

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ixoten®

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Manteltablette enthält 50 mg Trofosfamid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Manteltablette

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen nach Versagung von Standardtherapie.

**4.2 Dosierung,**

**Art und Dauer der Anwendung**

Die Anwendung von Ixoten® sollte nur durch einen in der Onkologie erfahrenen Arzt erfolgen.

*Dosierung:*

Ixoten® ist individuell zu dosieren. Zur Therapie werden 3 (3 x 50mg) Manteltabletten täglich empfohlen. Im Falle einer Knochenmarkstoxizität ist die Therapie bis zur Erholung des Blutbildes zu unterbrechen.

*Art und Dauer der Anwendung:*

Es empfiehlt sich, Ixoten® morgens zu verabreichen. Vor, während bzw. unmittelbar nach der Gabe sollten die Patienten ausreichende Mengen Flüssigkeit zu sich nehmen. Bei einem stärkeren Absinken der Leukozyten oder Thrombozyten ist die Dosierung herabzusetzen oder ggf. die Behandlung für einige Tage zu unterbrechen. Siehe „*Dosierung*“.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Trofosfamid, Gelborange S oder einen anderen Bestandteil von Ixoten®.
- Schwere Knochenmarkdepression.
- Erstes Trimester der Schwangerschaft. In der zweiten Hälfte der Schwangerschaft Anwendung nur bei strengster Indikationsstellung.
- In der Stillzeit.

**4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und/oder Nierenfunktion sollte Ixoten® erst nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen/Risiko-Verhältnis angewandt werden. Die Leukozyten-, Thrombozyten-, Erythrozyten- sowie Hämoglobinwerte und das Urinsediment sind in Abhängigkeit von Dosierung und Begleitmedikation regelmäßig zu kontrollieren.

*Empfängnisverhütende Maßnahmen:*

Empfängnisverhütende Maßnahmen sind anzuraten. Trofosfamid kann erbgutschädigend wirken. Männern, die mit Trofosfamid behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen und sich vor Therapiebeginn wegen der Möglichkeit einer

irreversiblen Infertilität durch die Therapie mit Trofosfamid über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Trofosfamid kann erbgutschädigend wirken und die Entwicklung eines Embryos beeinträchtigen. Ixoten® sollte daher nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. 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 nutzen.

Die Anwendung von Ixoten® in der Stillzeit ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). **Ist aus therapeutischen Gründen eine Anwendung von Ixoten® in der Stillzeit notwendig, so muss abgestillt werden.**

**4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Bei Patienten, die mit Ixoten® behandelt wurden, sollte wegen möglicher Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und dadurch möglicherweise auftretender Kreislaufschwäche im Einzelfall vom Arzt über die aktive Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen entschieden werden.

**4.8 Nebenwirkungen**

*Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Häufig kann es – besonders bei individueller Empfindlichkeit und bei höherer Dosierung – zu Übelkeit und Erbrechen kommen. Durch Herabsetzen der Dosis, kurzfristige Unterbrechung der Behandlung oder durch Einnahme von Antiemetika, z. B. auf Phenothiazinbasis, lassen sich die Erscheinungen in der Regel rasch und gut beherrschen.

*Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Ebenfalls bei höherer Dosierung und individueller Empfindlichkeit können gelegentlich Blasenreizungen, evtl. mit blutigem Urin, auftreten. Beim Auftreten von Blasenbeschwerden ist die Behandlung sofort zu unterbrechen. Eine regelmäßige Kontrolle des Harnsediments ist anzuraten. Vorbeugend gegen Blasenbeschwerden sollte dem Patienten empfohlen werden, während der Ixoten®-Therapie genügend große Flüssigkeitsmengen zu sich zu nehmen.

Bei Dosen über 10 mg/kg Körpergewicht und bei Risiko-Patienten (vorangegangene Strahlenbehandlung im Bereich des kleinen Beckens, Zystitis bei vorangegangener En-

doxan®, Holoxan® – oder Ixoten®-Therapie, Harnwegserkrankungen in der Anamnese) sollte eine Prophylaxe mit Uromitexan® durchgeführt werden.

*Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Haarausfall wird häufig, besonders bei länger dauernder Anwendung bzw. nach höherer Dosierung beobachtet; nach einigen Wochen wachsen neue Haare nach.

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Häufig kann sich die Zahl der Leukozyten bei länger dauernder Verabfolgung bzw. bei höherer Dosierung von Ixoten® vermindern; eine Thrombozytopenie und Anämie werden nur gelegentlich beobachtet.

Es empfiehlt sich, das Blutbild regelmäßig zu kontrollieren und bei einem stärkeren Absinken der Leukozyten oder Thrombozyten die Dosierung herabzusetzen oder ggf. die Behandlung für einige Tage zu unterbrechen. Eine Unterdrückung der Immunreaktion wird gelegentlich, besonders nach mehrmaliger Einnahme von Ixoten® beobachtet.

*Erkrankungen des Nervensystems*

Selten wurde über das Auftreten von unspezifischen neurologischen Ausfällen, wie Schwindel, Müdigkeit und sehr selten über Neuropathie, berichtet.

*Erkrankungen des Immunsystems*

Überempfindlichkeitsreaktionen können sich, wie bei jedem Arzneimittel, einstellen, sind jedoch bei Ixoten® sehr selten. Sie äußern sich gewöhnlich in Form von Hauterscheinungen und bedingen ein Absetzen des Mittels.

Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

*Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*

In der Literatur wurde über einen Einzelfall berichtet, bei dem ein Patient nach mehrjähriger Anwendung von Ixoten® ein sekundäres Harnblasenkarzinom entwickelte. Obwohl die Kausalität nicht als gesichert gelten kann, ist zu berücksichtigen, dass, wie generell bei zytostatischer Therapie, auch bei Gabe von Ixoten® das Risiko besteht, dass als Spätfolge der Therapie Zweitumore oder ihre Vorstufen sehr selten auftreten können.

<i>Sehr häufig:</i> mehr als 1 von 10 Behandelten	<i>Häufig:</i> weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
<i>Gelegentlich:</i> weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten	<i>Selten:</i> weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
<i>Sehr selten:</i> weniger als 1 von 10.000 Behandelten einschließlich Einzelfälle	

Siehe auch Tabelle auf Seite 2.

**4.9 Überdosierung**

Ausdrückliche Berichte über Überdosierungen von Ixoten® und ihre Folgen sind bisher nicht bekannt geworden.

	<i>Häufig:</i>	<i>Gelegentlich:</i>	<i>Selten:</i>	<i>Sehr selten:</i>
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Zweitumore und Vorstufen
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	Leukopenie	Anämie, Thrombozytopenie		
Erkrankungen des Immunsystems		Immunsuppression		Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen des Nervensystems			neurologische Ausfälle	Neuropathie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Haarausfall			Hauterscheinungen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Blasenreizung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Müdigkeit	
Untersuchungen		Blutiger Urin		

Ein spezifisches Antidot gegen Trofosamid ist nicht bekannt.

Über Nebenwirkungen der höher dosierten Ixoten®-Therapie sowie mögliche Konsequenzen und Gegenmaßnahmen siehe Abschnitt 4.8.

Bei Entwicklung einer Myelosuppression kann zur Überbrückung die Verabreichung einer Transfusion von Blutkomponenten notwendig werden.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alkylantien  
ATC-Code: L01AA07

Ixoten® (Trofosamid) ist ein Zystostatikum aus der Gruppe der Alkylantien.

Ixoten® ist in vitro weitgehend inaktiv. Nach Aktivierung in der Leber besitzt das Präparat ausgeprägte kanzerogene 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 intermolekulare Quervernetzungen („Cross-links“) wird als hauptsächlicher Wirkmechanismus diskutiert.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Aufgrund eines raschen hepatischen Metabolismus hat Trofosamid eine kurze Plasmahalbwertszeit von ca. 1–1,5 Stunden. 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. Die Ausscheidung erreicht ihr Maximum nach 2–4 Stunden und fällt nach 24 Stunden auf etwa 12,5% des Maximalwerts ab. Ifosamid ist ein Hauptmetabolit von Trofosamide, 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. Die zytostatisch aktiven Metabolite 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. Daten zur Plazentagängigkeit, zum Übertritt in die Muttermilch und zur Liguorgängigkeit wurden bislang nicht erhoben.

**Bioverfügbarkeit**

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

**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 LD<sub>50</sub> 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/die 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/die 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/die (Hund) wa-

ren 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/die traten bei den weiblichen Ratten Veränderungen, wie Abmagerung, Schleimhautreizungen, Apathie und Lymphopenie auf, Intoxikationserscheinungen erst bei 14,7 mg/kg KG/die, die mit ausgeprägter Leukopenie nach 2 Wochen zum Tode führten.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, Mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Glycerol 85 %, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, Povidon (Kollidon 25), hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Farbstoffe: Gelborange S (E 110), Eisenhydrat X H<sub>2</sub>O (E 172)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Entfällt

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ixoten ist 3 Jahre haltbar.

**6.4 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise**

Nicht über +25 Grad C aufbewahren.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Deckfolie: Aluminium  
Formfolie aus 3 Schichten (von innen nach außen): PVC, Aluminium, Polyamid

Eine Packung mit 50 Manteltablets  
Klinikpackung

**6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung**

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 überwachtungsbedürftigen 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. PHARMAZEUTISCHER UNTER-  
NEHMER**

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
D-33 790 Halle/Westfalen

Korrespondenzadresse:  
Baxter Deutschland GmbH  
Edisonstraße 4  
85716 Unterschleißheim

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

6027068.00.00

**9. DATUM DER ZULASSUNG**

19.11.2004

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2008

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin