

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ixoten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 50 mg Trofosamid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Gelbe bis bräunliche, runde, bikonvexe Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Dieses Arzneimittel ist ein Zytostatikum. Ixoten wird zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagen der Standardtherapie angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Ixoten sollte nur durch in der Onkologie erfahrene Ärzte erfolgen.

Dosierung

Ixoten ist individuell zu dosieren.

Dosierung und Dauer der Therapie und/oder der Therapieintervalle sind abhängig von der therapeutischen Indikation, dem Kombinationstherapieplan, dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten und der Organfunktion sowie den Ergebnissen von Laboruntersuchungen.

Für die Dauertherapie werden 3 Filmtabletten (3 x 50 mg) über den Tag verteilt empfohlen. Im Fall eines starken Absinkens der Zahl der weißen Blutkörperchen oder der Thrombozyten ist die Dosis zu reduzieren oder, falls notwendig, die Therapie für ein paar Tage zu unterbrechen.

In Kombination mit anderen Substanzen von vergleichbarer Toxizität kann eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung der therapiefreien Intervalle notwendig sein.

Falls angezeigt, kann die Gabe Hämatopoese-stimulierender Substanzen (Kolonie-stimulierende Faktoren und Erythropoese-stimulierende Substanzen) in Erwägung gezogen werden, um das Risiko von Komplikationen infolge einer Myelosuppression zu senken und/oder die Gabe der gewünschten Dosis zu erleichtern. Für Informationen zu einer möglichen Wechselwirkung mit G-CSF und GM-CSF (Granulozyten-/Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) siehe Abschnitt 4.5.

Zur Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis kann Ixoten in Kombination mit Mesna angewendet werden.

Art und Dauer der Anwendung

Es empfiehlt sich, Ixoten morgens zu verabreichen. Vor, während bzw. unmittelbar nach der Gabe ist für die Aufnahme ausreichender Mengen an Flüssigkeit zu sorgen, um eine Diurese zu induzieren und so das Risiko einer Urotheltoxizität zu reduzieren, siehe Abschnitt 4.4.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion, vor allem in schwerer Ausprägung, ist aufgrund der erhöhten Toxizität bzw. der verminderten Aktivierung von Ixoten eine Dosisanpassung in Erwägung zu ziehen, siehe Abschnitt 4.4.

Ixoten-Metaboliten sind dialysierbar. Bei dialysepflichtigen Patienten ist auf ein gleichmäßiges Intervall zwischen der Anwendung von Ixoten und der Dialyse zu achten.

Niedrige Serumalbuminwerte und eine eingeschränkte Leberfunktion gelten auch als Risikofaktoren für die Entwicklung einer ZNS-Toxizität. Eine Einschränkung der Leberfunktion kann die Bildung eines Metaboliten erhöhen, von dem man annimmt, dass er eine ZNS-Toxizität verursacht oder zu einer solchen Toxizität und auch zu einer Nephrotoxizität beiträgt. Hierauf ist bei der Wahl der Dosierung und der Beurteilung des Ansprechens auf die gewählte Dosierung zu achten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Knochenmarkdepression.
- Erstes Trimester der Schwangerschaft. In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft Anwendung nur bei strengster Indikationsstellung, wenn der mögliche Nutzen das Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 4.6).
- In der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei einzelnen Patienten können die hier und in anderen Abschnitten beschriebenen Risikofaktoren einer Ixoten-Toxizität und ihrer Spätfolgen Gegenanzeigen darstellen. In diesen Fällen ist eine individuelle Abwägung des Risikos gegen den erwarteten Nutzen notwendig. Bei unerwünschten Reaktionen können, abhängig vom Schweregrad, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Therapie notwendig sein.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion sollte Ixoten erst nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnis angewendet werden. Bei Diabetikern ist zudem der Zuckerstoffwechsel während der Therapie engmaschig zu überwachen.

WARNHINWEISE**Myelosuppression, Immunsuppression, Infektionen**

Ixoten sollte bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Knochenmarkfunktion, starker Immunsuppression und bei Vorliegen einer Infektion mit Vorsicht angewendet werden.

Vor allem bei Patienten, die gleichzeitig eine Chemotherapie/hämatotoxische Substanzen und/oder eine Strahlentherapie erhalten oder erhalten haben, ist mit einer mitunter starken Immunsuppression und Myelosuppression zu rechnen. Die gleichzeitige Anwendung anderer Immunsuppressiva

kann die durch Trofosamid induzierte Immunsuppression verstärken.

Die Therapie mit Ixoten kann eine Myelosuppression und eine signifikante Immunsuppression verursachen und so zu schweren Infektionen, einschließlich Pneumonien, sowie anderen Infektionen mit Bakterien, Pilzen, Viren oder Parasiten, zu Sepsis und septischem Schock führen. Latente Infektionen können reaktiviert werden.

Eine Ixoten-induzierte Myelosuppression kann eine Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie (verbunden mit einem höheren Risiko für Blutungsereignisse) und Anämie verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

Das Risiko einer Myelosuppression ist dosisabhängig und im Vergleich zur fraktionierten Anwendung bei Gabe einer hohen Einzeldosis erhöht.

In bestimmten Fällen von Neutropenie kann eine antibiotische Prophylaxe angezeigt sein. Dies liegt im Ermessen des behandelnden Arztes. Bei neutropenischem Fieber müssen Antibiotika und/oder Antimykotika gegeben werden.

Ixoten kann die Wundheilung beeinträchtigen.

Eine engmaschige hämatologische Überwachung wird empfohlen. Vor jeder Anwendung und in angemessenen Abständen nach der Anwendung sollten die Zahl der Leukozyten und Thrombozyten und die Hämoglobinspiegel kontrolliert werden. Die Anwendung von Ixoten führt in der Regel zu einer Abnahme der Leukozytenzahl.

Das Risiko für eine Myelosuppression ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht.

ZNS-Toxizität, Neurotoxizität

Die Anwendung von Ixoten kann eine ZNS-Toxizität und andere neurotoxische Effekte verursachen.

Anzeichen einer ZNS-Toxizität können sein:

- Verwirrtheit
- Somnolenz
- Koma
- Halluzination
- Unscharfes Sehen
- Psychotisches Verhalten
- Extrapyramidale Symptome
- Harninkontinenz
- Krampfanfälle

Eine Neurotoxizität zeigt sich häufig bei Patienten ohne erkennbare Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.8).

Niedrige Serumalbuminwerte und eine eingeschränkte Leberfunktion gelten als Risikofaktoren für die Entwicklung einer ZNS-Toxizität.

Aufgrund des Risikos einer ZNS-Toxizität und anderer neurotoxischer Effekte ist eine sorgfältige Überwachung des Patienten notwendig.

Kommt es zu einer Enzephalopathie, sollten die Therapie mit Ixoten und Begleitbehandlungen abgesetzt werden. (Siehe Abschnitt 4.5).

Aufgrund potenzieller additiver Effekte müssen Arzneimittel, die auf das ZNS wirken (wie z. B. Antiemetika, Sedative, Narkotika

oder Antihistaminika) mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Nieren- und Urotheltoxizität

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, vor allem in schwerer Ausprägung, kann eine verminderte renale Ausscheidung zu erhöhten Plasmaspiegeln von Ixoten und seinen Metaboliten und so zu einer erhöhten Toxizität (z. B. Neurotoxizität, Nephrotoxizität, Hämatoxizität) führen. Dies ist bei der Festlegung der Dosierung bei diesen Patienten zu berücksichtigen.

Falls angezeigt, ist eine geeignete Ersatztherapie zu geben.

Während bzw. unmittelbar nach der Anwendung von Ixoten ist für die Aufnahme oder Infusion angemessener Mengen an Flüssigkeit zu sorgen, um eine Diurese zu induzieren und so das Risiko einer Harnwegstoxizität zu reduzieren.

Zur Prophylaxe einer hämorrhagischen Zystitis sollte Ixoten in Kombination mit Mesna angewendet werden.

Wenn überhaupt, ist Ixoten bei Patienten mit aktiven Harnwegsinfektionen mit Vorsicht anzuwenden.

Das Risiko einer hämorrhagischen Zystitis steigt bei vorangegangener oder gleichzeitiger Bestrahlung der Blase oder Behandlung mit Busulfan.

Über folgende Manifestationen einer Urotoxizität unter Behandlung mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, wurden berichtet:

- tödliche verlaufende Urotheltoxizität sowie notwendige Zystektomie aufgrund von Fibrose, Blutungen oder sekundären Malignomen;
- hämorrhagische Zystitis (auch in schwerer Ausprägung mit Ulzeration und Nekrose);
- Hämaturie, unter Umständen schwer und rezidivierend; gewöhnlich verschwindet eine Hämaturie ein paar Tage nach Absetzen der Behandlung; sie kann aber auch persistieren;
- Anzeichen einer Reizung des Urothels (wie z. B. Schmerzen beim Wasserlassen, Gefühl von Restharn, häufiges Wasserlassen, Nykturie, Harninkontinenz) sowie die Entwicklung einer Fibrose der Harnblase, geringe Blasenkapazität, Teleangiektasie und Anzeichen einer chronischen Blasenreizung;
- Pyelitis und Ureteritis.

Die Leukozyten-, Thrombozyten-, Erythrozyten- sowie Hämoglobinwerte und das Urinsediment sind in Abhängigkeit von Dosierung und Begleitmedikation regelmäßig zu kontrollieren.

Das Risiko einer klinisch manifestierten Nephrotoxizität ist beispielsweise in folgenden Situationen erhöht:

- hohe kumulative Dosen,
- vorbestehende Nierenfunktionsstörung,
- vorangegangene oder begleitende Behandlung mit potentiell nephrotoxischen Substanzen,
- jüngere Kinder (insbesondere bis etwa 5 Jahren),

- verminderte Reserve an Nephronen bei Patienten mit Nierentumoren und Patienten, bei denen eine Nierenbestrahlung oder eine einseitige Nephrektomie durchgeführt wurde.

Kardiotoxizität, Anwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Ixoten bei Patienten mit Risikofaktoren einer Kardiotoxizität und bestehenden Herzkrankheiten angewendet wird.

Das Risiko einer Kardiotoxizität ist dosisabhängig. Es ist bei Patienten mit vorangegangener oder begleitender Behandlung mit anderen kardiotoxischen Substanzen oder Bestrahlung der Herzgegend sowie möglicherweise einer eingeschränkten Nierenfunktion erhöht.

Anzeichen einer Kardiotoxizität können sein:

- Supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich atrialer/supraventrikulärer Tachykardien, Vorhofflimmern, pulsloser ventrikulärer Tachykardien
- Reduzierte QRS-Spannung sowie Veränderungen der ST-Strecke oder der T-Welle
- Toxische Kardiomyopathie, die zu Herzversagen mit Stauung und Hypotonie führt
- Perikarderguss, fibrinöse Perikarditis und epikardiale Fibrose.

Pulmonale Toxizität

Unter Behandlung mit Ixoten wurde über Pneumonitis berichtet. Lungenfibrose und andere Formen einer Lungentoxizität (einschließlich Lungentoxizität, die zu Atemversagen und zum Tod des Patienten führten) wurden unter Behandlung mit Ifosfamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, beobachtet.

Sekundäre Malignome

Wie bei allen Therapien mit Zytostatika besteht auch bei der Behandlung mit Ixoten das Risiko von Zweitumoren oder ihren Vorstufen. Ein Zweitumor kann nach mehreren Jahren nach Abschluss der Chemotherapie auftreten.

Patienten sollten während der Therapie auf Anzeichen einer sekundären Leukämie überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Über Malignome wurde auch im Zusammenhang mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, nach Exposition in utero berichtet.

Genotoxizität

Ixoten wirkt bei Männern und Frauen genotoxisch und mutagen. Während der Behandlung mit Ixoten dürfen Frauen nicht schwanger werden und Männer kein Kind zeugen.

Männer dürfen bis zu 6 Monate nach der Therapie kein Kind zeugen.

Tierexperimentelle Daten im Zusammenhang mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, zeigen, dass die Exposition von Oozyten während der Follikelentwicklung zu einer verringerten Rate an Einnistungen und intakten Schwangerschaften und zu einem erhöhten Fehlbildungsrisiko führen kann. Dies ist zu berücksichtigen,

wenn nach Abschluss der Ixoten-Therapie eine Befruchtung oder eine Schwangerschaft geplant ist. Die genaue Dauer der Follikelentwicklung beim Menschen ist nicht bekannt, könnte aber länger als 12 Monate betragen.

Sexuell aktive Frauen und Männer sollten in dieser Zeit wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe auch Abschnitt 4.6).

Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit

männliche Patienten

Bei Männern, die mit Ixoten behandelt werden, kann es zur Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale und zu einer Oligospermie oder Azoospermie kommen. Es kann in einem gewissen Grad zu einer Hodenatrophie kommen.

Männern wird empfohlen, sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Ixoten über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

weibliche Patienten

Bei älteren Frauen ist das Risiko einer dauerhaften, Chemotherapie-induzierten Amenorrhö erhöht.

Frauen, die in der Vorpubertät mit Ixoten behandelt werden, können sekundäre Geschlechtsmerkmale entwickeln und eine regelmäßige Menstruation haben.

Frauen, bei denen die Ovarialfunktion nach Abschluss der Therapie erhalten blieb, haben ein erhöhtes Risiko einer vorzeitigen Menopause.

Anaphylaktische/Anaphylaktoide Reaktionen, Kreuzallergien

Es wurde über Kreuzallergien zwischen Zytostatika aus der Gruppe der Oxazaphosphorine berichtet.

VORSICHTSMASSNAHMEN

Alopezie

Alopezie ist eine sehr häufige, dosisabhängige Wirkung der Anwendung von Ixoten. Eine Chemotherapie-induzierte Alopezie kann bis zur Kahleheit fortschreiten. Das Haar kann nachwachsen, möglicherweise aber mit veränderter Farbe oder Struktur.

Übelkeit und Erbrechen

Die Anwendung von Ixoten kann zur Übelkeit und Erbrechen führen.

Die geltenden Richtlinien für den Einsatz von Antiemetika zur Vorbeugung und Linderung von Übelkeit und Erbrechen sind zu beachten.

Durch den Konsum von Alkohol können sich Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen verstärken.

Stomatitis

Die Anwendung von Zytostatika kann zu Stomatitis (oraler Mukositis) führen.

Die geltenden Richtlinien für Maßnahmen zur Vorbeugung und Linderung von Stomatitis sind zu beachten.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Einschränkung der Leberfunktion, vor allem in schwerer Ausprägung, kann zu einer verminderten Aktivierung von Ixoten führen. Dies kann die Wirksamkeit der Ixoten-

Therapie beeinträchtigen. Niedrige Serumalbuminwerte und eine eingeschränkte Leberfunktion gelten auch als Risikofaktoren für die Entwicklung einer ZNS-Toxizität.

Anwendung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten sollte die Überwachung auf Toxizität und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung die bei diesen Patienten häufiger vorliegenden Einschränkungen der Leber-, Nieren- oder Herzfunktion oder der Funktion anderer Organe und der Begleiterkrankungen und Begleitbehandlungen berücksichtigt werden.

Lactose-Gehalt

Ixoten Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ixoten Filmtabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vor einer geplanten gleichzeitigen oder sequenziellen Anwendung von anderen Substanzen oder Therapien, durch die sich die Wahrscheinlichkeit oder der Schweregrad toxischer Wirkungen erhöhen könnte, ist eine sorgfältige fallspezifische Abwägung des erwarteten Nutzens gegenüber den Risiken erforderlich. Patienten, die mit solchen Wirkstoffkombinationen behandelt werden, müssen engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden, um ein frühzeitiges Eingreifen zu ermöglichen.

Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Aktivierung von Trofosamid reduzieren können, müssen sorgfältig auf eine mögliche verminderte therapeutische Wirksamkeit und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung überwacht werden.

Infolge einer vorangegangenen Behandlung mit z. B. Rifampicin, Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Johanniskraut und Kortikosteroiden kann es zu einer vermehrten Bildung von Metaboliten kommen, die eine Zytotoxizität oder andere Formen der Toxizität (abhängig von den induzierten Enzymen, z. B. Cytochrom P450) verursachen. Siehe auch Aprepitant weiter unten.

Inhibitoren von Cytochrom-P450 (z. B. CYP3A4 und CYP2B6) können die Aktivierung von Ixoten reduzieren und damit die therapeutische Wirksamkeit der Trofosamid-Therapie verändern. Die Inhibition von CYP3A4 kann die vermehrte Bildung eines Trofosamid-Metaboliten verursachen, der mit ZNS-Toxizität und Nephrotoxizität in Verbindung gebracht wird. Zu den CYP3A4 Inhibitoren gehören u. a.:

Antimykotika (Triazolinderivate wie Ketokonazol, Fluconazol, Itraconazol)
HIV-Protease-Inhibitoren (wie Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir).

Siehe auch Aprepitant.

Aprepitant: Berichte lassen auf eine erhöhte, durch Ifosfamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, bedingte Neurotoxizität bei Patienten schließen, die eine antiemetische Prophylaxe mit Aprepitant erhalten. Da dieses Antiemetikum CYP3A4 sowohl induziert als auch

moderat hemmt, ist diese Wechselwirkung nicht auszuschließen.

In Verbindung mit Allopurinol kann es zu einer erhöhten Konzentration an zytotoxischen Metaboliten kommen, die zu einer Zunahme von Knochenmarkdepressionen führen können.

Die gleichzeitige Verwendung von Trofosamid und Suxamethonium verstärkt wegen des starken Abfalls des Pseudocholinesterasespiegels die Wirkung des Suxamethoniums, wobei es zu einer länger anhaltenden Apnoe kommen kann.

Bei gleichzeitiger Gabe von Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen) kann die Blutzuckersenkende Wirkung dieser Medikamente verstärkt werden.

Zu einer erhöhten pulmonalen Toxizität kann es kommen, wenn Trofosamid mit G-CSF, GM-CSF (Granulozyten-Kolonie-Stimulationsfaktor, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-Stimulationsfaktor) kombiniert wird.

Während der Ixoten-Therapie sollen keine Impfungen mit lebenden Erregern durchgeführt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Behandlung mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, führt zu Fehlgeburten, Fehlbildungen (nach Exposition im 1. Trimenon) und hat Auswirkungen auf das Neugeborene, darunter Leukopenie, Panzytopenie, schwere Knochenmarkhypoplasie und Gastroenteritis. Nach Exposition mit Ifosfamid-haltigen Chemotherapien während der Schwangerschaft wurde über Wachstumsverzögerungen des Fetus und Anämien beim Neugeborenen berichtet.

Schwangerschaft

Die Anwendung von Ixoten im ersten Trimenon der Schwangerschaft ist kontraindiziert (siehe 4.3). Trofosamid wirkt erbgutschädigend und kann die Entwicklung des Embryos beeinträchtigen. Ixoten darf daher nicht im ersten Trimenon der Schwangerschaft angewendet werden. In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft darf die Anwendung nur bei strengster Indikationsstellung, wenn der mögliche Nutzen das Risiko überwiegt, erfolgen. Bei vitaler Indikation zur Behandlung einer schwangeren Patientin sollte eine medizinische Beratung über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für das Kind erfolgen.

Tritt während der Behandlung mit Ixoten eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu empfehlen.

Stillzeit

Da Ixoten in die Muttermilch übergeht und toxische Wirkungen bei gestillten Neugeborenen verursacht, ist die Anwendung von Ixoten in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Sollte eine Anwendung während der Stillzeit notwendig werden, muss vor Therapiebeginn abgestillt werden.

Fertilität

Trofosamid wirkt erbgutschädigend und/oder kann zu Amenorrhoe bei weiblichen bzw. Azoospermie, Hodenatrophie und irreversibler Infertilität bei männlichen Patienten führen. Männern, die mit Trofosamid behandelt werden, wird empfohlen, sich vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

Während der Behandlung sowie noch weitere 6 Monate bei männlichen bzw. 12 Monate bei weiblichen Patienten nach der Behandlung mit Trofosamid, müssen wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen praktiziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unter Behandlung mit Ixoten kann es zu Nebenwirkungen (z. B. Übelkeit, Erbrechen und in der Folge zu Kreislaufstörungen) und so zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kommen. Über die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen sollte im Einzelfall entschieden werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelreaktionen wurden unter Anwendung von Ixoten nach Markteinführung gemeldet. Die Reaktionen sind, soweit möglich, nach MedDRA-Systemorganklasse (SOK) und nach bevorzugten Begriffen (Preferred Terms) nach Schweregrad aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Siehe Tabellen auf Seite 4

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelreaktionen wurden unter Anwendung eines anderen Zytostatikums aus der Gruppe der Oxazaphosphorine nach Markteinführung gemeldet. Die Reaktionen sind, soweit möglich, nach MedDRA-Systemorganklasse (SOK) und nach bevorzugten Begriffen (Preferred Terms) nach Schweregrad aufgeführt. Die Häufigkeit der unten beschriebenen unerwünschten Arzneimittelreaktionen ist nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Stomatitis, Infektionen

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen): Sekundäre Leukämie, sekundäres Blasenkarzinom

Erkrankungen des Immunsystems: Überempfindlichkeitsreaktion, Immunsuppression

Erkrankungen des Nervensystems: Enzephalopathie, neurologische Ausfälle, Neurotoxizität

Herzkrankungen: Herzversagen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Zystitis, hämorrhagisch

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Müdigkeit

Sehr häufig: (≥ 1/10)	Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten: (< 1/10.000)	
Nicht bekannt: Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	

MedDRA Systemorganklasse (SOK)	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie Neutropenie Anämie Thrombozytopenie	Häufig Nicht bekannt Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pneumonitis	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag Alopezie	Sehr selten Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe Übelkeit/Erbrechen verminderter Appetit	Nicht bekannt Häufig Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fatigue	Nicht bekannt

Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen: Wachstumsverzögerungen des Fetus

Untersuchungen: Blutiger Urin

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ein spezifisches Antidot gegen Trofosamid ist nicht bekannt.

Im Fall einer Überdosierung sind unterstützende Maßnahmen zu ergreifen. Dazu zählen geeignete, neueste Behandlungen für auftretende Infektionen, Myelosuppression, Zystitis, urotoxische Effekte und anderen Formen der Toxizität.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alkylantien
ATC-Code: L01AA07

Ixoten (Trofosamid) ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Alkylantien.

Ixoten ist in vitro weitgehend inaktiv. Nach Aktivierung in der Leber besitzt das Präparat ausgeprägte kanzerozide Eigenschaften gegen ein breites Tumorspektrum. Ixoten greift wie andere alkylierende Substanzen in der G2- bzw. bei höherer Dosierung in

der S-Phase an. Die aktiven Metaboliten von Trofosamid scheinen bevorzugt Orthophosphatgruppen der DNS und nur in geringeren Maße direkt die Nukleotide zu alkylieren. Die Bildung intermolekularer Quervernetzungen („Cross-links“) wird als hauptsächlicher Wirkmechanismus diskutiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ixoten wird beim Menschen gut und rasch resorbiert. Bei Verwendung des NBP-Tests werden ähnliche Konzentrationen im Serum und Urin wie nach Endoxan oder Holo-xan gefunden. Bei tumortragenden Ratten betrug die Ixoten-Resorption 96 %.

Verteilung und Biotransformation

Die Bioaktivierung von Trofosamid wird hauptsächlich durch das Cytochrom P450 Enzym CYP3A4 der Leber katalysiert. Innerhalb kurzer Zeit ist nach oraler Gabe von Ixoten eine alkylierende Aktivität im Urin zu messen.

Elimination

Die Ausscheidung erreicht ihr Maximum nach 2–4 Stunden und fällt nach 24 Stunden auf etwa 12,5 % des Maximalwerts ab.

Aufgrund eines raschen hepatischen Metabolismus hat Trofosamid eine kurze Plasmahalbwertszeit von ca. 1–1,5 Stunden.

Die zytostatisch aktiven Metaboliten von Ixoten werden durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Bei Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate muss mit einer entsprechend verzögerten Ausscheidung gerechnet werden. Dosierungsempfehlungen sind auf der Basis der vorliegenden Daten allerdings noch nicht möglich.

Dies gilt auch im Falle einer eingeschränkten Leberfunktion mit möglichem Einfluss auf die hepatische Metabolisationsrate.

Pharmakokinetische Zusammenhänge

Ifosamid ist ein Hauptmetabolit von Trofosamid, während Cyclophosphamid nur in geringeren Mengen gefunden wird (das Verhältnis der AUC von Trofosamid/Ifosamid/Cyclophosphamid ist etwa 1/13/1,5). Die terminalen Halbwertszeiten für Ifosamid und Cyclophosphamid liegen im erwarteten Bereich zwischen 4 und 8 Stunden. Daneben scheint auch die direkte Hydroxylierung zum 4-OH-Trofosamid bedeutsam zu sein.

Daten zur Plazentagängigkeit, zum Übertritt in die Muttermilch und zur Liquorgängigkeit wurden bislang nicht erhoben

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Für Trofosamid liegen keine reproduktionstoxikologischen Untersuchungen vor. Andere Oxazaphosphorine (Ifosamid, Cyclophosphamid) zeigen in Tierversuchen embryotoxische und teratogene Wirkungen.

Trofosamid besitzt aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften mutagene und karzinogene Wirkungen, die in entsprechenden experimentellen Systemen nachweisbar sind. In den während der Behandlung erzielten Konzentrationen sind beim Menschen mutagene Wirkungen zu erwarten.

Akute Toxizität:

Die LD₅₀ für Trofosamid bei Mäusen (weiblich) beträgt 157 mg/kg (i. v.) bzw. 464 mg/kg (oral) und bei Ratten (weiblich) 110 mg/kg (i. v.) bzw. 202 mg/kg Körpergewicht (oral). Bei oraler Verabreichung von 0,46–4,64 mg/kg KG/Tag über 4 Wochen – d. h. im Bereich der klinisch üblichen Dosierung – zeigten Ratten keine Auffälligkeiten im Verhalten und Wachstum; lediglich weibliche Tiere ließen nach 4 Wochen nach den Gaben von 4,64 mg/kg KG/Tag eine leichte Leukopenie erkennen.

Chronische Toxizität:

Die orale chronische Toxizität über 26 Wochen wurde an Hunden und Ratten geprüft: Bei Dosierungen von 1,47 mg/kg KG/die (Ratte) bzw. 2,15 mg/kg KG/Tag (Hund) waren keine Veränderungen im Allgemeinverhalten und der Gewichtsentwicklung zu erkennen; auch die bei der Ratte untersuchten Organe (Knochenmark, Herz und Kreislauf, Lunge, Leber, Niere) zeigten keine pathologischen Veränderungen. Erst bei Dosierungen oberhalb 4,64 mg/kg KG/Tag traten bei den weiblichen Ratten Veränderungen, wie Abmagerung, Schleimhautreizungen, Apathie und Lymphopenie auf, Intoxikationserscheinungen erst bei 14,7 mg/kg KG/Tag, die mit ausgeprägter Leukopenie nach 2 Wochen zum Tode führten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Macrogol 6000, Simecon, Farbstoffe: Titandioxid (E 171), Eisenoxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Deckfolie: Aluminium

Formfolie aus 3 Schichten: PA/AL/PVC.

Packung mit 50 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendete Ixoten-Packungen sind getrennt von Altmedikamenten zu sammeln. In der Bundesrepublik Deutschland handelt es sich bei zytostatischen Mitteln aus der ärztlichen Versorgung und Forschung um besonders überwachungsbedürftigen Abfall (Abfallschlüssel-Nr. 18 01 05 D1 „zytostatische Mittel“), bei dessen Entsorgung die Richtlinien für den sicheren Umgang und die sichere Handhabung von Zytostatika zu beachten sind.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Oncology GmbH
Kantstraße 2
33790 Halle/Westfalen

Korrespondenzadresse:
Baxter Deutschland GmbH
Edisonstraße 4
85716 Unterschleißheim
Telefon: 089/31701-0
Fax: 089/31701-177
E-Mail: info_de@baxter.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

6027068.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27.10.1972

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
19.11.2004

10. STAND DER INFORMATION

05/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt