



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.  
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED  
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.Source : [Drugs.com](http://Drugs.com)

# Ifosfamide en Mesna-injectie

**Doseringsvorm:**injection kit**Medicijnklasse:**Alkyleringsmiddelen

## Op deze pagina

[Waarschuwing in doos](#)[Aanwijzingen en gebruik](#)[Dosering en administratie](#)[Doseringsvormen en sterke punten](#)[contra-indicaties](#)[Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen](#)[Bijwerkingen/bijwerkingen](#)[Uitbreiden](#)

### WAARSCHUWING: MYELOSUPPRESSIE, NEUROTOXICITEIT en UROTOXICITEIT

Myelosuppressie kan ernstig zijn en leiden tot dodelijke infecties. Controleer het bloedbeeld vóór en met tussenpozen na elke behandelingscyclus. CZS-toxiciteiten kunnen ernstig zijn en leiden tot encefalopathie en overlijden. Controleer op CZS-toxiciteit en stop de behandeling voor encefalopathie. Nefrotoxiciteit kan ernstig zijn en leiden tot nierfalen. Hemorragische cystitis kan ernstig zijn en kan worden verminderd door profylactisch gebruik van mesna [zie waarschuwingen

en voorzorgsmaatregelen (5.1 tot 5.3)] .

## Indicaties en gebruik voor Ifosfamide en Mesna-injectie

Ifosfamide-injectie is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met bepaalde andere goedgekeurde antineoplastische middelen voor derdelijns chemotherapie van zaadceltestiskanker. Het moet worden gebruikt in combinatie met mesna voor de profylaxe van hemorragische cystitis.

## Dosering en toediening van Ifosfamide en Mesna-injectie

Ifosfamide-injectie moet intraveneus worden toegediend in een dosis van 1,2 gram per m<sup>2</sup> per dag gedurende 5 opeenvolgende dagen. De behandeling wordt elke 3 weken herhaald of na herstel van hematologische toxiciteit.

Om blaastoxiciteit te voorkomen, moet ifosfamide-injectie worden gegeven met uitgebreide hydratatie bestaande uit ten minste 2 liter orale of intraveneuze vloeistof per dag. Mesna moet worden gebruikt om de incidentie van hemorragische cystitis te verminderen. Ifosfamide-injectie moet worden toegediend als een langzame intraveneuze infusie van minimaal 30 minuten. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar ifosfamide-injectie bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie [**zie Gebruik bij specifieke populaties (8.6, 8.7)**].

Oplossingen van ifosfamide kunnen verder worden verdund om concentraties van 0,6 tot 20 mg/ml in de volgende vloeistoffen te bereiken:

5% dextrose-injectie, USP

0,9% natriumchloride-injectie, USP

Ringer-injecties met lactaat, USP

Steriel water voor injectie, USP

Omdat voor mengsels van steriel water in wezen identieke stabiliteitsresultaten werden verkregen als voor de andere mengsels (5% dextrose-injectie, 0,9% natriumchloride-injectie en ringerlactaat), werd het gebruik van parenterale glazen flessen met groot volume, viaflex-zakken of PAB™-zakken die tussenliggende concentraties of mengsels van hulpstoffen bevatten (bijv. 2,5% dextrose-injectie, 0,45% natriumchloride-injectie of 5% dextrose en 0,9% natriumchloride-injectie) is ook acceptabel.

Geconstitueerde of samengestelde en verder verdunde oplossingen van ifosfamide-injectie moeten worden gekoeld en binnen 24 uur worden gebruikt. Benzylalcoholbevattende oplossingen kunnen de stabiliteit van ifosfamide verminderen.

Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring, wanneer de oplossing en de verpakking dit toelaten.

## Doseringsvormen en sterke punten

1 gram flacon voor eenmalig gebruik

3 gram flacon voor eenmalig gebruik

## contra-indicaties

Ifosfamide is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- Bekende overgevoeligheid voor toediening van ifosfamide.
- Urinewegobstructie.

## Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

## **Myelosuppressie, immunosuppressie en infecties**

Behandeling met ifosfamide kan myelosuppressie en significante onderdrukking van immuunresponsen veroorzaken, wat kan leiden tot ernstige infecties. Fatale uitkomsten van ifosfamide-geassocieerde myelosuppressie zijn gemeld. Door ifosfamide geïnduceerde myelosuppressie kan leukopenie, neutropenie, trombocytopenie (geassocieerd met een hoger risico op bloedingen) en bloedarmoede veroorzaken. Het dieptepunt van het aantal leukocyten wordt meestal ongeveer in de tweede week na toediening bereikt. Wanneer ifosfamide wordt gegeven in combinatie met andere chemotherapeutische/hematotoxische middelen en/of bestralingstherapie, wordt vaak ernstige myelosuppressie waargenomen. Het risico op myelosuppressie is dosisafhankelijk en neemt toe bij toediening van een enkelvoudige hoge dosis in vergelijking met gefractioneerde toediening.

Ernstige immunosuppressie heeft geleid tot ernstige, soms dodelijke, infecties. Sepsis en septische shock zijn ook gemeld. Infecties gemeld met ifosfamide omvatten longontstekingen, evenals andere bacteriële, schimmel-, virale en parasitaire infecties. Latente infecties kunnen opnieuw worden geactiveerd. Bij patiënten die met ifosfamide werden behandeld, is reactivering gemeld voor verschillende virale infecties. Infecties moeten adequaat worden behandeld. Antimicrobiële profylaxe kan geïndiceerd zijn in bepaalde gevallen van neutropenie, naar goeddunken van de behandelend arts. In geval van neutropenische koorts moeten antibiotica en/of antimycotica worden gegeven. Nauwgezette hematologische controle wordt aanbevolen. Het aantal witte bloedcellen (WBC), het aantal bloedplaatjes en hemoglobine moeten vóór elke toediening en met geschikte tussenpozen na toediening worden bepaald. Tenzij klinisch essentieel,

Ifosfamide moet met voorzichtigheid of helemaal niet worden gegeven aan patiënten met een infectie, ernstige immunosuppressie of aangetaste beenmergreserve, zoals blijkt uit leukopenie, granulocytopenie, uitgebreide beenmergmetastasen, eerdere bestralingstherapie of eerdere therapie met andere cytotoxische middelen.

### **Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel, neurotoxiciteit**

Toediening van ifosfamide kan CZS-toxiciteit en andere neurotoxische effecten veroorzaken. Het risico op CZS-toxiciteit en andere neurotoxische effecten vereist zorgvuldige monitoring van de patiënt. Neurologische manifestaties bestaande uit slaperigheid, verwardheid, hallucinaties, wazig zien, psychotisch gedrag, extrapiramidale symptomen, urine-incontinentie, toevallen en in sommige gevallen coma, zijn gemeld na behandeling met ifosfamide. Er zijn ook meldingen geweest van perifere neuropathie in verband met het gebruik van ifosfamide.

Neurotoxiciteit van ifosfamide kan zich binnen enkele uren tot enkele dagen na de eerste toediening manifesteren en verdwijnt in de meeste gevallen binnen 48 tot 72 uur na stopzetting van ifosfamide. Symptomen kunnen voor langere tijd aanhouden. Ondersteunende therapie moet worden gehandhaafd totdat ze volledig zijn verdwenen. Soms is het herstel onvolledig. Fatale uitkomsten van CZS-toxiciteit zijn gemeld. Herhaling van CZS-toxiciteit na verschillende ongestoorde behandelingen

cursussen is gemeld. Als zich encefalopathie ontwikkelt, moet de toediening van ifosfamide worden gestaakt.

Vanwege de mogelijkheid van additieve effecten moeten geneesmiddelen die op het CZS werken (zoals anti-emetica, sedativa, narcotica of antihistaminica) met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt of, indien nodig, worden stopgezet in geval van ifosfamide-geïnduceerde encefalopathie.

Manifestaties van CZS-toxiciteit kunnen het vermogen van een patiënt om een auto of andere zware machines te bedienen, aantasten.

## **Nier- en urotheliale toxiciteit en effecten**

Ifosfamide is zowel nefrotoxisch als urotoxisch. De glomerulaire en tubulaire nierfunctie moet worden geëvalueerd vóór aanvang van de therapie, evenals tijdens en na de behandeling. Controleer urinesediment regelmatig op de aanwezigheid van erythrocyten en andere tekenen van uro/nefrotoxiciteit.

Controleer regelmatig de serum- en urinechemie, inclusief fosfor en kalium. Dien de juiste vervangingstherapie toe zoals aangegeven. Nierparenchymale en tubulaire necrose zijn gemeld bij patiënten die met ifosfamide werden behandeld. Acute tubulaire necrose, acuut nierfalen en chronisch nierfalen secundair aan behandeling met ifosfamide zijn gemeld, en fatale afloop van nefrotoxiciteit is gedocumenteerd.

Aandoeningen van de nierfunctie (glomerulair en tubulair) na toediening van ifosfamide komen zeer vaak voor. Manifestaties omvatten een afname van de glomerulaire filtratiesnelheid, verhoogd serumcreatinine, proteïnurie, enzymurie, cylindrurie, aminoacidurie, fosfaturie en glycosurie, evenals tubulaire acidose. Fanconi-syndroom, nierrachitis en groeiachterstand bij kinderen evenals osteomalacie bij volwassenen zijn ook gemeld. De ontwikkeling van een syndroom dat lijkt op SIADH (syndroom van ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon) is gemeld met ifosfamide.

Tubulaire schade kan tijdens de therapie, maanden of zelfs jaren na het stoppen van de behandeling duidelijk worden. Glomerulaire of tubulaire disfunctie kan na verloop van tijd verdwijnen, stabiel blijven of gedurende een periode van maanden of jaren toenemen, zelfs na voltooiing van de behandeling met ifosfamide.

Het risico en de verwachte voordelen van behandeling met ifosfamide moeten zorgvuldig worden afgewogen wanneer het gebruik van ifosfamide wordt overwogen bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis of verminderde nefronreserve.

Urotoxische bijwerkingen, met name hemorragische cystitis, zijn zeer vaak in verband gebracht met het gebruik van ifosfamide. Deze urotoxische effecten kunnen worden verminderd door profylactisch gebruik van mesna.

Hemorragische cystitis waarvoor bloedtransfusie nodig was, is gemeld met ifosfamide. Het risico op hemorragische cystitis is dosisafhankelijk en neemt toe bij toediening van enkelvoudige hoge doses in vergelijking met gefractioneerde toediening. Hemorragische cystitis na een enkele dosis ifosfamide

gerapporteerd. Eerdere of gelijktijdige bestraling van de blaas of behandeling met busulfan kan het risico op hemorragische cystitis verhogen.

Alvorens met de behandeling te beginnen, is het noodzakelijk om eventuele urinewegobstructies uit te sluiten of te corrigeren [zien **Contra-indicaties (4)**].

Tijdens of onmiddellijk na de toediening moeten voldoende hoeveelheden vloeistof worden ingenomen of toegediend om de diuresis te forceren om het risico op urinewegtoxiciteit te verminderen. Zorg voor een urineonderzoek vóór elke dosis ifosfamide. Als microscopische hematurie (meer dan 10 RBC's per hoogvermogensveld) aanwezig is, moet de daaropvolgende toediening worden gestaakt totdat het volledig is verdwenen. Verdere toediening van ifosfamide moet worden gegeven met krachtige orale of parenterale hydratatie.

Ifosfamide moet met voorzichtigheid of helemaal niet worden gebruikt bij patiënten met actieve urineweginfecties.

## Cardiotoxiciteit

Manifestaties van cardiotoxiciteit gemeld bij behandeling met ifosfamide omvatten:

- Supraventriculaire of ventriculaire aritmieën, waaronder atriale/supraventriculaire tachycardie, atriale fibrillatie, ventriculaire tachycardie zonder pols
- Verminderde QRS-spanning en ST-segment- of T-golfveranderingen
- Toxische cardiomyopathie die leidt tot hartfalen met congestie en hypotensie
- Pericardiale effusie, fibrineuze pericarditis en epicardiale fibrose

Een fatale afloop van ifosfamide-geassocieerde cardiotoxiciteit is gemeld.

Het risico op het ontwikkelen van cardiotoxische effecten is dosisafhankelijk. Het is verhoogd bij patiënten met eerdere of gelijktijdige behandeling met andere cardiotoxische middelen of bestraling van het hartgebied en, mogelijk, nierfunctiestoornis.

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

## Longtoxiciteit

Interstitiële pneumonitis, longfibrose en andere vormen van pulmonale toxiciteit zijn gemeld bij behandeling met ifosfamide. Pulmonale toxiciteit die leidt tot respiratoire insufficiëntie en fatale afloop is ook gemeld. Controleer op tekenen en symptomen van pulmonale toxiciteit en behandel zoals klinisch geïndiceerd.

## Secundaire maligniteiten

Behandeling met ifosfamide houdt het risico in van secundaire tumoren en hun voorlopers als late gevolgen. Het risico op myelodysplastische veranderingen, waarvan sommige zich ontwikkelen tot acute leukemieën, is

is gestegen. Andere maligniteiten die zijn gemeld na gebruik van ifosfamide of behandelingen met ifosfamide zijn onder meer lymfoom, schildklierkanker en sarcomen.

De secundaire maligniteit kan zich enkele jaren nadat de chemotherapie is stopgezet, ontwikkelen.

## Veno-occlusieve leverziekte

Veno-occlusieve leverziekte is gemeld bij chemotherapie met ifosfamide.

### Zwangerschap

Ifosfamide kan schade aan de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Foetale groeivertraging en neonatale anemie zijn gemeld na blootstelling aan ifosfamide-bevattende chemotherapieregimes tijdens de zwangerschap. Ifosfamide is genotoxisch en mutageen in mannelijke en vrouwelijke geslachtscellen. Embryotoxische en teratogene effecten zijn waargenomen bij muizen, ratten en konijnen bij doses van 0,05 tot 0,075 maal de dosis voor de mens.

Vrouwen mogen niet zwanger worden en mannen mogen geen kind verwekken tijdens de behandeling met ifosfamide. Verder mogen mannen tot 6 maanden na het einde van de therapie geen kind verwekken. Als dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of als de patiënte zwanger wordt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel of na de behandeling, moet de patiënte op de hoogte zijn van het mogelijke gevaar voor een foetus [zie Gebruik bij Specifieke populaties (8.1)].

### Effecten op de vruchtbaarheid

Ifosfamide interfereert met oögenese en spermatogenese. Amenorroe, azoöspermie en steriliteit bij beide geslachten zijn gemeld. De ontwikkeling van steriliteit lijkt af te hangen van de dosis ifosfamide, de duur van de therapie en de toestand van de gonadale functie op het moment van de behandeling. Steriliteit kan bij sommige patiënten onomkeerbaar zijn.

#### Vrouwelijke patiënten

Amenorroe is gemeld bij patiënten die met ifosfamide werden behandeld. Het risico op permanente chemotherapie-geïnduceerde amenorroe neemt toe met de leeftijd. Pediatrische patiënten die tijdens de prepuberteit met ifosfamide worden behandeld, worden mogelijk niet zwanger en degenen die de eierstokfunctie behouden na voltooiing van de behandeling lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van een vroegtijdige menopauze.

#### Mannelijke patiënten

Mannen die met ifosfamide worden behandeld, kunnen oligospermie of azoöspermie ontwikkelen. Pediatrische patiënten die tijdens de prepuberteit met ifosfamide worden behandeld, ontwikkelen mogelijk niet normaal secundaire geslachtskenmerken, maar kunnen oligospermie of azoöspermie hebben. Azoöspermie kan bij sommige patiënten reversibel zijn, hoewel de reversibiliteit pas enkele jaren na stopzetting van de therapie kan optreden. De seksuele functie en het libido zijn over het algemeen onaangetast bij deze patiënten. Er kan enige mate van testiculaire atrofie optreden. Patiënten die met ifosfamide werden behandeld, hebben vervolgens kinderen verwekt.

## Anafylactische/anafylactische reacties en kruisgevoeligheid

Anafylactische/anafylactoïde reacties zijn gemeld in verband met ifosfamide. Kruisgevoeligheid tussen oxazafosforine-cytotoxische middelen is gemeld.

## Aantasting van wondgenezing

Ifosfamide kan de normale wondgenezing verstoren.

### Verpleegkunde

Ifosfamide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met ifosfamide [zie Gebruik bij specifieke populaties (8.3)].

## Bijwerkingen

### Bijwerkingen van klinische onderzoeken

Omdat klinische onderzoeken worden uitgevoerd onder sterk uiteenlopende omstandigheden, kunnen de bijwerkingen die in de klinische onderzoeken van een geneesmiddel zijn waargenomen niet direct worden vergeleken met de percentages in de klinische onderzoeken van een ander geneesmiddel en komen mogelijk niet overeen met de percentages die in de klinische praktijk worden waargenomen. De bijwerkingen en frequenties hieronder zijn gebaseerd op 30 publicaties die klinische ervaring beschrijven met gefractioneerde toediening van ifosfamide als monotherapie met een totale dosis van 4 tot 12 g/m<sup>2</sup> per cursus.

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Tegengestelde reactie	Percentage (Verhouding)
----------------------------	-----------------------	----------------------------

\*De volgende bijwerkingen zijn gemeld voor leukopenie: neutropenie, granulocytopenie, lymfopenie en pancytopenie. Zie hieronder voor neutropenische koorts.

**ik**De frequentie categorie van leukopenie is gebaseerd op de frequentie van leukopenie < 3 x 10<sup>3</sup>/μL [42,5% (150/353) niet weergegeven in tabel] en < 1 x 10<sup>3</sup>/μL; een relevante procentuele verhouding kan niet worden berekend voor de gepoolde gegevens en daarom werd de conservatieve frequentie categorie "Zeer vaak" in de tabel opgenomen.

**ik**Trombocytopenie kan ook gecompliceerd worden door bloedingen. Er is melding gemaakt van bloedingen met fatale afloop. **ik** Frequentie van trombocytopenie is gebaseerd op de frequentie van trombocytopenie < 100 x 10<sup>3</sup>/μL [12,2% (24/196) niet weergegeven in tabel] en < 50 x 10<sup>3</sup>/μL; een relevante procentuele verhouding kan niet worden berekend uit de gepoolde gegevens en daarom werd de conservatieve frequentie van "Zeer vaak" in de tabel opgenomen.

**ik**Omvat gevallen gerapporteerd als bloedarmoede en afname van hemoglobine/hematocriet.

**#**Encefalopathie met coma en overlijden is gemeld.

**E**Toxiciteit van het centrale zenuwstelsel werd gemeld als manifesterend door de volgende tekenen en symptomen: abnormaal gedrag, affectabiliteit agressie, agitatie, angst, afasie, asthenie, ataxie, cerebellair syndroom, cerebrale functiedeficiëntie, cognitieve stoornis, coma, verwarde toestand, convulsies, Hersenzenuwdisfunctie, depressieve staat van bewustzijn, depressie, desoriëntatie, duizeligheid, abnormaal elektro-encefalogram, encefalopathie, vlak affect, hallucinaties, hoofdpijn, ideatie, lethargie, geheugenstoornis, stemmingswisseling, motorische disfunctie, spierspasmen, myoclonus, progressief verlies van hersenstamreflexen, Psychotische reactie, Rusteloosheid, Slaperigheid, Tremor, Urine-incontinentie.

**B**Cardiotoxiciteit werd gemeld als congestief hartfalen, tachycardie, longoedeem. Er is een fatale afloop gemeld

**a**Er is melding gemaakt van hypotensie die leidt tot shock en met fatale afloop. **è**

Hepatotoxiciteit werd gemeld als verhogingen van leverenzymen, dwz serumalanineaminotransferase, serumaspartaataminotransferase, alkalische fosfatase, gamma-glutamyltransferase en lactaatdehydrogenase, verhoogd bilirubine, geelzucht, hepatorenaal syndroom.

De frequentie van hemorragische cystitis wordt geschat op basis van de frequentie van hematurie. Gerapporteerde symptomen van hemorragische cystitis omvatten dysurie en pollakiurie. Zie ook Postmarketing Bijwerkingen (6.2).

Nierdisfunctie bleek zich te manifesteren als: nierfalen (inclusief acuut nierfalen, onomkeerbaar nierfalen; fatale afloop is gemeld), serumcreatinine verhoogd, BUN verhoogd, creatinineklaring verlaagd, metabole acidose, anurie, oligurie, glycosurie, hyponatriëmie, Uremie, creatinineklaring verhoogd. Er werd gemeld dat structurele schade aan de nieren zich manifesteerde als: Acute tubulaire necrose, nierparenchymale schade, Enzymurie, Cylindrurie, Proteïnurie.

Omvat gevallen gerapporteerd als flebitis en irritatie van de veneuze wanden.

Frequentie van neutropenische koorts: inclusief gevallen gemeld als granulocytopenische koorts.

INFECTIES EN INFESTATIES	Infectie	9,9% (112/1128)
BLOED- EN LYMFATISCHE AANDOENINGEN	leukopenie*(elk)	- ik
	leukopenie < 1 x 10 <sup>3</sup> /μL	43,5% (267/614)
	Trombocytopenie <sup>ik</sup> (elk)	- ik
	Trombocytopenie < 50 x 10 <sup>3</sup> /μL	4,8% (35/729)
	Bloedarmoede <sup>ik</sup>	37,9% (202/533)
METABOLISME EN VOEDINGSSTOORNISSEN	anorexia	1,1% (15/1317)
ZENUWSTELSELSTOORNISSEN	Centraal zenuwstelsel toxiciteit <sup>#,E</sup>	15,4% (154/1001)
	Perifere neuropathie	0,4% (5/1317)
HARTSTOORNISSEN	Cardiotoxiciteit <sup>s</sup>	0,5% (7/1317)
VASCULAIR AANDOENINGEN	Hypotentie <sup>a</sup>	0,3% (4/1317)
GASTRO-INTESTINALE AANDOENINGEN	Misselijkheid/braken	46,8% (443/964)
	Diarree	0,7% (9/1317)
	stomatitis	0,3%



		(4/1317)
HEPATOBLAIR AANDOENINGEN	Hepatotoxiciteit	1,8% (22/1190)
HUID- EN ONDERHUIDIGE WEEFSELS AANDOENINGEN	alopecia	89,6% (540/603)
	Dermatitis	0,08% (1/1317)
	papulaire uitslag	0,08% (1/1317)
NIER- EN URINEAANDOENINGEN	Hemorragische cystitis	- <sup>d</sup>
	hematurie	
	- zonder mesna	44,1% (282/640)
	- met mesna	21,3% (33/155)
	Macrohematurie	
	- zonder mesna	11,1% (66/594)
	- met mesna	5,2% (5/97)
	Nierdisfunctie	--
	Nier structurele schade	--
ALGEMENE AANDOENINGEN EN ADMINISTRATIEVE SITE CONDITIE	flebitis	2,8% (37/1317)
	Neutropenische koorts <sup>e</sup>	1% (13/1317)
	Vermoeidheid	0,3% (4/1317)
	Malaise	Niet kunnen berekenen

## Postmarketingervaring

De volgende bijwerkingen zijn gemeld tijdens de postmarketingervaring, gerangschikt per MedDRA-systeem/ orgaanklasse (SOC) en vervolgens, waar mogelijk, per voorkeursterm in volgorde van ernst. Omdat deze reacties vrijwillig worden gemeld door een populatie van onbekende grootte, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting van de frequentie ervan of een oorzakelijk verband met blootstelling aan geneesmiddelen vast te stellen.

### **INFECTIES EN INFESTATIES:**

De volgende verschijnselen zijn in verband gebracht met myelosuppressie en immunosuppressie veroorzaakt door ifosfamide: verhoogd risico op en ernst van infecties<sup>ik</sup>, longontstekingen<sup>ik</sup>, sepsis en septische shock (inclusief fatale afloop), evenals reactivering van latente infecties, waaronder virale hepatitis<sup>ik</sup>, Pneumocystis jirovecii<sup>ik</sup>, herpes zoster, Strongyloides, progressieve multifocale leuko-encefalopathie<sup>iken</sup> en andere virale en schimmelinfecties.

<sup>ik</sup>Ernstige immunosuppressie heeft geleid tot ernstige, soms dodelijke, infecties.

### **NEOPLASMEN, GOED EN MALIGNANT EN NIET GESPECIFICEERD (INCLUSIEF CYSTEN EN POLYPEN):**

Als behandelingsgerelateerde secundaire maligniteit\*, Acute leukemie\*(Acute myeloïde leukemie)\*, Acute promyelocytische leukemie\*, Acute lymfatische leukemie\*, Myelodysplastisch syndroom, Lymfoom (Non-Hodgkin-lymfoom), Sarcomen\*, Niercelcarcinoom, Schildklierkanker

### **BLOED- EN LYMFATISCHE AANDOENINGEN:**

hematotoxiciteit\*, Myelosuppressie manifesteerde zich als beenmergfalen, agranulocytose; Febriele beenmergplasie; Gedissemineerde intravasculaire coagulatie, hemolytisch-uremisch syndroom, hemolytische anemie, neonatale anemie, methemoglobinemie

### **IMMUUNSYSTEEM AANDOENINGEN:**

Angio-oedeem\*, Anafylactische reactie, Immunosuppressie, Urticaria, Overgevoeligheidsreactie

### **ENDOCRIENE AANDOENINGEN:**

Syndroom van ongepaste secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

### **METABOLISME EN VOEDINGSSTOORNISSEN:**

Tumorlyssyndroom, metabole acidose, hypokaliëmie, hypocalciëmie, hypofosfatemie, hyperglykemie, polydipsie

### **PSYCHIATRISCHE STOORNISSEN:**

Paniek aanval, Catatonie, Manie, Paranoïa, Waanideeën, Delirium, Bradyfrenie, Mutisme, Mentale statusverandering, Echolalia, Logorreea, Perseveratie, Amnesie

**ZENUWSTELSELSTOORNISSEN:**

stuiptrekkingen\*, Status epilepticus (convulsief en niet-convulsief), reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom, leuko-encefalopathie, extrapiramidale stoornis, asterixis, bewegingsstoornis, polyneuropathie, dysesthesie, hypothesie, paresthesie, neuralgie, loopstoornis, fecale incontinentie, dysartrie

**OOGSTOORNISSEN:**

Visusstoornis, wazig zien, bindvliesontsteking, oogirritatie

**OOR- EN LABYRINTSTOORNISSEN:**

Doofheid, Hypoacusis, Duizeligheid, Tinnitus

**HARTSTOORNISSEN:**

Cardiotoxiciteit\*, Hartstilstand\*, Ventriculaire fibrillatie\*, Ventriculaire tachycardie\*, Cardiogene shock\*, Myocardinfarct\*, Hartfalen\*, Bundeltakblok links, Bundeltakblok rechts, Pericardiale effusie, Myocardiale bloeding, Angina pectoris, Linkerventrikelfalen, Cardiomyopathie\*, Congestieve cardiomyopathie, Myocarditis\*, aritmie\*, Pericarditis, Atriale fibrillatie, Atriale flutter, Bradycardie, Supraventriculaire extrasystolen, Voortijdige atriale contracties, Ventriculaire extrasystolen, Myocardiale depressie, Hartkloppingen, Verlaagde ejectiefractie\*, Elektrocardiogram ST-segment abnormaal, Elektrocardiogram T-golf inversie, Elektrocardiogram QRS-complex abnormaal

**VASCULAIR AANDOENINGEN:**

Longembolie, diepe veneuze trombose, capillairleksyndroom, vasculitis, hypertensie, blozen, bloeddruk verlaagd

**ADEMHALINGS-, THORACISCHE EN MEDIASTINALE AANDOENINGEN:**

Ademhalingsfalen\*, Acute respiratory distress syndrome\*, Pulmonale hypertensie\*, Interstitiële longziekte\*zoals gemanifesteerd door longfibrose\*, Alveolitis allergisch, interstitiële pneumonitis, pneumonitis\*, Longoedeem\*, Pleurale effusie, Bronchospasme, Dyspneu, Hypoxie, Hoesten

**GASTRO-INTESTINALE AANDOENINGEN:**

Cecitis, colitis, enterocolitis, pancreatitis, ileus, gastro-intestinale bloeding, slijmvliesulceratie, constipatie, buikpijn, hypersecretie van speeksel

**HEPATOBILAIR AANDOENINGEN:**

leverfalen\*, Hepatitis fulminant\*, Veno-occlusieve leverziekte, Portal veneuze trombose, Cytolytische hepatitis, Cholestase

**HUID- EN ONDERHUIDIGE WEEFSELSTOORNISSEN:**

Toxische epidermale necrolyse, Stevens-Johnson-syndroom, Palmo-plantair erythrodysesthesie-syndroom, Radiation recall dermatitis, Huidnecrose, Zwelling van het gezicht, Petechiën, Macula-uitslag, Huiduitslag, Pruritus, Erytheem, Hyperpigmentatie van de huid, Hyperhidrose, nagelaandoening

**SPIER- EN VERBINDINGSWEEFSELAANDOENING:**

Rabdomyolyse, osteomalacie, rachitis, groeiachterstand, myalgie, artralgie, pijn in extremiteit, spiertrekkingen

**NIER- EN URINEAANDOENINGEN:**

Fanconi-syndroom, tubulo-interstitiële nefritis, nefrogene diabetes insipidus, fosfaturie, aminoacidurie, polyurie, enuresis, gevoel van achtergebleven urine

Fatale gevolgen van acuut en chronisch nierfalen zijn gedocumenteerd.

**VOORTPLANTINGSSYSTEEM EN BORSTSTOORNISSEN:**

Onvruchtbaarheid, ovariumfalen, vroegtijdige menopauze, amenorroe, ovariumstoornis, ovulatiestoornis, azoöspermie, oligospermie, stoornis van de spermatogenese, verlaagd oestrogeen in het bloed, verhoogd gonadotrofine in het bloed

**CONGENITALE, FAMILIALE EN GENETISCHE AANDOENINGEN:**

Foetale groeivertraging

**ALGEMENE AANDOENINGEN EN ADMINISTRATIEVE SITE VOORWAARDEN:**

Multi-orgaanfalen\*, Algemene lichamelijke achteruitgang, reacties op de injectie-/infusieplaats, waaronder zwelling, ontsteking, pijn, erytheem, gevoeligheid, pruritus; Pijn op de borst, oedeem, slijmvliesontsteking, pijn, koorts, koude rillingen

\* Inclusief fatale afloop

**Geneesmiddelinteracties**

Ifosfamide is een substraat voor zowel CYP3A4 als CYP2B6.

**Inductoren van CYP3A4**

CYP3A4-inductoren (bijv. carbamazepine, fenytoïne, fosfenytoïne, fenobarbital, rifampicine, sint-janskruid) kunnen het metabolisme van ifosfamide tot zijn actieve alkylerende metabolieten verhogen. CYP3A4-inductoren kunnen de vorming van de neurotoxische/nefrotoxische ifosfamide-metaboliëet chlooracetaldehyde verhogen. Houd patiënten die ifosfamide met CYP3A4-inductoren gebruiken nauwlettend in de gaten op toxiciteit en overweeg dosisaanpassing.

## Remmers van CYP3A4

CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, fluconazol, itraconazol, sorafenib, aprepitant, fosaprepitant, grapefruit, grapefruitsap) kunnen het metabolisme van ifosfamide tot zijn actieve alkylerende metabolieten verlagen, waardoor de effectiviteit van de behandeling met ifosfamide mogelijk afneemt. CYP 3A4-remmers kunnen ook de vorming van een neurotoxische/nefrotoxische metaboliet van ifosfamide, chlooracetaldehyde, verminderen.

## GEBRUIK BIJ SPECIFIEKE POPULATIES

### Zwangerschap

Zwangerschap categorie D.

[Zie Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5.8).]

Ifosfamide kan schade aan de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Foetale groeivertraging en neonatale anemie zijn gemeld na blootstelling aan ifosfamide-bevattende chemotherapieregimes tijdens de zwangerschap.

Dierstudies geven aan dat ifosfamide in vivo genmutaties en chromosomale schade kan veroorzaken. Bij zwangere muizen namen de resorpties toe en waren er anomalieën aanwezig op dag 19 na een dosis van 30 mg/m<sup>2</sup> dosis ifosfamide werd toegediend op dag 11 van de zwangerschap. Embryoletale effecten werden waargenomen bij ratten na toediening van 54 mg/m<sup>2</sup> doses ifosfamide van de 6e tot de 15e dag van de dracht en embryotoxische effecten waren duidelijk nadat de moederdieren 18 mg/m<sup>2</sup> kregen 2 doses over dezelfde doseringsperiode. Ifosfamide is embryotoxisch voor konijnen die 88 mg/m<sup>2</sup> krijgen 2/dag doses vanaf de 6e tot en met de 18e dag na de dekking. Het aantal anomalieën was ook significant hoger dan in de controlegroep.

Vrouwen mogen niet zwanger worden en mannen mogen geen kind verwekken tijdens de behandeling met ifosfamide. Verder mogen mannen tot 6 maanden na het einde van de therapie geen kind verwekken. Als dit geneesmiddel tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of als de patiënte zwanger wordt tijdens het gebruik van dit geneesmiddel of na de behandeling, moet de patiënte op de hoogte zijn van het mogelijke gevaar voor de foetus.

### Moeders die borstvoeding geven

Ifosfamide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege de kans op ernstige bijwerkingen en de tumorigeniciteit die is aangetoond voor ifosfamide in dierstudies, moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat het geneesmiddel moet worden gestaakt, waarbij rekening moet worden gehouden met het belang van het geneesmiddel voor de moeder. Vrouwen mogen geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met ifosfamide.

### Pediatrisch gebruik

De veiligheid en werkzaamheid zijn niet vastgesteld bij pediatrische patiënten.

### Geriatrisch gebruik

Over het algemeen moet de dosiskeuze voor een oudere patiënt voorzichtig zijn, gezien de grotere frequentie van verminderde lever-, nier- of hartfunctie en van gelijktijdige ziekte of andere medicamenteuze behandeling.

Een onderzoek bij patiënten van 40 tot 71 jaar gaf aan dat de eliminatiehalfwaardetijd lijkt toe te nemen met het ouder worden [zie **Farmacokinetiek (12.3)**]. Deze schijnbare toename van de halfwaardetijd leek verband te houden met een toename van het distributievolume van ifosfamide met de leeftijd. Er werden geen significante veranderingen in de totale plasmaklaring of de renale of niet-renale klaring met de leeftijd gemeld.

Het is bekend dat ifosfamide en zijn metabolieten grotendeels door de nieren worden uitgescheiden, en het risico op toxische reacties op dit geneesmiddel kan groter zijn bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Omdat oudere patiënten een grotere kans hebben op een verminderde nierfunctie, moet voorzichtigheid worden betracht bij het kiezen van de dosering en kan het nuttig zijn om de nierfunctie te controleren.

### **Gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie**

Er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Van ifosfamide en zijn metabolieten is bekend dat ze door de nieren worden uitgescheiden en zich kunnen ophopen in plasma met een verminderde nierfunctie. Patiënten met nierinsufficiëntie moeten nauwlettend worden gecontroleerd op toxiciteit en dosisverlaging kan worden overwogen. Ifosfamide en zijn metabolieten zijn dialyseerbaar.

### **Gebruik bij patiënten met leverinsufficiëntie**

Er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie. Ifosfamide wordt uitgebreid gemetaboliseerd in de lever en vormt zowel werkzame als toxische metabolieten. Ifosfamide moet met voorzichtigheid worden gegeven aan patiënten met een verminderde leverfunctie.

### **Overdosering**

Er is geen specifiek antidotum voor ifosfamide bekend.

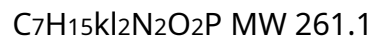
Patiënten die een overdosis krijgen, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op de ontwikkeling van toxiciteiten. Ernstige gevolgen van overdosering zijn onder meer manifestaties van dosisafhankelijke toxiciteiten zoals CZS-toxiciteit, nefrotoxiciteit, myelosuppressie en mucositis [zie **Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen (5)**].

De behandeling van overdosering zou algemene ondersteunende maatregelen omvatten om de patiënt te ondersteunen tijdens elke mogelijke periode van toxiciteit, inclusief een geschikte state-of-the-art behandeling voor elke gelijktijdige infectie, myelosuppressie of andere toxiciteit. Ifosfamide en ifosfamide-metabolieten zijn dialyseerbaar.

Cystitisprofylaxe met mesna kan nuttig zijn bij het voorkomen of beperken van urotoxische effecten bij overdosering.

### **Beschrijving van Ifosfamide en Mesna-injectie:**

Ifosfamide-injectie, injectieflacons met een enkelvoudige dosis voor toediening via intraveneuze infusie bevatten elk 1 gram of 3 gram steriel ifosfamide, USP. De injectieflacon van 1 gram bevat ook 69 mg monobasisch natriumfosfaatmonohydraat, USP, 21,3 mg watervrij dibasisch natriumfosfaat, USP en water voor injectie, USP, qs. De injectieflacon van 3 gram bevat ook 207 mg monobasisch natriumfosfaatmonohydraat, USP, 63,9 mg watervrij dibasisch natriumfosfaat, USP en water voor injectie, USP, qs. Ifosfamide is een chemotherapeutisch middel dat chemisch verwant is aan de stikstofmosterd en een synthetisch analoog van cyclofosfamide. Ifosfamide is 3-(2-chloorethyl)-2-[(2-chloorethyl)amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazafosforine 2-oxide. De structuurformule is:



## Ifosfamide en Mesna-injectie - Klinische farmacologie

### Werkingsmechanisme

Ifosfamide is een prodrug die metabolische activering door hepatische cytochroom P450-iso-enzymen vereist om zijn cytotoxische activiteit uit te oefenen. Activering vindt plaats door hydroxylering aan het ringkoolstofatoom, waardoor het onstabiele tussenproduct 4-hydroxyifosfamide en zijn ringgeopende aldo-tautomeer wordt gevormd, dat ontleedt om de cytotoxische en urotoxische verbinding acroleïne en een alkylerende isofosforamidemosterd op te leveren, evenals meerdere andere niet-toxische producten. Het exacte werkingsmechanisme van ifosfamide is niet vastgesteld, maar de cytotoxische werking ervan is voornamelijk via DNA-crosslinks veroorzaakt door alkylering door de isofosforamidemosterd op guanine N-7-posities. De vorming van inter- en intra-strengs verknopingen in het DNA leidt tot celdood.

### Farmacokinetiek

Ifosfamide vertoont dosisafhankelijke farmacokinetiek bij mensen. Bij enkelvoudige doses van 3,8 tot 5 g/m<sup>2</sup>, nemen de plasmaconcentraties bifasisch af en is de gemiddelde terminale eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 15 uur. Bij doses van 1,6 tot 2,4 g/m<sup>2</sup>/dag is het plasmaverval mono-exponentieel en de terminale eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 7 uur.

Ifosfamide vertoont tijdsafhankelijke farmacokinetiek bij mensen. Na intraveneuze toediening van 1,5 g/m<sup>2</sup> meer dan 0,5 uur eenmaal daags gedurende 5 dagen tot 15 patiënten met neoplastische ziekte, trad een afname van de mediane eliminatiehalfwaardetijd op van 7,2 uur op dag 1 tot 4,6 uur op dag 5 met een gelijktijdige toename van de mediane klaring van 66 ml/min op dag 1 tot 115 ml/min op dag 5. Er was geen significante verandering in het distributievolumen op dag 5 vergeleken met dag 1.

### Verdeling

Distributievolumen van ifosfamide (V<sub>d</sub>) benadert het totale lichaamswatervolumen, wat suggereert dat distributie plaatsvindt met minimale weefselbinding. Na intraveneuze toediening van 1,5

g/m<sup>2</sup>meer dan 0,5 uur eenmaal daags gedurende 5 dagen tot 15 patiënten met neoplastische ziekte, was de mediane Vd van ifosfamide 0,64 l/kg op dag 1 en 0,72 l/kg op dag 5. Ifosfamide vertoont weinig plasma-eiwitbinding. Ifosfamide en zijn actieve metabolieten worden grotendeels gebonden door rode bloedcellen. Ifosfamide is geen substraat voor P-glycoproteïne.

### Metabolisme

Ifosfamide wordt bij mensen uitgebreid gemetaboliseerd via twee metabole routes: ringoxidatie ("activering") om de actieve metaboliet te vormen, 4-hydroxy-ifosfamide en zijketenoxidatie om de inactieve metabolieten te vormen, 3-dechloor-ethylifosfamide of 2-dechloorethylifosfamide met vrijkomen van de giftige metaboliet, chlooracetaldehyde. Kleine hoeveelheden (nmol/ml) ifosfamide-mosterd en 4-hydroxyifosfamide zijn aantoonbaar in menselijk plasma. Metabolisme van ifosfamide is vereist voor het genereren van de biologisch actieve soort en hoewel het metabolisme uitgebreid is, is het ook behoorlijk variabel tussen patiënten.

### uitscheiding

Na toediening van doses van 5 g/m<sup>2</sup>van<sup>14</sup>C-gelabeld ifosfamide, van 70% tot 86% van de gedoseerde radioactiviteit werd in de urine teruggevonden als metabolieten, waarbij ongeveer 61% van de dosis als moederverbinding werd uitgescheiden. Bij doses van 1,6 tot 2,4 g/m<sup>2</sup>slechts 12% tot 18% van de dosis werd binnen 72 uur als onveranderd geneesmiddel in de urine uitgescheiden. Twee verschillende gedechloorethyleerde derivaten van ifosfamide, 4-carboxyifosfamide, thiodiazijnzuur en cysteineconjugaten van chloorazijnzuur zijn geïdentificeerd als de belangrijkste urinaire metabolieten van ifosfamide bij mensen en er zijn slechts kleine hoeveelheden 4-hydroxyifosfamide en acroleïne aanwezig.

### Kindergeneeskunde

Een farmacokinetische populatieanalyse werd uitgevoerd op plasmagegevens van 32 pediatrische patiënten met verschillende kwaadaardige ziekten in de leeftijd van 1 tot 18 jaar. Patiënten kregen in totaal 45 kuren ifosfamide in doses van 1,2, 2 en 3 g/m<sup>2</sup>intraveneus toegediend gedurende 1 of 3 uur op 1, 2 of 3 dagen. De gemiddelde  $\pm$  standaardfoutpopulatieschattingen voor de initiële klaring en het distributievolume van ifosfamide waren  $2,4 \pm 0,33$  l/u/m<sup>2</sup> en  $21 \pm 1,6$  L/m<sup>2</sup> met een interindividuele variabiliteit van respectievelijk 43% en 32%.

### Effect van leeftijd

Een onderzoek onder 20 patiënten tussen 40 en 71 jaar die 1,5 g/m<sup>2</sup> van ifosfamide dagelijks gedurende 3 of 5 dagen gaf aan dat de eliminatiehalfwaardetijd lijkt toe te nemen met de leeftijd. De toename van de eliminatiehalfwaardetijd leek verband te houden met de toename van het distributievolume van ifosfamide met de leeftijd. Er werden geen significante veranderingen in de totale plasmaklaring of renale klaring met de leeftijd gemeld.

## Niet-klinische toxicologie

### Carcinogenese, mutagenese, verminderde vruchtbaarheid



Van ifosfamide is aangetoond dat het kankerverwekkend is bij ratten wanneer het wordt toegediend via een intraperitoneale injectie van 6 mg/kg (37 mg/m<sup>2</sup>, of ongeveer 3% van de dagelijkse dosis voor de mens op een mg/m<sup>2</sup> basis) 3 keer per week gedurende 52 weken. Vrouwelijke ratten hadden een significant hogere incidentie van uteriene leiomyosarcomen en borstfibroadenomen dan dragercontroles.

Het mutagene potentieel van ifosfamide is gedocumenteerd in bacteriële systemen in vitro en zoogdiercellen in vivo. In vivo heeft ifosfamide mutagene effecten veroorzaakt bij muizen en geslachtscellen van *Drosophila melanogaster*, en heeft het geleid tot een significante toename van dominante letale mutaties bij mannelijke muizen en recessieve geslachtsgebonden letale mutaties in *Drosophila*.

Ifosfamide werd toegediend aan mannelijke en vrouwelijke beaglehonden in doses van 1 of 4,64 mg/kg/dag (20 of 93 mg/m<sup>2</sup>) mondeling 6 dagen per week gedurende 26 weken. Reuen bij 4,64 mg/kg (ongeveer 7,7% van de dagelijkse klinische dosis op een mg/m<sup>2</sup>basis) had testiculaire atrofie met degeneratie van het seminiferous tubulaire epitheel. In een tweede onderzoek kregen mannelijke en vrouwelijke ratten 0, 25, 50 of 100 mg/kg (0, 150, 300 of 600 mg/m<sup>2</sup>) ifosfamide intraperitoneaal eenmaal per 3 weken gedurende 6 maanden. Een verminderde spermatogenese werd waargenomen bij de meeste mannelijke ratten die 100 mg/kg kregen (ongeveer de helft van de dagelijkse klinische dosis op een mg/m<sup>2</sup> basis).

## Klinische studies

Patiënten met refractaire zaadbalkanker (n = 59) kregen een combinatie van ifosfamide, cisplatine en ofwel etoposide (VePesid®) of vinblastine (VIP) als derdelijnstherapie of later. De selectie van etoposide of vinblastine ("V" in het VIP-regime) werd geleid door het therapeutische effect dat met eerdere regimes werd bereikt. De bijdrage van ifosfamide aan de VIP-combinatie werd bepaald bij patiënten die werden behandeld met cisplatine-etoposide voorafgaand aan ifosfamide-cisplatine-etoposide of bij patiënten die cisplatine-vinblastine kregen voorafgaand aan ifosfamide-cisplatine-vinblastine.

In totaal kregen 59 patiënten een derdelijns bergingsregime dat bestond uit ifosfamide 1,2 g/m<sup>2</sup>/dag intraveneus op dag 1 tot 5, cisplatine 20 mg/m<sup>2</sup>/dag intraveneus op dag 1 tot 5, en ofwel etoposide 75 mg/m<sup>2</sup>/dag intraveneus op dag 1 tot 5 of vinblastine 0,22 mg/kg intraveneus op dag 1. De werkzaamheidsresultaten met het VIP-regime werden vergeleken met gegevens die waren verzameld van zes fase II-onderzoeken met enkelvoudig middel die tussen augustus 1980 en oktober 1985 werden uitgevoerd, met in totaal 90 patiënten van wie er 65 in aanmerking kwamen als controles van deze studie. Drieëntwintig patiënten in het VIP-regime werden vrij van ziekte met VIP alleen of VIP plus chirurgie, terwijl een enkele patiënt in de historische controlegroep een volledige respons bereikte. De mediane overlevingstijd was meer dan twee jaar in de VIP-groep versus minder dan een jaar in de controlegroep. Performance status  $\geq$  80, embryonaal carcinoom en minimale ziekte waren gunstige prognostische factoren voor overleving. In alle prognostische categorieën bleef het verschil tussen VIP en historische controles zeer significant.

Tabel 1. Werkzaamheidsresultaten

\*Gehan-Breslow- en Mantel-Cox-tests

	Nummer. (%) van de patiënten
--	------------------------------

	VIP	Controle	p-waarde
Totaal aantal patiënten	59 (100)	65 (100)	
Ziekte vrij	23 (39)	1 (2)	< 0,001
Chemotherapie alleen	15 (25)	1 (2)	< 0,001
Chemotherapie plus chirurgie	8 (14)	0	
Algemene reactie	32 (54)	2 (3)	< 0,001
Tijd tot progressie (weken)			
Mediaan	19	4	< 0,001*
Bereik	1 tot 205+	1 tot 29	
Ziektevrij interval (weken)			
Mediaan	114	29	
Bereik	13 tot 205+	--	
Overleven (weken)			
Mediaan	53	10	< 0,001*
Bereik	1 tot 205+	1 tot 123+	

In een onderzoek werden 50 volledig evalueerbare patiënten met kiemceltestiskanker behandeld met ifosfamide in combinatie met cisplatine en ofwel vinblastine of etoposide na falen (47 van de 50 patiënten) van ten minste twee eerdere chemotherapieregimes bestaande uit cisplatine/vinblastine/bleomycine, (PVB), cisplatine/vinblastine/actinomycine D/bleomycine/cyclofosfamide, (VAB6), of de combinatie van cisplatine en etoposide. Patiënten werden geselecteerd op resterende gevoeligheid voor cisplatine omdat ze eerder hadden gereageerd op een cisplatine-bevattend regime en geen progressie hadden geboekt tijdens het cisplatine-bevattende regime of binnen 3 weken na het stoppen ervan. Patiënten dienden als hun eigen controle op basis van de veronderstelling dat volledige respons op lange termijn niet kon worden bereikt door herbehandeling met een regime waarop ze eerder hadden gereageerd en vervolgens terugvielen.

Tien van de 50 volledig evalueerbare patiënten leefden nog 2 tot 5 jaar na de behandeling. Vier van de 10 overlevenden op lange termijn werden kankervrij gemaakt door chirurgische resectie na behandeling met het ifosfamide-regime; mediane overleving voor de gehele groep van 50 volledig evalueerbare patiënten was 53 weken.

## REFERENTIES

1. NIOSH Alert: preventie van beroepsmatige blootstelling aan antineoplastische en andere gevaarlijke medicijnen in zorginstellingen. 2004. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) publicatie nr. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Sectie VI: Hoofdstuk 2. Beheersing van beroepsmatige blootstelling aan gevaarlijke drugs. OSHA, 1999.[http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm\\_vi/otm\\_vi\\_2.html](http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html).
3. American Society of Health-System Apothekers. ASHP-richtlijnen voor het omgaan met gevaarlijke drugs. Ben J Health-Syst Pharm. 2006; 63:1172-1193.
4. Polovich M, White JM, Kelleher LO, (eds.) 2005. Richtlijnen voor chemotherapie en biotherapie en aanbevelingen voor de praktijk. (2ndred.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

## Hoe geleverd/opslag en behandeling

Ifosfamide-injectie is als volgt verkrijgbaar:

NDC-nummer	Inhoud	Pakket
0703-3427-11	1 g/20 ml	Individueel verpakt
0703-3429-11	3 g/60 ml	Individueel verpakt

Ifosfamide-injectie is als volgt verkrijgbaar in combinatie met mesna-injectie als een toedieningskit:

Administratie Kit	
NDC-nummer	Pakketgrootte
0703-4116-48	Administratie Kit 10 injectieflacons ifosfamide 1 g/20 ml en 10 injectieflacons mesna 1 g/10 ml
0703-4106-48	Administratie Kit 2 injectieflacons ifosfamide 3 g/60 ml en 6 injectieflacons mesna 1 g/10 ml
0703-4100-48	Administratie Kit 5 injectieflacons ifosfamide 1 g/20 ml en 3 injectieflacons mesna 1 g/10 ml

## OPSLAG

**Ifosfamide-injectie:** Bewaren bij 2 ° tot 8 ° C (36 ° tot 46 ° F).

**Mesna-injectie:**Bewaren bij 2 ° tot 30 ° C (36 ° tot 86 ° F).

Wees voorzichtig bij het hanteren van ifosfamide-injectie. De hantering en voorbereiding van ifosfamide-injectie moet altijd in overeenstemming zijn met de huidige richtlijnen voor veilige hantering van cytotoxische middelen. Er zijn verschillende richtlijnen over dit onderwerp gepubliceerd.<sup>1-4</sup>Huidreacties geassocieerd met accidentele blootstelling aan ifosfamide-injectie kunnen optreden. Om het risico van dermale blootstelling te minimaliseren, moet u altijd ondoordringbare handschoenen dragen bij het hanteren van injectieflacons en oplossingen die ifosfamide-injectie bevatten. Als ifosfamide-oplossing in contact komt met de huid of het slijmvlies, was de huid dan onmiddellijk grondig met water en zeep of spoel het slijmvlies af met ruime hoeveelheden water.

## **Informatie over patiëntbegeleiding**

### **Informeer patiënten over de risico's die gepaard gaan met het gebruik van ifosfamide en over het plan voor regelmatige bloedcontrole tijdens de behandeling.**

Informeer patiënten specifiek over het volgende:

- Behandeling met ifosfamide kan myelosuppressie veroorzaken, die ernstig kan zijn en tot een fatale afloop kan leiden. Aanzienlijke onderdrukking van immuunresponsen kan ook optreden, wat kan leiden tot ernstige infecties. Latente infecties kunnen opnieuw worden geactiveerd. Patiënten dienen koorts of andere symptomen van een infectie te melden.
- Het risico op bloedingen en bloedarmoede.
- Het risico op CZS-toxiciteit en andere neurotoxische effecten met fatale afloop.
- Het risico op blaas- en niertoxiciteit. Patiënten moeten zich bewust zijn van de noodzaak om de vochtinname te verhogen en regelmatig te plassen om ophoping in de blaas te voorkomen.
- Het risico op cardiotoxiciteit en fatale afloop. Patiënten dienen een reeds bestaande hartziekte te melden.
- Het risico van pulmonale toxiciteit die leidt tot respiratoire insufficiëntie met fatale afloop.
- Het risico op secundaire maligniteiten als gevolg van therapie.
- Het risico op veno-occlusieve leverziekte.
- Het potentiële gevaar voor een foetus als een patiënte zwanger wordt of een kind verwekt tijdens de therapie en tot 6 maanden na de therapie. Tijdens de behandeling en tot 6 maanden na de behandeling dienen effectieve anticonceptiemethoden te worden gebruikt.
- De kans op ernstige bijwerkingen en tumorigeniciteit wanneer kinderen borstvoeding krijgen tijdens de behandeling.
- Het risico op amenorroe, vroegtijdige menopauze en onvruchtbaarheid.
- Het risico op alopecia, wondgenezing en andere ernstige huid- en onderhuidaandoeningen.

- Therapie kan gastro-intestinale stoornissen veroorzaken en alcohol kan misselijkheid en braken verergeren.
- Het risico op stomatitis en het belang van een goede mondhygiëne.
- Het risico op oogaandoeningen zoals slechthziendheid, wazig zien en oogirritatie.
- Het risico op oor- en labyrintaandoeningen zoals doofheid, duizeligheid en tinnitus.

Rev. B 7/2012

Teva Parenterale Geneesmiddelen, Inc.

Irvine, CA 92618

## **BELANGRIJKSTE DISPLAYPANEEL, deel 1 van 2**

## **BELANGRIJKSTE DISPLAYPANEEL, deel 2 van 2**

### **Ifosfamide en Mesna-injectiekit (10 en 10) Tekst**

**Alleen NDC 0703-4116-48 Rx**

#### **IFOSFAMIDE-injectie**

**1 g/20 ml**

(50 mg/ml)

Flacon met enkele dosis **Cytotoxisch middel**

Steriel

**10 x 20 ml**

**injectieflacons KOUD**

#### **Mesna-injectie**

**1 g/10 ml**

(100 mg/ml)

Injectieflacon met meerdere doses

Steriel

**10 x 10 ml injectieflacons**

**TEVA**

## **BELANGRIJKSTE DISPLAYPANEEL, deel 1 van 2**

## **BELANGRIJKSTE DISPLAYPANEEL, deel 2 van 2**

### **Ifosfamide en Mesna-injectiekit (2 en 6) Tekst**

**Alleen NDC 0703-4106-48 Rx**

#### **IFOSFAMIDE-injectie**

**3 g/60 ml**

Injectieflacon met enkele dosis (50 mg/ml)**Cytotoxisch middel**

Steriel

**KOEL**

2 injectieflacons van 60 ml

#### **Mesna-injectie**

**1 g/10 ml**

(100 mg/ml)

Injectieflacon met meerdere doses

Steriel

6 x 10 ml injectieflacons

**TEVA**

## **Hoofddisplaypaneel, deel 1 van 2**

## **Hoofddisplaypaneel, deel 2 van 2**

### **Ifosfamide en Mesna-injectiekit (5 en 3) Tekst**

**Alleen NDC 0703-4100-48 Rx**

**IFOSFAMIDE-injectie****1 g/20 ml**

(50 mg/ml)

Flacon met enkele dosis

Steriel **Cytotoxisch middel****5 x 20 ml injectieflacons KOUD****Mesna-injectie****1 g/10 ml**

(100 mg/ml)

Injectieflacon met meerdere doses

Steriel

**3 x 10 ml injectieflacons****TEVA**

<b>IFOSFAMIDE EN MESNA</b>			
ifosfamide en mesna-kit			
<b>Productinformatie</b>			
<b>product type</b>	MENSELIJK VOORSCHRIFT DRUG-ETIKET	<b>Artikelcode (Bron)</b>	NDC:0703-4116
<b>verpakking</b>			
<b># Artikelcode</b>	<b>Pakketbeschrijving:</b>		
<b>1</b>	NDC:0703-4116-48	1 KIT in 1 KARTON	
<b>Hoeveelheid onderdelen</b>			
<b>Hoeveelheid deelpakket</b>	<b>Totale producthoeveelheid</b>		
<b>#</b>			
<b>Een deel</b>	INJECTIEFLACON, EENMALIG DOSIS 1	10 ml	
<b>Een deel</b>	INJECTIEFLACON, MEERDERE DOSIS 2	10 ml	
Deel 1 van 2			
<b>IFOSFAMIDE</b>			
ifosfamide-injectie			

Productinformatie			
Artikelcode (Bron)	NDC:0703-3407		
Route van toediening	INTRAVENEUS	DEA-schema	
Actief ingrediënt/actieve groep			
Naam ingrediënt:	Basis van kracht	Kracht	
IFOSFAMIDE(IFOSFAMIDE)	IFOSFAMIDE	1 g in 20 ml	
inactieve ingrediënten			
Naam ingrediënt:			Kracht
NATRIUMFOSFAAT, MONOBASIC, MONOHYDRAAT			
NATRIUMFOSFAAT, DIBASIC, WATERVRIJ			
WATER			
verpakking			
# Artikelcode	Pakketbeschrijving:		
1 NDC:0703-3407-01	20 ml in 1 INJECTIEFLACON, EENMALIG DOSIS		
Marketinginformatie			
Marketing Categorie	Aanvraagnummer of monografiecitaat	Marketingstart Datum	Marketing einde Datum
EN EEN	ANDA076657	26-09-2012	
Deel 2 van 2			
<b>MESNA</b>			
mesna-injectie, oplossing			
Productinformatie			
Artikelcode (Bron)	NDC:0703-4805		
Route van toediening	INTRAVENEUS	DEA-schema	



**Actief ingrediënt/actieve groep**

Naam ingrediënt:	Basis van kracht	Kracht
MESNA(2-MERCAPTOETAANSULFONZUUR)	MESNA	100 mg in 1 ml

**inactieve ingrediënten**

Naam ingrediënt:	Kracht
EDETATE DISODIUM	
NATRIUMHYDROXIDE	
WATER	
BENZYL ALCOHOL	

**verpakking**

# Artikelcode	Pakketbeschrijving:
1 NDC:0703-4805-01	10 ml in 1 INJECTIEFLACON, MULTI-DOSE

**Marketinginformatie**

Marketing Categorie	Aanvraagnummer of monografiecitaat	Marketingstart Datum	Marketing einde Datum
EN EEN	ANDA075764	01/05/2002	

**Marketinginformatie**

Marketing Categorie	Aanvraagnummer of monografiecitaat	Marketingstart Datum	Marketing einde Datum
EN EEN	ANDA075874	26-09-2012	

**IFOSFAMIDE EN MESNA**

ifosfamide en mesna-kit

**Productinformatie**

product type	Artikelcode (Bron)
MENSELIJK VOORSCHRIFT DRUG-ETIKET	NDC:0703-4106

**verpakking**

#	Artikelcode	Pakketbeschrijving:
1	NDC:0703-4106-48	1 KIT in 1 KARTON

**Hoeveelheid onderdelen**

Hoeveelheid deelpakket #		Totale producthoeveelheid
Een deel0	INJECTIEFLACON, EENMALIG DOSIS 1	2 ml
Een deel1	INJECTIEFLACON, MEERDERE DOSIS 2	6 ml

Deel 1 van 2

**IFOSFAMIDE**

ifosfamide-injectie

**Productinformatie**

<b>Artikelcode (Bron)</b>	NDC:0703-3409		
<b>Route van toediening</b>	INTRAVENEUS	<b>DEA-schema</b>	

**Actief ingrediënt/actieve groep**

Naam ingrediënt:	Basis van kracht	Kracht
<b>IFOSFAMIDE(IFOSFAMIDE)</b>	IFOSFAMIDE	3 g in 60 ml

**inactieve ingredienten**

Naam ingrediënt:	Kracht
<b>NATRIUMFOSFAAT, MONOBASIC, MONOHYDRAAT</b>	
<b>NATRIUMFOSFAAT, DIBASIC, WATERVRIJ</b>	
<b>WATER</b>	

**verpakking**

#	Artikelcode	Pakketbeschrijving:

**1** NDC:0703-3409-01

60 ml in 1 INJECTIEFLACON, EENMALIGE DOSIS

## Marketinginformatie

Marketing Categorie	Aanvraagnummer of monografiecitaat	Marketingstart Datum	Marketing einde Datum
EN EEN	ANDA076657	26-09-2012	

Deel 2 van 2

**MESNA**

mesna-injectie, oplossing

## Productinformatie

Artikelcode (Bron)	NDC:0703-4805		
Route van toediening	INTRAVENEUS	DEA-schema	

## Actief ingrediënt/actieve groep

Naam ingrediënt:	Basis van kracht	Kracht
MESNA(2-MERCAPTOETAANSULFONZUUR)	MESNA	100 mg in 1 ml

## inactieve ingrediënten

Naam ingrediënt:	Kracht
EDETATE DISODIUM	
NATRIUMHYDROXIDE	
WATER	
BENZYL ALCOHOL	

## verpakking

# Artikelcode	Pakketbeschrijving:
<b>1</b> NDC:0703-4805-01	10 ml in 1 INJECTIEFLACON, MULTI-DOSE

## Marketinginformatie

Marketing Categorie	Aanvraagnummer of monografiecitaat	Marketingstart Datum	Marketing einde Datum
EN EEN	ANDA075764	01/05/2002	

## Marketinginformatie

Marketing Categorie	Aanvraagnummer of monografiecitaat	Marketingstart Datum	Marketing einde Datum
EN EEN	ANDA075874	26-09-2012	

**IFOSFAMIDE EN MESNA**

ifosfamide en mesna-kit

**Productinformatie**

product type	MENSELIJK VOORSCHRIFT DRUG-ETIKET	Artikelcode (Bron)	NDC:0703-4100

**verpakking**

# Artikelcode	Pakketbeschrijving:
1 NDC: 0703-4100-48	1 KIT in 1 KARTON

**Hoeveelheid onderdelen**

Hoeveelheid deelpakket #	Totale producthoeveelheid
Een deel0 INJECTIEFLACON, EENMALIG DOSIS 1	5 ml
Een deel0 INJECTIEFLACON, MEERDERE DOSIS 2	3 ml

Deel 1 van 2

**IFOSFAMIDE**

ifosfamide-injectie

**Productinformatie**

<b>Artikelcode (Bron)</b>	NDC:0703-3407		
<b>Route van toediening</b>	INTRAVENEUS	<b>DEA-schema</b>	

<b>Actief ingrediënt/actieve groep</b>			
<b>Naam ingrediënt:</b>	<b>Basis van kracht</b>	<b>Kracht</b>	
<b>IFOSFAMIDE</b> (IFOSFAMIDE)	IFOSFAMIDE	1 g in 20 ml	

<b>inactieve ingredienten</b>	
<b>Naam ingrediënt:</b>	<b>Kracht</b>
<b>NATRIUMFOSFAAT, MONOBASIC, MONOHYDRAAT</b>	
<b>NATRIUMFOSFAAT, DIBASIC, WATERVRIJ</b>	
<b>WATER</b>	

<b>verpakking</b>	
<b># Artikelcode</b>	<b>Pakketbeschrijving:</b>
<b>1</b> NDC:0703-3407-01	20 ml in 1 INJECTIEFLACON, EENMALIG DOSIS

<b>Marketinginformatie</b>			
<b>Marketing Categorie</b>	<b>Aanvraagnummer of monografiecitaat</b>	<b>Marketingstart Datum</b>	<b>Marketing einde Datum</b>
EN EEN	ANDA076657	26-09-2012	

Deel 2 van 2	
<b>MESNA</b> mesna-injectie, oplossing	

<b>Productinformatie</b>			
<b>Artikelcode (Bron)</b>			
<b>Route van toediening</b>		<b>DEA-schema</b>	
	NDC:0703-4805		
	INTRAVENEUS		

<b>Actief ingrediënt/actieve groep</b>		
<b>Naam ingrediënt:</b>	<b>Basis van kracht</b>	<b>Kracht</b>
<b>MESNA</b> (2-MERCAPTOETAANSULFONZUUR)	MESNA	100 mg in 1 ml

<b>inactieve ingrediënten</b>	
<b>Naam ingrediënt:</b>	<b>Kracht</b>
<b>EDETATE DISODIUM</b>	
<b>NATRIUMHYDROXIDE</b>	
<b>WATER</b>	
<b>BENZYL ALCOHOL</b>	

<b>verpakking</b>	
<b># Artikelcode</b>	<b>Pakketbeschrijving:</b>
<b>1</b> NDC:0703-4805-01	10 ml in 1 INJECTIEFLACON, MULTI-DOSE

<b>Marketinginformatie</b>			
<b>Marketing Categorie</b>	<b>Aanvraagnummer of monografiecitaat</b>	<b>Marketingstart Datum</b>	<b>Marketing einde Datum</b>
EN EEN	ANDA075764	01/05/2002	

<b>Marketinginformatie</b>			
<b>Marketing Categorie</b>	<b>Aanvraagnummer of monografiecitaat</b>	<b>Marketingstart Datum</b>	<b>Marketing einde Datum</b>
EN EEN	ANDA075874	01/05/2002	

Labeler - Teva Parenteral Medicines, Inc (794362533)
--

Teva Parenterale Geneesmiddelen, Inc