



Sehr geehrte Damen und Herren,

Die Hikma Pharma GmbH möchte Sie über folgenden Sachverhalt informieren:

Im Rahmen einer Ausnahme gemäß § 79 Abs. 5 Satz 4 des Arzneimittelgesetzes (AMG) wird das nachfolgend genannte Arzneimittel Ifosfamid, das für den US-Markt bestimmt ist, in Deutschland in Verkehr gebracht.

Der Vertrieb erfolgt an Klinikapotheken sowie klinikversorgende Apotheken und ab dem 01.07.2026 auch an weitere Kundenkreise wie Großhändler und öffentliche Apotheken. Bei der direkten Abgabe des Fertigarzneimittels an Patienten ist die übersetzte deutsche Packungsbeilage mit auszuhändigen.

Es handelt sich hierbei nicht um einen Import. Die Ware wird von der Thymoorgan Pharmazie GmbH bezogen, bei der das Arzneimittel in Deutschland hergestellt wird. Das Inverkehrbringen erfolgt aus der Herstellstätte im Rahmen der Ausnahme gemäß § 79 Abs. 5 Satz 4 AMG.

Die Ausnahmegenehmigung betrifft folgendes Arzneimittel:

Ifosfamide Injection

- 1 g / 20 mL (50 mg/mL) / PZN 20869289
- 3 g / 60 mL (50 mg/mL) / PZN 20869295
- Zur intravenösen Anwendung

Das Arzneimittel ist in den Vereinigten Staaten von Amerika durch die Food and Drug Administration (FDA) wie folgt zugelassen:

- Zulassungsnummer: ANDA 076619
- NDC-Nummern:
 - 1 g: NDC 0143-9531-01
 - 3 g: NDC 0143-9530-01

Das Arzneimittel ist ausschließlich für den US-amerikanischen Markt zugelassen und wird dort vertrieben.

Die folgenden Chargen sind für den Vertrieb unter der Ausnahmegenehmigung für den deutschen Markt vorgesehen:

Produkt	Chargen
Ifosfamide Injection 1 g/20 mL	BH0113 BH0114
Ifosfamide Injection 3g/60mL	BH0110 BH0111

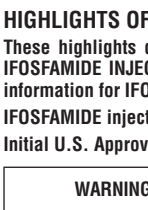
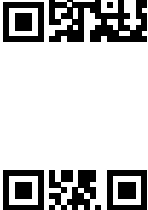
Das Arzneimittel verfügt nicht über die Sicherheitsmerkmale gemäß der EU Fälschungsschutzrichtlinie 2011/62/EU. Klinikapotheken und krankenhausversorgende Apotheken werden gebeten, zum Abgleich der Packungsangaben das zur Verfügung gestellte Original Artwork (siehe Anlage) heranzuziehen.

Wir möchten ausdrücklich darauf hinweisen, dass es sich hierbei um ein rechtmäßig in Verkehr gebrachtes Arzneimittel gemäß § 79 Abs. 5 Satz 4 Arzneimittelgesetz (AMG) handelt.

Für Rückfragen sowie zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Qualitätsmängeln wenden Sie sich bitte an: germucsafety@hikma.com bzw. germucquality@hikma.com.

Mit freundlichen Grüßen

Hikma Pharma GmbH



HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use IFOSFAMIDE INJECTION safely and effectively. See full prescribing information for IFOSFAMIDE INJECTION.
IFOSFAMIDE injection, intravenous use
Initial U.S. Approval: 1988

WARNING: MYELOSUPPRESSION, NEUROTOXICITY, and UROTOXICITY

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Myelosuppression can be severe and lead to fatal infections (5.1)
- CNS toxicities can be severe and result in encephalopathy and death (5.2)
- Nephrotoxicity can be severe and result in renal failure. Hemorrhagic cystitis can be severe. (5.3)

INDICATIONS AND USAGE

Ifosfamide Injection is an alkylating drug indicated for use in combination with certain other approved antineoplastic agents for third-line chemotherapy of germ cell testicular cancer. It should be used in combination with mesna for prophylaxis of hemorrhagic cystitis. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage and duration of treatment and/or treatment intervals depend on the scheme of combination therapy, the patient's general state of health and organ function, and the results of laboratory monitoring. (2)

- Ifosfamide Injection should be administered as a slow intravenous infusion lasting a minimum of 30 minutes at a dose of 1.2 grams per m² per day for 5 consecutive days. (2)
- Treatment is repeated every 3 weeks or after recovery from hematologic toxicity. (2)
- To prevent bladder toxicity, ifosfamide injection should be given with extensive hydration consisting of at least 2 liters of oral or intravenous fluid per day. (2, 5.3)
- Mesna should be used to reduce the incidence of hemorrhagic cystitis. (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Single dose vials: 1 g/20 mL, 3 g/60 mL (3)

CONTRAINDICATIONS

- Known hypersensitivity to administration of ifosfamide. (4)
- Urinary outflow obstruction. (4)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: MYELOSUPPRESSION, NEUROTOXICITY, and UROTOXICITY

1 INDICATIONS AND USAGE

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Myelosuppression, Immunosuppression, and Infections
- 5.2 Central Nervous System Toxicity, Neurotoxicity
- 5.3 Renal and Urothelial Toxicity and Effects
- 5.4 Cardiotoxicity
- 5.5 Pulmonary Toxicity
- 5.6 Secondary Malignancies
- 5.7 Veno-occlusive Liver Disease
- 5.8 Pregnancy
- 5.9 Effects on Fertility
- 5.10 Anaphylactic/Anaphylactoid Reactions and Cross-sensitivity
- 5.11 Impairment of Wound Healing
- 5.12 Nursing

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Adverse Reactions from Clinical Trials
- 6.2 Postmarketing Experience

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: MYELOSUPPRESSION, NEUROTOXICITY, AND UROTOXICITY

Myelosuppression can be severe and lead to fatal infections. Monitor blood counts prior to and at intervals after each treatment cycle. CNS toxicities can be severe and result in encephalopathy and death. Monitor for CNS toxicity and discontinue treatment for encephalopathy. Nephrotoxicity can be severe and result in renal failure. Hemorrhagic cystitis can be severe and can be reduced by the prophylactic use of mesna. [see Warnings and Precautions (5.1 to 5.3)]

1 INDICATIONS AND USAGE

Ifosfamide Injection is indicated for use in combination with certain other approved antineoplastic agents for third-line chemotherapy of germ cell testicular cancer. It should be used in combination with mesna for prophylaxis of hemorrhagic cystitis.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Ifosfamide Injection should be administered intravenously at a dose of 1.2 grams per m² per day for 5 consecutive days. Treatment is repeated every 3 weeks or after recovery from hematologic toxicity.

In order to prevent bladder toxicity, ifosfamide injection should be given with extensive hydration consisting of at least 2 liters of oral or intravenous fluid per day. Mesna should be used to reduce the incidence of hemorrhagic cystitis. Ifosfamide injection should be administered as a slow intravenous infusion lasting a minimum of 30 minutes. Studies of ifosfamide injection in patients with hepatic or renal impairment have not been conducted [see Use in Specific Populations (8.6, 8.7)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- 1 g/20 mL single-dose vial
- 3 g/60 mL single-dose vial

4 CONTRAINDICATIONS

Ifosfamide injection is contraindicated in patients with:

- Known hypersensitivity to administration of ifosfamide.
- Urinary outflow obstruction.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Myelosuppression, Immunosuppression, and Infections

Treatment with ifosfamide may cause myelosuppression and significant suppression of immune responses, which can lead to severe infections. Fatal outcomes of ifosfamide-associated myelosuppression have been reported. Ifosfamide-induced myelosuppression can cause leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia (associated with a higher risk of bleeding events), and anemia. The nadir of the leukocyte count tends to be reached approximately during the second week after administration. When ifosfamide injection is given in combination with other chemotherapeutic/hematotoxic agents and/or radiation therapy, severe myelosuppression is frequently observed. The risk of myelosuppression is dose-dependent and is increased with administration of a single high dose compared with fractionated administration. The risk of myelosuppression is also increased in patients with reduced renal function.

Severe immunosuppression has led to serious, sometimes fatal, infections. Sepsis and septic shock also have been reported. Infections reported with ifosfamide include pneumonias, as well as other bacterial, fungal, viral, and parasitic infections. Latent infections can be reactivated. In patients treated with ifosfamide, reactivation has been reported for various viral infections. Infections must be treated appropriately. Antimicrobial prophylaxis may be indicated in certain cases of neutropenia at the discretion of the managing physician. In case of neutropenic fever, antibiotics and/or antimycotics must be given. Close hematologic monitoring is recommended. White blood cell (WBC) count, platelet count and hemoglobin should be obtained prior to each administration and at appropriate intervals after administration. Unless clinically essential, ifosfamide injection should not be given to patients with a WBC count below 2000/ μ L and/or a platelet count below 50,000/ μ L.

Ifosfamide injection should be given cautiously, if at all, to patients with presence of an infection, severe immunosuppression or compromised bone marrow reserve, as indicated by leukopenia, granulocytopenia, extensive bone marrow metastases, prior radiation therapy, or prior therapy with other cytotoxic agents.

5.2 Central Nervous System Toxicity, Neurotoxicity

Administration of ifosfamide can cause CNS toxicity and other neurotoxic effects. The risk of CNS toxicity and other neurotoxic effects necessitates careful monitoring of the patient. Neurologic manifestations consisting of somnolence, confusion, hallucinations, blurred vision, psychotic behavior, extrapyramidal symptoms, urinary incontinence, seizures, and in some instances, coma, have been reported following ifosfamide injection therapy. There have also been reports of peripheral neuropathy associated with ifosfamide use.

Ifosfamide neurotoxicity may manifest within a few hours to a few days after first administration and in most cases resolves within 48 to 72 hours of ifosfamide discontinuation. Symptoms may persist for longer periods of time. Supportive therapy should be maintained until their complete resolution. Occasionally, recovery has been incomplete. Fatal outcomes of CNS toxicity have been reported. Recurrence of CNS toxicity after several uneventful treatment courses has been reported. If encephalopathy develops, administration of ifosfamide should be discontinued.

Due to the potential for additive effects, drugs acting on the CNS (such as antiemetics, sedatives, narcotics, or antihistamines) must be used with particular caution or, if necessary, be discontinued in case of ifosfamide-induced encephalopathy.

Manifestations of CNS toxicity may impair a patient's ability to operate an automobile or other heavy machinery.

5.3 Renal and Urothelial Toxicity and Effects

Ifosfamide is both nephrotoxic and urotoxic. Glomerular and tubular kidney function must be evaluated before commencement of therapy as well as during and after treatment. Monitor urinary sediment regularly for the presence of erythrocytes and other signs of uro/nephrotoxicity.

Monitor serum and urine chemistries, including phosphorus and potassium regularly. Administer appropriate replacement therapy as indicated. Renal parenchymal and tubular necrosis has been reported in patients treated with ifosfamide. Acute tubular necrosis, acute renal failure, and chronic renal failure secondary to ifosfamide therapy have been reported, and fatal outcome from nephrotoxicity has been documented.

Disorders of renal function, (glomerular and tubular) following ifosfamide administration are very common. Manifestations include a decrease in glomerular filtration rate, increased serum creatinine, proteinuria, enzymuria, cylindruria, aminoaciduria, phosphaturia, and glycosuria as well as tubular acidosis. Fanconi syndrome, renal rickets, and growth retardation in children as well as osteomalacia in adults also have been reported. Development of a syndrome resembling SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) has been reported with ifosfamide.

Tubular damage may become apparent during therapy, months or even years after cessation of treatment. Glomerular or tubular dysfunction may resolve with time, remain stable, or progress over a period of months or years, even after completion of ifosfamide treatment.

The risk and expected benefits of ifosfamide therapy should be carefully weighed when considering the use of ifosfamide in patients with preexisting renal impairment or reduced nephron reserve.

Urotoxic side effects, especially hemorrhagic cystitis, have been very commonly associated with the use of ifosfamide injection. These urotoxic effects can be reduced by prophylactic use of mesna.

Hemorrhagic cystitis requiring blood transfusion has been reported with ifosfamide. The risk of hemorrhagic cystitis is dose-dependent and increased with administration of single high doses compared to fractionated administration. Hemorrhagic cystitis after a single dose of ifosfamide has been reported. Past or concomitant radiation of the bladder or busulfan treatment may increase the risk for hemorrhagic cystitis.

Before starting treatment, it is necessary to exclude or correct any urinary tract obstructions [see Contraindications (4)].

During or immediately after administration, adequate amounts of fluid should be ingested or infused to force diuresis in order to reduce the risk of urinary tract toxicity. Obtain a urinalysis prior to each dose of ifosfamide injection. If microscopic hematuria (greater than 10 RBCs per high power field) is present, then subsequent administration should be withheld until complete resolution. Further administration of ifosfamide injection should be given with vigorous oral or parenteral active hydration.

5.4 Cardiotoxicity

Manifestations of cardiotoxicity reported with ifosfamide treatment include:

- Supraventricular or ventricular arrhythmias, including atrial/supraventricular tachycardia, atrial fibrillation, pulseless supraventricular tachycardia
- Decreased QRS voltage and ST-segment or T-wave changes

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Myelosuppression: Can be severe and lead to fatal infections. Monitor blood counts prior to and at intervals after treatment. (5.1)
- Neurotoxicity: Severe and fatal neurotoxicity can occur. Carefully monitor the patient for CNS toxicity and other neurotoxic effects. Discontinue therapy should encephalopathy develop. (5.2)
- Urotoxicity: Severe nephrotoxicity with renal failure and death can occur. Monitor for nephrotoxicity with serum and urine chemistries. Mesna should be used to reduce hemorrhagic cystitis. (5.3)
- Cardiotoxicity: Arrhythmias, other ECG changes, and cardiomyopathy can occur and result in death. Use with caution in patients with cardiac risk factors and in patients with preexisting cardiac disease. The risk of cardiotoxicity is dose dependent. (5.4)
- Pulmonary toxicity: Interstitial pneumonitis, pulmonary fibrosis, and other forms of pulmonary toxicity with fatal outcomes can occur. Monitor for signs and symptoms of pulmonary toxicity and treat as clinically indicated (5.5)
- Secondary malignancies as late sequelae have occurred. (5.6)
- Pregnancy: Can cause fetal harm. Women should not become pregnant and men should not father a child during therapy. (5.8)
- Anaphylactic/anaphylactoid reactions have been reported. (5.10)

ADVERSE REACTIONS

In clinical trials of ifosfamide monotherapy, the most common ($\geq 10\%$) adverse reactions were alopecia, nausea/vomiting, leukopenia, anemia, CNS toxicity, hematuria, and infection. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Hikma Pharmaceuticals USA Inc. at 1-877-845-0689, or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- CYP3A4 Inducers: monitor for increased toxicity when used in combination with CYP3A4 inducers. (7.1)
- CYP3A4 Inhibitors: use in combination with CYP3A4 inhibitors could decrease the effectiveness of ifosfamide. (7.2)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: fetal growth retardation and neonatal anemia. (8.1)
- Geriatric use: dose selection should be cautious. (8.5)
- Patients with renal impairment: monitor for toxicity and consider dose reduction as needed (8.6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 06/2020

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Inducers of CYP3A4
- 7.2 Inhibitors of CYP3A4

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Use in Patients with Renal Impairment
- 8.7 Use in Patients with Hepatic Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

15 REFERENCES

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

- Toxic cardiomyopathy leading to heart failure with congestion and hypotension
- Pericardial effusion, fibrinous pericarditis, and epicardial fibrosis

Fatal outcome of ifosfamide-associated cardiotoxicity has been reported.

The risk of developing cardiotoxic effects is dose-dependent. It is increased in patients with prior or concomitant treatment with other cardiotoxic agents or radiation of the cardiac region and, possibly, renal impairment.

Particular caution should be exercised when ifosfamide is used in patients with risk factors for cardiotoxicity and in patients with preexisting cardiac disease.

5.5 Pulmonary Toxicity

Interstitial pneumonitis, pulmonary fibrosis, and other forms of pulmonary toxicity have been reported with ifosfamide treatment. Pulmonary toxicity leading to respiratory failure as well as fatal outcome has also been reported. Monitor for signs and symptoms of pulmonary toxicity and treat as clinically indicated.

5.6 Secondary Malignancies

Treatment with ifosfamide involves the risk of secondary tumors and their precursors as late sequelae. The risk of myelodysplastic alterations, some progressing to acute leukemias, is increased. Other malignancies reported after use of ifosfamide or regimens with ifosfamide include lymphoma, thyroid cancer, and sarcomas.

The secondary malignancy may develop several years after chemotherapy has been discontinued.

5.7 Veno-occlusive Liver Disease

Veno-occlusive liver disease has been reported with chemotherapy that included ifosfamide.

5.8 Pregnancy

Ifosfamide injection can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Fetal growth retardation and neonatal anemia have been reported following exposure to ifosfamide-containing chemotherapy regimens during pregnancy. Ifosfamide is genotoxic and mutagenic in male and female germ cells. Embryotoxic and teratogenic effects have been observed in mice, rats and rabbits at doses 0.05 to 0.075 times the human dose.

Women should not become pregnant and men should not father a child during therapy with ifosfamide. Further, men should not father a child for up to 6 months after the end of therapy. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug or after treatment, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus [see Use in Specific Populations (8.1)].

5.9 Effects on Fertility

Ifosfamide interferes with oogenesis and spermatogenesis. Amenorrhea, azoospermia, and sterility in both sexes have been reported. Development of sterility appears to depend on the dose of ifosfamide, duration of therapy, and state of gonadal function at the time of treatment. Sterility may be irreversible in some patients.

Female Patients

Amenorrhea has been reported in patients treated with ifosfamide. The risk of permanent chemotherapy-induced amenorrhea increases with age. Pediatric patients treated with ifosfamide during prepubescence subsequently may not conceive and those who retain ovarian function after completing treatment are at increased risk of developing premature menopause.

Male Patients

Men treated with ifosfamide may develop oligospermia or azoospermia. Pediatric patients treated with ifosfamide during prepubescence might not develop secondary sexual characteristics normally, but may have oligospermia or azoospermia. Azoospermia may be reversible in some patients, though the reversibility may not occur for several years after cessation of therapy. Sexual function and libido are generally unimpaired in these patients. Some degree of testicular atrophy may occur. Patients treated with ifosfamide have subsequently fathered children.

5.10 Anaphylactic/Anaphylactoid Reactions and Cross-sensitivity

Anaphylactic/anaphylactoid reactions have been reported in association with ifosfamide. Cross-sensitivity between oxazaphosphorine cytotoxic agents has been reported.

5.11 Impairment of Wound Healing

Ifosfamide may interfere with normal wound healing.

5.12 Nursing

Ifosfamide is excreted in breast milk. Women must not breastfeed during treatment with ifosfamide [see Use in Specific Populations (8.3)].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Adverse Reactions from Clinical Trials

Because clinical trials are conducted from widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice. The adverse reactions and frequencies below are based on 30 publications describing clinical experience with fractionated administration of ifosfamide as monotherapy with a total dose of 4 to 12 g/m² per course.

System Organ Class (SOC)	Adverse Reaction	Percentage (Ratio)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	Infection	9.9% (112/1128)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	Leukopenia ¹ (any)	
	Leukopenia <1 x 10 ³ / μ L	43.5% (267/614)
	Thrombocytopenia ² (any)	
	Thrombocytopenia, 50 x 10 ³ / μ L	4.8% (35/729)
	Anemia ³	37.9% (202/533)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	Anorexia	1.1% (15/1317)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	Central nervous system toxicity ^{4,5}	15.4% (154/1001)
	Peripheral neuropathy	0.4% (5/1317)
CARDIAC DISORDERS	Cardiotoxicity ⁶	0.5% (7/1317)
VASCULAR DISORDERS	Hypotension ⁷	0.3% (4/1317)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	Nausea/Vomiting	46.8% (443/964)
	Diarrhea	0.7% (9/1317)
	Stomatitis	0.3% (4/1317)
HEPATOBIILIARY DISORDERS	Hepatotoxicity ⁸	1.8% (22/1190)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUES DISORDERS	Alopecia	89.6% (540/603)
	Dermatitis	0.08% (1/1317)
	Papular rash	0.08% (1/1317)
RENAL AND URINARY DISORDERS	Hemorrhagic cystitis ⁹	
	Hematuria	
	- without mesna	44.1% (282/640)
	- with mesna	21.3% (33/155)
	Macrohematuria	
	- without mesna	11.1% (66/594)
	- with mesna	5.2% (5/97)
	Renal dysfunction ¹⁰	--
	Renal structural damage	--
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATIVE SITE CONDITIONS	Phlebitis ¹¹	2.8% (37/1317)
	Neutropenic fever ¹²	1% (13/1317)
	Fatigue	0.3% (4/1317)
	Malaise	Unable to calculate

1 The following adverse reaction terms have been reported for leukopenia: neutropenia, granulocytopenia, lymphopenia, and pancytopenia. For neutropenic fever, see below.

2 Thrombocytopenia may also be complicated by bleeding. Bleeding with fatal outcome has been reported.

3 Includes cases reported as anemia and decrease in hemoglobin/hematocrit.

4 Encephalopathy with coma and death has been reported.

5 Central nervous system toxicity was reported to be manifested by the following signs and symptoms: Abnormal behavior, Affect lability Aggression, Agitation, Anxiety, Aphasia, Asthenia, Ataxia, Cerebellar syndrome, Cerebral function deficiency, Cognitive disorder, Coma, Confusional state, Convulsions, Cranial nerve dysfunction, Depressed state of consciousness, Depression, Disorientation, Dizziness, Electroencephalogram abnormal, Encephalopathy, Flat affect. Hallucinations, Headache, Ideation, Lethargy, Memory impairment, Mood change, Motor dysfunction, Muscle spasms, Myoclonus, Progressive loss of brainstem reflexes, Psychotic reaction, Restlessness, Somnolence, Tremor, Urinary incontinence.

6 Cardiotoxicity was reported as congestive heart failure, tachycardia, pulmonary edema. Fatal outcome has been reported.

7 Hypotension leading to shock and fatal outcome has been reported.

8 Hepatotoxicity was reported as increases in liver enzymes, i.e., serum alanine aminotransferase, serum aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltransferase and lactate dehydrogenase, increased bilirubin, jaundice, hepatorenal syndrome.

9 Reported symptoms of hemorrhagic cystitis included dysuria and pollakiuria. See also *Post-marketing Adverse Reactions* (6.2).

10 Renal dysfunction was reported to be manifested as: Renal failure (including acute renal failure, irreversible renal failure; fatal outcomes have been reported), Serum creatinine increased, BUN increased, Creatinine clearance decreased, Metabolic acidosis, Anuria, Oliguria, Glycosuria, Hyponatremia, Uremia, Creatinine clearance increased. Renal structural damage was reported to be manifested as: Acute tubular necrosis, renal parenchymal damage, Enzymuria, Cylindruria, Proteinuria.

11 Includes cases reported as phlebitis and irritation of the venous walls.

12 Includes cases reported as granulocytopenic fever.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of ifosfamide injection. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

INFECTIONS AND INFESTATIONS:

The following manifestations have been associated with myelosuppression and immunosuppression caused by ifosfamide: increased risk for and severity of infections†, pneumonias†, sepsis and septic shock (including fatal outcomes), as well as reactivation of latent infections, including viral hepatitis†. *Pneumocystis jiroveci*†, herpes zoster, *Strongyloides*, progressive multifocal leukoencephalopathy†, and other viral and fungal infections.

† Severe immunosuppression has led to serious, sometimes fatal, infections.

NEOPLASMS, BENIGN AND MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL. CYSTS AND POLYPS):

As treatment-related secondary malignancy*, Acute leukemia* (Acute myeloid leukemia*), Acute promyelocytic leukemia*, Acute lymphocytic leukemia*, Myelodysplastic syndrome, Lymphoma (Non-Hodgkin's lymphoma), Sarcomas*, Renal cell carcinoma, Thyroid cancer

BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS:

Hematotoxicity*, Myelosuppression manifested as Bone marrow failure, Agranulocytosis; Febrile bone marrow aplasia; Disseminated intravascular coagulation, Hemolytic uremic syndrome, Hemolytic anemia, Neonatal anemia, Methemoglobinemia

IMMUNE SYSTEM DISORDERS:

Angioedema*, Anaphylactic reaction, Immunosuppression, Urticaria, Hypersensitivity reaction

ENDOCRINE DISORDERS:

Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)

METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS:

Tumor lysis syndrome, Metabolic acidosis, Hypokalemia, Hypocalcemia, Hypophosphatemia, Hyperglycemia, Polydipsia

PSYCHIATRIC DISORDERS:

Panic attack, Catatonia, Mania, Paranoia, Delusion, Delirium, Bradyphrenia, Mutism, Mental status change, Echolalia, Logorrhea, Perseveration, Amnesia

NERVOUS SYSTEM DISORDERS:

Convulsion*, Status epilepticus (convulsive and nonconvulsive), reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, Leukoencephalopathy, Extrapyramidal disorder, Asterixis, Movement disorder, Polyneuropathy, Dyesthesia, Hypoesthesia, Paresthesia, Neuralgia, Gait disturbance, Fecal incontinence, Dysarthria

Ifosfamide has been reintroduced after neurotoxicity. While some patients did not experience neurotoxicity, others had recurrent, including fatal, events.

EYE DISORDERS:

Visual impairment, Vision blurred, Conjunctivitis, Eye irritation

EAR AND LABYRINTH DISORDERS:

Deafness, Hypoacusis, Vertigo, Tinnitus

CARDIAC DISORDERS:

Cardiotoxicity*, Cardiac arrest*, Ventricular fibrillation*, Ventricular tachycardia*, Cardiogenic shock*, Myocardial infarction*, Cardiac failure*, Bundle branch block left, Bundle branch block right, Pericardial effusion, Myocardial hemorrhage, Angina pectoris, Left ventricular failure, Cardiomyopathy*, Congestive cardiomyopathy, Myocarditis*, Arrhythmia*, Pericarditis, Atrial fibrillation, Atrial flutter, Bradycardia, Supraventricular extrasystoles, Premature supraventricular contractions, Ventricular extrasystoles, Myocardial depression, Palpitations, Ejection fraction decreased*, Electrocardiogram ST-segment abnormal, Electrocardiogram T-wave inversion, Electrocardiogram QRS complex abnormal

VASCULAR DISORDERS:

Pulmonary embolism, Deep vein thrombosis, Capillary leak syndrome, Vasculitis, Hypertension, Flushing, Blood pressure decreased

RESPIRATORY, THORACIC, AND MEDIASTINAL DISORDERS:

Respiratory failure*, Acute respiratory distress syndrome*, Pulmonary hypertension*, Interstitial lung disease* as manifested by Pulmonary fibrosis*, Alveolitis allergic, Interstitial pneumonitis, Pneumonitis*, Pulmonary edema*, Pleural effusion, Bronchospasm, Dyspnea, Hypoxia, Cough

GASTROINTESTINAL DISORDERS:

Cecitis, Colitis, Enterocolitis, Pancreatitis, Ileus, Gastrointestinal hemorrhage, Mucosal ulceration, Constipation, Abdominal pain, Salivary hypersecretion

HEPATOBIILIARY DISORDERS:

Hepatic failure*, Hepatitis fulminant*, Veno-occlusive liver disease, Portal vein thrombosis, Cytolytic hepatitis, Cholestasis

SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS:

Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, Radiation recall dermatitis, Skin necrosis, Facial swelling, Pectchie, Macular rash, Rash, Pruritus, Erythema, Skin hyperpigmentation, Hyperhidrosis, nail disorder

MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDER:

Rhabdomyolysis, Osteomalacia, Rickets, Growth retardation, Myalgia, Arthralgia, Pain in extremity, Muscle twitching

RENAL AND URINARY DISORDERS:

Fanconi syndrome, Tubulointerstitial nephritis, Nephrogenic diabetes insipidus, Phosphaturia, Aminoaciduria, Polyuria, Enuresis, Feeling of residual urine

Fatal outcomes from acute and chronic renal failure have been documented.

REPRODUCTIVE SYSTEM AND BREAST DISORDERS:

Infertility, Ovarian failure, Premature menopause, Amenorrhea, Ovarian disorder, Ovulation disorder, Azoospermia, Oligospermia, Impairment of spermatogenesis, Blood estrogen decreased, Blood gonadotrophin increased

CONGENITAL, FAMILIAL AND GENETIC DISORDERS:

Fetal growth retardation

GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATIVE SITE CONDITIONS:

Multi-organ failure*, General physical deterioration, Injection/Infusion site reactions including swelling, inflammation, pain, erythema, tenderness, pruritus; Chest pain, Edema, Mucosal inflammation, Pain, Pyrexia, Chills

* Including fatal outcomes

7 DRUG INTERACTIONS

Ifosfamide is a substrate for both CYP3A4 and CYP2B6.

7.1 Inducers of CYP3A4

CYP3A4 inducers (e.g., carbamazepine, phenytoin, fosphenytoin, phenobarbital, rifampin, St. John Wort) may increase the metabolism of ifosfamide to its active alkylating metabolites. CYP3A4 inducers may increase the formation of the neurotoxic/nephrotoxic ifosfamide metabolite, chloroacetaldehyde. Closely monitor patients taking ifosfamide with CYP3A4 inducers for toxicities and consider dose adjustment.

7.2 Inhibitors of CYP3A4

CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, fluconazole, itraconazole, sorafenib, aprepitant, fosaprepitant, grapefruit, grapefruit juice) may decrease the metabolism of ifosfamide to its active alkylating metabolites, perhaps decreasing the effectiveness of ifosfamide treatment.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Ifosfamide injection can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Fetal growth retardation and neonatal anemia have been reported following exposure to ifosfamide-containing chemotherapy regimens during pregnancy.

Animal studies indicate that ifosfamide is capable of causing gene mutations and chromosomal damage *in vivo*. In pregnant mice, resorptions increased and anomalies were present at day 19 after a 30 mg/m² dose of ifosfamide was administered on day 11 of gestation. Embryo-lethal effects were observed in rats following the administration of 54 mg/m² doses of ifosfamide from the 6th through the 15th day of gestation and embryotoxic effects were apparent after dams received 18 mg/m² doses over the same dosing period.

Ifosfamide is embryotoxic to rabbits receiving 88 mg/m²/day doses from the 6th through the 18th day after mating. The number of anomalies was also significantly increased over the control group.

Women should not become pregnant and men should not father a child during therapy with ifosfamide. Further, men should not father a child for up to 6 months after the end of therapy. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug or after treatment, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus.

8.3 Nursing Mothers

Ifosfamide is excreted in breast milk. Because of the potential for serious adverse events and the tumorigenicity shown for ifosfamide in animal studies, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother. Women must not breastfeed during treatment with ifosfamide.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients.

8.5 Geriatric Use

In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

A study of patients 40 to 71 years of age indicated that elimination half-life appears to increase with advancing age [see *Pharmacokinetics* (12.3)]. This apparent increase in half-life appeared to be related to increases in volume of distribution of ifosfamide with age. No significant changes in total plasma clearance or renal or non-renal clearance with age were reported.

Ifosfamide and its metabolites are known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and it may be useful to monitor renal function.

8.6 Use in Patients with Renal Impairment

No formal studies were conducted in patients with renal impairment. Ifosfamide and its metabolites are known to be excreted by the kidneys and may accumulate in plasma with decreased renal function. Patients with renal impairment should be closely monitored for toxicity and dose reduction may be considered.

Ifosfamide and its metabolites are dialyzable.

8.7 Use in Patients with Hepatic Impairment

No formal studies were conducted in patients with hepatic impairment. Ifosfamide is extensively metabolized in the liver and forms both efficacious and toxic metabolites. Ifosfamide injection should be given cautiously to patients with impaired hepatic function.

10 OVERDOSAGE

No specific antidote for ifosfamide injection is known.

Patients who receive an overdose should be closely monitored for the development of toxicities. Serious consequences of overdose include manifestations of dose-dependent toxicities such as CNS toxicity, nephrotoxicity, myelosuppression, and mucositis [see *Warnings and Precautions* (5)].

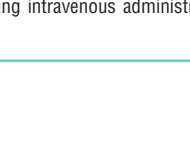
Management of overdose would include general supportive measures to sustain the patient through any period of toxicity that might occur, including appropriate state-of-the-art treatment for any concurrent infection, myelosuppression, or other toxicity. Ifosfamide as well as ifosfamide metabolites are dialyzable.

Cystitis prophylaxis with mesna may be helpful in preventing or limiting urotoxic effects with overdose.

11 DESCRIPTION

Ifosfamide injection is presented in sterile, single-dose vials for administration by intravenous infusion. Each mL contains ifosfamide, 50 mg, monobasic sodium phosphate monohydrate, 1.035 mg, dibasic sodium phosphate, 3.55 mg and water for injection, q.s. Ifosfamide is a chemotherapeutic agent chemically related to the nitrogen mustards and a synthetic analog cyclophosphamide. Ifosfamide is 3-(2-Chloroethyl)-2-[(2-chloroethyl)amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine 2-oxide.

Its structural formula is:



C₇H₁₅Cl₂N₂O₂P M. W. = 261.09

Ifosfamide is a white crystalline powder that is soluble in water.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of action

Ifosfamide is a prodrug that requires metabolic activation by hepatic cytochrome P450 isoenzymes to exert its cytotoxic activity. Activation occurs by hydroxylation at the ring carbon atom forming the unstable intermediate 4-hydroxyifosfamide and its ring-opened aldo tautomer, which decomposes to yield the cytotoxic and urotoxic compound acrolein and an alkylating isophosphoramide mustard as well as multiple other nontoxic products. The exact mechanism of action of ifosfamide has not been determined, but its cytotoxic action is primarily through DNA crosslinks caused by alkylation by the isophosphoramide mustard at guanine N-7 positions. The formation of inter- and intra-strand cross-links in the DNA results in cell death.

12.3 Pharmacokinetics

Ifosfamide exhibits dose-dependent pharmacokinetics in humans. At single doses of 3.8 to 5 g/m², the plasma concentrations decay biphasically and the mean terminal elimination half-life is about 15 hours. At doses of 1.6 to 2.4 g/m²/day, the plasma decay is monoexponential and the terminal elimination half-life is about 7 hours.

Ifosfamide exhibits time-dependent pharmacokinetics in humans. Following intravenous administration of 1.5 g/m² over 0.5 hour once daily for 5 days to 15 patients with neoplastic disease, a decrease in the median elimination half-life from 7.2 hour on Day 1 to 4.6 hours on Day 5 occurred with a concomitant increase in the median clearance from 66 mL/min on Day 1 to 115 mL/min on Day 5. There was no significant change in the volume of distribution on Day 5 compared with Day 1.

Distribution

Ifosfamide volume of distribution (Vd) approximates the total body water volume, suggesting that distribution takes place with minimal tissue binding. Following intravenous administration of 1.5 g/m² over

0.5 hour once daily for 5 days to 15 patients with neoplastic disease, the median Vd of ifosfamide was 0.64 L/kg on Day 1 and 0.72 L/kg on Day 5. Ifosfamide shows little plasma protein binding. Ifosfamide and its active metabolites are extensively bound by red blood cells. Ifosfamide is not a substrate for P-glycoprotein.

Metabolism

Ifosfamide is extensively metabolized in humans through two metabolic pathways: ring oxidation ("activation") to form the active metabolite, 4-hydroxy-ifosfamide and side-chain oxidation to form the inactive metabolites, 3-dechloro-ethylifosfamide or 2-dechloroethylifosfamide with liberation of the toxic metabolite, chloroacetaldehyde. Small quantities (nmol/mL) of ifosfamide mustard and 4-hydroxyifosfamide are detectable in human plasma. Metabolism of ifosfamide is required for the generation of the biologically active species and while metabolism is extensive, it is also quite variable among patients.

Excretion

After administration of doses of 5 g/m² of ¹⁴C-labeled ifosfamide, from 70% to 86% of the dosed radioactivity was recovered in urine as metabolites, with about 61% of the dose excreted as parent compound. At doses of 1.6 to 2.4 g/m² only 12% to 18% of the dose was excreted in the urine as unchanged drug within 72 hours. Two different dechloroethylated derivatives of ifosfamide, 4-carboxyifosfamide, thioldiacetic acid and cysteine conjugates of chloroacetic acid have been identified as the major urinary metabolites of ifosfamide in humans and only small amounts of 4-hydroxyifosfamide and acrolein are present.

Pediatrics

Population PK analysis was performed on plasma data from 32 pediatric patients various malignant diseases aged between 1 and 18 years. Patients received a total of 45 courses of ifosfamide at doses of 1.2, 2.0 and 3.0 g/m² given intravenously over 1 or 3 hours on 1, 2, or 3 days. The mean±standard error population estimates for the initial clearance and volume of distribution of ifosfamide were 2.4±0.33 L/h/m² and 21±1.6 L/m² with an interindividual variability of 43% and 32%, respectively.

Effect of Age

A study of 20 patients between 40 to 71 years of age receiving 1.5 g/m² of ifosfamide daily for 3 or 5 days indicated that elimination half-life appears to increase with age. The elimination half-life increase appeared to be related to the increase in ifosfamide volume of distribution with age. No significant changes in total plasma clearance or renal clearance with age were reported.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Ifosfamide has been shown to be carcinogenic in rats when administered by intraperitoneal injection at 6 mg/kg (37 mg/m², or about 3% of the daily human dose on a mg/m² basis) 3 times a week for 52 weeks. Female rats had a significantly higher incidence of uterine leiomyosarcomas and mammary fibroadenomas than vehicle controls.

The mutagenic potential of ifosfamide has been documented in bacterial systems *in vitro* and mammalian cells *in vivo*. *In vivo*, ifosfamide has induced mutagenic effects in mice and *Drosophila melanogaster* germ cells, and has induced a significant increase in dominant lethal mutations in male mice as well as recessive sex-linked lethal mutations in *Drosophila*.

Ifosfamide was administered to male and female beagle dogs at doses of 1 or 4.64 mg/kg/day (20 or 93 mg/m²) orally 6 days a week for 26 weeks. Male dogs at 4.64 mg/kg (about 7.7% of the daily clinical dose on a mg/m² basis) had testicular atrophy with degeneration of the seminiferous tubular epithelium. In a second study, male and female rats were given 0, 25, 50, or 100 mg/kg (0, 150, 300, or 600 mg/m²) ifosfamide intraperitoneally once every 3 weeks for 6 months. Decreased spermatogenesis was observed in most male rats given 100 mg/kg (about half the daily clinical dose on a mg/m² basis).

14 CLINICAL STUDIES

Patients with refractory testicular cancer (n=59) received a combination of ifosfamide, cisplatin, and either etoposide (VePesid) or vinblastine (VIP) as third-line therapy or later. The selection of etoposide or vinblastine ("V" in the VIP regimen) was guided by the therapeutic effect achieved with prior regimens. The contribution of ifosfamide to the VIP combination was determined in patients treated with cisplatin etoposide prior to ifosfamide-cisplatin-etoposide or those who received cisplatin-vinblastine prior to ifosfamide-cisplatin-vinblastine.

A total of 59 patients received a third-line salvage regimen which consisted of ifosfamide 1.2 g/m²/day intravenously on days 1 to 5, cisplatin 20 mg/m²/day intravenously on days 1 to 5, and either etoposide 75 mg/m²/day intravenously on days 1 to 5 or vinblastine 0.22 mg/kg intravenously on day 1. Efficacy results with the VIP regimen were compared to data pooled from six single agent phase II trials conducted between August 1980 and October 1985 including a total of 90 patients of whom 65 were eligible as controls of this study. Twenty-three patients in the VIP regimen became free of disease with VIP alone or VIP plus surgery, whereas a single patient in the historical control group achieved complete response. The median survival time exceeded two years in the VIP group versus less than one year in the control group.

Performance status ≥ 80, embryonal carcinoma and minimal disease were favorable prognostic factors for survival. In all prognostic categories, the difference between VIP and historical controls remained highly significant.

Table 1. Efficacy Results

Number. (%) of Patients			
	VIP	Control	p-value
Total Patients	59 (100)	65 (100)	
Disease-free	23 (39)	1 (2)	< 0.001
Chemotherapy alone	15 (25)	1 (2)	< 0.001
Chemotherapy plus surgery	8 (14)	0	
Overall Response	32 (54)	2 (3)	< 0.001
Time to progression (weeks)			
Median	19	4	< 0.001 ^a
Range	1 to 205+	1 to 29	
Disease-free interval (weeks)			
Median	114	29	
Range	13 to 205+	--	
Survival (weeks)			
Median	53	10	< 0.001 ^a
Range	1 to 205+	1 to 123+	

a: Gehan-Breslow and Mantel-Cox tests

In a study, 50 fully evaluable patients with germ cell testicular cancer were treated with ifosfamide injection in combination with cisplatin and either vinblastine or etoposide after failing (47 of 50 patients) at least two prior chemotherapy regimens consisting of cisplatin/vinblastine/bleomycin, (PVB), cisplatin/vinblastine/actinomycin D/bleomycin/cyclophosphamide, (VAB6), or the combination of cisplatin and etoposide. Patients were selected for remaining cisplatin sensitivity because they had previously responded to a cisplatin containing regimen and had not progressed while on the cisplatin containing regimen or within 3 weeks of stopping it. Patients served as their own control based on the premise that long term complete responses could not be achieved by retreatment with a regimen to which they had previously responded and subsequently relapsed.

Ten of 50 fully evaluable patients were still alive 2 to 5 years after treatment. Four of the 10 long term survivors were rendered free of cancer by surgical resection after treatment with the ifosfamide regimen; median survival for the entire group of 50 fully evaluable patients was 53 weeks.

15 REFERENCES

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.

2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling occupational exposure to hazardous drugs. OSHA, 1999. http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vii/otm_vii_2.html

3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006;63:1172-1193.

4. Polovich M, White JM, Kelleher LO, (eds.) 2005. Chemotherapy and biopharmacy guidelines and recommendations for practice. (2nd ed.) Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Ifosfamide injection is available in single-dose vials as follows:

NDC 0143-9531-01	1 g/20 mL Single-Dose Vial of ifosfamide; individually boxed.
NDC 0143-9530-01	3 g/60 mL Single-Dose Vial of ifosfamide; individually boxed.

Store in a refrigerator 2°C to 8°C (36°F to 46°F). See USP.

Exercise caution when handling ifosfamide injection. The handling and preparation of ifosfamide should always be in accordance with current guidelines on safe handling of cytotoxic agents. Several guidelines on this subject have been published.¹⁻⁴ Skin reactions associated with accidental exposure to ifosfamide injection may occur. To minimize the risk of dermal exposure, always wear impervious gloves when handling vials and solutions containing ifosfamide injection. If ifosfamide injection solution contacts the skin or mucosa, immediately wash the skin thoroughly with soap and water or rinse the mucosa with copious amounts of water.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Myelosuppression, Immunosuppression, and Infections

- Advise patients that treatment with ifosfamide injection may cause myelosuppression which can be severe and lead to infections and fatal outcomes.
- Inform patients of the risks associated with the use of ifosfamide injection and plan for regular blood monitoring during therapy [see *Boxed Warning, Warnings and Precautions* (5.1)]
- Inform patients to report fever or other symptoms of an infection [see *Boxed Warning, Warnings and Precautions* (5.1), *Adverse Reactions* (6.2)].

- Advise patients on the risks of bleeding and anemia [see *Warnings and Precautions* (5.1, 5.8), *Adverse Reactions* (6.2)], *Use in Specific Populations* (8.1)].

Central Nervous System Toxicity, Neurotoxicity

- Advise patients on the risk of CNS toxicity and other neurotoxic effects with fatal outcome [see *Boxed Warning, Warnings and Precautions* (5.2)].

Renal and Urothelial Toxicity and Effects

- Advise patients on the risk of bladder and kidney toxicity.
- Advise patients of the need to increase fluid intake and frequent voiding to prevent accumulation in the bladder [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

Cardiotoxicity

- Advise patients on the risk of cardiotoxicity and fatal outcome. Advise patients to report preexisting cardiac disease and manifestations of cardiotoxicity [see *Warnings and Precautions* (5.4), *Adverse Reactions* (6.2)].

Pulmonary Toxicity

- Advise patients on the risk of pulmonary toxicity leading to respiratory failure with fatal outcome.
- Inform patients to report signs and symptoms of pulmonary toxicity [see *Warnings and Precautions* (5.5)].

Secondary Malignancies

- Advise patients on the risk of secondary malignancies due to therapy [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

Veno-occlusive Liver Disease

- Advise patients on the risk of veno-occlusive liver disease [see *Warnings and Precautions* (5.7)].

Pregnancy

- Advise patients on the potential hazard to a fetus if a patient becomes pregnant or fathers a child during therapy and for up to 6 months after therapy.
- Advise patients to use effective contraception during therapy and for up to 6 months after therapy [see *Warnings and Precautions* (5.8), *Adverse Reactions* (6.2)].

Lactation

- Advise patients on the potential for serious adverse reactions and tumorigenicity when children are breastfed during therapy [see *Use in Specific Populations* (8.3)].

Reproductive System Disorders

- Advise patients on the risk of amenorrhea, premature menopause, and sterility [see *Warnings and Precautions* (5.9), *Adverse Reactions* (6.2)].

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders

- Advise patients on the risk of alopecia, wound healing, and other serious skin and subcutaneous tissue disorders [see *Warnings and Precautions* (5.11), *Adverse Reactions* (6.2)].

Gastrointestinal Disorders

- Advise patients that the therapy may cause gastrointestinal disorders and alcohol may increase nausea and vomiting [see *Adverse Reactions* (6.2)].
- Advise patients on the risk of stomatitis and the importance of proper oral hygiene [see *Adverse Reactions* (6.2)].

Eye Disorders

- Advise patients on the risk of eye disorders such as visual impairment, blurred vision, and eye irritation [see *Adverse Reactions* (6.2)].

Ear and Labyrinth Disorders

- Advise patients on the risk of ear and labyrinth disorders such as deafness, vertigo, and tinnitus [see *Adverse Reactions* (6.2)].

127.207.010/03

PACKAGE/LABEL PRINCIPAL DISPLAY PANEL

NDC 0143-**9531**-01 Rx only

Ifosfamide

Injection

1 g per 20 mL

(50 mg/mL)

For Intravenous use

Cytotoxic Agent

20 mL Sterile Single Dose Vial

NDC 0143-**9531**-01 Rx only 20 mL Sterile Single Dose Vial

Ifosfamide
Injection

1 g per 20 mL
(50 mg/mL)
For Intravenous use
Cytotoxic Agent

READ ACCOMPANYING PACKAGE INSERT for detailed indications, dosage and precautions.
Each mL contains ifosfamide, 50 mg, monobasic sodium phosphate monohydrate, 1.035 mg, dibasic sodium phosphate, 3.55 mg and water for injection, qs.
Store in a refrigerator 2° to 8°C (36° to 46°F).

Manufactured by
THYMOORGAN PHARMAZIE GmbH, Germany
Distributed by Hikma, Berkeley Heights, NJ 07922

(01)00301439531012
LOT:
EXP:
127.206.022/01

NDC 0143-**9531**-01 Rx only

Ifosfamide

Injection

1 g per 20 mL

(50 mg/mL)

For Intravenous use

Cytotoxic Agent

1 Sterile Single Dose Vial



PACKAGE/LABEL PRINCIPAL DISPLAY PANEL

NDC 0143-**9530**-01 Rx only

**Ifosfamide
Injection**

**3 g per 60 mL
(50 mg/mL)**

For Intravenous use

Cytotoxic Agent

60 mL Sterile Single Dose Vial

NDC 0143-9530-01 Rx only

Ifosfamide Injection

3 g per 60 mL
(50 mg/mL)

For Intravenous use
Cytotoxic Agent

60 mL Sterile Single Dose Vial

**READ ACCOMPANYING
PACKAGE INSERT for detailed
indications, dosage and
precautions.**

Each mL contains ifosfamide,
50 mg, monobasic sodium
phosphate monohydrate, 1.035 mg,
dibasic sodium phosphate, 3.55 mg
and water for injection, qs.

**Store in a refrigerator 2° to 8°C
(36° to 46°F).**

Manufactured by
THYMOORGAN PHARMAZIE GmbH, Germany

Distributed by Hikma
Berkeley Heights, NJ 07922



127.206.023/01

NDC 0143-9530-01 Rx only

Ifosfamide Injection

3 g per 60 mL
(50 mg/mL)

For Intravenous use

Cytotoxic Agent

1 Sterile Single Dose Vial

(50 mg/mL)

3 g per 60 mL

**Ifosfamide
Injection**

NDC 0143-9530-01 Rx only

127.205.025/02

NDC 0143-9530-01 Rx only

**Ifosfamide
Injection**

3 g per 60 mL

(50 mg/mL)

For Intravenous use

Cytotoxic Agent

1 Sterile Single Dose Vial

hikma.

Each mL contains ifosfamide, 50 mg, monobasic sodium phosphate monohydrate, 1.035 mg, dibasic sodium phosphate, 3.55 mg and water for injection, qs.

**READ ACCOMPANYING
PACKAGE INSERT for
detailed indications, dosage
and precautions.**

**Store in a refrigerator
2° to 8°C (36° to 46°F).**

Diluted solutions should be
refrigerated and used within
24 hours.

NDC 0143-9530-01 Rx only

**Ifosfamide
Injection**

3 g per 60 mL

(50 mg/mL)

For Intravenous use

Cytotoxic Agent

1 Sterile Single Dose Vial

hikma.

Manufactured by

THYMOORGAN PHARMAZIE GmbH
Schiffgraben 23, 38690 Goslar,
Germany

Distributed by

Hikma Pharmaceuticals USA Inc.
Berkeley Heights, NJ 07922



N
3 01439 53001 5

IFOSFAMID - Ifosfamid-Injektion

Hikma Pharmaceuticals USA Inc.

WICHTIGE AUSZÜGE AUS DER FACHINFORMATION

Diese wichtigen Auszüge beinhalten nicht alle Informationen, die zur sicheren und wirksamen Anwendung von IFOSFAMID-INJEKTION benötigt werden. Mehr dazu ist in der vollständigen Fachinformation von IFOSFAMID-INJEKTION zu finden.

IFOSFAMID-Injektion, intravenöse Anwendung

Ursprüngliche U.S.-Zulassung: 1988

WARNHINWEIS: MYELOSUPPRESSION, NEUROTOXIZITÄT und UROTOXIZITÄT

Mehr zu den Warnhinweisen in diesem Kasten ist in der vollständigen Fachinformation zu finden

- Myelosuppression kann schweren Verlauf haben und zu Infektionen mit tödlichem Ausgang führen. (5.1)
- ZNS-Toxizitäten können einen schweren Verlauf haben und zu Enzephalopathie und zum Tod führen. (5.2)
- Nephrotoxizität kann schweren Verlauf haben und zu Nierenversagen führen. Hämorrhagische Zystitis kann schweren Verlauf haben. (5.3)

-----INDIKATIONEN UND ANWENDUNG-----

Ifosfamid-Injektion ist ein alkylierendes Arzneimittel, das angewendet wird in Kombination mit bestimmten anderen zugelassenen antineoplastischen Substanzen zur Drittlinien-Chemotherapie von Keimzelltumoren in den Hoden. Zur Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis sollte es in Kombination mit Mesna angewendet werden. (1)

-----DOSIERUNG UND ANWENDUNG-----

Dosierung und Behandlungsdauer und/oder Behandlungsintervalle hängen ab vom Schema der Kombinationstherapie, dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten, den Organfunktionen und den Ergebnissen der Laboruntersuchungen. (2)

- Die Anwendung von Ifosfamid-Injektion sollte als langsame intravenöse Infusion erfolgen, wobei an 5 aufeinanderfolgenden Tagen täglich eine Dosis in Höhe von 1,2 Gramm pro m² in einem Zeitraum von mindestens 30 Minuten anzuwenden ist. (2)
- Die Behandlung ist alle 3 Wochen oder nach Erholung von den Auswirkungen der hämatologischen Toxizität zu wiederholen. (2)
- Zur Vermeidung einer Harnblasentoxizität hat während der Ifosfamid-Injektion eine ausgiebige tägliche Flüssigkeitsaufnahme oral oder intravenös von mindestens 2 Litern zu erfolgen. (2, 5.3)
- Zur Verringerung der Inzidenz einer hämorrhagischen Zystitis ist Mesna anzuwenden. (2)

-----DARREICHUNGSFORMEN UND WIRKSTOFFMENGEN-----

- Einzeldosis-Durchstechflaschen: 1 g/20 ml, 3 g/60 ml (3) (3)

-----GEGENANZEIGEN-----

- Bekannte Überempfindlichkeit bei Anwendung von Ifosfamid. (4)
- Harnabflussobstruktion. (4)

-----WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN-----

- Myelosuppression: Kann schweren Verlauf haben und zu Infektionen mit letalem Ausgang führen. Das Blutbild ist vor und regelmäßig nach der Behandlung zu kontrollieren. (5.1)
- Neurotoxizität: Es kann eine schwere Neurotoxizität mit tödlichem Ausgang auftreten. Der Patient ist sorgfältig auf ZNS-Toxizität und andere toxische Wirkungen zu überwachen. Beim Auftreten einer Enzephalopathie ist die Therapie abzusetzen. (5.2)
- Urotoxizität: Es kann eine schwere Nephrotoxizität mit Nierenversagen und letalem Ausgang auftreten. Mittels laborchemischer Untersuchungen von Serum und Urin ist eine Überwachung auf

Nephrotoxizität vorzunehmen. Zur Verringerung der Inzidenz einer hämorrhagischen Zystitis ist Mesna anzuwenden. (5.3)

- Kardiotoxizität: Arrhythmien, andere Veränderungen im EKG und Kardiomyopathie können auftreten und zum Tod führen. Die Anwendung bei Patienten mit kardialen Risikofaktoren und bei solchen mit bestehenden Herzerkrankungen hat mit Vorsicht zu erfolgen. Das Risiko einer Kardiotoxizität ist dosisabhängig. (5.4)
- Lungentoxizität: Es können interstitielle Pneumonitis, pulmonale Fibrose und andere Formen von Lungentoxizität mit tödlichem Ausgang auftreten. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Lungentoxizität zu überwachen und angemessen klinisch zu behandeln. (5.5)
- Als Spätfolgen der Behandlung können sekundäre maligne Erkrankungen auftreten. (5.6)
- Schwangerschaft: Kann den Fetus schädigen. Während der Therapie sollten Frauen nicht schwanger werden und Männer kein Kind zeugen. (5.8)
- Es wurden anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen berichtet. (5.10)

-----NEBENWIRKUNGEN-----

In klinischen Studien mit Ifosfamid als Monotherapie waren die häufigsten ($\geq 10\%$) Nebenwirkungen Alopezie, Übelkeit/Erbrechen, Leukozytopenie, Anämie, ZNS-Toxizität, Hämaturie und Infektionen. (6.1)

Um MUTMASSLICHE NEBENWIRKUNGEN zu melden, ist Hikma Pharmaceuticals USA Inc. unter 1-877-845-0689 oder die FDA unter 1-800-FDA-1088 oder unter www.fda.gov/medwatch zu kontaktieren.

-----ARZNEIMITTELWECHSELWIRKUNGEN-----

- CYP3A4-Induktoren: In Kombination mit CYP3A4-Induktoren ist eine Überwachung auf eine erhöhte Toxizität erforderlich. (7.1)
- CYP3A4-Inhibitoren: Die Anwendung in Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren kann die Wirksamkeit von Ifosfamid verringern. (7.2)

-----ANWENDUNG BEI BESONDEREN PATIENTENGRUPPEN-----

- Schwangerschaft: Wachstumsverzögerung und neonatale Anämie beim Fetus. (8.1)
- Anwendung bei älteren Patienten: Die Dosis muss mit Vorsicht gewählt werden. (8.5)
- Patienten mit Nierenfunktionsstörung: Auf Anzeichen einer Toxizität achten und gegebenenfalls eine Dosisreduktion erwägen. (8.6)

Siehe 17 für INFORMATIONEN ZUR PATIENTENBERATUNG.

Überarbeitet: 5/2024

VOLLSTÄNDIGE FACHINFORMATION: INHALTSVERZEICHNIS*

WARNHINWEIS: MYELOSUPPRESSION, NEUROTOXIZITÄT und UROTOXIZITÄT

1 INDIKATIONEN UND ANWENDUNGSGEBIETE

2 DOSIERUNG UND ANWENDUNG

3 DARREICHUNGSFORMEN UND WIRKSTOFFMENGEN

4 GEGENANZEIGEN

5 WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

- 5.1 Myelosuppression, Immunsuppression und Infektionen
- 5.2 Zentralnervensystem-Toxizität, Neurotoxizität
- 5.3 Renale und urotheliale Toxizität und Auswirkungen
- 5.4 Kardiotoxizität
- 5.5 Lungentoxizität
- 5.6 Sekundäre maligne Erkrankungen
- 5.7 Venöse okklusive Leberkrankheit
- 5.8 Schwangerschaft
- 5.9 Auswirkungen auf die Fertilität
- 5.10 Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen und Kreuzallergien
- 5.11 Beeinträchtigung der Wundheilung
- 5.12 Stillen

6 NEBENWIRKUNGEN

- 6.1 Nebenwirkungen in klinischen Studien
- 6.2 Erfahrungen nach Marktzulassung

7 ARZNEIMITTELWECHSELWIRKUNGEN

- 7.1 Induktoren von CYP3A4
- 7.2 Inhibitoren von CYP3A4

8 ANWENDUNG BEI BESONDEREN PATIENTENGRUPPEN

- 8.1 Schwangerschaft
- 8.3 Stillende Mütter
- 8.4 Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
- 8.5 Anwendung bei älteren Patienten
- 8.6 Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung
- 8.7 Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

10 ÜBERDOSIERUNG

11 BESCHREIBUNG

12 KLINISCHE PHARMAKOLOGIE

- 12.1 Wirkmechanismus
- 12.3 Pharmakokinetik

13 PRÄKLINISCHE TOXIKOLOGIE

- 13.1 Karzinogenese, Mutagenese, Beeinträchtigung der Fertilität

14 KLINISCHE STUDIEN

15 LITERATURHINWEISE

16 ABGABE/AUFBEWAHRUNG UND HANDHABUNG

17 INFORMATIONEN ZUR PATIENTENBERATUNG

* Aus der vollständigen Fachinformation gelöschte Abschnitte oder Unterabschnitte sind nicht aufgeführt.

VOLLSTÄNDIGE FACHINFORMATION

WARNHINWEIS: MYELOSUPPRESSION, NEUROTOXIZITÄT und UROTOXIZITÄT

WARNHINWEIS: MYELOSUPPRESSION, NEUROTOXIZITÄT UND UROTOXIZITÄT

Eine Myelosuppression kann einen schweren Verlauf haben und zu Infektionen mit letalem Ausgang führen. Vor jedem Behandlungszyklus und in regelmäßigen Abständen danach ist das Blutbild zu kontrollieren. ZNS-Toxizitäten können einen schweren Verlauf haben und zu Enzephalopathie und zum Tod führen. Eine Überwachung auf ZNS-Toxizität hat stattzufinden und beim Auftreten einer Enzephalopathie ist die Behandlung abzusetzen. Eine Nephrotoxizität kann einen schweren Verlauf haben und zu Nierenversagen führen. Eine hämorrhagische Zystitis kann einen schweren Verlauf haben, wobei dieser durch die prophylaktische Anwendung von Mesna verringert werden kann. *(siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen [5.1 bis 5.3])*

1 INDIKATIONEN UND ANWENDUNGSGEBIETE

Ifosfamid-Injektion wird angewendet in Kombination mit bestimmten anderen zugelassenen antineoplastischen Substanzen zur Drittlinien-Chemotherapie von Keimzelltumoren in den Hoden. Zur Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis ist es in Kombination mit Mesna anzuwenden.

2 DOSIERUNG UND ANWENDUNG

Ifosfamid-Injektion ist intravenös an 5 aufeinanderfolgenden Tagen täglich in einer Dosis in Höhe von 1,2 Gramm pro m² anzuwenden. Die Behandlung ist alle 3 Wochen oder nach Erholung von den Auswirkungen der hämatologischen Toxizität zu wiederholen.

Zur Vermeidung einer Harnblasentoxizität hat während der Ifosfamid-Injektion eine ausgiebige tägliche Flüssigkeitsaufnahme oral oder intravenös von mindestens 2 Litern zu erfolgen. Zur Verringerung der Inzidenz einer hämorrhagischen Zystitis ist Mesna anzuwenden. Ifosfamid-Injektion ist als langsame intravenöse Infusion über einen Zeitraum von mindestens 30 Minuten anzuwenden. Studien zu Ifosfamid-Injektion bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung wurden nicht durchgeführt *(siehe Anwendung bei besonderen Patientengruppen [8.6, 8.7])*.

Zubereitung zur intravenösen Anwendung/Stabilität

Lösungen von Ifosfamid-Injektion können, um Konzentrationen von 0,6 bis 20 mg/ml zu erhalten, mit den folgenden Flüssigkeiten weiter verdünnt werden:

5 %ige Glukose zur Injektion

0,9 %iges Natriumchlorid zur Injektion

Ringer-Laktat zur Injektion

Steriles Wasser für Injektionszwecke

Da mit sterilem Wasser als Zusatz grundsätzlich identische Stabilitätsergebnisse erzielt wurden wie mit den anderen Zusätzen (5 %ige Glukose zur Injektion, 0,9 %iges Natriumchlorid zur Injektion und Ringer-Laktat zur Injektion), ist die Anwendung von großvolumigen Glasflaschen zur parenteralen Anwendung, Viaflex-Beuteln oder PAB™-Beuteln mit Zwischenkonzentrationen oder Mischungen von sonstigen Bestandteilen (z. B. 2,5 %ige Glukose zur Injektion, 0,45 %iges Natriumchlorid oder 5 %ige Glukose und 0,9 %iges Natriumchlorid zur Injektion) ebenfalls erlaubt.

Weiter verdünnte Lösungen von Ifosfamid-Injektion sind im Kühlschrank aufzubewahren und innerhalb von 24 Stunden zu verbrauchen. Benzylalkohol-haltige Lösungen können die Stabilität von Ifosfamid-Injektion verringern.

Parenteralia sind vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe und Verfärbung zu kontrollieren, wann immer Lösung und Behältnis dies erlauben.

3 DARREICHUNGSFORMEN UND WIRKSTOFFMENGEN

1 g/20 ml-Einzeldosis-Durchstechflasche

3 g/60 ml-Einzeldosis-Durchstechflasche

4 GEGENANZEIGEN

Ifosfamid ist bei Patienten mit folgenden Beschwerden kontraindiziert:

- Bekannte Überempfindlichkeit bei Anwendung von Ifosfamid.
- Harnabflussobstruktion.

5 WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

5.1 Myelosuppression, Immunsuppression und Infektionen

Die Behandlung mit Ifosfamid kann Myelosuppression und eine signifikante Unterdrückung von Immunantworten verursachen, was zu schweren Infektionen führen kann. Unter Ifosfamid-bedingter Myelosuppression wurden Todesfälle berichtet. Eine durch Ifosfamid induzierte Myelosuppression kann zu Leukozytopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie (geht einher mit einem höheren Risiko für Blutungsereignisse) und Anämie führen. Der niedrigste Messwert für die Leukozytenzahl wird in der Regel etwa in der zweiten Woche nach Anwendung erreicht. Wird Ifosfamid in Kombination mit anderen chemotherapeutischen/hämatotoxischen Substanzen und/oder einer Strahlentherapie angewendet, ist häufig eine schwere Myelosuppression zu beobachten. Das Risiko für eine Myelosuppression ist dosisabhängig und ist bei der Anwendung einer hohen

Einzeldosis höher als bei einer fraktionierten Anwendung. Das Risiko für eine Myelosuppression ist ebenfalls höher bei Patienten mit verringerter Nierenfunktion.

Schwere Immunsuppression hat zu schwerwiegenden, manchmal tödlich verlaufenden, Infektionen geführt. Es wurden ebenfalls Sepsis und septischer Schock berichtet. Infektionen, die unter Ifosfamid berichtet wurden, beinhalten Pneumonien sowie andere auf Bakterien Pilze, Viren und Parasiten zurückzuführende Infektionen. Latente Infektionen können reaktiviert werden. Bei mit Ifosfamid behandelten Patienten wurde eine Reaktivierung einer Vielzahl von Virusinfektionen berichtet. Die Infektionen sind angemessen zu behandeln. Eine antimikrobielle Prophylaxe kann angezeigt sein bei bestimmten Fällen von Neutropenie. Dies liegt im Ermessen des behandelnden Arztes. Im Fall von neutropenischem Fieber sind Antibiotika und/oder Antimykotika anzuwenden. Es wird eine engmaschige hämatologische Überwachung empfohlen. Die Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl und das Hämoglobin sind vor jeder Anwendung und danach in regelmäßigen Abständen zu bestimmen. Ifosfamid darf bei Patienten mit einer Leukozytenzahl von unter 2 000/ μ l und/oder Thrombozytenzahl von unter 50 000/ μ l nur dann angewendet werden, wenn dies klinisch erforderlich ist.

Ifosfamid ist bei Patienten mit einer bestehenden Infektion, schwerer Immunsuppression oder eingeschränkter Knochenmarkreserve (erkennbar an Leukozytopenie, Granulozytopenie, zahlreichen Metastasen im Knochenmark) oder die bereits zuvor eine Strahlentherapie oder andere Chemotherapie erhalten haben, wenn überhaupt, mit Vorsicht anzuwenden.

5.2 Zentralnervensystem-Toxizität, Neurotoxizität

Die Anwendung von Ifosfamid kann eine ZNS-Toxizität und andere neurotoxische Wirkungen nach sich ziehen. Das Risiko für eine ZNS-Toxizität und andere neurotoxische Wirkungen erfordert eine sorgfältige Überwachung des Patienten. Nach einer Therapie mit Ifosfamid wurden neurologische Manifestationen in Form von Somnolenz, Verwirrtheit, Halluzinationen, verschwommenes Sehen, psychotisches Verhalten, extrapyramidale Symptome, Harninkontinenz und Krampfanfälle berichtet, in manchen Fällen auch Koma. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ifosfamid wurde auch Fälle einer peripheren Neuropathie berichtet.

Neurotoxische Wirkungen von Ifosfamid können innerhalb von wenigen Stunden bis Tagen nach der ersten Anwendung auftreten und klingen in dem meisten Fällen innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach dem Absetzen von Ifosfamid wieder ab. Symptome können auch über einen längeren Zeitraum anhalten. Bis zum vollständigen Abklingen ist eine unterstützende Therapie aufrechtzuerhalten. Gelegentlich kam es nicht zu einer vollständigen Erholung. Beim Auftreten von CNS-Toxizität wurden Todesfälle berichtet. Es liegen Berichte vor, denen zufolge es nach mehreren Behandlungszyklen ohne Zwischenfälle zu einer erneuten ZNS-Toxizität kam. Tritt eine Enzephalopathie auf, ist Ifosfamid abzusetzen.

Aufgrund der Möglichkeit additiver Wirkungen müssen Arzneimittel, die das ZNS beeinflussen (wie etwa Antiemetika, Sedativa, Narkotika oder Antihistaminika) mit besonderer Vorsicht angewendet werden oder bei Bedarf im Fall einer durch Ifosfamid

induzierten Enzephalopathie abgesetzt werden.

Das Auftreten einer ZNS-Toxizität kann die Fähigkeit eines Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder schwere Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen.

5.3 Renale und urotheliale Toxizität und Auswirkungen

Ifosfamid ist sowohl nephrotoxisch als auch urotoxisch. Die glomeruläre und tubuläre Funktion der Nieren muss vor Beginn der Therapie sowie während und nach der Behandlung beurteilt werden. Das Urinsediment ist regelmäßig auf das Vorliegen von Erythrozyten und andere Anzeichen einer Uro-/Nephrotoxizität zu kontrollieren. Serum und Urin sind regelmäßig im Labor zu untersuchen, einschließlich auf Phosphor und Kalium. Bei Bedarf ist eine angemessene Supplementierung zu gewährleisten. Bei mit Ifosfamid behandelten Patienten wurden renale Parenchym- und Tubulusnekrose berichtet. Es wurden akute Tubulusnekrose, akutes Nierenversagen und chronisches Nierenversagen infolge einer Ifosfamid-Therapie berichtet, und Todesfälle aufgrund von Nephrotoxizität sind belegt.

Nach der Anwendung von Ifosfamid treten sehr häufig Störungen der Nierenfunktion (glomerulär und tubulär) auf. Diese sind erkennbar an einer Verringerung der glomerulären Filtrationsrate, erhöhten Kreatininwerten im Serum, Proteinurie, Enzymurie, Zylindrurie, Aminoacidurie, Phosphaturie und Glukosurie sowie tubulärer Azidose. Bei Kindern wurden das Fanconi-Syndrom, renal bedingte Rachitis und Wachstumsverzögerung berichtet sowie Osteomalazie bei Erwachsenen. Unter Ifosfamid wurde die Entwicklung eines Syndroms, das dem SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) ähnelt, berichtet.

Eine Schädigung der Tubuli kann sich während der Therapie oder erst Monate oder sogar Jahre nach Beendigung der Behandlung zeigen. Eine glomeruläre oder tubuläre Funktionsstörung kann mit der Zeit abklingen, stabil bleiben oder sich im Laufe von Monaten oder Jahren verschlechtern, selbst nach Beendigung der Ifosfamid-Behandlung.

Risiko und erwarteter Nutzen der Ifosfamid-Therapie sind sorgfältig abzuwägen, wenn die Anwendung von Ifosfamid bei Patienten mit bestehender Nierenfunktionsstörung oder verringerter Nephronreserve erwogen wird.

Mit der Anwendung von Ifosfamid gingen sehr häufig urotoxische Nebenwirkungen, insbesondere hämorrhagische Zystitis, einher. Diese urotoxischen Wirkungen können durch die prophylaktische Anwendung von Mesna verringert werden.

Eine hämorrhagische Zystitis, die Bluttransfusionen erforderlich machte, wurde unter Ifosfamid berichtet. Das Risiko für eine hämorrhagische Zystitis ist dosisabhängig und bei der Anwendung einer hohen Einzeldosis höher als bei einer fraktionierten Anwendung. Hämorrhagische Zystitis wurde bereits nach der Anwendung einer Einzeldosis von Ifosfamid berichtet. Eine frühere oder gleichzeitige Bestrahlung der Harnblase oder eine Behandlung mit Busulfan kann das Risiko für eine hämorrhagische Zystitis erhöhen.

Vor Behandlungsbeginn ist der Ausschluss einer Harnabflussobstruktion erforderlich oder diese zu beseitigen (*siehe Gegenanzeigen [4]*).

Während oder unmittelbar nach der Anwendung müssen ausreichende Flüssigkeitsmengen getrunken oder infundiert werden, um die Diurese zu verstärken, was das Risiko für eine Harnwegstoxizität verringert. Vor jeder Ifosfamid-Dosis ist eine Urinanalyse vorzunehmen. Bei Vorliegen einer Mikrohämaturie (mehr als 10 Erythrozyten pro Gesichtsfeld im Mikroskop) ist die anschließende Anwendung bis zum vollständigen Abklingen auszusetzen. Die weitere Anwendung von Ifosfamid muss unter intensiver oraler oder parenteraler Hydratation erfolgen.

Ifosfamid darf bei Patienten mit aktiven Harnwegsinfektionen, wenn überhaupt, nur mit Vorsicht angewendet werden.

5.4 Kardiotoxizität

Zu den berichteten Manifestationen einer Kardiotoxizität bei der Behandlung mit Ifosfamid zählen:

- Supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich atriale/supraventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern, pulslose ventrikuläre Tachykardie
- Verringerte QRS-Amplitude und Änderungen der ST-Strecke oder T-Welle
- Toxische Kardiomyopathie, die zu kardialen Versagen mit Verstopfung und Hypotonie führt
- Perikarderguss, fibrinöse Perikarditis und epikardiale Fibrose

Unter Ifosfamid-bedingter Kardiotoxizität wurden Todesfälle berichtet.

Das Risiko für das Auftreten kardiotoxischer Wirkungen ist dosisabhängig. Es ist erhöht bei Patienten mit früherer oder zeitgleich stattfindender Behandlung mit anderen kardiotoxischen Substanzen oder Bestrahlung des Herzbereichs und möglicherweise Nierenfunktionsstörungen.

Bei der Anwendung von Ifosfamid ist besondere Vorsicht geboten bei Patienten mit Risikofaktoren für Kardiotoxizität und Patienten mit vorbestehender Herzerkrankung.

5.5 Lungentoxizität

Bei der Behandlung mit Ifosfamid wurden interstitielle Pneumonitis, Lungenfibrose und andere Formen von Lungentoxizität berichtet. Lungentoxizität, die zu respiratorischer Insuffizienz sowie Todesfällen führt, wurde ebenfalls berichtet. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome einer Lungentoxizität zu überwachen und angemessen klinisch zu behandeln.

5.6 Sekundäre maligne Erkrankungen

Bei der Behandlung mit Ifosfamid besteht das Risiko, dass als Spätfolgen

Sekundärtumore und deren Vorstufen auftreten. Das Risiko für myelodysplastische Veränderungen, von denen sich einige zu akuten Leukämien entwickeln, ist erhöht. Andere maligne Erkrankungen, die nach der Anwendung von Ifosfamid oder Behandlungsregimes, die Ifosfamid beinhalten, berichtet wurden, umfassten Lymphome, Schilddrüsenkrebs und Sarkome.

Die sekundären malignen Erkrankungen können mehrere Jahre nach Beendigung der Chemotherapie auftreten.

5.7 Venöse okklusive Leberkrankheit

Unter Chemotherapien, die Ifosfamid beinhalten, wurde über venöse okklusive Leberkrankheit berichtet.

5.8 Schwangerschaft

Ifosfamid kann zu fetalen Schäden führen, wenn es bei Schwangeren angewendet wird. Nach der Anwendung von Chemotherapien während der Schwangerschaft, deren Regime auch die Nutzung von Ifosfamid beinhaltete, wurden auch fetale Wachstumsstörungen und neonatale Anämie berichtet. Ifosfamid wirkt genotoxisch und mutagen auf männliche und weibliche Keimzellen. Embryotoxische und teratogene Wirkungen wurden bei Mäusen, Ratten und Kaninchen bei Dosen beobachtet, die dem 0,05- bis 0,075-Fachen der Dosis für Menschen entsprachen.

Während der Ifosfamid-Therapie sollten Frauen nicht schwanger werden und Männer kein Kind zeugen. Darüber hinaus sollten Männer bis zu 6 Monate nach Therapieende kein Kind zeugen. Wird dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet oder wird eine Patientin während der Einnahme dieses Arzneimittels oder nach der Behandlung schwanger, ist die Patientin über die potenziellen Gefahren für den Fetus aufzuklären (*siehe Anwendung bei besonderen Patientengruppen [8.1]*).

5.9 Auswirkungen auf die Fertilität

Ifosfamid stört die Oogenese und Spermiogenese. Amenorrhö, Azoospermie und Unfruchtbarkeit bei beiden Geschlechtern wurden berichtet. Das Auftreten einer Unfruchtbarkeit scheint abhängig zu sein von der Ifosfamid-Dosis, der Therapiedauer sowie dem Zustand der Gonadenfunktion zum Zeitpunkt der Behandlung. Bei manchen Patienten kann die Unfruchtbarkeit permanent sein.

Weibliche Patientinnen

Bei mit Ifosfamid behandelten Patientinnen wurde das Einsetzen einer Amenorrhö berichtet. Das Risiko einer durch eine Chemotherapie induzierten permanenten Amenorrhö steigt mit dem Alter. Pädiatrische Patientinnen, die vor Einsetzen der Pubertät mit Ifosfamid behandelt wurden, können demnach eventuell nicht schwanger werden, und bei denjenigen, deren Ovarialfunktion nach Abschluss der Behandlung erhalten bleibt, besteht ein erhöhtes Risiko für eine vorzeitige Menopause.

Männliche Patienten

Bei mit Ifosfamid behandelten Männern kann eine Oligospermie oder Azoospermie auftreten. Pädiatrische Patienten, die vor Einsetzen der Pubertät mit Ifosfamid behandelt wurden, entwickeln eventuell keine normalen sekundären Geschlechtsmerkmale, stattdessen aber Oligospermie oder Azoospermie. Bei manchen Patienten kann die Azoospermie reversibel sein, auch wenn die Wiederherstellung der Fruchtbarkeit erst mehrere Jahre nach Beendigung der Therapie eintreten kann. Bei diesen Patienten sind die Sexualfunktion und Libido im Allgemeinen nicht beeinträchtigt. Bis zu einem gewissen Grad kann es zu einer Hodenatrophie kommen. Mit Ifosfamid behandelte Patienten konnten anschließend Kinder zeugen.

5.10 Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen und Kreuzallergien

Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen wurden im Zusammenhang mit Ifosfamid berichtet.

Kreuzallergien zwischen Zytotoxika der Oxazaphosphorin-Gruppe wurden berichtet.

5.11 Beeinträchtigung der Wundheilung

Ifosfamid kann die normale Wundheilung beeinträchtigen.

5.12 Stillen

Ifosfamid geht in die Muttermilch über. Frauen dürfen während der Behandlung mit Ifosfamid nicht stillen (*siehe Anwendung bei besonderen Patientengruppen [8.3]*).

6 NEBENWIRKUNGEN

6.1 Nebenwirkungen in klinischen Studien

Da klinische Studien für eine Vielzahl von verschiedenen Erkrankungen durchgeführt werden, können die beobachteten Häufigkeiten der Nebenwirkungen eines in ihnen untersuchten Arzneimittels nicht direkt mit den Häufigkeiten eines in anderen klinischen Studie untersuchten Arzneimittels verglichen werden und entsprechen möglicherweise nicht den in der klinischen Praxis beobachteten Häufigkeiten. Die nachstehenden Nebenwirkungen und Häufigkeiten basieren auf 30 Publikationen, in denen klinische Erfahrungen mit fraktioniert angewendetem Ifosfamid als Monotherapie mit einer Gesamtdosis von 4 bis 12 g/m² pro Zyklus beschrieben werden.

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Prozentsatz (Verhältnis)
INFEKTIONEN UND PARASITÄRE ERKRANKUNGEN	Infektion	9,9 % (112/1 128)
	Leukopenie ¹ (jede)	
	Leukopenie < 1 x 10 ³ /μl	43,5 % (267/614)

ERKRANKUNGEN DES BLUTES UND DES LYMPHSYSTEMS	Thrombozytopenie ² (jede)	
	Thrombozytopenie 50 x 10 ³ /µl	4,8 % (35/729)
	Anämie ³	37,9 % (202/533)
STOFFWECHSEL- UND ERNÄHRUNGSSTÖRUNGEN	Anorexie	1,1 % (15/1 317)
ERKRANKUNGEN DES NERVENSYSTEMS	Zentralnervensystem-Toxizität ^{4,5}	15,4 % (154/1 001)
	Periphere Neuropathie	0,4 % (5/1 317)
HERZERKRANKUNGEN	Kardiotoxizität ⁶	0,5 % (7/1 317)
GEFÄSSERKRANKUNGEN	Hypotonie ⁷	0,3 % (4/1 317)
ERKRANKUNGEN DES GASTROINTESTINALTRAKTS	Übelkeit/Erbrechen	46,8 % (443/964)
	Diarrhoe	0,7 % (9/1 317)
	Stomatitis	0,3 % (4/1 317)
LEBER- UND GALLENERKRANKUNGEN	Hepatotoxizität ⁸	1,8 % (22/1 190)
ERKRANKUNGEN DER HAUT UND DES UNTERHAUTGEWEBES	Alopezie	89,6 % (540/603)
	Dermatitis	0,08 % (1/1 317)
	Papulöser Ausschlag	0,08 % (1/1 317)
ERKRANKUNGEN DER NIEREN UND HARNWEGE	Hämorrhagische Zystitis ⁹	
	Hämaturie	
	- ohne Mesna	44,1 % (282/640)
	- mit Mesna	21,3 % (33/155)
	Makrohämaturie	
	- ohne Mesna	11,1 % (66/594)
	- mit Mesna	5,2 % (5/97)
	Renale Funktionsstörung ¹⁰	--
	Schädigung der Nieren	--
ALLGEMEINE ERKRANKUNGEN UND BESCHWERDEN AM VERABREICHUNGSORT	Phlebitis ¹¹	2,8 % (37/1 317)
	Neutropenisches Fieber ¹²	1 % (13/1 317)

	Ermüdung	0,3 % (4/1 317)
	Unwohlsein	Kann nicht berechnet werden

- ¹ Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter dem Überbegriff der Leukopenie berichtet: Neutropenie, Granulozytopenie, Lymphopenie und Panzytopenie. Neutropenisches Fieber siehe unten.
- ² Bei einer Thrombozytopenie kann es auch Blutungskomplikationen geben. Es gibt Berichte über Blutungen mit Todesfolge.
- ³ Schließt auch Fälle ein, die als Anämie und verringerter Hämoglobin-/Hämatokritwert berichtet wurden.
- ⁴ Über Enzephalopathie mit Koma und Todesfolge wurde berichtet.
- ⁵ Als Anzeichen für eine Zentralnervensystem-Toxizität wurden folgende Anzeichen und Symptome genannt: Verhaltensauffälligkeiten, Affektlabilität, Aggressivität, Unruhe, Angstgefühle, Aphasie, Asthenie, Ataxie, zerebelläre Symptome, Störungen der Zerebralfunktion, kognitive Störung, Koma, Verwirrheitszustand, Konvulsion, Störungen der Hirnnerven, Bewusstseinsstörungen, Depression, Desorientiertheit, Schwindelgefühl, auffällige EEG-Werte, Enzephalopathie, flacher Affekt. Halluzinationen, Kopfschmerzen, abnormale Gedanken, Lethargie, Gedächtnisstörungen, Stimmungsschwankungen, Bewegungsstörungen, Muskelkrämpfe, Myoklonus, fortschreitender Verlust der Hirnstammreflexe, psychotische Reaktion, Ruhelosigkeit, Somnolenz, Tremor, Harninkontinenz.
- ⁶ Kardiotoxizität wurde als kongestives Herzversagen, Tachykardie und Lungenödem berichtet. Es gibt Berichte über Fälle mit tödlichem Ausgang.
- ⁷ Über Hypotonie bis hin zu Schock und Todesfolge wurde berichtet.
- ⁸ Hepatotoxizität wurde als Anstieg der Leberenzyme berichtet, d. h., Serum-Alanin-Aminotransferase, Serum-Aspartat-Aminotransferase, alkalische Phosphatase, Gammaglutamyltransferase und Lactatdehydrogenase, erhöhte Bilirubinwerte, Ikterus, hepatorenales Syndrom.
- ⁹ Zu den gemeldeten Symptomen einer hämorrhagischen Zystitis zählen Dysurie und Pollakisurie. Siehe auch *Nebenwirkungen nach Markteinführung* (6.2).
- ¹⁰ Nierenfunktionsstörungen wurden mit folgenden Manifestationen berichtet: Nierenversagen (einschließlich akuten Nierenversagens, irreversiblen Nierenversagens; auch mit tödlichem Ausgang), erhöhte Serumkreatinin-Werte, Erhöhung der Blut-Stickstoff-Konzentration (BUN), verringerte Kreatinin-Clearance, metabolische Azidose, Anurie, Oligurie, Glucosurie, Hyponatriämie, Urämie, erhöhte Kreatinin-Clearance. Strukturelle Nierenschädigungen wurden mit folgenden Manifestationen berichtet: Akute tubuläre Nekrose, Nierenparenchymschädigung, Enzymurie, Zylindrurie, Proteinurie.
- ¹¹ Einschließlich berichteter Phlebitis und Reizung der Venenwände.

¹² Einschließlich Fällen, die als granulozytopenisches Fieber berichtet wurden.

6.2 Nebenwirkungen nach Markteinführung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Ifosfamid-Injektion nach Markteinführung beobachtet. Da diese Reaktionen freiwillig von einer Population unbestimmter Größe gemeldet wurden, lässt sich weder ihre Häufigkeit immer verlässlich ermitteln noch ein kausaler Zusammenhang mit der Arzneimittelexposition herleiten.

INFEKTIONEN UND PARASITÄRE ERKRANKUNGEN:

Die folgenden Manifestationen wurden mit durch Ifosfamid verursachter Myelosuppression und Immunsuppression in Verbindung gebracht: erhöhtes Risiko und Schwere für bzw. von Infektionen[†], Pneumonien[†], Sepsis und septischer Schock (einschließlich mit tödlichem Ausgang) sowie Reaktivierung von latenten Infektionen, einschließlich viraler Hepatitis[†], *Pneumocystis jirovecii*[†], Herpes zoster, *Strongyloides*, progressive multifokale Leukenzephalopathie[†] und andere Virus- und Pilzinfektionen.

[†] Schwere Immunsuppression führte zu schwerwiegenden, manchmal tödlich verlaufenden, Infektionen.

GUTARTIGE, BÖSARTIGE UND NICHT SPEZIFIZIERTE NEUBILDUNGEN (EINSCHL. ZYSTEN UND POLYPEN):

Sekundäre maligne Erkrankungen in Verbindung mit einer Behandlung*, akute Leukämie* (akute myeloische Leukämie)*, akute promyeloische Leukämie*, akute lymphatische Leukämie*, myelodysplastisches Syndrom, Lymphom (Non-Hodgkin-Lymphom), Sarkome*, Nierenzellkarzinom, Schilddrüsenkrebs

ERKRANKUNGEN DES BLUTES UND DES LYMPHSYSTEMS:

Hepatotoxizität*, Myelosuppression in Form von Knochenmarksversagen, Agranulozytose; febrile Knochenmarksaplasie; disseminierte intravaskuläre Gerinnung, hämolytisch-urämisches Syndrom, hämolytische Anämie, neonatale Anämie, Methämoglobinämie

ERKRANKUNGEN DES IMMUNSYSTEMS:

Angioödem*, anaphylaktische Reaktion, Immunsuppression, Urtikaria, Überempfindlichkeit

ENDOKRINE ERKRANKUNGEN:

Syndrom der inadäquaten Sekretion von Adiuretin (SIADH)

STOFFWECHSEL- UND ERNÄHRUNGSSTÖRUNGEN:

Tumorlysesyndrom, metabolische Azidose, Hypokaliämie, Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hyperglykämie, Polydipsie

PSYCHIATRISCHE ERKRANKUNGEN:

Panikattacke, Katatonie, Manie, Paranoia, Wahnvorstellung, Delirium,

Bradyphrenie, Mutismus, veränderter Gemütszustand, Echolalie, Logorrhö, Perseveration, Amnesie

ERKRANKUNGEN DES NERVENSYSTEMS:

Konvulsion*, Status epilepticus (konvulsiv und nicht konvulsiv), posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom, Leukenzephalopathie, extrapyramidale Erkrankung, Asterixis, Bewegungsstörung, Polyneuropathie, Dysästhesie, Hypästhesie, Parästhesie, Neuralgie, Gangstörung, Stuhlinkontinenz, Dysarthrie

Nach einer Neurotoxizität wurde Ifosfamid erneut angewendet. Während bei manchen Patienten keine Neurotoxizität auftrat, trat sie bei anderen wiederholt auf, einschließlich mit tödlichem Ausgang.

AUGENERKRANKUNGEN:

Sehverschlechterung, verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, Augenreizung

ERKRANKUNGEN DES OHRS UND DES LABYRINTHS:

Taubheit, Hypakusis, Vertigo, Tinnitus

HERZERKRANKUNGEN:

Kardiotoxizität*, Herzstillstand*, Kammerflimmern*, ventrikuläre Tachykardie*, kardiogener Schock*, Myokardinfarkt*, kardiales Versagen*, Linksschenkelblock, Rechtsschenkelblock, Perikarderguss, Myokardblutung, Angina pectoris, Linksherzinsuffizienz, Kardiomyopathie*, kongestive Kardiomyopathie, Myokarditis*, Arrhythmie*, Perikarditis, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Bradykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, verfrühte Vorhofkontraktion, ventrikuläre Extrasystolen, Myokard-Depression, Palpitationen, verkleinerte Auswurffrac-tion*, Elektrokardiogramm ST-Strecke anomal, Elektrokardiogramm Umkehrung der T-Welle, Elektrokardiogramm QRS-Komplex anomal

GEFÄSSERKRANKUNGEN:

Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, Kapillarlecksyndrom, Vaskulitis, Hypertonie, Flush, erniedrigter Blutdruck

ERKRANKUNGEN DER ATEMWEGE, DES BRUSTRAUMS UND MEDIASTINUMS:

Respiratorische Insuffizienz*, akutes Atemnotsyndrom*, pulmonale Hypertonie*, interstitielle Lungenerkrankung* in Form von Lungenfibrose*, allergische Alveolitis, interstitielle Pneumonitis, Pneumonitis*, pulmonales Ödem*, Pleuraerguss, Bronchospasmus, Dyspnoe, Hypoxie, Husten

ERKRANKUNGEN DES GASTROINTESTINALTRAKTS:

Zäkumentzündung, Kolitis, Enterokolitis, Pankreatitis, Ileus, gastrointestinale Blutung, Schleimhautulzeration, Obstipation, Abdominalschmerz, Hypersalivation

LEBER- UND GALLENERKRANKUNGEN:

Leberversagen*, fulminant verlaufende Hepatitis*, Leberkrankheit mit

Venenokklusion, Pfortaderthrombose, zytolytische Hepatitis, Cholestase

ERKRANKUNGEN DER HAUT UND DES UNTERHAUTGEWEBES:

Toxisch epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom, Radiation-Recall-Dermatitis, Hautnekrose, geschwollenes Gesicht, Petechien, makulöser Ausschlag, Ausschlag, Pruritus, Erythem, Hauthyperpigmentierung, Hyperhidrosis, Nagelerkrankung

SKELETTMUSKULATUR-, BINDEGEWEBES- UND KNOCHENERKRANKUNGEN:

Rhabdomyolyse, Osteomalazie, Rachitis, Wachstumsverzögerung, Myalgie, Arthralgie, Schmerz in einer Extremität, Muskelzucken

ERKRANKUNGEN DER NIEREN UND HARNWEGE:

Fanconi-Syndrom, tubulo-interstitielle Nephritis, nephrogener Diabetes insipidus, Phosphaturie, Aminoacidurie, Polyurie, Enuresis, Gefühl residuellen Urins. Akutes und chronisches Nierenversagen mit tödlichem Ausgang wurde dokumentiert.

ERKRANKUNGEN DER GESCHLECHTSORGANE UND DER BRUSTDRÜSE:

Infertilität, Nachlassen der ovariellen Funktion, vorzeitige Menopause, Amenorrhö, Erkrankung der Ovarien, Ovulationsstörung, Azoospermie, Oligospermie, Beeinträchtigung der Spermatogenese, erniedrigtes Östrogen im Blut, erhöhtes Gonadotropin im Blut

KONGENITALE, FAMILIÄRE UND GENETISCHE ERKRANKUNGEN:

Fetale Wachstumsverzögerung

ALLGEMEINE ERKRANKUNGEN UND BESCHWERDEN AM VERABREICHUNGSORT:

Versagen mehrerer Organe*, generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes, Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle einschließlich Schwellung, Entzündung, Schmerz, Erythem, Druckschmerz, Pruritus; Brustkorbschmerz, Ödem, Schleimhautentzündung, Schmerz, Fieber, Schüttelfrost

* Auch mit tödlichem Ausgang

7 ARZNEIMITTELWECHSELWIRKUNGEN

Ifosfamid ist ein Substrat sowohl von CYP3A4 als auch CYP2B6.

7.1 CYP3A4-Induktoren

CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Fosphenytoin, Phenobarbital, Rifampicin, Johanniskraut) könnten die Verstoffwechselung von Ifosfamid in seine aktiven alkylierenden Metaboliten erhöhen. CYP3A4-Induktoren können die Bildung des neurotoxisch/nephrotoxisch wirkenden Ifosfamid-Metaboliten Chloracetaldehyd verstärken. Patienten, die Ifosfamid mit CYP3A4-Induktoren einnehmen, sind engmaschig auf Toxizität zu überwachen und eine

Dosisanpassung ist zu erwägen.

7.2 CYP3A4-Inhibitoren

CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol, Sorafenib, Aprepitant, Fosaprepitant, Grapefruit, Grapefruitsaft) könnten die Verstoffwechslung von Ifosfamid in seine aktiven alkylierenden Metaboliten verringern und so vermutlich die Wirksamkeit der Behandlung mit Ifosfamid senken.

8 ANWENDUNG BEI BESONDEREN PATIENTENGRUPPEN

8.1 Schwangerschaft

Ifosfamid kann zu fetalen Schäden führen, wenn es bei Schwangeren angewendet wird. Nach der Anwendung von Chemotherapien während der Schwangerschaft, deren Regime auch die Nutzung von Ifosfamid beinhaltete, wurden fetale Wachstumsstörungen und neonatale Anämie berichtet.

Tierexperimentelle Studien deuten darauf hin, dass Ifosfamid *in vivo* fähig ist, Genmutationen und Chromosomenschäden zu verursachen. Bei trächtigen Mäusen erhöhten sich die Resorptionen und Anomalien an Tag 19, nachdem an Tag 11 der Trächtigkeit eine Ifosfamid-Dosis von 30 mg/m² verabreicht wurde. Embryoletale Wirkungen wurden bei Ratten nach der Anwendung von Ifosfamid-Dosen von 54 mg/m² vom 6. bis zum 15. Tag der Trächtigkeit beobachtet und embryotoxische Wirkungen waren erkennbar, nachdem die Muttertiere bei gleichem Dosierungszeitraum Dosen in Höhe von 18 mg/m² erhielten.

Ifosfamid wirkt embryotoxisch bei Kaninchen, die Dosen von 88 mg/m² vom 6. bis zum 18. Tag nach der Paarung erhielten. Die Anzahl der Anomalien war auch in der Kontrollgruppe signifikant höher.

Während der Ifosfamid-Therapie sollten Frauen nicht schwanger werden und Männer kein Kind zeugen. Darüber hinaus sollten Männer bis zu 6 Monate nach Therapieende kein Kind zeugen. Wird dieses Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet oder wird eine Patientin während der Einnahme dieses Arzneimittels oder nach der Behandlung schwanger, ist die Patientin über die potenziellen Gefahren für den Fetus aufzuklären.

8.3 Stillende Mütter

Ifosfamid geht in die Muttermilch über. Aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und der für Ifosfamid gezeigten Tumorigenität in tierexperimentellen Studien muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit dem Arzneimittel zu unterbrechen ist. Dabei ist der Nutzen des Arzneimittels für die Mutter zu berücksichtigen. Frauen dürfen während der Behandlung mit Ifosfamid nicht stillen.

8.4 Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen.

8.5 Anwendung bei älteren Patienten

Allgemein wird empfohlen, dass bei der Wahl der Dosis für ältere Patienten mit Vorsicht vorgegangen wird, um das häufigere Auftreten von verringerter Leber-, Nieren- oder Herzfunktion sowie Begleiterkrankungen und die gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln zu berücksichtigen.

Eine Studie mit Patienten zwischen 40 und 71 Jahren deutete darauf hin, dass die Eliminationshalbwertszeit mit zunehmendem Alter anzusteigen scheint (*siehe Pharmakokinetik [12.3]*). Dieser scheinbare Anstieg der Halbwertszeit scheint mit dem Anstieg des Verteilungsvolumens von Ifosfamid mit zunehmendem Alter zusammenzuhängen. Es wurden keine signifikanten Änderungen bei der Gesamtplasma-*Clearance* oder der renalen oder nicht-renalen *Clearance* mit zunehmendem Alter berichtet.

Die Ausscheidung von Ifosfamid und seinen Metaboliten erfolgt nachweislich überwiegend über die Nieren, und das Risiko für toxische Reaktionen gegen dieses Arzneimittel kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion höher sein. Da ältere Patienten wahrscheinlich häufiger an verringerter Nierenfunktion leiden, ist bei der Dosiswahl Vorsicht geboten und die Überwachung der Nierenfunktion ist zu erwägen.

8.6 Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Die Ausscheidung von Ifosfamid und seinen Metaboliten erfolgt nachweislich über die Nieren, weshalb bei verringerter Nierenfunktion eine Ansammlung im Plasma erfolgen kann. Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind engmaschig auf Toxizität zu überwachen und gegebenenfalls ist eine Dosisverringerung zu erwägen. Ifosfamid und seine Metaboliten sind dialysierbar.

8.7 Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Ifosfamid wird umfangreich in der Leber verstoffwechselt und bildet sowohl wirksame als auch toxische Metaboliten. Ifosfamid ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht anzuwenden.

10 ÜBERDOSIERUNG

Ein spezifisches Antidot für Ifosfamid ist nicht bekannt.

Patienten, die eine Überdosierung erhalten, sind engmaschig auf das Auftreten von Toxizitäten zu überwachen. Schwerwiegende Folgen einer Überdosierung sind u.a. Manifestationen von dosisabhängigen Toxizitäten wie ZNS-Toxizität, Nephrotoxizität, Myelosuppression und Mukositis (*siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen [5]*).

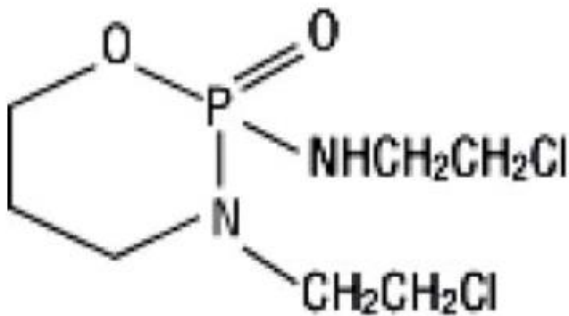
Die Behandlung einer Überdosierung würde allgemeine unterstützende Maßnahmen beinhalten, die den Patienten während aller auftretenden Phasen einer Toxizität unterstützen, einschließlich der angemessenen modernsten Behandlung aller gleichzeitig vorhandenen Infektionen, einer Myelosuppression oder anderer Toxizitäten. Ifosfamid sowie Ifosfamid-Metabolite sind dialysierbar.

Die Anwendung von Mesna als vorbeugende Maßnahme gegen Zystitis kann dazu beitragen, urotoxische Wirkungen einer Überdosierung zu vermeiden oder zu verringern.

11 BESCHREIBUNG

Ifosfamid-Injektion ist in sterilen Einzeldosis-Durchstechflaschen zur Anwendung als intravenöse Infusion erhältlich. Jeder ml enthält 50 mg Ifosfamid, 1 035 mg monobasisches Natriumphosphat (wasserfrei), 3,55 mg dibasisches Natriumphosphat und Wasser für Injektionszwecke (q.s.). Ifosfamid ist eine Chemotherapeutikum, das chemisch mit Stickstoffloten verwandt ist und ein synthetisches Cyclophosphamid-Analogon. Ifosfamid heißt 3-(2-Chloroethyl)-2-[(2-chloroethyl) amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxid.

Seine Strukturformel lautet:



$C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$

MW = 261,09

Ifosfamid ist ein in Wasser lösliches, weißes, kristallines Pulver.

12 KLINISCHE PHARMAKOLOGIE

12.1 Wirkungsmechanismus

Ifosfamid ist ein Prodrug und benötigt eine metabolische Aktivierung durch hepatische Cytochrom-P450-Isoenzyme, um sein zytotoxische Wirkung ausüben zu können. Die Aktivierung erfolgt durch Hydroxylierung am Kohlenstoffring, wodurch das instabile Zwischenprodukt 4-Hydroxyifosfamid gebildet wird und durch Ringöffnung das tautomere Isoaldophosphamid, das zur zytotoxischen und urotoxischen Verbindung Acrolein und dem alkylierenden Isophosphoramid-Lost sowie zahlreichen weiteren

nicht-toxischen Produkten abgebaut wird. Der genaue Wirkmechanismus von Ifosfamid ist bislang nicht bekannt, aber seine zytotoxische Wirkung basiert primär auf der Quervernetzung der DNA infolge der Alkylierung durch Isophosphoramid-Lost an den N-7-Positionen von Guanin. Die Bildung von Quervernetzungen auf demselben Strang oder komplementären Strängen (*Inter- und Intrastrand Crosslinks*) der DNA führt zum Zelltod.

12.3 Pharmakokinetik

Die Konzentrationen nehmen biphasisch ab und die mittlere terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 15 Stunden. Bei Dosen von 1,6 bis 2,4 g/m²/Tag verläuft die Abnahme im Plasma monoexponentiell und die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 7 Stunden.

Ifosfamid zeigt beim Menschen eine zeitabhängige Pharmakokinetik. Nach intravenöser Anwendung von einmal täglich 1,5 g/m² über einen Zeitraum von 0,5 Stunden an 5 Tagen bei 15 Patienten mit neoplastischer Erkrankung kam es zu einer Abnahme der medianen Eliminationshalbwertszeit von 7,2 Stunden an Tag 1 auf 4,6 Stunden an Tag 5, mit einer gleichzeitigen Zunahme der medianen *Clearance* von 66 ml/min an Tag 1 auf 115 ml/min an Tag 5. Beim Verteilungsvolumen gab es an Tag 5 keine signifikante Änderung im Vergleich zu Tag 1.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen (Vd) von Ifosfamid gleicht dem Gesamtfüssigkeitsvolumen des Körpers, was nahelegt, dass die Verteilung unter minimaler Gewebefixierung stattfindet. Nach intravenöser Anwendung von einmal täglich 1,5 g/m² über einen Zeitraum von 0,5 Stunden an 5 Tagen bei 15 Patienten mit neoplastischer Erkrankung betrug das mediane Vd von Ifosfamid 0,64 l/kg an Tag 1 und 0,72 l/kg an Tag 5. Ifosfamid zeigt nur eine geringe Plasmaproteinbindung. Ifosfamid und seine aktiven Metaboliten werden umfangreich durch Erythrozyten gebunden. Ifosfamid ist kein Substrat des P-Glykoproteins.

Biotransformation

Ifosfamid wird beim Menschen in großem Ausmaß über zwei Stoffwechselwege verstoffwechselt: Durch Ring-Oxidation („Aktivierung“) wird der aktive Metabolit 4-Hydroxyifosfamid gebildet und durch Seitenketten-Oxidation die inaktiven Metaboliten 3-Dechloroethylifosfamid oder 2-Dechloroethylifosfamid mit Freisetzung des toxischen Metaboliten Chloracetaldehyd.

Beim Menschen sind geringe Mengen (nmol/ml) an Ifosfamid-Lost und 4-Hydroxyifosfamid im Plasma nachweisbar. Die Verstoffwechslung von Ifosfamid ist erforderlich für die Bildung der biologisch aktiven Formen und trotz umfassender Verstoffwechslung fällt diese doch von Patient zu Patient unterschiedlich aus.

Ausscheidung

Nach der Anwendung von mit ¹⁴C markiertem Ifosfamid in Dosen von 5 g/m² wurden 70 % bis 86 % der angewendeten Radioaktivität im Urin in Form von Metaboliten gefunden, während 61 % der ausgeschiedenen Dosis die Muttersubstanz darstellten. Bei Dosen von 1,6 bis 2,4 g/m² wurden innerhalb von 72 Stunden nur 12 % bis 18 %

der Dosis in Form des unveränderten Arzneimittels über den Urin ausgeschieden.

Zwei verschiedene dechloroethylierte Derivate von Ifosfamid, 4-Carboxyifosfamid, Thiodiessigsäure und Cysteinkonjugate der Chloressigsäure wurden beim Menschen als die wichtigsten Ifosfamid-Metaboliten im Urin identifiziert, während von 4-Hydroxyifosfamid und Acrolein nur geringe Mengen gefunden wurden.

Kinder und Jugendliche

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse wurde mit Plasmadaten von 32 pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 18 Jahren mit verschiedenen malignen Erkrankungen durchgeführt. Die Patienten erhielten insgesamt 45 Zyklen von Ifosfamid in Dosen von 1,2, 2 und 3 g/m², intravenös angewendet über 1 oder 3 Stunden an 1, 2 oder 3 Tagen. Bei der geschätzten Population betrug der mittlere Standardfehler ($\pm$) für die initiale *Clearance* und das Verteilungsvolumen von Ifosfamid $2,4 \pm 0,33$ l/h/m² bzw. $21 \pm 1,6$ l/m², mit einer interindividuellen Variabilität von 43 % bzw. 32 %.

Einfluss des Alters

Eine Studie, in der 20 Patienten im Alter zwischen 40 und 71 Jahren 1,5 g/m² Ifosfamid für 3 oder 5 Tage erhielten, deutete darauf hin, dass die Eliminationshalbwertszeit mit dem Alter zuzunehmen scheint. Der Anstieg der Eliminationshalbwertszeit schien mit dem Anstieg des Verteilungsvolumen von Ifosfamid mit zunehmendem Alter im Zusammenhang zu stehen. Es wurden keine signifikanten Änderungen bei der Gesamtplasma-*Clearance* oder der renalen *Clearance* mit zunehmendem Alter berichtet.

13 PRÄKLINISCHE TOXIKOLOGIE

13.1 Karzinogenese, Mutagenese, Beeinträchtigung der Fertilität

Es wurde gezeigt, dass Ifosfamid bei Ratten kanzerogen wirkt, wenn es 52 Wochen lang 3-mal pro Woche als intraperitoneale Injektion in einer Dosis von 6 mg/kg (37 mg/m² oder etwa 3 % einer sich auf mg/m² beziehenden menschlichen Dosis) verabreicht wird. Bei weiblichen Ratten kam es zu einer signifikant höheren Inzidenz von uterinen Leiomyosarkomen und Fibroadenom in der Brust als bei Kontrollgruppen.

Das mutagene Potenzial von Ifosfamid wurde *in vitro* in Bakteriensystemen und *in vivo* in Säugetierzellen dokumentiert. *In vivo* zeigte Ifosfamid mutagene Wirkungen in den Keimzellen von Mäusen und *Drosophila melanogaster* und löste eine signifikante Zunahme von dominanten letalen Mutationen bei männlichen Mäusen sowie rezessiven geschlechtsgebundenen letalen Mutationen bei *Drosophila* aus.

Ifosfamid wurde männlichen und weiblichen Beagle-Hunden über 26 Wochen hinweg 6 Tage pro Woche in Dosen von 1 oder 4,64 mg/kg/Tag (20 oder 93 mg/m²) verabreicht. Männliche Hunde zeigten bei der Dosis von 4,64 mg/kg (etwa 7,7 % einer sich auf mg/m² beziehenden klinischen Tagesdosis) eine Hodenatrophie mit degeneriertem Epithel der Samenkanälchen. In einer zweiten Studie erhielten männliche und weibliche Ratten über 6 Monate hinweg einmal alle 3 Wochen Ifosfamid intraperitoneal in Dosen von 0, 25, 50 oder 100 mg/kg (0, 150, 300 oder 600 mg/m²). Bei den meisten männlichen Ratten, die 100 mg/kg (etwa die Hälfte

einer sich auf mg/m² beziehenden klinischen Tagesdosis) erhielten, wurde eine verringerte Spermio-genese beobachtet.

14 KLINISCHE STUDIEN

Patienten mit unempfindlichem Hodenkrebs (n = 59) erhielten als Drittlinientherapie oder später eine Kombination aus Ifosfamid, Cisplatin und entweder Etoposid (VePesid®) oder Vinblastin (VIP). Die Wahl zwischen Etoposid oder Vinblastin („V“ im VIP-Schema) wurde beeinflusst durch die therapeutische Wirkung, die in vorherigen Behandlungsschemata erreicht worden war. Die Wirkung, die Ifosfamid zur VIP-Kombination beitrug, wurde ermittelt bei Patienten, die vor der Behandlung mit Ifosfamid-Cisplatin-Etoposid mit Cisplatin-Etoposid behandelt worden waren.

Insgesamt 59 Patienten erhielten eine Drittlinien-Rettungstherapie bestehend aus intravenös angewendetem Ifosfamid 1,2 g/m²/Tag an den Tagen 1 bis 5, intravenös angewendetem Cisplatin 20 mg/m²/Tag an den Tagen 1 bis 5 sowie entweder intravenös angewendetem Etoposid 75 mg/m²/Tag an den Tagen 1 bis 5 oder intravenös angewendetem Vinblastin 0,22 mg/kg an Tag 1. Die Wirksamkeitsergebnisse des VIP-Schemata wurden verglichen mit gepoolten Daten aus sechs Phase-II-Studien mit Einzelsubstanzen, die zwischen August 1980 und Oktober 1985 durchgeführt wurden und insgesamt 90 Patienten umfassten, von denen 65 als Kontrolle dieser Studie geeignet waren. 23 Patienten des VIP-Schematas wurden unter VIP allein oder VIP plus Operation erkrankungsfrei, wobei ein Patient in der historischen Kontrollgruppe eine komplette Remission erreichte. Die mediane Überlebenszeit betrug mehr als zwei Jahre in der VIP-Gruppe, während sie in der Kontrollgruppe weniger als ein Jahr betrug.

Ein Leistungsstatus von ≥ 80 , embryonales Karzinom und geringe Krankheitszeichen waren positive Prognosefaktoren für das Überleben. In allen Prognosekategorien blieb der Unterschied zwischen VIP und historischen Kontrollen signifikant hoch.

	Anzahl (%) der Patienten		p-Wert
	VIP	Kontrolle	
Patienten insgesamt	59 (100)	65 (100)	
Ohne Erkrankung	23 (39)	1 (2)	< 0,001
Nur Chemotherapie	15 (25)	1 (2)	< 0,001
Chemotherapie plus Operation	8 (14)	0	
Gesamtansprechen	32 (54)	2 (3)	< 0,001
Zeit bis zur Progression (Wochen)			
Median	19	4	< 0,001a
Bereich	1 bis 205+	1 bis 29	

Zeit ohne Erkrankung (Wochen)			
Median	114	29	
Bereich	13 bis 205+	--	
Überleben (Wochen)			
Median	53	10	< 0,001a
Bereich	1 bis 205+	1 bis 123+	

a: Gehan-Breslow- und Mantel-Cox-Tests

In einer Studie wurden 50 voll auswertbare Patienten mit Keimzelltumoren in den Hoden mit Ifosfamid in Kombination mit Cisplatin und entweder Vinblastin oder Etoposid behandelt, nachdem mindestens zwei vorherige Chemotherapien (bei 47 von 50 Patienten) versagt hatten, die aus Cisplatin/Vinblastin/Bleomycin (PVB), Cisplatin/Vinblastin/Actinomycin D/Bleomycin/Cyclophosphamid (VAB6) oder der Kombination aus Cisplatin und Etoposid bestanden. Patienten wurden aufgrund ihrer verbliebenen Empfindlichkeit gegenüber Cisplatin selektiert, da sie zuvor auf ein Behandlungsschema, welches Cisplatin enthielt, angesprochen hatten und während dem Cisplatin-haltigen Behandlungsschema oder 3 Wochen nach Behandlungsende keine Verschlechterung erfuhren. Patienten stellten ihre eigene Kontrolle dar. Dies basierte auf der Annahme, dass eine langfristige komplette Remission durch die erneute Behandlung mit einem Schema, auf das sie zuvor angesprochen und anschließend einen Rückfall erlitten hatten, nicht zu erreichen war.

10 der 50 voll auswertbaren Patienten waren 2 bis 5 Jahre nach der Behandlung noch am Leben. Nach dem Ifosfamid-Behandlungsschema wurden 4 der 10 Langzeit-Überlebenden nach chirurgischer Resektion als krebsfrei angesehen. Das mediane Überleben der gesamten Gruppe der 50 voll auswertbaren Patienten lag bei 53 Wochen.

15 LITERATURHINWEISE

1. NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
2. OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling occupational exposure to hazardous drugs. OSHA, 1999.
http://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
3. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006; 63:1172-1193.
4. Polovich M, White JM, Kelleher LO, (eds.) 2005. Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice. (2nd ed.) Pittsburgh,

16 ABGABE/AUFBEWAHRUNG UND HANDHABUNG

Ifosfamid-Injektion ist in folgenden Einzeldosis-Durchstechflaschen erhältlich:

NDC 0143-9531-01 – 1 g/20 ml Ifosfamid Einzeldosis-Durchstechflasche; einzeln verpackt.

NDC 0143-9530-01 – 3 g/60 ml Ifosfamid Einzeldosis-Durchstechflasche; einzeln verpackt.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Siehe US-amerikanisches Arzneibuch.

Ifosfamid ist mit äußerster Vorsicht zu handhaben. Die Handhabung und Zubereitung von Ifosfamid hat stets in Übereinstimmung mit den aktuellen Leitlinien zur sicheren Handhabung von Zytotoxika zu erfolgen. Zu diesem Thema wurden mehrere Leitlinien veröffentlicht.¹⁻⁴ Bei einer versehentlichen Exposition gegenüber Ifosfamid können Hautreaktionen auftreten. Zur Minimierung des Risikos einer Hautexposition sind bei der Handhabung von Durchstechflaschen und Lösungen, die Ifosfamid enthalten, jederzeit undurchlässige Handschuhe zu tragen. Kommt eine Ifosfamid-Lösung mit der Haut oder den Schleimhäuten in Kontakt, ist die Haut sofort gründlich mit Wasser und Seife zu waschen bzw. die Schleimhaut mit reichlich Wasser zu spülen.

17 INFORMATIONEN ZUR PATIENTENBERATUNG

Myelosuppression, Immunsuppression und Infektionen

- Patienten sind darüber zu informieren, dass die Behandlung mit Ifosfamid-Injektion zu Myelosuppression führen kann, die schwer ausfallen und zu Infektionen und Todesfällen führen kann.
- Patienten sind über das Risiko, das mit der Anwendung von Ifosfamid-Injektion einhergeht, zu informieren und regelmäßige Blutuntersuchungen während der Therapie sind einzuplanen (siehe Warnhinweise im Kasten, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen [5.1]).
- Patienten sind anzuweisen, Fieber oder andere Symptome einer Infektion zu melden (siehe Warnhinweise im Kasten, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen [5.1], Nebenwirkungen [6.2]).
- Patienten sind über das Risiko von Blutungen und Anämie zu informieren (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen [5.1, 5.8], Nebenwirkungen [6.2], Anwendung bei besonderen Patientengruppen [8.1]).

Zentralnervensystem-Toxizität, Neurotoxizität

- Patienten sind über das Risiko von ZNS-Toxizität und andere neurotoxische Wirkungen mit tödlichem Ausgang zu informieren (siehe Warnhinweise im Kasten, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen [5.2]).

Renale und urotheliale Toxizität und Auswirkungen

- Patienten sind über das Risiko von Harnblasen- und Nierentoxizität zu informieren.
- Patienten sind anzuweisen, die Flüssigkeitsaufnahme zu erhöhen und regelmäßig Wasser zu lassen, um eine Anreicherung in der Blase zu vermeiden (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen [5.3]).

Kardiotoxizität

- Patienten sind über das Risiko von Kardiotoxizität und damit einhergehenden Todesfällen zu informieren. Patienten sind anzuweisen, vorbestehende Herzerkrankungen und Manifestationen von Kardiotoxizität zu melden (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen [5.4], Nebenwirkungen [6.2]).

Lungentoxizität

- Patienten sind über das Risiko von Lungentoxizität zu informieren, die zu respiratorischer Insuffizienz mit tödlichem Ausgang führen können.
- Patienten sind anzuweisen, Anzeichen und Symptome einer Lungentoxizität zu melden (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen [5.5]).

Sekundäre maligne Erkrankungen

- Patienten sind über das Risiko für sekundäre maligne Erkrankungen infolge der Therapie zu informieren (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen [5.6]).

Venöse okklusive Leberkrankheit

- *Patienten sind über das Risiko für eine venöse okklusive Leberkrankheit zu informieren (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen [5.7]).*

Schwangerschaft

- Patienten sind über die potenziellen Gefahren für den Fetus zu informieren, wenn während der Therapie und bis zu 6 Monate danach eine Patientin schwanger wird oder ein Patient ein Kind zeugt.
- Patienten sind anzuweisen, während der Therapie und bis zu 6 Monate danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen [5.8], Nebenwirkungen [6.2]).

Stillzeit

- Patienten sind über das Potenzial für schwerwiegende Nebenwirkungen und Tumorigenität bei Kindern, die während der Therapie gestillt werden, zu informieren (siehe Anwendung bei besonderen Patientengruppen [8.3]).

Erkrankungen der Geschlechtsorgane

- *Patienten sind über das Risiko für Amenorrhö, vorzeitige Menopause und Unfruchtbarkeit zu informieren (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen [5.9], Nebenwirkungen [6.2]).*

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

- *Patienten sind über das Risiko für Alopezie, Wundheilung und andere schwerwiegende Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes zu informieren (siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen [5.11], Nebenwirkungen [6.2]).*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Patienten sind darüber zu informieren, dass die Therapie zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts führen und Alkohol das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen verstärken kann (siehe Nebenwirkungen [6.2]).
- Patienten sind über das Risiko für Stomatitis und die Notwendigkeit einer angemessenen Mundhygiene zu informieren (siehe Nebenwirkungen [6.2]).

Augenerkrankungen

- Patienten sind über das Risiko für Augenerkrankungen wie Sehverschlechterung, verschwommenes Sehen und Augenreizung zu informieren (siehe Nebenwirkungen [6.2]).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

- *Patienten sind über das Risiko für Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths wie etwa Taubheit, Vertigo und Tinnitus zu informieren (Nebenwirkungen [6.2]).*

Hergestellt von:

THYMOORGAN PHARMAZIE GmbH,
Schiffgraben 23, 38690 Goslar, Deutschland

Vertrieb:

Hikma Pharmaceuticals USA Inc.
Berkeley Heights, NJ 07922

Überarbeitet Juni 2020