

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Holoxan

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Siehe Tabelle rechts.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weißes Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hodentumore

Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren in den Stadien II bis IV nach TNM-Klassifikation (Seminome und Nicht-Seminome), welche nicht oder nicht genügend auf eine Initialchemotherapie ansprechen.

Zervixkarzinom

Palliative Cisplatin/Ifosfamid-Kombinationschemotherapie (ohne weitere Kombinationspartner) des Zervixkarzinoms im FIGO Stadium IV B (wenn eine kurative Therapie der Erkrankung durch Chirurgie oder Radiotherapie nicht möglich ist) – als Alternative zur palliativen Radiotherapie.

Mammakarzinom

Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.

Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome

Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten Tumoren.

Kleinzelliges Bronchialkarzinom

Zur Kombinationschemotherapie.

Weichteilsarkome (inkl. Osteosarkom und Rhabdomyosarkom)

Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie des Rhabdomyosarkoms oder des Osteosarkoms nach Versagen der Standardtherapien. Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie anderer Weichteilsarkome nach Versagen der Chirurgie und Strahlentherapie.

Ewing-Sarkom

Zur Kombinationschemotherapie nach Versagen der zytostatischen Primärtherapie.

Non-Hodgkin-Lymphome

Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidivierenden Tumoren.

Morbus Hodgkin

Zur Behandlung von Patienten mit primär progredienten Verläufen und Frührezidiven des Morbus Hodgkin (Dauer der kompletten Remission kürzer als ein Jahr) nach Versagen der chemotherapeutischen bzw. radiochemotherapeutischen Primärtherapie – im Rahmen anerkannter Kombinationschemotherapie-Regime, wie z. B. dem MINE Protokoll.

| | | | | | | | |
|--------------------------------|--------|--------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 1 Durchstechflasche mit Pulver | 200 mg | 500 mg | 1 g | 2 g | 3 g | 4 g | 5 g |
| enthält Ifosfamid | 200 mg | 500 mg | 1 g | 2 g | 3 g | 4 g | 5 g |

Besonderer Hinweis:

Tritt unter der Behandlung mit Holoxan eine Zystitis mit Mikro- oder Makrohämaturie auf, sollte die Holoxan-Therapie bis zur Normalisierung des Befundes unterbrochen werden.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1 – Kinder und Jugendliche

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ifosfamid darf nur durch Ärzte angewendet werden, die im Umgang mit diesem Arzneimittel erfahren sind.

Dosierung

Die Dosierung ist individuell anzupassen. Dosierung und Dauer der Behandlung und/oder Behandlungsintervalle hängen ab vom jeweiligen Anwendungsgebiet, vom Kombinationstherapie-Regime sowie vom allgemeinen Gesundheitszustand und den Organfunktionen des Patienten und den Ergebnissen der Labortests.

Bei Kombination mit anderen Präparaten ähnlicher Toxizität kann eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung der therapiefreien Intervalle erforderlich sein.

Falls angezeigt, kann die Anwendung von Hämatopoese-stimulierenden Wirkstoffen (Kolonie-stimulierende Faktoren und Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe) in Betracht gezogen werden, um das Risiko von myelosuppressiven Komplikationen zu reduzieren und/oder die Verabreichung der vorgesehenen Dosis zu erleichtern. Für Informationen über potenzielle Wechselwirkungen mit G-CSF und GM-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) siehe Abschnitt 4.5.

Während oder unmittelbar nach der Anwendung ist für die Aufnahme oder Infusion ausreichender Flüssigkeitsmengen zu sorgen, um eine Diurese zu induzieren und so das Risiko einer Urotoxizität zu reduzieren. Siehe Abschnitt 4.4.

Um einer hämorrhagischen Zystitis vorzubeugen, soll Ifosfamid mit Mesna kombiniert werden.

Die gebräuchlichste Dosierung in der Monotherapie bei Erwachsenen ist die fraktionierte Applikation. Bei der fraktionierten Applikation (Infusionsdauer beträgt je nach Volumen zwischen 30 und 120 min) wird in der Regel an 5 aufeinanderfolgenden Tagen täglich 1,2–2,4 g Ifosfamid/m² Körperoberfläche (bis zu 60 mg/kg Körpergewicht) i. v. verabreicht.

Holoxan kann auch in einer hohen Einzeldosis, meist in Form einer 24-Stunden-Dauer-Infusion, gegeben werden. Hier liegt die Dosierung im Allgemeinen bei 5 g/m² Körperoberfläche (125 mg/kg Körpergewicht) und sollte 8 g/m² Körperoberfläche (200 mg/kg Körpergewicht) pro Zyklus nicht überschreiten. Bei hoher Einzeldosis muss mit stärkeren Hämato-, Uro-, Nephro- und ZNS-Toxizitäten gerechnet werden.

Es ist darauf zu achten, dass die gebrauchsfertige Ifosfamid-Lösung eine 4%ige Konzentration nicht überschreitet. Wie bei anderen Zytostatika müssen auch bei Ifosfamid vor jedem Chemotherapiezyklus und in den Intervallen zwischen den Zyklen Kontrollen des Blutbildes erfolgen. Je nach den Blutbildwerten sind Dosisanpassungen vorzunehmen.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, vor allem in schwerer Ausprägung, kann eine verringerte renale Ausscheidung zu einer erhöhten Konzentration von Ifosfamid und seinen Metaboliten im Plasma führen. Dies kann eine erhöhte Toxizität (z. B. Neurotoxizität, Nephrotoxizität, Hämatoxizität) zur Folge haben und muss bei diesen Patienten bei der Bestimmung der Dosis berücksichtigt werden.

Ifosfamid und seine Metabolite sind dialysierbar. Bei dialysepflichtigen Patienten sollte zwischen der Gabe von Ifosfamid und der Dialyse ein gleichbleibender Zeitraum liegen.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Leberfunktionsstörungen, vor allem in schwerer Ausprägung, können mit einer verringerten Aktivierung von Ifosfamid verbunden sein. Dies kann die Wirksamkeit der Ifosfamid-Behandlung beeinflussen. Niedrige Serumalbumin-Werte und Leberfunktionsstörungen gelten zudem als Risikofaktoren für eine ZNS-Toxizität. Leberfunktionsstörungen können zur verstärkten Bildung eines Metaboliten führen, von dem angenommen wird, dass er eine ZNS-Toxizität verursacht, dazu beiträgt und auch eine Nephrotoxizität fördert. Dies sollte bei der Dosierung und der Interpretation der Reaktion auf die Dosis unbedingt berücksichtigt werden.

Ältere Menschen

Da es bei älteren Patienten häufiger vorkommt, dass die Funktion von Leber, Niere, Herz oder anderen Organen verringert ist und Begleiterkrankungen vorliegen oder andere medikamentöse Therapien durchgeführt werden, sollte Ifosfamid bei diesen Patienten mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Eine verstärkte Überwachung auf toxische Wirkungen ist daher erforderlich; gegebenenfalls muss die Dosis angepasst werden.

Richtlinien zur Dosisreduktion bei Myelosuppression

| Leukozytenzahl/ μ l | Thrombozytenzahl/ μ l | |
|-------------------------|---------------------------|------------------------------|
| > 4000 | > 100 000 | 100 % der vorgesehenen Dosis |
| 4000–2500 | 100 000 bis 50 000 | 50 % der vorgesehenen Dosis |

| | | |
|-------------------------|---------------------------|--|
| Leukozytenzahl/ μ l | Thrombozytenzahl/ μ l | |
| < 2500 | < 50 000 | Verschiebung bis zur Normalisierung oder individuelle Entscheidung |

In der Kombinationschemotherapie mit anderen Zytostatika ist die Dosis dem jeweils angewandten Therapieschema anzupassen. Bei der Kombination mit anderen myelotoxischen Medikamenten müssen unter Umständen Dosisanpassungen vorgenommen werden.

Hinweis:

Wegen seiner Urotoxizität soll Ifosfamid grundsätzlich mit Mesna kombiniert werden. Andere Toxizitäten und die therapeutischen Effekte von Ifosfamid werden durch Mesna nicht beeinflusst. Tritt unter der Behandlung mit Ifosfamid eine Zystitis mit Mikro- und Makrohämaturie auf, sollte die Therapie bis zur Normalisierung unterbrochen werden.

Art der Anwendung

Informationen zur Herstellung und Handhabung der Lösung siehe Abschnitt 6.6. Die Therapiezyklen können alle 3–4 Wochen wiederholt werden. Die Intervalle hängen u. a. vom Blutbild und der Erholung von eventuellen Nebenwirkungen oder Begleiterscheinungen ab.

Hinweise:

Es sind regelmäßige Kontrollen des Blutbildes, der Nierenfunktion sowie des Urinstatus und Sediments erforderlich. Eine rechtzeitige Gabe von Antiemetika ist angezeigt, wobei eventuelle Nebenwirkungen auf das ZNS in Kombination mit Ifosfamid zu berücksichtigen sind. Bei Fieber und/oder Leukopenie sind prophylaktisch Antibiotika bzw. Antimykotika zu verabreichen. Auf ausreichende Diurese ist zu achten. Es ist auf eine sorgfältige Mundpflege hinzuweisen.

Bei einer längerdauernden Behandlung mit Ifosfamid sind eine ausreichende Diurese und regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion erforderlich. Dies gilt vor allem für Kinder. Im Falle einer beginnenden Nephropathie ist mit der Gefahr eines irreversiblen Nierenschadens zu rechnen, wenn die Behandlung mit Ifosfamid fortgeführt wird. Eine Nutzen-Risikoabwägung ist erforderlich. Vorsicht ist bei Patienten geboten, die einseitig nephrektomiert sind, eine Nierenfunktionseinschränkung aufweisen oder mit nephrotoxischen Medikamenten wie z. B. Cisplatin vorbehandelt worden sind. Hier ist mit einer größeren Häufigkeit und Intensität der Myelotoxizität und der renalen und zerebralen Toxizitäten zu rechnen.

Besonderer Hinweis:

Ifosfamid ist aufgrund seiner alkylierenden Wirkung eine mutagene und potentiell auch karzinogene Substanz. Haut- und Schleimhautkontakte sind deshalb zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

- Holoxan soll nicht angewendet werden bei
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ifosfamid oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
 - schwerer Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion (insbesondere bei zytostatisch und/oder strahlentherapeutisch vorbehandelten Patienten)
 - floriden Infektionen
 - eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Harnabflussbehinderungen
 - Blasenentzündung (Zystitis)
 - In der Stillzeit

Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In Einzelfällen können die hier und in anderen Abschnitten beschriebenen Risikofaktoren für Ifosfamid-bedingte Toxizitäten und deren Spätfolgen eine Kontraindikation darstellen. In solchen Situationen ist eine fall-spezifische Abwägung des Risikos gegenüber dem erwarteten Nutzen erforderlich. Nebenwirkungen können je nach Schweregrad eine Dosisanpassung oder einen Abbruch der Behandlung erfordern.

WARNHINWEISE

Myelosuppression, Immunsuppression, Infektionen

- Eine Behandlung mit Ifosfamid kann zu einer Myelosuppression und einer signifikanten Unterdrückung der Immunreaktion und in deren Folge zu schweren Infektionen wie Pneumonien sowie anderen bakteriellen, fungalen, viralen und parasitären Infektionen, Sepsis und septischen Schock führen. Es gibt Berichte über Ifosfamid-assoziierte Myelosuppression mit tödlichem Ausgang.
- Eine Ifosfamid-induzierte Myelosuppression kann Leukozytopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie (in Verbindung mit einem erhöhten Blutungsrisiko) und Anämie zur Folge haben.
- Nach der Anwendung von Ifosfamid ist normalerweise die Leukozytenzahl verringert. Der Leukozyten-Nadir wird meist etwa in der zweiten Woche nach der Anwendung erreicht. Danach steigt die Leukozytenzahl wieder an.
- Mit einer schweren Myelosuppression ist vor allem bei Patienten zu rechnen, die begleitend mit einer Chemotherapie/hämatotoxischen Arzneimitteln und/oder einer Strahlentherapie vorbehandelt wurden bzw. behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung anderer Immunsuppressiva kann die durch Ifosfamid induzierte Immunsuppression verstärken. Siehe Abschnitt 4.5.
- Das Risiko einer Myelosuppression ist dosisabhängig und bei einer hohen Einzeldosis höher als bei der fraktionierten Anwendung.
- Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Diabetes Mellitus besteht ein erhöhtes Risiko einer Myelosuppression.
- Latente Infektionen können erneut ausbrechen. Bei Patienten wurde unter Behandlung mit Ifosfamid eine Reaktivierung

verschiedener viraler Infektionen beobachtet.

- Eine antimikrobielle Prophylaxe kann in bestimmten Fällen einer Neutropenie nach Ermessen des behandelnden Arztes angezeigt sein.
- Bei neutropenischem Fieber sind Antibiotika und/oder Antimykotika zu verabreichen.
- Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte wird empfohlen. Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobinwert sind vor jeder Gabe und in angemessenen Abständen nach der Gabe zu kontrollieren.
- Wenn überhaupt, ist Ifosfamid bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion, schwerer Immunsuppression oder einer Infektion nur mit Vorsicht anzuwenden.

ZNS-Toxizität, Neurotoxizität

- Die Anwendung von Ifosfamid kann zu einer ZNS-Toxizität oder anderen neurotoxischen Effekten führen.
- Unter anderem wurde über folgende Anzeichen einer ZNS-Toxizität im Zusammenhang mit einer Ifosfamid-Therapie berichtet:
 - Verwirrtheit
 - Somnolenz
 - Koma
 - Halluzination
 - Unscharfes Sehen
 - Psychotisches Verhalten
 - Extrapiramidale Symptome
 - Harninkontinenz
 - Krampfanfälle
- Es gab auch Berichte über periphere Neuropathie im Zusammenhang mit der Anwendung von Ifosfamid.
- Eine Ifosfamid-bedingte Neurotoxizität kann innerhalb von wenigen Stunden bis einige Tage nach der ersten Anwendung in Erscheinung treten und klingt in den meisten Fällen innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Absetzen von Ifosfamid wieder ab. Die Symptome können aber länger fortbestehen. Gelegentlich kam es nicht zu einer vollständigen Genesung. Es gibt Berichte über einen tödlichen Ausgang der ZNS-Toxizität.
- Über ein ZNS-Rezidiv nach mehreren unauffälligen Behandlungsverläufen wurde berichtet.
- Über eine ZNS-Toxizität wurde sehr häufig berichtet, und sie scheint dosisabhängig zu sein.
- Zu den weiteren Risikofaktoren, die in der Literatur entweder nachgewiesen oder erörtert wurden, zählen:
 - Nierenfunktionsstörung, erhöhtes Serumkreatinin
 - Niedrige Serumalbumin-Werte
 - Leberfunktionsstörung
 - Niedrige Bilirubin- und Hämoglobin-Werte, verringerte Leukozytenzahl
 - Azidose, niedrige Serumhydrogencarbonat-Werte
 - Störungen des Elektrolythaushalts, Hyponatriämie und unzureichende ADH-(Vasopressin)-Sekretion, Wasserintoxikation, geringe Flüssigkeitszufuhr
 - Hirnmetastasen, vorangegangene ZNS-Erkrankung, Bestrahlung des Gehirns
 - Zerebrale Sklerose, periphere Vasculopathie

- Tumor im Unterbauch, große Tumormasse („Bulky Disease“) im Abdomen
- Schlechter Performanzstatus bei älteren oder jüngeren Patienten
- Adipositas, weibliches Geschlecht, individuelle Veranlagung
- Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (z.B. Aprepitant, CYP3A4-Inhibitoren), Alkohol, Medikamentenmissbrauch oder Vorbehandlung mit Cisplatin
- Eine Neurotoxizität tritt häufig bei Patienten ohne erkennbare Risikofaktoren auf.
- Wegen des Risikos einer ZNS-Toxizität und anderer neurotoxischer Effekte muss der Patient sorgfältig überwacht werden.
- Wenn es zu einer Enzephalopathie kommt, ist die Anwendung von Ifosfamid abzubrechen. Die Möglichkeit, Ifosfamid wieder einzuführen, sollte nach sorgfältiger Beurteilung der Vorteile und Risiken für den einzelnen Patienten bestimmt werden.
- In Publikationen wird sowohl über eine erfolgreiche als auch über eine nicht erfolgreiche Anwendung von Methylenblau zur Behandlung und Prophylaxe von Ifosfamid-assoziiierter Enzephalopathie berichtet.
- Da eine additive Wirkung nicht auszuschließen ist, sind Arzneimittel, die auf das ZNS wirken (z.B. Antiemetika, Sedativa, Narkotika oder Antihistaminika) im Falle einer Ifosfamid-induzierten Enzephalopathie mit besonderer Vorsicht anzuwenden oder, falls erforderlich, abzusetzen.

Nephro- und Urotoxizität

- Ifosfamid ist sowohl nephrotoxisch als auch urotoxisch.
- Vor Beginn der Therapie sowie während und nach der Therapie sind die glomeruläre und die tubuläre Nierenfunktion zu überprüfen und zu kontrollieren.
- Das Harnsediment muss regelmäßig auf Erythrozyten und andere Anzeichen einer Uro-/Nephrotoxizität überprüft werden.
- Es wird empfohlen, die Serum- und Harnstoffwerte, einschließlich Phosphor, Kalium sowie anderer Laborwerte, die sich für den Nachweis einer Nephro- und Urotoxizität eignen, sorgfältig klinisch zu überwachen.
- Nach Indikationsstellung sollte eine geeignete Ersatztherapie eingeleitet werden.

Nephrotoxizität

- Bei Patienten, die mit Ifosfamid behandelt wurden, kam es zu Nierenparenchym- und Tubulusnekrosen.
- Störungen der (glomerulären und tubulären) Nierenfunktion nach der Gabe von Ifosfamid sind sehr häufig. Zu den Manifestationen zählen eine verringerte glomeruläre Filtrationsrate und ein erhöhter Serum-Kreatininwert, Proteinurie, Enzymurie, Zylindrurie, Aminoazidurie, Phosphaturie und Glycosurie sowie eine renale tubuläre Azidose. Über Fanconi-Syndrom, renale Rachitis und Wachstumsverzögerungen bei Kindern sowie Osteomalazie bei Erwachsenen wurde ebenfalls berichtet.
- Funktionsstörungen des distalen Tubulus beeinträchtigen die Fähigkeit der Niere, Urin zu konzentrieren.

- Die Entwicklung eines Krankheitsbilds ähnlich dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) wurde mit der Gabe von Ifosfamid in Verbindung gebracht.
- Eine Tubulusschädigung kann während der Therapie oder auch Monate oder Jahre nach Beendigung der Therapie auftreten.
- Glomeruläre oder tubuläre Funktionsstörungen können mit der Zeit verschwinden, stabil bleiben oder im Verlauf von Monaten oder Jahren selbst nach Beendigung der Ifosfamid-Therapie fortschreiten. Über akute tubuläre Nekrose sowie akutes oder chronisches Nierenversagen in Folge einer Ifosfamid-Therapie wurde berichtet, und es gibt dokumentierte Fälle eines tödlichen Ausgangs der Nephrotoxizität.
- Das Risiko einer klinisch manifestierten Nephrotoxizität ist beispielsweise in folgenden Situationen erhöht:
 - hohe kumulative Ifosfamid-Dosen,
 - vorbestehende Nierenfunktionsstörung,
 - vorangegangene oder begleitende Behandlung mit potenziell nephrotoxischen Arzneimitteln,
 - frühkindliches Alter (vor allem bis ca. 5 Jahre alte Kinder),
 - verminderte Reserve an Nephronen bei Patienten mit Nierentumoren und Patienten, bei denen eine Nierenbestrahlung oder eine einseitige Nephrektomie durchgeführt wurde.
- Wenn bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung oder einer verminderten Reserve an Nephronen die Gabe von Ifosfamid in Betracht gezogen wird, ist eine sorgfältige Abwägung des erwarteten Nutzens einer solchen Therapie gegenüber den Risiken erforderlich.

Urotoxizität

- Die Anwendung von Ifosfamid wird mit urotoxischen Effekten in Verbindung gebracht, die sich durch die prophylaktische Gabe von Mesna vermindern lassen.
- Im Zusammenhang mit Ifosfamid wurde über eine hämorrhagische Zystitis berichtet, die eine Bluttransfusion erforderlich machte.
- Das Risiko einer hämorrhagischen Zystitis ist dosisabhängig und bei hohen Einzeldosen höher als bei der fraktionierten Anwendung.
- Über hämorrhagische Zystitis nach einer Einzeldosis Ifosfamid wurde berichtet.
- Vor Beginn der Behandlung muss eine eventuelle Harnwegsobstruktion ausgeschlossen oder korrigiert werden. Siehe Abschnitt 4.3.
- Während oder unmittelbar nach der Anwendung ist für die Aufnahme oder Infusion angemessener Flüssigkeitsmengen zu sorgen, um eine Diurese zu induzieren und so das Risiko einer Harnwegstoxizität zu reduzieren.
- Um einer hämorrhagischen Zystitis vorzubeugen, soll Ifosfamid mit Mesna kombiniert werden.
- Wenn überhaupt, ist Ifosfamid bei Patienten mit akutem Harnwegsinfekt mit Vorsicht anzuwenden.
- Eine frühere oder begleitende Bestrahlung der Blase oder Busulfantherapie kann das Risiko einer hämorrhagischen Zystitis erhöhen.

Über folgende Manifestationen einer Urotoxizität durch Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, wurde berichtet:

- Tödlicher Ausgang der Urotoxizität sowie die Notwendigkeit einer Zystektomie aufgrund von Fibrose, Blutungen oder sekundären Malignomen;
- Hämorrhagische Zystitis (auch in schwerer Ausprägung mit Ulzeration und Nekrose);
- Hämaturie auch in schwerer und rezidivierender Ausprägung; eine Hämaturie klingt normalerweise innerhalb weniger Tage nach Absetzen der Therapie ab, kann aber auch länger anhalten;
- Anzeichen einer Reizung des Urothels (z. B. schmerzhafte Mikturie, Gefühl von Restharn, häufiges Wasserlassen, Nykturie, Harninkontinenz) sowie die Entwicklung einer Fibrose der Harnblase, geringe Blasenkapazität, Telangiektasie, sowie Anzeichen einer chronischen Blasenreizung.
- Pyelitis und Ureteritis.

Kardiotoxizität; Verwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen

- Unter anderem wurde über folgende Anzeichen einer Kardiotoxizität im Zusammenhang mit einer Ifosfamid-Therapie berichtet:
 - 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
- Es gibt Berichte über Ifosfamid-assoziierte Kardiotoxizität mit tödlichem Ausgang.
- Das Risiko einer Kardiotoxizität ist dosisabhängig. Es ist erhöht bei Patienten mit vorangegangener oder begleitender Behandlung mit anderen kardiotoxischen Arzneimitteln oder Bestrahlung der Herzgegend sowie möglicherweise einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion.
- Besondere Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Ifosfamid bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität oder mit vorbestehenden Herzerkrankungen.

Pulmonale Toxizität

- Im Zusammenhang mit einer Ifosfamid-Behandlung wurde über Fälle von interstieller Pneumonitis und Lungenfibrose berichtet. Auch andere Formen der pulmonalen Toxizität wurden bekannt. Es gibt Berichte über pulmonale Toxizität, die zu respiratorischer Insuffizienz oder auch zum Tod des Patienten führte.

Sekundäre Malignome

- Wie bei allen Therapien mit Zytostatika besteht auch bei der Behandlung mit Ifosfamid das Risiko von Zweittumoren oder ihren Vorstufen.
- Es besteht ein erhöhtes Risiko für myelodysplastische Veränderungen, teilweise bis hin zur akuten Leukämie. Zu den an-

deren Malignomen, die nach der Anwendung von Ifosfamid oder nach Behandlungsregimes mit Ifosfamid aufgetreten sind, zählen Lymphome, Schilddrüsenkarzinome und Sarkome.

- Sekundäre Malignome können sich auch mehrere Jahre nach Beendigung der Chemotherapie entwickeln.
- Im Zusammenhang mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, kam es auch zu Malignomen nach einer Exposition in utero.

Venookklusive Lebererkrankung

- Über eine venookklusive Lebererkrankung wurde im Rahmen einer Chemotherapie mit Ifosfamid berichtet und ist zudem eine bekannte Komplikation bei der Gabe von Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine.

Genotoxizität

- Ifosfamid ist sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Keimzellen genotoxisch und mutagen. Während der Behandlung mit Ifosfamid dürfen Frauen nicht schwanger werden und Männer kein Kind zeugen.
- Männer dürfen bis zu 6 Monate nach der Therapie kein Kind zeugen.
- Daten aus Tierversuchen mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, zeigen, dass eine Exposition von Oozyten während der Follikelentwicklung mit einer verringerten Rate an Einnistungen und intakten Schwangerschaften und einem erhöhten Fehlbildungsrisiko führen kann. Dies ist zu berücksichtigen, falls nach Beendigung der Ifosfamid-Therapie eine Befruchtung oder Schwangerschaft geplant ist. Die genaue Dauer der Follikelentwicklung beim Menschen ist nicht bekannt, kann aber länger als 12 Monate betragen.
- Sexuell aktive Frauen und Männer müssen während dieser Zeiträume zuverlässige Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Weibliche Patienten

- Bei Patientinnen, die mit Ifosfamid behandelt wurden, wurde über eine Amenorrhoe berichtet. Es ist in Verbindung mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, zu einer Oligomenorrhoe gekommen.
- Bei älteren Frauen ist das Risiko einer dauerhaften Chemotherapie-bedingten Amenorrhoe erhöht.
- Mädchen, die in der Vorpubertät mit Ifosfamid behandelt werden, können sekundäre Geschlechtsmerkmale entwickeln und eine regelmäßige Menstruation haben.
- Bei Mädchen, die in der Vorpubertät mit Ifosfamid behandelt wurden, kam es später zu einer Empfängnis.
- Bei Mädchen, deren Ovarialfunktion nach Abschluss der Behandlung erhalten blieb, besteht ein erhöhtes Risiko einer vorzeitigen Menopause (siehe Abschnitt 4.6).

Männliche Patienten

- Bei Männern, die mit Ifosfamid behandelt werden, kann sich eine Oligospermie oder eine Azoospermie entwickeln.
- Sexuelle Funktion und Libido werden bei diesen Patienten für gewöhnlich nicht beeinträchtigt.
- Bei Jungen, die in der Vorpubertät mit Ifosfamid behandelt werden, besteht die Möglichkeit, dass sich die sekundären Geschlechtsmerkmale normal entwickeln; es kann aber zu einer Oligospermie oder Azoospermie kommen.
- Es kann in einem gewissen Grad zu einer Hodenatrophie kommen.
- Eine Azoospermie kann bei manchen Patienten reversibel sein, wenn auch unter Umständen erst mehrere Jahre nach Abschluss der Therapie.
- Männer, die mit Ifosfamid behandelt wurden, haben später Kinder gezeugt.

Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, Kreuzallergien

- Über anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen wurde im Zusammenhang mit Ifosfamid berichtet.
- Es gibt Berichte über Kreuzallergien zwischen Zytostatika aus der Gruppe der Oxazaphosphorine.

Beeinträchtigung der Wundheilung

- Ifosfamid kann die normale Wundheilung beeinträchtigen.

VORSICHTSMASSNAHMEN

Alopezie

- Alopezie ist eine sehr häufige, dosisabhängige Komplikation von Ifosfamid.
- Eine Chemotherapie-induzierte Alopezie kann bis zur Kahlheit fortschreiten.
- Das Haar kann nachwachsen, möglicherweise aber mit veränderter Farbe oder Struktur.

Übelkeit und Erbrechen

- Die Anwendung von Ifosfamid kann zu 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-bedingte Übelkeit und Erbrechen verstärken.

Stomatitis

- Die Anwendung von Ifosfamid kann zu Stomatitis (oraler Mukositis) führen.
- Die geltenden Richtlinien für Maßnahmen zur Vorbeugung und Linderung von Stomatitis sind zu beachten.

Paravenöse Injektion

- Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid entfaltet sich erst nach seiner Aktivierung, die hauptsächlich in der Leber stattfindet. Das Risiko für eine Gewebeschädigung durch eine versehentliche paravenöse Injektion ist daher gering.
- Bei einer versehentlichen paravenösen Injektion von Ifosfamid muss die Infusion sofort gestoppt und das Paravasat bei liegender Nadel aspiriert werden. Gegebenenfalls sind zusätzliche geeignete Maßnahmen zu ergreifen.

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, vor allem in schwerer Ausprägung, kann eine verringerte renale Ausscheidung zu einer erhöhten Konzentration von Ifosfamid und seinen Metaboliten im Plasma führen. Dies kann eine erhöhte Toxizität (z. B. Neurotoxizität, Nephrotoxizität, Hämatotoxizität) zur Folge haben und muss bei diesen Patienten bei der Bestimmung der Dosis berücksichtigt werden.

Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Leberfunktionsstörungen, vor allem in schwerer Ausprägung, können mit einer verringerten Aktivierung von Ifosfamid verbunden sein. Dies kann die Wirksamkeit der Ifosfamid-Behandlung beeinflussen. Niedrige Serumalbumin-Werte und Leberfunktionsstörungen gelten zudem als Risikofaktoren für eine ZNS-Toxizität. Leberfunktionsstörungen können zur verstärkten Bildung eines Metaboliten führen, von dem angenommen wird, dass er eine ZNS-Toxizität verursacht, dazu beiträgt und auch eine Nephrotoxizität fördert.

Dies sollte bei der Bestimmung der Dosierung und bei der Interpretation der Reaktion auf die Dosis unbedingt berücksichtigt werden.

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 (in Folge pharmakodynamischer oder pharmakokinetischer Wechselwirkungen) erhöhen könnte, ist eine sorgfältige fallspezifische Abwägung des erwarteten Nutzens gegenüber den Risiken erforderlich.

Patienten, die mit solchen Kombinationen behandelt werden, müssen engmaschig auf Anzeichen einer Toxizität überwacht werden, um ein frühzeitiges Eingreifen zu ermöglichen.

Wenn Patienten mit Ifosfamid und Mitteln behandelt werden, die dessen Aktivierung vermindern, sind sie auf eine potenzielle Reduzierung der therapeutischen Wirksamkeit und die Notwendigkeit einer Dosisanpassung zu überwachen.

- Aprepitant: Berichte lassen auf ein erhöhtes Risiko einer Ifosfamid-bedingten Neurotoxizität bei Patienten schließen, die eine antiemetische Prophylaxe mit Aprepitant erhalten. Dieses Antiemetikum kann CYP3A4 einerseits induzieren, andererseits aber auch moderat hemmen. Die Möglichkeit einer vermehrten Bildung von Metaboliten, die eine Zytotoxizität oder andere Toxizitäten (je nach induzierten Enzymen) verursachen, muss bei einer vorangegangenen oder begleitenden Behandlung mit Aprepitant in Betracht gezogen werden.
- CYP3A4-Inhibitoren: Eine verminderte Aktivierung und Metabolisierung von Ifosfamid kann einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Ifosfamid-Therapie haben. Die

Inhibition von CYP 3A4 kann auch zur verstärkten Bildung eines Ifosfamid Metaboliten führen, der mit ZNS-Toxizität und Nephrotoxizität in Verbindung gebracht wird. Patienten, die die folgenden Substanzen erhalten, müssen engmaschig überwacht werden:

- Fluconazol
- Itraconazol
- Ketokonazol
- Sorafenib
- Arzneimittel, die humane hepatische und extrahepatische mikrosomale Enzyme induzieren (z. B. Cytochrom-P450-Enzyme). Die Möglichkeit einer vermehrten Bildung von Metaboliten, die eine Zytotoxizität oder andere Toxizitäten (je nach induzierten Enzymen) verursachen, muss bei einer vorangegangenen oder begleitenden Behandlung mit folgenden Substanzen in Betracht gezogen werden:
 - Carbamazepin
 - Kortikosteroide
 - Johanniskraut
 - Phenobarbital
 - Phenytoin
 - Rifampicin
- Zu einer erhöhten Hämatotoxizität und/oder Immunsuppression z. B. kommen bei Gabe von Ifosfamid mit:
 - ACE-Inhibitoren; diese können zu einer Leukozytopenie und Agranulozytose führen.
 - Carboplatin; dies kann zu einer erhöhten Nephrotoxizität führen.
 - Cisplatin; Cisplatin-induzierte Hörverluste können sich durch eine gleichzeitige Ifosfamid-Therapie verschlimmern.
 - Natalizumab
- Eine Verstärkung der Myelotoxizität durch Interaktionen mit anderen Zytostatika oder Bestrahlung ist zu berücksichtigen, z. B. zusammen mit:
 - Allopurinol
 - Hydrochlorothiazid
- Zu einer erhöhten Nephrotoxizität kann es z. B. kommen bei Gabe von Ifosfamid mit:
 - Aciclovir
 - Aminoglykoside
 - Amphotericin B
 - Carboplatin
 - Cisplatin
- Zu einer additiven Wirkung auf das ZNS kann es z. B. kommen bei Gabe von Ifosfamid mit:
 - Antiemetika
 - Antihistaminika
 - Narkotika
 - Neuroleptika
 - Sedativa
 - Selektive Serotonin Re-uptake-Inhibitoren
 - Trizyklische Antidepressiva

Im Falle einer Ifosfamid-bedingten Enzephalopathie sind die genannten Arzneimittel mit besonderer Zurückhaltung anzuwenden oder möglichst abzusetzen.

- Zu einer erhöhten Kardiotoxizität kann es z. B. kommen bei Gabe von Ifosfamid mit:
 - Anthracycline
 - Bestrahlung der Herzgegend

- Zu einer erhöhten pulmonalen Toxizität kann es z. B. kommen bei Gabe von Ifosfamid mit:
 - Amiodaron
 - G-CSF, GM-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor)
- Ein erhöhtes Risiko für eine hämorrhagische Zystitis kann z. B. bestehen bei Gabe von Ifosfamid mit:
 - Busulfan
 - Bestrahlung der Blase
- Verstärkte Wirkung und Toxizität bei gleichzeitiger Gabe von Chlorpromazin, Trijodthyronin oder Aldehyddehydrogenasehemmern wie Disulfiram (Antabus).
- Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung wie z. B. von Sulfonylharnstoffen.
- Verstärkung der muskelrelaxierenden Wirkung von Suxamethonium.
- Alkohol: Durch den Konsum von Alkohol können sich bei manchen Patienten Ifosfamid-bedingte Übelkeit und Erbrechen verstärken.
- Cumarin-Derivate: Ein erhöhter INR-Wert (INR = International Normalized Ratio) wurde bei Patienten berichtet, die mit Ifosfamid und Warfarin behandelt wurden. Die gleichzeitige Gabe von Ifosfamid kann die blutverdünnende Wirkung von Warfarin verstärken und daher das Risiko von Blutungen erhöhen.
- Docetaxel: Es kam zu Fällen einer erhöhten gastrointestinalen Toxizität, wenn Ifosfamid vor der Infusion von Docetaxel verabreicht wurde.
- Tamoxifen: Bei der gleichzeitigen Gabe von Tamoxifen während einer Chemotherapie kann ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen bestehen.
- Vakzine: Durch die immunsuppressive Wirkung von Ifosfamid ist mit einer verminderten Impfantwort zu rechnen. Bei Lebendvakzinen besteht das Risiko einer Infektion durch den Impfstoff.

Ifosfamid kann die Bestrahlungsreaktion der Haut verstärken.

Wegen der Möglichkeit einer verminderten Aktivierung und damit verminderten Wirksamkeit von Ifosfamid durch eine in Grapefruits enthaltene Substanz, sollte auf den Genuss von Grapefruits oder Grapefruitsaft verzichtet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Frauen dürfen während der Behandlung mit Ifosfamid nicht schwanger werden. Geschlechtsreife Patienten (Frauen und Männer) müssen während und mindestens 6 Monate lang nach Behandlung mit Ifosfamid eine effektive Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4). Sollte es in diesem Zeitraum dennoch zu einer Schwangerschaft kommen, sollte eine medizinische Beratung über das Risiko schädlicher, im

Zusammenhang mit der Therapie stehender Wirkungen auf das Kind erfolgen.

In tierexperimentellen Studien hat Ifosfamid Reproduktionstoxizität gezeigt. Die Behandlung mit Ifosfamid während der Organogenese hat bei Mäusen, Ratten und Kaninchen einen fetotoxischen Effekt gezeigt und kann folglich bei Schwangeren zu einer Schädigung des Fetus führen.

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ifosfamid bei Schwangeren vor. Wachstumsverzögerungen des Fetus und neonatale Anämie wurden nach einer Exposition gegenüber Ifosfamid-haltigen Chemotherapieregimes während der Schwangerschaft berichtet. Nach der Anwendung im ersten Trimester der Schwangerschaft wurde von multiplen angeborenen Abweichungen berichtet.

Zudem ist es bei einer Exposition gegenüber Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, zu Fehlgeburten, Missbildungen (nach Exposition während des ersten Trimesters) sowie Nebenwirkungen beim Neugeborenen gekommen, einschließlich Leukozytopenie, Panzytopenie, schwerer Knochenmarkshypoplasie und Gastroenteritis.

Daten aus Tierversuchen mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, weisen darauf hin, dass nach Absetzen von Ifosfamid ein erhöhtes Risiko für eine Fehlgeburt und für Missbildungen des Kindes besteht, solange noch Oozyten/Follikel vorhanden sind, die während ihrer Reifung diesem Arzneimittel ausgesetzt waren. Siehe Abschnitt 4.4, Genotoxizität.

Schwangerschaft

Ifosfamid darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Ifosfamid aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist. Wenn Ifosfamid während der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patientin während oder nach der Therapie schwanger wird, muss die Patientin auf die potenziellen Risiken für den Fetus hingewiesen werden.

Stillzeit

Ifosfamid wird in die Muttermilch ausgeschieden und zeigt Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder behandelter Frauen. Diese Wirkungen beinhalten Neutropenie, Thrombozytopenie, niedrige Hämoglobinwerte und Diarrhoe. Ifosfamid ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Ifosfamid hat Auswirkungen auf die Oogenese und die Spermatogenese. Es kann zu Unfruchtbarkeit bei beiden Geschlechtern führen. Die Entwicklung der Unfruchtbarkeit scheint von der Dosis von Ifosfamid, der Dauer der Therapie und dem Zustand der Gonadenfunktion zum Zeitpunkt der Behandlung abhängig zu sein.

Ifosfamid kann eine vorübergehende oder permanente Amenorrhoe bei Frauen und Azoospermie oder Oligospermie bei Männern verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

Männer sollten sich bezüglich der Möglichkeit einer Spermakonservierung beraten lassen bevor sie mit der Therapie beginnen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Ifosfamid kann direkt durch Auslösung einer Enzephalopathie – besonders bei gleichzeitiger Anwendung von auf das ZNS wirkenden Pharmaka oder Alkohol – und indirekt durch Auslösung von Übelkeit und Erbrechen zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Bedienung von Maschinen führen.

4.8 Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen und Häufigkeitsangaben basieren auf Publikationen, die die klinischen Erfahrungen mit der fraktionierten Anwendung von Ifosfamid als Monotherapie mit einer Gesamtdosis von 4 bis 12 g/m² pro Zyklus beschreiben.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird nach folgenden Kriterien angegeben:

| | |
|---------------------------------|--|
| 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) | |

Siehe untenstehende Tabelle

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Da es kein spezifisches Gegenmittel für Ifosfamid gibt, ist bei jeder Applikation größte Vorsicht geboten. Bei der Behandlung der Überdosierung bzw. einer Intoxikation suizidaler oder akzidenteller Art kommt daher

der rasche Versuch einer Hämodialyse in Betracht.

Zu den schwerwiegenden Folgen einer Überdosierung zählen Manifestationen dosisabhängiger Toxizitäten wie ZNS-Toxizität, Nephrotoxizität, Myelosuppression (hier v. a. Leukozytopenie) und Mukositis (siehe Abschnitt 4.4). Die Schwere und Dauer der Myelosuppression richten sich nach dem Grad der Überdosierung.

Patienten, die eine Überdosis erhalten haben, sind engmaschig auf die Entwicklung von Toxizitäten zu überwachen.

Im Falle einer schweren Neutropenie müssen eine Infektionsprophylaxe und bei Infektionen eine adäquate antibiotische Therapie erfolgen. Im Falle einer Thrombozytopenie ist eine bedarfsgerechte Substitution mit Thrombozyten sicherzustellen.

Eine schwere hämorrhagische Zystitis kann ebenfalls auftreten, wenn keine oder eine unzureichende Prophylaxe betrieben wurde. Eine Zystitis-Prophylaxe mit dem Wirkstoff Mesna kann sinnvoll sein, um urotoxische Effekte in Folge einer Überdosierung zu verhindern oder einzuschränken.

In Publikationen wird sowohl über eine erfolgreiche als auch über eine nicht erfolgreiche Anwendung von Methylenblau zur Behandlung von Ifosfamid-assoziiierter Enzephalopathie berichtet.

| Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit |
|---|--|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Infektionen* | Häufig |
| | Pneumonien | Gelegentlich |
| | Sepsis (Septischer Schock)** | Nicht bekannt |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildung (einschl. Zysten und Polypen) | sekundäre Tumore – Karzinome des Harntrakts – Myelodysplastisches Syndrom – akute Leukämie*** – akute lymphozytische Leukämie** | Gelegentlich |
| | – Lymphome (Non-Hodgkin Lymphom) – Sarkome** – Nierenzellkarzinom – Schilddrüsenkarzinom Progression zugrunde liegender maligner Erkrankungen* | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Leukozytopenie ¹ Thrombozytopenie ² Anämie ³ Myelosuppression**** Neutropenie | Sehr häufig |
| | Hämatotoxizität** Agranulozytose febrile Knochenmarkaplasie disseminierte intravasale Gerinnung Hämolytisch-urämisches Syndrom Hämolytische Anämie neonatale Anämie Methämoglobinämie | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Immunsystems | Überempfindlichkeitsreaktionen | Selten |
| | Schock | Sehr selten |
| | Angioödem** anaphylaktische Reaktion Immunsuppression Urtikaria | Nicht bekannt |
| | Endokrine Erkrankungen | Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) |

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

| Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit |
|---|--|---------------|
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Appetitlosigkeit metabolische Azidose | Häufig |
| | Hyponatriämie Wasserretention | Selten |
| | Hypokalämie | Sehr selten |
| | Tumorlyse Syndrom Hypokalzämie Hypophosphatämie Hyperglykämie Polydipsie | Nicht bekannt |
| Psychiatrische Erkrankungen | Halluzinationen depressive Psychosen Desorientiertheit Unruhe Konfusion | Gelegentlich |
| | Panikattacke Katatonie Manie Paranoia Delirium Bradyphrenie Mutismus Veränderung des mentalen Zustands Echolalie Logorrhoe Perseveration Amnesie | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Nervensystems | ZNS Toxizität Enzephalopathie Schläfrigkeit | Sehr häufig |
| | Somnolenz Vergesslichkeit Schwindelanfälle periphere Neuropathie | Gelegentlich |
| | zerebelläre Symptome Krampfanfälle** | Selten |
| | Koma Polyneuropathie | Sehr selten |
| | Neurotoxizität ^{4,5} – Dysarthrie – Status epilepticus – reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom – Leukoenzephalopathie – extrapyramidalmotorische Störungen – Asterixis – Bewegungsstörungen – Dysästhesie – Hypoästhesie – Parästhesie – Neuralgie – Gehstörungen – Stuhlinkontinenz | Nicht bekannt |
| Augenerkrankungen | Sehstörungen | Selten |
| | unscharfes Sehen Konjunktivitis Augenreizung | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Taubheit Hypoakusis (Schwerhörigkeit) Vertigo (Schwindel) Tinnitus | Nicht bekannt |

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle

| Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit |
|---|--|---------------|
| Herzerkrankungen | Kardiotoxizität ⁶ ventrikuläre Arrhythmie ventrikuläre Extrasystolen supraventrikuläre Arrhythmie supraventrikuläre Extrasystolen Herzinsuffizienz** | Gelegentlich |
| | Arrhythmien Kammerflimmern** ventrikuläre Tachykardie** Vorhofflimmern Vorhofflattern vorzeitige atriale Kontraktion Bradykardie Herzstillstand** Herzinfarkt kardiogener Schock** Linksschenkelblock Rechtsschenkelblock Perikarderguss Myokardblutung Angina pectoris Linksherzversagen Kardiomyopathie** kongestive Kardiomyopathie Myokarditis** Perikarditis Myokarddepression Herzklopfen verminderte Auswurfraction** Veränderungen beim Elektrokardiogramm (ST-Strecke, T-Welle, QRS-Komplex) | Nicht bekannt |
| Gefäßerkrankungen | Hypotonie ⁷ Blutungsrisiko | Gelegentlich |
| | Phlebitis ¹¹ | Sehr selten |
| | Lungenembolie tiefe Venenthrombose Kapillarlecksyndrom Vaskulitis Hypertonie Hypotonie Hitzegefühl | Nicht bekannt |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | interstitielle Lungenerkrankung** (manifestiert als Lungenfibrose) interstitielle Pneumonitis Lungenödem** | Sehr selten |
| | respiratorische Insuffizienz** akutes respiratorisches Syndrom** pulmonale Hypertonie** allergische Alveolitis Pneumonitis** Pleuraerguss Bronchospasmus Dyspnoe Hypoxie Husten | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit/Erbrechen | Sehr häufig |
| | Diarrhoe Stomatitis Obstipation | Gelegentlich |
| | Pankreatitis | Sehr selten |
| | Typhlitis Colitis Enterocolitis Ileus gastrointestinale Blutungen Ulzeration der Schleimhäute Bauchschmerzen übermäßige Speichelsekretion | Nicht bekannt |

Fortsetzung auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle

| Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit | |
|---|---|---|---------------|
| Leber- und Gallenerkrankungen | Hepatotoxizität ⁸ Leberfunktionsstörung | Gelegentlich | |
| | Leberversagen** fulminante Hepatitis** venookklusive Lebererkrankung Pfortaderthrombose zytolytische Hepatitis Cholestase | Nicht bekannt | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Alopezie | Sehr häufig | |
| | Dermatitis papulöser Hautausschlag | Selten | |
| | toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom Hautschäden an bestrahlten Stellen Hautnekrose Gesichtsschwellung Petechien Hautausschlag makulöser Hautausschlag Pruritus Erythem Hyperpigmentierung der Haut Hyperhidrose Nagelerkrankung | Nicht bekannt | |
| | Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Osteomalazie Rachitis | Sehr selten |
| | | Rhabdomyolyse Wachstumsverzögerung Myalgie Arthralgie Schmerzen in den Extremitäten Muskelzucken | Nicht bekannt |
| | Erkrankungen der Niere und Harnwege | hämorrhagische Zystitis Hämaturie Makrohämaturie Mikrohämaturie Nierenfunktionsstörung ¹⁰ strukturelle Nierenschädigung | Sehr häufig |
| | | Nephropathien tubuläre Nierenfunktionsstörungen | Häufig |
| Harninkontinenz | | Gelegentlich | |
| Glomuläre Nierenfunktionsstörung tubuläre Azidose Proteinurie | | Selten | |
| Fanconi-Syndrom | | Sehr selten | |
| tubulointerstitielle Nephritis nephrogener Diabetes insipidus Phosphaturie Aminoazidurie Polyurie Enuresis Gefühl von Restharn akutes Nierenversagen** chronisches Nierenversagen** | | Nicht bekannt | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | Störungen der Spermatogenese | Häufig |
| | Ovarialinsuffizienz Amenorrhoe verringertes Östrogenspiegel | Gelegentlich | |
| | Azoospermie Oligospermie | Selten | |
| | Infertilität vorzeitige Menopause Ovarialstörung erhöhter Gonadotropinspiegel | Nicht bekannt | |

Fortsetzung auf Seite 10

Fortsetzung Tabelle

| Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit |
|--|---|---------------|
| Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen | Hyperaminoazidurie | Selten |
| | Wachstumsverzögerungen des Fetus | Nicht bekannt |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | verstärkte Reaktion auf Bestrahlung | Sehr selten |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Fieber | Sehr häufig |
| | neutropenisches Fieber ¹² | Häufig |
| | Schwäche | |
| | Müdigkeit | Gelegentlich |
| | Unwohlsein Multiorganversagen** generelle physische Instabilität Reaktionen an der Injektions- bzw. Infusionsstelle**** Brustschmerzen Ödeme Entzündungen der Schleimhäute Schmerzen Pyrexie Schüttelfrost | Nicht bekannt |

* einschließlich Reaktivierung latenter Infektionen, einschließlich Virushepatitis†, *Pneumocystis jirovecii*†, Herpes zoster, *Strongyloides*, progressiver multifokaler Leukenzephalopathie† sowie anderer viraler und fungaler Infektionen.

** auch mit tödlichem Ausgang

*** einschließlich akute myeloische Leukämie, akute promyelozytische Leukämie, akute lymphatische Leukämie

**** Myelosuppression im Sinne einer Knochenmarksinsuffizienz

***** einschließlich Schwellungen, Entzündungen, Schmerzen, Erythem, Schmerzempfindlichkeit, Pruritus;

¹ Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter dem Überbegriff der Leukozytopenie 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 ZNS-Toxizität wurden folgende Manifestationen genannt: Verhaltensauffälligkeiten, Affektlabilität, Aggressivität, Unruhe, Angstgefühle, Aphasie, Asthenie, Ataxie, zerebelläre Symptome, Störungen der Zerebralfunktion, kognitive Störung, Koma, Verwirrheitszustand, Krampfanfälle, Störungen der Hirnnerven, Bewusstseinsstörungen, Depression, Desorientiertheit, Benommenheit, 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 Die Häufigkeit einer hämorrhagischen Zystitis wird anhand der Häufigkeit einer Hämaturie geschätzt. Zu den gemeldeten Symptomen einer hämorrhagischen Zystitis zählen Dysurie und Pollakisurie.

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, Glycosurie, 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 Häufigkeit von neutropenischem Fieber: Einschließlich Fällen, die als granulozytopenisches Fieber berichtet wurden.

Hinweis:

Bei paravenöser Injektion besteht keine Gefahr für eine Gewebsschädigung, da die zytostatische Wirkung von Ifosfamid erst nach Aktivierung in der Leber erfolgt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alkylantien, Stickstofflost-Analoga
ATC-Code: L01AA06

Ifosfamid ist ein Zytostatikum der Oxazaphosphoringruppe. Es ist chemisch mit Stickstofflost verwandt und ein synthetisches Analogon des Cyclophosphamids. Ifosfamid ist in vitro inaktiv und wird vorzugsweise in der Leber durch mikrosomale Enzyme aktiviert. Dabei wird die Substanz am C-4-Atom

des Oxazaphosphorinringes hydroxyliert. Es entsteht der Primärmetabolit 4-Hydroxy-Ifosfamid, der mit seinem tautomeren Isoalldophosphamid im Gleichgewicht steht. Isoalldophosphamid zerfällt spontan in Acrolein und den alkylierenden Metaboliten Isophosphamid-Lost. Acrolein wird für die urotoxischen Effekte von Ifosfamid verantwortlich gemacht. Ein alternativer Metabolisierungsweg ist die Oxidation und Dealkylierung der Chlorethylseitenketten. Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit DNS. Der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphodiesterbrücken der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Quervernetzungen der DNS. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht Zellzyklusphasen-spezifisch. Eine Kreuzresistenz vor allem mit struktur-

verwandten Zytostatika wie Cyclophosphamid, aber auch anderen Alkylantien ist nicht auszuschließen. Andererseits hat sich gezeigt, dass cyclophosphamidresistente Tumoren oder Rezidive nach Cyclophosphamid-Therapie oftmals noch auf eine Behandlung mit Ifosfamid ansprechen.

Zusätzliche Information zur Therapie des Zervixkarzinoms

In einer Studie¹ in der eine Kombinationstherapie aus Cisplatin in einer Dosis von 50 mg/m² alle 3 Wochen für 6 Zyklen kombiniert mit Ifosfamid in einer Dosis von 5 g/m² (plus Mesna 6 g/m²) alle 3 Wochen für 6 Zyklen an 151 Frauen mit einem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IV B in einem

¹ (GA Omura et al., Randomized Trial of Cisplatin Versus Cisplatin Plus Mitolactol Versus Cisplatin Plus Ifosfamide in Advanced Squamous Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study, J Clin Oncol 1997; 15, (1) 165–171)

randomisierten, nicht blinden Vergleich einer Cisplatin-Mono-Therapie in einer Dosis von 50 mg/m² alle 3 Wochen für 6 Zyklen gegenübergestellt wurde, ergab sich eine statistisch signifikant höhere Ansprechrates (31,1 % versus 17,8 %, p = 0.004) und eine verlängerte Dauer des progressionsfreien Überlebens (4,6 versus 3,2 Monate, p = 0,003) für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben wurde nicht gezeigt. Die Kombinationstherapie ging mit einer höheren Toxizität einher (Leukopenie, renale Toxizität, periphere Neurotoxizität und ZNS-Toxizität).

Zusätzliche Information zur Therapie des Morbus Hodgkin

Die Häufigkeit einer weiteren Remission (nach Versagen der Primärtherapie) wurde bislang nicht in randomisierten Studien untersucht, ihre Wahrscheinlichkeit wird aufgrund der vorliegenden offenen Studien bei primär progredienten Verläufen auf ca. 20 % und bei Frührezidiven nach kompletter Remission auf ca. 30 % geschätzt.

Kinder und Jugendliche

Ewing-Sarkom

In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie wurden 518 Patienten (von denen 87 % jünger als 17 Jahre waren) mit einem Ewing-Sarkom, einem primitiven neuroektodermalen Knochentumor oder einem primitiven Knochensarkom im Randomisierungsverfahren entweder der abwechselnden Behandlung mit Ifosfamid/Etoposid und der Standardtherapie oder nur der Standardtherapie zugewiesen. Bei den Patienten, die bei Studienbeginn keine Metastasen hatten, wurde unter der Behandlung mit Ifosfamid/Etoposid eine statistisch signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate erzielt als unter der alleinigen Standardtherapie (69 % versus 54 %). Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug unter Ifosfamid/Etoposid 72 % und unter der Standardtherapie 61 %. Die Toxizitäten waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Bei den Patienten, die bei Studienbeginn Metastasen hatten, wurde bei beiden Behandlungsgruppen kein Unterschied hinsichtlich des ereignisfreien 5-Jahres-Überlebens oder des 5-Jahres-Gesamtüberlebens festgestellt.

In einer randomisierten Vergleichsstudie zur Anwendung von Ifosfamid (VAIA-Therapieschema) und Cyclophosphamid (VACA-Therapieschema) bei 155 Patienten (davon 83 % jünger als 19 Jahre) mit einem Ewing-Sarkom mit normal hohem Risiko wurde kein Unterschied hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens oder des Gesamtüberlebens festgestellt. Die Toxizität war unter dem VAIA-Therapieschema geringer.

Sonstige Tumorerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Die Anwendung von Ifosfamid bei Kindern wurde in unkontrollierten, prospektiven, explorativen Studien ausführlich geprüft. Dabei wurde Ifosfamid in unterschiedlichen Dosierungs- und Therapieschemata mit anderen antitumoralen Agenzien kombiniert. Geprüft wurde die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit folgenden Tumorerkrankungen: Rhabdomyosarkom (RMS), Nicht-RMS-Weichteilsarkom, Keimzelltumor,

Osteosarkom, Non-Hodgkin-Lymphom, Hodgkin-Lymphom, akute lymphatische Leukämie, Neuroblastom, Wilms-Tumor und maligner Tumor des Zentralnervensystems. Im Hinblick auf die partiellen Remissionen, die kompletten Remissionen und die Überlebensraten wurden günstige Ergebnisse festgestellt.

Ifosfamid wird in zahlreichen unterschiedlichen Dosierungs- und Therapieschemata mit anderen antitumoralen Agenzien kombiniert. Der verordnende Arzt muss die spezifische Dosierung, die spezifische Art der Anwendung und das spezifische Therapieschema auf der Grundlage der Chemotherapieauswahl auswählen, die für die jeweilige Art der Tumorerkrankung vorgesehen sind.

Üblicherweise beträgt die Ifosfamid-Dosis bei pädiatrischen Krebspatienten 0,8–3 g/m²/Tag über 2–5 Tage bis zu einer Gesamtdosis von 4–12 g/m² im gesamten Chemotherapiezyklus.

Die fraktionierte Applikation von Ifosfamid erfolgt in Form von intravenösen Infusionen; die Infusionsdauer beträgt je nach Volumen und empfohlenem Therapieschema zwischen 30 und 120 Minuten.

Zum Schutz vor Urotoxizitäten muss Ifosfamid mit Mesna kombiniert werden. Die Mesna-Dosis muss 80–120 % der Ifosfamid-Dosis entsprechen. Die Verlängerung der Mesna-Infusion auf 12–48 Stunden nach Ende der Ifosfamid-Infusion wird empfohlen. 20 % der Mesna-Gesamtdosis sind zu Beginn als Bolus intravenös zu verabreichen. Während der Ifosfamid-Infusion und in den 24–48 Stunden danach ist eine ausreichende Hydratation mit mindestens 3000 ml/m² sicherzustellen.

Während der Behandlung mit Ifosfamid, insbesondere bei einer Langzeitanwendung, ist eine hinreichende Diurese sicherzustellen und eine regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion durchzuführen. Kinder im Alter von bis zu 5 Jahren sind möglicherweise anfälliger für Ifosfamid-induzierte Nephrotoxizitäten als ältere Kinder, Jugendliche oder Erwachsene. Es wurde eine schwere Nephrotoxizität beschrieben, die zu einem Fanconi-Syndrom führte. Eine progrediente Schädigung der Tubuli, die eine potenziell beeinträchtigende Hypophosphatämie und eine Rachitis nach sich zog, wurde zwar nur in Einzelfällen beschrieben, sollte aber dennoch in Erwägung gezogen werden.

Daten aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen liegen nur in begrenztem Umfang vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es besteht eine lineare Beziehung zwischen den erreichten Plasmakonzentrationen und der Medikamentendosis. Die Plasmaproteinbindung ist gering. Das Verteilungsvolumen entspricht in etwa der Ganzkörperflüssigkeit. Nach i. v. Gabe ist Ifosfamid innerhalb von wenigen Minuten in Organen und Geweben nachweisbar. Unverändertes Ifosfamid kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden, während dies für die aktiven Metaboliten kontrovers diskutiert wird. Über die Plazentagängigkeit von Ifosfamid und die

Exkretion in die Muttermilch liegen keine gesicherten Daten vor. Wegen der im Tierexperiment nachgewiesenen Teratogenität der Substanz und der strukturellen Analogie zu Cyclophosphamid ist damit zu rechnen, dass auch Ifosfamid die Plazenta passiert und in die Muttermilch abgegeben wird. Die Plasmahalbwertszeit von Ifosfamid und seinen 4-Hydroxy-Metaboliten liegt zwischen 4–7 Stunden. Die Elimination erfolgt im Wesentlichen über die Niere. Bei einer fraktionierten Dosis von 1,6–2,4 g/m² KOF/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen werden innerhalb von 72 Stunden 57 % und bei einer hohen Einzeldosis von 3,8–5 g/m² KOF 80 % der applizierten Dosis als Metaboliten oder unverändertes Ifosfamid ausgeschieden. Der unmetabolisierte ausgeschiedene Anteil liegt für die genannten Dosierungen bei 15 % bzw. 53 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die LD 50-Werte (i. p.) liegen bei Mäusen zwischen 520 und 760 mg/kg und bei der Ratte zwischen 150 und 300 mg/kg. Ab 100 mg/kg i. v., mehrfach verabreicht, kommt es bei der Ratte zu Toxizitätserscheinungen.

Chronische Toxizität

In Versuchen zur chronischen Toxizität kommt es in Übereinstimmung mit den klinischen Nebenwirkungen zu Schädigungen am lymphohämatopoetischem System, Magen-Darm-Trakt, Harnblase, Niere, Leber und Gonaden.

Mutagenes und karzinogenes Potential

Als Alkylans gehört Ifosfamid zu den genotoxischen Substanzen und besitzt ein entsprechendes mutagenes Potential. In Langzeituntersuchungen an Ratten und Mäusen zeigt Ifosfamid eine kanzerogene Wirkung.

Reproduktionstoxizität

Ifosfamid besitzt eine embryotoxische und teratogene Wirkung. An drei Tierspezies (Maus, Ratte, Kaninchen) haben sich bei Dosen zwischen 3 und 7,5 mg/kg teratogene Wirkungen gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt geworden. Die Stabilität von Ifosfamid kann in Benzylalkohol-haltigen Trägerlösungen eingeschränkt sein.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Holoxan ist 5 Jahre haltbar.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 48 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden.

Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung nicht

| | | | | | | | |
|-----------------------------|--------|--------|-------|-------|-------|--------|--------|
| Pulver | 200 mg | 500 mg | 1 g | 2 g | 3 g | 4 g | 5 g |
| Wasser für Injektionszwecke | 5 ml | 13 ml | 25 ml | 50 ml | 75 ml | 100 ml | 125 ml |

unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflasche nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Holoxan ist ein trockenes, weißes Pulver in einer farblosen Durchstechflasche aus Glas.

Holoxan in der Packungsgröße 200 mg: Packung mit 10 Durchstechflaschen

Holoxan in der Packungsgröße 500 mg, 1 g, 2 g, 3 g, 4 g, 5 g: Packung mit 1 Durchstechflasche

Holoxan in der Packungsgröße 500 mg, 1 g, 2 g, 3 g: Packung mit 10 Durchstechflaschen

Klinikpackungen:

Packung mit 1 × 10 Durchstechflaschen

Packung mit 5 × 10 Durchstechflaschen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei der Handhabung und Zubereitung von Ifosfamid sind stets die geltenden Richtlinien zum sicheren Umgang mit Zytostatika einzuhalten.

Bei einem versehentlichen Kontakt mit Ifosfamid kann es zu Hautreaktionen kommen. Um das Risiko eines Hautkontakts möglichst gering zu halten, bei der Handhabung von Ifosfamid-haltigen Durchstechflaschen und Lösungen stets undurchlässige Handschuhe tragen. Falls eine Ifosfamid-haltige Lösung mit der Haut oder Schleimhaut in Berührung kommt, die Hautstelle sofort gründlich mit Seife und Wasser waschen bzw. die Schleimhaut mit reichlich Wasser spülen.

Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung:

Zur Herstellung der 4%igen, injektionsfertigen Lösung wird dem Pulver je nach Packungsgröße, folgende Menge an Wasser für Injektionszwecke zugesetzt:

Siehe Tabelle oben

Die Substanz löst sich leicht, wenn die Durchstechflasche nach Einspritzen des Wassers für Injektionszwecke ½ bis 1 min kräftig geschüttelt wird. Wenn hierbei die Auflösung nicht sofort restlos erfolgt, ist es zweckmäßig, die Lösung einige Minuten stehen zu lassen.

Parenterale Arzneimittel vor der Anwendung visuell auf ungelöste Partikel und Verfärbung überprüfen.

Vor der intravenösen Anwendung muss die Substanz vollständig aufgelöst sein.

Zur intravenösen Infusion (ca. 30–60 min) wird die Lösung in 250 ml Ringerlösung,

5%ige Glucoselösung oder 0,9%ige Kochsalzlösung verdünnt.

Zur längeren Anwendung über 1–2 Stunden empfiehlt sich die Verdünnung mit 500 ml Ringerlösung, 5%iger Glucoselösung oder 0,9%iger Kochsalzlösung.

Für die kontinuierliche 24 h-Infusion mit hochdosiertem Ifosfamid wird die Lösung (z. B. 5 g/m²) in 3 Liter 5%ige Glucoselösung und/oder 0,9%ige Kochsalzlösung verdünnt.

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

17803.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14.03.1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
10.09.2001

10. STAND DER INFORMATION

09/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt