingu, sem getur leitt til alvarlegra sýkinga. Tilkynnt hefur verið um að mergbæling sem tengdist ífosfamíði hafi leitt til dauða.
- Fækkun hvítra blóðkorna fylgir yfirleitt gjöf ífosfamíðs. Fjöldi hvítra blóðkorna nær lægsta gildi u.þ.b. í annrrri viku eftir gjöf lyfsins. Síðan fjölgar hvítum blóðkornum smám saman á ný.
- Einkum má búast við mikilli mergbælingu og ónæmisbælingu hjá sjúklingum sem hafa áður fengið krabbameinslyfjameðferð og/eða geislameðferð og hjá sjúklingum sem fá samtímis meðferð með krabbameinslyfjum, lyfjum sem hafa eituráhrif á blóð eða ónæmisbælandi lyfjum og/eða geislameðferð. Sjá kafla 4.5.
- Ef þörf krefur má íhuga að nota lyf sem örva blóðmyndun (stofnfrumuvaxtarþætti (colony stimulating factors) og efni sem örva myndun rauðra blóðkorna) til að draga úr hættu á fylgikvillum mergbælingar og/eða auðvelda gjöf áætlaðs skammts. Upplýsingar um hugsanlegar milliverkanir við stofnfrumuvaxtarþættina G-CSF (granulocyte colony stimulating factor) og GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor) er að finna í kafla 4.5. Hætta á mergbælingu er skammtaháð og er meiri við gjöf stórra stakra skammta en ef sama magni er skipt í fleiri og minni skammta.
- Hætta á mergbælingu er aukin hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.
- Alvarleg ónæmisbæling hefur leitt til alvarlegra og stundum banvænna sýkinga.

- Meðal sýkinga sem tilkynnt hefur verið um samtímis notkun ífosfamíðs eru lungnabólga og aðrar sýkingar af völdum baktería, sveppa, veira, frumdýra og sníkjudýra. Einnig hefur verið tilkynnt um blóðeitrun og blóðeitrunarlost.
- Bældar sýkingar geta endurvirkjast. Tilkynnt hefur verið um endurvirkjun mismunandi veirusýkinga hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með ífosfamíði.
- Ráðlagt er að fylgjast náið með blóðmynd. Telja á hvít blóðkorn og blóðflögur og mæla blóðrauða fyrir hverja lyfjagöf og með hentugu millibili eftir lyfjagjöf.

Heilakvilli og eituráhrif á miðtaugakerfi

- Gjöf ífosfamíðs getur valdið heilakvilla og öðrum eituráhrifum á taugar.
- Eituráhrif á miðtaugakerfi af völdum ífosfamíðs geta komið fram innan nokkurra klukkustunda til nokkurra daga eftir gjöf lyfsins og ganga þau oftast til baka innan 48 til 72 klukkustunda eftir að meðferð með ífosfamíði lýkur. Einkenni geta verið áfram til staðar í langan tíma. Í sumum tilfellum hefur ekki náðst alger bati. Tilkynnt hefur verið um dauðsföll af völdum eituráhrifa á miðtaugakerfi. Ef eituráhrif á miðtaugakerfi koma fram á að hætta gjöf ífosfamíðs.
- Meðal einkenna geta verið: rugl, syfja, dá, ofskynjanir, þokusjón, geðrofshegðun, utanstrýtueinkenni, þvagleki og flogaköst.
- Eituráhrif á miðtaugakerfi virðast vera skammtaháð. Meðal áhættuþátta fyrir heilakvilla af völdum ifosfamíðs eru blóðalbúmínlækkun, skert nýrnastarfsemi, skert færni, kvilli í mjaðmargrind og fyrri eða samhliða meðferð með lyfjum sem hafa eituráhrif á nýru, þ.m.t. cisplatín.
- Vegna hættu á samlegðaráhrifum verður að gæta sérstakrar varúðar við notkun lyfja sem hafa áhrif á miðtaugakerfið (svo sem lyf við ógleði, slævingarlyf, sterk verkjalyf eða andhistamín) eða hætta henni ef þörf krefur, ef fram kemur heilakvilli af völdum ífosfamíðs.
- Fylgjast á vandlega með sjúklingum sem fá meðferð með Holoxan með tilliti til einkenna heilakvilla, einkum ef sjúklingarnir eru í aukinni hættu á að fá heilakvilla.
- Íhuga má að nota metýlenbláma til meðferðar við eða fyrirbyggjandi meðferðar gegn heilakvilla af völdum ifosfamíðs.

Eituráhrif á þvagrás og nýru

- Ífosfamíð hefur eituráhrif á nýru og þvagrás.
- Meta þarf starfsemi nýrnagaukla og nýrnapípla og fylgjast með henni áður en meðferð hefst, meðan á henni stendur og eftir að henni lýkur.
- Ráðlagt er að gera tíðar mælingar á efnasamsetningu sermis og þvags, þ.m.t. mæla fosfór, kalíum og önnur mæligildi sem henta vel til að greina eituráhrif á nýru og þekjufrumur í þvagrás.

Eituráhrif á nýru

- Tilkynnt hefur verið um að eituráhrif á nýru hafi leitt til dauða.
- Röskun á starfsemi nýrna (gaukla og pípla) er mjög algeng eftir gjöf ífosfamíðs (sjá kafla 4.8).
- Tilkynnt hefur verið um heilkenni sem líkist truflun á seytingu þvagstemmuvaka (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) við gjöf ífosfamíðs.
- Skemmdir á nýrnapíplum geta komið fram meðan á meðferð stendur eða nokkrum mánuðum eða allt að ári eftir að henni lýkur.
- Bilun í gauklum eða píplum getur batnað með tímanum, haldist stöðug eða versnað á nokkrum mánuðum eða árum, jafnvel eftir að meðferð með ífosfamíði er hætt.
- Hætta á því að fram komi klínísk einkenni eituráhrifa á nýru eykst t.d.:
  - með stórum uppsöfnuðum skömmtum af ífosfamíði
  - ef nýrnabilun er þegar til staðar
  - ef efni sem hugsanlega hafa eituráhrif á nýru eru gefin á undan eða samtímis
  - eftir því sem börn eru yngri
  - ef afkastageta nýrna er skert, t.d. hjá sjúklingum með æxli í nýra og sjúklingum sem hafa gengist undir geislun á nýrum eða brottnám á öðru nýra.

Áhrif á þvagrás

- Gjöf ífosfamíðs tengist eituráhrifum á þvagrás, sem hægt er að draga úr með fyrirbyggjandi gjöf mesna.
- Tilkynnt hefur verið um blæðandi blöðrubólgu, sem krefst blóðgjafar, við gjöf ífosfamíðs.
- Hætta á blæðandi blöðrubólgu er skammtaháð og er meiri við gjöf stórra stakra skammta en ef sama magni er skipt í fleiri og minni skammta.
- Tilkynnt hefur verið um blæðandi blöðrubólgu eftir stakan skammt af ífosfamíði.
- Nauðsynlegt er að útiloka eða meðhöndla hugsanlega teppu í þvagrás áður en meðferð hefst. Sjá kafla 4.3.
- Meðan á lyfjagjöf stendur eða strax á eftir verður að tryggja næga vökvainntöku með drykkju eða innrennsli til að örva þvagmyndun og draga þannig úr hættu á eituráhrifum á þvagrás.
- Almennt skal gæta varúðar við notkun ífosfamíðs hjá sjúklingum með virka sýkingu í þvagrás.
- Fyrri eða samtímis geislun á þvagblöðru eða meðferð með búsúlfani geta aukið hættu á blæðandi blöðrubólgu.

Eituráhrif á hjarta, notkun hjá sjúklingum með hjartasjúkdóma

- Tilkynnt hefur verið um eituráhrif á hjarta sem tengdust ífosfamíði og leiddu til dauða.
- Hætta á því að fram komi eituráhrif á hjarta er skammtaháð. Hún er aukin hjá sjúklingum sem áður hafa fengið eða fá samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem hafa eituráhrif á hjarta eða geislameðferð á svæðinu umhverfis hjartað og eru hugsanlega með nýrnabilun.
- Einkum skal gæta varúðar þegar ífosfamíð er notað hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir eituráhrif á hjarta og sjúklingum með virkan hjartasjúkdóm.
- Meðal einkenna eituráhrifa á hjarta, sem tilkynnt hefur verið um við gjöf ífosfamíðs (sjá kafla 4.8) eru:
    - Hjartsláttartruflanir, ofanslegla eða í sleglum, þ.m.t. gáttahraðsláttur/ofansleglahraðsláttur, gáttatif, sleglahraðsláttur án púls
    - Minnkuð QRS-spenna og ST-bil eða breytingar á T-bylgju
    - Eitrunarkvilli í hjartavöðva sem leiðir til hjartabilunar með blóðríki og vansamdrætti
    - Útflæði í gollurshús, bólga í trefjagollurshúsi (fibrous pericarditis) og bandvefsmyndun í ytri lögum hjartans (epicardial fibrosis).

Eituráhrif á lungu

- Tilkynnt hefur verið um eituráhrif á lungu sem bæði hafa leitt til öndunarbilunar og dauðsfalla.
- Tilkynnt hefur verið um millivefslungnabólgu og bandvefsmyndun í lungum við meðferð með ífosfamíði.

Afleidd æxli

- Eins og við á um alla meðferð með frumudrepandi lyfjum felur meðferð með cýklófosfamíði í sér hættu á afleiddum æxlum og forstigum þeirra. Afleidd æxli geta komið fram mörgum árum eftir að krabbameinslyfjameðferð lýkur.
- Hætta á frumubreytingum í merg, sem stundum þróast yfir í bráðahvítblæði, er aukin.
- Einnig hefur verið tilkynnt um illkynja sjúkdóm hjá börnum sem komist hafa í snertingu við frumudrepandi lyf sem byggja á oxazafosfóríni á meðgöngu.

Lifrarblaæðateppusjúkdómur

- Tilkynnt hefur verið um lifrarblaæðateppusjúkdóm við krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur ífosfamíð og hefur einnig komið fyrir við meðferð með öðru frumudrepandi lyfi sem byggir á oxazafosfóríni.

Eituráhrif á erfðaefni

- Sjá kafla 4.6 og 5.3.

Áhrif á frjósemi

Kvenkyns sjúklingar

- Tilkynnt hefur verið um tíðateppu hjá konum sem fengið hafa meðferð með ífosfamíði. Einnig hefur verið tilkynnt um tíðateppu hjá konum sem fengið hafa meðferð með frumudrepandi lyfjum sem byggja á oxazafosfóríni.
- Hætta á viðvarandi tíðateppu er aukin hjá eldri konum.
- Hjá stúlkum sem fá meðferð með ífosfamíði fyrir kynþroskaaldur geta komið fram eðlileg kynþroskaeinkenni og reglulegar tíðablæðingar.
- Stúlkur sem hafa fengið meðferð með ífosfamíði fyrir kynþroskaaldur hafa síðar orðið þungaðar.
- Hjá stúlkum sem hafa viðhaldið starfsemi eggjastokka eftir að meðferð lýkur er hætta á snemmkomnum tíðahvörfum aukin.

Karlkyns sjúklingar
- Hjá körlum sem fá meðferð með ífosfamíði getur komið fram fækkun sáðfrumna, að hluta til (oligospermia) eða alger (azoospermia).
- Almennt eru kyngeta og kynhvöt óskert hjá þessum sjúklingum.
- Hjá drengjum sem fá meðferð með ífosfamíði fyrir kynþroskaaldur geta komið fram eðlileg kynþroskaeinkenni, en hjá þeim getur komið fram fækkun sáðfrumna, að hluta til eða alger.
- Eistu geta rýrnað í einhverjum mæli.
- Hjá sumum sjúklingum getur alger fækkun sáðfrumna verið afturkræf, en stundum ekki fyrr en mörgum árum eftir að meðferð lýkur.
- Karlar sem hafa fengið meðferð með ífosfamíði hafa síðar orðið feður.

Bráðaofnæmis- og óþolsviðbrögð, krossofnæmi
- Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmis- og óþolsviðbrögð við notkun ífosfamíðs.
- Tilkynnt hefur verið um krossofnæmi við frumudrepandi lyf sem byggja á oxazafosfóríni.

Áhrif á sáragróanda
- Ífosfamíð getur haft áhrif á eðlilegan sáragróanda.

Varúðarreglur
Lyfjagjöf utan æðar
Þar sem frumudrepandi áhrif ífosfamíðs koma ekki fram fyrr en eftir virkjun í lifur, er engin hætta á vefjaskemmdum vegna lyfjagjafar utan blóðæðar fyrir slysni. Ef það gerist er þó ráðlegt að stöðva innrennslið tafarlaust, soga lausn sem lenti utan æðar út um sömu nál, skola með natríumklóríðlausn og skorða útliminn. Ef þörf er á skal gera skal aðrar ráðstafanir.

Notkun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi
Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, einkum alvarlega, getur minnkaður útskilnaður um nýru leitt til aukinnar þéttni ífosfamíðs og niðurbrotsefna þess í plasma. Þetta getur leitt til aukinna eituráhrifa (t.d. á taugar, nýru og blóð) og ber að hafa í huga þegar skammtastærð er ákvörðuð fyrir þessa sjúklinga.

Notkun hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi
Skert lifrarstarfsemi, einkum alvarleg, getur tengst minnkaðri virkjun ífosfamíðs. Þetta getur breytt virkni meðferðar með ífosfamíði.
Þetta ber að hafa í huga þegar skammtastærð er ákvörðuð og þegar svörun við völdum skammti er metin.

Blóðstorkutruflanir
Blóðstorkutruflanir eins og segarek, blóðstorkusótt (DIC) og blóðlýsuþvageitrunar heilkenni (HUS) geta komið fram vegna undirliggjandi sjúkdóms, en þær sjást einnig í meira mæli hjá þeim sem fá krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur ífosfamíð.

Munnbólga
Góð munnhirða er mikilvæg til að draga úr tíðni munnbólgu.

Uppsölulyf verður að gefa nægilega tímanlega til að þau geti dregið úr tíðni og alvarleika ógleði og uppkasta.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ef fyrirhugað er að gefa önnur lyf sem geta aukið líkur á eituráhrifum eða alvarleika þeirra (vegna milliverkana á lyfhrif eða lyfjahvörf) samtímis ífosfamíði eða strax á undan eða eftir, verður að meta vandlega áætlaðan ávinning og áhættu í hverju tilfelli. Fylgjast verður vandlega með sjúklingum sem fá þannig lyfjasamsetningar með tilliti til ummerkja um eituráhrif, svo hægt sé að grípa til aðgerða í tæka tíð. Fylgjast verður vandlega með sjúklingum sem fá ífosfamíð ásamt efnum sem draga úr virkjun þess, með tilliti til minnkaðrar verkunar og þarfar fyrir skammtabreytingar.

Aukin eituráhrif á blóð og/eða ónæmisbæling geta komið fram sem sameiginleg áhrif af ífosfamíði og t.d.:

- ACE-hemlum: ACE hemlar geta valdið hvítfrumnafæð
- Carbóplatíni
- Cisplatíni
- Natalizúmabi

Aukin eituráhrif á hjarta geta komið fram sem sameiginleg áhrif af ífosfamíði og t.d.:

- Antracýklínum
- Geislun á hjartasvæði

Aukin eituráhrif á lungu geta komið fram sem sameiginleg áhrif af ífosfamíði og t.d.:

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

Aukin eituráhrif á nýru geta komið fram sem sameiginleg áhrif af ífosfamíði og t.d.:

- Acíklóvíri
- Amínóglýkósíðum
- Amfótericíni B
- Carbóplatíni
- Cisplatíni

Auknar líkur á að fá blæðandi blöðrubólgu geta komið fram sem sameiginleg áhrif af ífosfamíði og t.d.:

- Búsúlfani
- Geislun á þvagblöðru

Uppsöfnuð áhrif á miðtaugakerfi geta komið fram sem sameiginleg áhrif af ífosfamíði og t.d.:

- Ógleðilyfjum
- Andhistamínum
- Sterkum verkjalyfjum
- Slævandi lyfjum

Efni sem örva virkni ensíma í himnubólum úr lifur og öðrum vefjum manna (t.d. cýtókróm P450-ensím): hafa þarf í huga hættu á aukinni myndun umbrotsefna með frumudrepandi virkni eða önnur eituráhrif (fer eftir þeim ensímum sem örvast) við fyrri eða samtímis meðferð með t.d.:

- Karbamazepíni
- Barksterum
- Rifampicíni
- Fenóbarbitali
- Fenýtóíni
- Jóhannesarjurt

CYP 3A4-hemlar: minnkuð virkjun og umbrot ífosfamíðs geta breytt virkni meðferðar með ífosfamíði. Hömlun CYP 3A4 getur einnig leitt til aukinnar myndunar umbrotsefnis ífosfamíðs sem tengist eituráhrifum á nýru. Meðal CYP 3A4-hemla eru:

- Ketókónazól
- Flukónazól
- Itrakónazól
- Sorafenib

Docetaxel: greint hefur verið frá auknum eituráhrifum á meltingarfæri þegar ífosfamíð var gefið fyrir innrennsli docetaxels.

Kúmarínafleiður: tilkynnt hefur verið um hækkað INR-gildi (international normalized ratio) hjá sjúklingum sem fengu ífosfamíð og warfarín. Fylgjast skal náið með blóðstorkugildum meðan á þannig meðferð stendur.

Bóluefni: gera má ráð fyrir að ónæmisbælandi áhrif ífosfamíðs dragi úr ónæmissvörun. Notkun lifandi bóluefna getur leitt til sýkinga af völdum þeirra.

Tamoxifen: samtímis notkun tamoxifens og frumudrepandi efna getur aukið hættu á segarekstengdum fylgikvillum.

Cisplatín: heyrnarskerðing af völdum cisplatíns getur versnað við samtímis meðferð með ífosfamíði (sjá um milliverkanir hér fyrir ofan)

Írínótekan: myndun virks umbrotsefnis írínótekans getur minnkað við samtímis gjöf ífosfamíðs.

Áfengi: hjá sumum sjúklingum getur áfengi magnað ógleði og uppköst af völdum ífosfamíðs.

Þar sem ífosfamíð umbrotnar að hluta til fyrir tilstilli ísóensímsins P450 CYP2B6 er ráðlagt að gæta varúðar við samtímis meðferð með búpropíoni. Búpropíon umbrotnar í sitt aðalumbrotsefni hýdroxýbúpropíon einkum fyrir tilstilli cýtokróm CYP2B6, sem getur valdið því að samtímis meðferð með ífosfamíði leiðir til hækkunar á plasmagildum búpropíons og lægri gildum af virka umbrotsefninu hýdroxýpropíoni.

Áhrif og eiturverkanir ífosfamíðs aukast við samtímis töku dísúlfírams.

Hætta á áhrifum á beinmerg eykst ef gefin eru lyfin allópúrínól eða hýdróklórtíasíð samtímis ífosfamíði.
Blóðsykurlækkandi áhrif súlfónýlúrealyfja geta aukist við samtímis gjöf ífosfamíðs.

Meðhöndlun með ífosfamíði getur aukið vöðvaslakandi áhrif súxametóns.

Ífosfamíð getur aukið og endurvakið viðbrögð í húð af völdum geislameðferðar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Sýnt hefur verið fram á að gjöf ífosfamíðs meðan á myndun líffæra stendur veldur fósturskemmdum hjá músum, rottum og kanínum og lyfið getur því einnig valdið fósturskemmdum ef það er gefið þunguðum konum (sjá kafla 5.3).
Mjög takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun ífosfamíðs á meðgöngu hjá mönnum. Tilkynnt hefur verið um skertan fósturvöxt og blóðleysi hjá nýburum eftir notkun krabbameinslyfjasamsetninga sem innihalda ífosfamíð á meðgöngu. Tilkynnt hefur verið um ýmiss konar meðfædda galla eftir notkun lyfsins á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Gögn úr dýrarannsóknum á cýklófosfamíði, öðru frumudrepandi lyfi sem byggir á oxazafosfóríni, benda til þess að aukin hætta á mishepppnaðri þungun og vansköpun geti verið til staðar eftir útsetningu fyrir lyfinu meðan eggfrumur/eggbú sem komust í snertingu við lyfið á þroskaskeiði eru til staðar. Að auki hefur verið tilkynnt um að útsetning fyrir cýklófosfamíði

valdi fósturláti, vansköpun (eftir útsetningu á fyrsta þriðjungi meðgöngu) og áhrifum á nýbura, þ.m.t. hvítfrumnafæð, blóðfrumnafæð, alvarlegum beinmergsvanþroska og maga- og þarmabólgu.
Á grundvelli niðurstaðna úr dýrarannsóknum, sjúkdómstilfella hjá mönnum og verkunarháttar lyfsins, á ekki að gefa ífosfamíð á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungi hennar. Meta þarf ávinning móðurinnar af meðferðinni og þörf hennar fyrir meðferðina á móti áhættunni fyrir fóstrið.
Ef ífosfamíð er notað á meðgöngu eða kona verður þunguð meðan á meðferð stendur eða eftir meðferð á að skýra henni nákvæmlega frá hættum fyrir fóstrið/nýburann.

Brjóstagjöf
Ífosfamíð berst yfir í brjóstamjólk í það miklum mæli að það getur haft áhrif á barnið, jafnvel þegar um meðferðarskammta er að ræða. Meðal áhrifa eru daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, lágt gildi blóðrauða og niðurgangur hjá brjóstabörnum. Ífosfamíð er frábending við brjóstagjöf. Konur mega ekki hafa barn á brjósti meðan meðhöndlað er með ífosfamíð né í 48 tíma eftir að meðhöndlun er hætt. (sjá kafla 4.3).

Frjósemi
Ífosfamíð hefur áhrif á myndun eggfrumna og sáðfrumna. Það getur valdið ófrjósemi hjá báðum kynjum. Ífosfamíð getur valdið tímabundinni eða varanlegri tíðateppu hjá konum og sæðisfrumnaeklu eða geldsæðis hjá drengjum fyrir kynþroskaaldur. Upplýsa á karla sem fá meðferð með ífosfamíði um möguleika á að geyma sæði áður en meðferð hefst.

Eituráhrif á erfðaefni
Ífosfamíð hefur eituráhrif á erfðaefni og stökkbreytandi áhrif í karlkyns og kvenkyns kynfrumum. Konur ættu því ekki að verða þungaðar eða karlar að geta barn meðan á meðferð með ífosfamíði stendur. Karlar ættu ekki að geta barn í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Konur og karlar á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Holoxan getur haft bein áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna eituráhrifa á miðtaugakerfið, sjá kafla 4.4.

4.8 Aukaverkanir

Mjög algeng, afturkræf aukaverkun er hármissir, sérstaklega ef um háskammta meðferð og langtíma meðferð er að ræða. Ógleði og uppköst koma fram hjá um það bil helmingi allra sjúklinga. Áhrif á beinmerg eru algeng og koma fram sem hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð og/eða blóðflagnafæð. Alvarleiki þessara aukaverkana er skammtaháður. Blöðrubólga með smásærri eða augljósri blóðmigu er algeng og skammtaháð aukaverkun, en með því að gefa mesna samtímis er hægt að fyrirbyggja eða minnka hana. Af öllum meðhöndluðum sjúklingum eru 10-20% sem fá einkenni heilakvilla nokkrum klst. eftir meðferð og allt að nokkrum dögum eftir að meðhöndlun hófst.

Tíðniflokkun er sem hér segir: Mjög algengar (≥1/10), algengar (≥1/100, <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000, <1/100), mjög sjaldgæfar (≥1/10.000, <1/1.000), (<1/10.000 koma örsjaldan fyrir, tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Líffæraflokkur (MedDRA)	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar*	Algengar
	Lungnabólga Blóðsýking, þ.m.t. blóðsýkingarlost**	Sjaldgæfar
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	Afleiddir illkynja sjúkdómar: Krabbamein í þvagrás Mergvanþroskaheilkenni Bráðahvítblæði***	Sjaldgæfar

Líffæraflokkur (MedDRA)	Aukaverkun	Tíðni
	Afleiddir illkynja sjúkdómar: Brátt eitilfrumuhvítblæði** Eitilfrumuæxli (ekki af Hodgkin's gerð) Sarkmein** Nýrnakrabbamein Skjaldkirtilskrabbamein Versnun undirliggjandi illkynja sjúkdóma* Æxlislýsuheilkenni	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar	Mergbæling**** Hvítfrumnafæð[1] Daufkyrningafæð Blóðflagnafæð[2] Blóðleysi[3]	Mjög algengar
	Aukin blæðingatilhneiging	Sjaldgæfar
	Alvarlegir storkukvillar, svo sem blóðstorkusótt Blóðlýsuþvageitrunarheilkenni Segarek	Koma örsjaldan fyrir
	Blóðfrumueitrun** Kyrningahrap Beinmergsbilun með hita Blóðlýsublóðleysi Blóðleysi hjá nýburum Methemóglóbínblóðleysi	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Ofsabjúgur** Bráðaofnæmisviðbrögð Ónæmisbæling Ofsakláði Ofnæmisviðbrögð	Tíðni ekki þekkt
Innkirtlar	Truflun á seytingu þvagstemmuvaka (SIADH, aukin seyting ADH) með natríumskorti og vökvasöfnun	Mjög sjaldgæfar
Efnaskipti og næring	Efnaskiptablóðsýring Minnkuð matarlyst	Algengar
	Ofþornun Röskun á jafnvægi blóðsalta	Mjög sjaldgæfar
	Of lítil þéttni kalíums	Koma örsjaldan fyrir
	Of lítil þéttni kalsíums Of lítil þéttni fosfats Of hár blóðsykur Ofþorsti	Tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál	Felmtursköst Stjarfi (catatonia) Oflæti Ofsóknarkennd Ranghugmyndir Óráð (delirium) Hæg hugsun Þögli (mutism) Breytt hugarástand Bergmálstal Óðamælgi (logorrhea) Þrálæti (perseveration) Aukin gleymska	Tíðni ekki þekkt

Líffæraflokkur (MedDRA)	Aukaverkun	Tíðni
	Þunglyndisgeðrof Ofskynjanir	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Heilakvilli Syfja	Mjög algengar Mjög algengar
	Vanáttun Rugl Sundl Svefnleysi Gleymska Eirðarleysi	Sjaldgæfar
	Óafturkræfur heilakvilli Hnykilsheilkenni (cerebellar syndrome)	Mjög sjaldgæfar
	Dá (coma) Krampaköst** Fjöltaugakvilli Rykkjakrampi (clonic convulsions)	Koma örsjaldan fyrir
	Eituráhrif á taugar [4, 5] Eituráhrif í miðtaugakerfi Útlægur taugakvilli Óskýrmæli Síflog (status epilepticus) (með eða án krampa) Utanstrýturaskanir Blakskjálfti (asterixis) Hreyfiraskanir Snertiskynsröskun Minnkað snertiskyn Óeðlilegt snertiskyn Taugaverkir Gangtruflanir Hægðaleki	Tíðni ekki þekkt
Augu	Þokusýn	Mjög sjaldgæfar
	Sjónskerðing	Koma örsjaldan fyrir
	Tárubólga Augnerting	Tíðni ekki þekkt
Eyru og völundarhús	Heyrnarleysi Heyrnarskerðing Svimi Eyrnasuð	Tíðni ekki þekkt
Hjarta	Hjartsláttartruflanir Sleglasláttartruflanir Ofansleglasláttartruflanir Hjartabilun** Eituráhrif á hjarta [6]	Sjaldgæfar

Líffæraflokkur (MedDRA)	Aukaverkun	Tíðni
	Hjartastopp í tengslum við ifosfamíð-tengdar hjartsláttartruflanir Hjartaáfall	Koma örsjaldan fyrir
	Sleglatif** Sleglahraðsláttur** Aukaslög í sleglum Gáttatif Gáttaflökt Aukaslög ofanslegla Ótímabær samdráttur í gáttum Hægsláttur Hjartastopp** Hjartalost** Greinrof (vinstra og hægra) Útflæði í gollurshús Blæðing í hjartavöðva Hjartaöng Bilun í vinstri slegli Hjartavöðvakvilli** Hjartavöðvakvilli (congestive) Hjartavöðvabólga** Gollurshúsbólga Hjartavöðvabæling** Hjartsláttarónot Skert útfallsbrot** Breytingar á ST-bili Viðsnúningur T-bylgju Breytingar í QRS-knippi	Tíðni ekki þekkt
Æðar	Lágþrýstingur	Sjaldgæfar
	Lungnasegarek Segamyndun í djúpbláæðum Háræðalekaheilkenni Æðabólga Háþrýstingur Hitakóf Blóðþrýstingslækkun	Tíðni ekki þekkt
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Öndunarfærakvillar með hósta Mæði	Mjög sjaldgæfar
	Öndunarbilun** Millivefslungnabólga Bandvefsmyndun í lungum Eitrunar/ofnæmislungnabjúgur	Koma örsjaldan fyrir
	Brátt andnauðarheilkenni (ARDS)** Lungnaháþrýstingur** Millivefslungnakvilli** (birtist sem bandvefsmyndun í lungum) Ofnæmisbólga í lungnablöðrum Lungnabólga** Lungnabjúgur** Fleiðruútflæði Berkjukrampi Lítil súrefnismettun	Tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri	Ógleði Uppköst	Mjög algengar

Líffæraflokkur (MedDRA)	Aukaverkun	Tíðni
	Niðurgangur Hægðatregða Munnbólga	Sjaldgæfar
	Hægðaleki	Mjög sjaldgæfar
	Bráð brisbólga	Koma örsjaldan fyrir
	Botnlangabólga Ristilbólga Þarma- og ristilbólga Brisbólga Þarmalömun Blæðingar í meltingarvegi Sár á slímhúð Hægðatregða Verkir í kviðarholi Aukin munnvatnsframleiðsla	Tíðni ekki þekkt
Lifur og gall	Eituráhrif á lifur [8]	Algengar
	Lifrarbilun** Svæsin lifrarbólga** Lifrarbláæðateppusjúkdómur Segamyndun í portæð Lifrarbólga með frumurofi Gallteppa	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	Hárlos	Mjög algengar
	Bólga í húð og slímhúð Húðútbrot Örðuútbrot	Mjög sjaldgæfar
	Eiturverkanir í húð	Koma örsjaldan fyrir
	Drep í húðþekju Steven-Johnsons heilkenni Handa-fóta heilkenni Húðbólga eftir geislameðferð (radiation recall) Drep í húð Þroti í andliti Depilblæðingar Útbrot Dröfnuútbrot Kláði Húðroði Aukið litarefni í húð Ofsvitnun Naglabreytingar	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur	Vöðvakrampi	Mjög sjaldgæfar
	Rákvöðvalýsa Beinmeyra	Koma örsjaldan fyrir
	Beinkröm Skertur vöxtur Vöðvaverkir Liðverkir Verkur í útlimum Vöðvakippir	Tíðni ekki þekkt
Nýru og þvagfæri	Blóðmiga, augljós eða smásæ Blæðandi blöðrubólga Skert nýrnastarfsemi [10] Nýrnaskemmdir	Mjög algengar

Líffæraflokkur (MedDRA)	Aukaverkun	Tíðni
	Vanstarfsemi nýrnapípla Nýrnakvilli	Algengar
	Þvagleki Þvaglátstregða Röskun á tíðni þvagláta Erting í þvagblöðru	Sjaldgæfar
	Vanstarfsemi nýrnagaukla Nýrnapíplublóðsýring Próteinmiga Fosfatmiga Amínósýrumiga Bráð nýrnabilun** Langvinn nýrnabilun**	Mjög sjaldgæfar
	Fanconis heilkenni	Koma örsjaldan fyrir
	Millivefsbólga nýra Flóðmiga (nephrogenic diabetes insipidus) Ofsamiga Ósjálfráð þvaglát Tilfinning um eftirstöðvar í þvagblöðru	Tíðni ekki þekkt
Æxlunarfæri og brjóst	Truflanir á sæðismyndun	Algengar
	Áhrif á kynkirtla sem leiðir til tíðateppu eða röskunar á egglosi (getur verið óafturkræft). Minnkuð þéttni kvenkynshormóna í blóði	Sjaldgæfar
	Áhrif á kynkirtla sem leiðir til geldsæðis/sáðleysis (getur verið óafturkræft). Viðvarandi sæðisfrumnaekla	Mjög sjaldgæfar
	Ófrjósemi Bilun í eggjastokkum Snemmkomin tíðahvörf Minnkuð estrógenþéttni í blóði Aukin gónadótrópínþéttni í blóði	Tíðni ekki þekkt
Meðfætt og fjölskyldubundið/arfgengt ástand	Skertur fósturvöxtur	Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti	Mjög algengar
	Þreyta Þróttleysistilfinning Lasleiki Bláæðabólga[11] Hiti tengdur daufkyrningafæð[12]	Algengar
	Staðbundin viðbrögð á stungu-/innrennslisstað*****	Mjög sjaldgæfar
	Dauði Ofnæmislost Aukin viðbrögð við geislameðferð	Koma örsjaldan fyrir
	Fjölkerfabilun (multiple organ failure)** Almennt versnandi líkamlegt ástand***** Brjóstverkur Bjúgur Bólga í slímhúð Verkur Kuldahrollur	Tíðni ekki þekkt

Líffæraflokkur (MedDRA)	Aukaverkun	Tíðni
Rannsóknaniðurstöður	Hækkað bilirúbín og/eða önnur lifrarensím Hækkuð gildi lifrarensímanna ASAT, ALAT, gamma-GT, ALP. ST-hækkun Aukið magn kreatíníns í blóði, minnkuð kreatínínúthreinsun.	Sjaldgæfar

*þ.m.t. bæði virkjun bældra sýkinga, m.a. veirulifrarbólgu, *Pneumocystis jiroveci*, ristils (herpes zoster), *Strongyloides* og ágengs fjölhreiðra hvítuheilakvilla, og annarra veiru- og sveppasýkinga
** þ.m.t. dauðsföll
*** þ.m.t. brátt merghvítblæði, brátt formerglingahvítblæði, brátt eitilfrumuhvítblæði
**** beinmergsbæling sem kemur fram sem beinmergsbilun
***** þ.m.t. þroti, bólga, verkur, hörundsroði, eymsli, kláði
1) Eftirfarandi hugtök eru notuð um sjálfsprottnar tilkynningar um hvítfrumnafæð: daufkyrningafæð, kyrningafæð, eitilfrumnafæð og blóðfrumnafæð.
2) Blóðfrumnafæð getur einnig versnað af blæðingu. Tilkynnt hefur verið um banvænar blæðingar.
3) Nær til tilkynninga um blóðleysi og minnkun á hemóglóbíni/blóðkornaskilum.
4) Tilkynnt hefur verið um heilakvilla með dái, sem leiddi til dauða.
5) Tilkynnt hefur verið um eituráhrif á miðtaugakerfi með eftirtöldum einkennum og ummerkjum: Afbrigðilegri hegðun, tilfinningalegum óstöðugleika, árásarhneigð, æsingi, kvíða, málstoli, þróttleysi, skorti á samhæfingu hreyfinga, hnykilsheilkenni, minnkaðri heilastarfsemi, röskun á skynjun, dái, ruglástandi, minnkaðri virkni í höfuðkúputaugum, þunglyndisástandi, þunglyndi, rugli, svima, óeðlilegu heilarafriti, heilakvilla, bældu hugarástandi, ofskynjunum, höfuðverk, sjálfsvígshugsunum, svefndrunga, skertu minni, skapbreytingum, röskun á hreyfifærni, vöðvakrömpum, vöðvakippum, stigvaxandi skerðingu viðbragða í heilastofni, geðrofsviðbrögðum, eirðarleysi, svefnhöfga, skjálfta, þvagleka.
6) Tilkynnt hefur verið um eituráhrif á hjarta sem birtust sem hjartabilun, hraðsláttur og lungnabjúgur. Tilkynnt hefur verið um dauðsföll.
7) Tilkynnt hefur verið um lágþrýsting sem leiddi til losts og dauða.
8) Tilkynnt hefur verið um eituráhrif á lifur sem birtust sem hækkuð gildi lifrarensíma, þ.e. alanínamínótranferasa í sermi, aspartatamínótranferasa í sermi, alkalísks fosfatasa, gammaglútamýltransferasa og laktatdehýdrógenasa, hækkað gildi gallrauða, gula og lifrar-/nýrnaheilkenni.
9) Tilkynnt hefur verið um einkenni blæðandi blöðrubólgu, þ.m.t. þvaglátstregðu og tíð þvaglát.
10) Tilkynnt hefur verið um skerta nýrnastarfsemi sem birtist sem: Nýrnabilun (þ.m.t. bráð nýrnabilun, óafturkræf vanstarfsemi nýrna, tilkynnt hefur verið um dauðsföll), hækkað gildi kreatíníns í sermi, hækkað gildi þvagefnis í blóði (blood urea nitrogen), minnkuð úthreinsun kreatíníns, efnaskiptablóðsýring, þvagleysi, þvagþurrð, sykur í þvagi, of lítil þéttni natríums í blóði, þvageitrun, aukin úthreinsun kreatíníns. Tilkynnt hefur verið um nýrnaskemmdir sem birtust sem: Brátt drep í nýrnapíplum, skemmdir á nýrnafrumum, ensím í þvagi, þvagdrönglar (cylindruria), próteinmiga.
11) Nær til tilkynninga um bláæðabólgu og ertingu í bláæðaveggjum.
12) Hiti er mjög algengur í tengslum við daufkyrningafæð meðan á meðferð með ífosfamíði stendur, og getur hann komið fram í tengslum við sýkingu eða ofnæmisviðbrögð, en stundum er hann af óþekktum orsökum.

Þróttleysi með þreytu, slappleika, lasleika og svipuðum einkennum er algengur fylgikvilli hjá krabbameinssjúklingum. Meðferð með frumudrepandi lyfjum, svo sem ífosfamíði, getur ýtt undir þessi einkenni.

<u>Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu</u>
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu beint til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Einkenni
Alvarlegar afleiðingar ofskömmtunar eru meðal annars skammtaháð eitrunareinkenni á borð við miðtaugakerfiseitrun, eituráhrif á nýru, beinmergsbælingu, aðallega hvítfrumnafæð og munnbólgu (bólgu í slímhúð í munni). Sjá kafla 4.4.

Meðhöndlun
Fylgjast verður vandlega með sjúklingum sem fá of stóra skammta, með tilliti til eituráhrifa.

Ekkert móteitur gegn ífosfamíði er þekkt.

Hægt er að fjarlægja ífosfamíð og umbrotsefni þess með skilun. Við mikla ofskömmtun á að íhuga að hefja blóðskilun við fyrsta tækifæri, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Við ofskömmtun á að veita stuðningsmeðferð, ásamt viðeigandi hefðbundinni meðferð gegn samtímis sýkingum, mergbælingu eða öðrum eituráhrifum eftir því sem við á.

Gefa skal fyrirbyggjandi meðferð með mesna við blöðrubólgu til að koma í veg fyrir alvarlega, blæðandi blöðrubólgu.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Alkýlerandi efni, afbrigði af köfnunarefnissinnepsgasi.
ATC-flokkur: L01AA06

Verkunarháttur: Nákvæmur verkunarháttur er ekki þekktur, en lyfið er talið verka á G2- og S-fasa frumuhrings. Ífosfamíð verkar á DNA með krossbindingu. Ífosfamíð hefur ekki fulla krossmótstöðu gagnvart cýclófosfamíði.

Börn

Ewings sarkmein
Í slembiraðaðri samanburðarrannsókn tóku þátt 518 sjúklingar (87 % undir 17 ára aldri) með Ewings sarkmein, frumstætt taugaþekjuæxli í beini (primitive neuroectodermal tumour of bone) eða frumstætt beinsarkmein. Þátttakendum var slembiraðað í hópa sem fengu annars vegar til skiptis ífosfamíð/etopósíð og hefðbundna meðferð og hins vegar eingöngu hefðbundna meðferð. Hjá sjúklingum sem ekki voru með meinvörp við upphaf rannsóknar sást tölfræðilega marktæk bæting á 5 ára lifun hjá þeim sem fengu ífosfamíð/etopósíð (69%), borið saman við þá sem fengu eingöngu hefðbundna meðferð (54%). 5 ára lifun var 72% hjá þeim sem fengu ífosfamíð/etopósíð, en 61% hjá þeim sem fengu hefðbundna meðferð. Eituráhrif voru svipuð í báðum meðferðarhópunum. Hjá sjúklingum sem voru með meinvörp við upphaf rannsóknar var enginn munur á 5 ára lifun án sjúkdómstilvika eða 5 ára heildarlifun milli meðferðarhópanna.

Í slembiraðaðri samanburðarrannsókn á ífosfamíði (VAIA meðferð) og cýklófosfamíði (VACA meðferð) hjá 155 sjúklingum með Ewings sarkmein, sem töldust vera í venjulegri áhættu (83% undir 19 ára aldri) sást enginn munur á lifun án sjúkdómstilvika eða heildarlifun. Eituráhrif voru minni hjá þeim sem fengu ífosfamíð.

Önnur krabbamein hjá börnum

Ífosfamíð hefur verið rannsakað ítarlega í framskyggnum rannsóknum án samanburðar hjá börnum. Notaðar hafa verið mismunandi skömmtunar- og meðferðaráætlanir auk annarra krabbameinslyfja. Eftirtalin krabbamein hafa verið rannsökuð hjá börnum: rákvöðvasarkmein (rhabdomyosarcoma), sarkmein í mjúkvefjum sem ekki eru rákvöðvasarkmein, kynfrumukrabbamein, beinsarkmein,

eitilfrumukrabbamein sem ekki er af Hodgkins-gerð, Hodgkins sjúkdómur, brátt eitilfrumuhvítblæði, taugakímfrumuæxli, nýrnakímfrumnaæxli (Wilms æxli) og illkynja æxli í miðtaugakerfi. Skráð hefur verið jákvæð hlutasvörun, alger svörun og lifun.

Notaðar hafa verið mismunandi skömmtunar- og meðferðaráætlanir auk annarra krabbameinslyfja. Sá sem annast meðferðina á að taka mið af krabbameinslyfjameðferð við tiltekinni tegund krabbameins þegar valin er skömmtun, aðferð við lyfjagjöf og meðferðaráætlun.

Skammtar af ífosfamíði við krabbameinum hjá börnum eru yfirleitt á bilinu 0,8-3 g/m^2/dag í 2-5 daga þannig að heildarskammtur í hverri meðferðarlotu verði 4-12 g/m^2.

Ífosfamíð er gefið í nokkrum smærri skömmtum (fractionated administration) sem innrennsli í bláæð og er lengd innrennslisins á bilinu 30 mínútur til 2 klukkustundir, og fer það eftir innrennslisrúmmáli og meðferðarleiðbeiningum:

Við gjöf ífosfamíðs verður að vernda þvagfæri með Mesna í skömmtum sem nema 80-120% af skömmtum ífosfamíðs. Ráðlagt er að lengja innrennsli Mesna þannig að það standi í 12-48 klukkustundir eftir að innrennsli ífosfamíðs lýkur. Gefa skal 20% heildarskammts af Mesna sem hleðsluskammt í bláæð. Gefa þarf mikinn vökva, a.m.k. 3.000 ml/m^2 , meðan á innrennsli ífosfamíðs stendur og í 24-48 klukkustundir eftir að því lýkur.

Við meðferð með ífosfamíði, einkum langvarandi meðferð, þarf þvagmyndun að vera fullnægjandi og fylgjast þarf reglulega með nýrnastarfsemi. Börn 5 ára og yngri geta verið viðkvæmari fyrir eituráhrifum á nýru af völdum ífosfamíðs en eldri börn eða fullorðnir. Tilkynnt hefur verið um alvarleg eituráhrif á nýru, sem leiddu til Fanconi heilkennis. Hafa þarf í huga að í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um síversnandi skemmdir á nýrnapíplum, sem leiða til lækkunar á þéttni fosfats í blóði sem getur verið hættuleg, ásamt beinkröm.

Niðurstöður úr slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum á börnum eru takmarkaðar.

5.2 Lyfjahvörf

Hámarks sermisþéttni virks ífosfamíðs næst innan 30 mínútna.
Óumbrotið ífosfamíð er mjög lítið próteinbundið. Lyfið er umbrotið í virk umbrotsefni í lifrinni. 4-hýdroxýafleiðan er meðal virkustu umbrotsefna. Helmingunartími ífosfamíðs og 4-hýdroxý umbrotsefnisins er talinn vera 4-7 klukkustundir og eykst með auknum skömmtum. Ef ífosfamíð er gefið í skiptum skömmtum í nokkra daga styttist helmingunartíminn smám saman vegna sjálfsörvunar í lifrinni. Lyfið skilst aðallega út um nýru, bæði sem óumbrotið efni og sem umbrotsefni.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Ífosfamíð hefur stökkbreytandi áhrif í bakteríum og spendýrafrumum *in vitro*. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á krabbameinsvaldandi áhrif. Dýrarannsóknir hafa einnig sýnt fram á vanskapandi áhrif og eiturverkanir á fóstur.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Holoxan inniheldur engin hjálparefni.

6.2 Ósamrýmanleiki

In-vitro getur ífosfamíð/mesnalausnin orðið gul að lit ef blandað er saman við hana cisplatíni/carbóplatíni í sama dreypi, sem þess vegna skal forðast.

Lausnir sem innihalda bensýlalkóhól geta minnkað stöðugleika ífosfamíðs.

6.3 Geymsluþol

5 ár.
Tilbúna lausn skal nota innan 12 klukkustunda frá blöndun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas sem inniheldur ífosfamíð 500 mg, 1.000 mg eða 2.000 mg

Hettuglösum er pakkað með eða án plastfilmu. Plastfilman er ekki í snertingu við lyfið, en veitir viðbótarvernd í flutningi, sem eykur öryggi heilbrigðisstarfsfólks og annarra sem meðhöndla lyfið.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Skoða á lyf sem gefa á í æð með tilliti til agna og mislitunar.
Lausnina má aðeins nota ef hún er tær og laus við agnir.

Duftið er leyst upp í vatni fyrir stungulyf og má síðan blanda við natríumklóríð- glúkósa- eða frúktósalausn eða Ringer innrennslislausn. Mesna má blanda í sama innrennslisvökva/innspýtingarvökva og ífosfamíð.

Inndæling í bláæð: Innihaldið í hettuglasinu er leyst upp í 25 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf, fyrir hver 1.000 mg af ífosfamíði. Þetta gefur lausn sem er 40 mg/ml, sem er hámarksþéttni sem nota á við inndælingu í bláæð.

Innrennsli í bláæð: Innihaldið í hettuglasinu er leyst upp með 12,5 ml af sæfðu vatni fyrir stungulyf, fyrir hver 1.000 mg af ífosfamíði og er síðan sett í innrennslislausnina. Við 24 tíma innrennsli á að þynna lyfið með samtals 3 lítrum af natríumklóríð- eða glúkósainnrennslislausn, svo fremi að almennt ástand sjúklingsins kalli ekki á að dregið sé úr vökvamagni.

Varðandi tækni og meðhöndlun við lyfjagjöfina er vísað í notkunarleiðbeiningar með lyfinu og hefðbundnar leiðbeiningar um meðferð og meðhöndlun krabbameinslyfja.
Þar sem ífosfamíð er óvirkt áður en það brotnar niður í lifur, eru engin skráð tilfelli um skaða þegar lyfið hefur lent utan æðar.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Baxter Medical AB
Box 3090
103 61 Stockholm
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

500 mg: MTnr 970407 (IS)
1000 mg: MTnr 970408 (IS)
2000 mg: MTnr 970409 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. mars 1998.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 7. apríl 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

1. maí 2026.