

## **Gebrauchsinformation:** Information für Patienten

### **Holoxan**

Wirkstoff: Ifosfamid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Holoxan und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Holoxan beachten?
3. Wie ist Holoxan anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Holoxan aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Holoxan und wofür wird es angewendet?**

Holoxan ist ein Krebsmedikament (Zytostatikum). Seine Wirkungsweise besteht darin, Krebszellen abzutöten. Dies wird auch als „Chemotherapie“ bezeichnet.

Holoxan wird zur Behandlung unterschiedlicher Krebserkrankungen eingesetzt. Es wird oft in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten oder einer Bestrahlungstherapie (Radiotherapie) verwendet.

#### **Holoxan wird angewendet bei:**

##### Hodentumoren (Hodenkrebs)

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 (Gebärmutterhalskrebs)

Palliative Cisplatin/Ifosfamid Kombinations-Chemo-Therapie (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 (Brustkrebs)

Zur Palliativtherapie (lindernden Behandlung) bei fortgeschrittenen, therapierefraktären (nicht durch Therapie beeinflussbare) bzw. rezidivierenden (wiederkehrenden) Mammakarzinomen.

##### Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (bestimmte Art des Lungenkrebses)

Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie von Patienten mit inoperablen oder metastasierten (Tochtergeschwülste bildende) Tumoren.

##### Kleinzelliges Bronchialkarzinom (bestimmte Art des Lungenkrebses)

Zur Kombinationschemotherapie.

##### Weichteilsarkome (inkl. Osteosarkom und Rhabdomyosarkom; Geschwulst der Weichteile)

Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie des Rhabdomyosarkoms (Geschwulst der quergestreiften Muskulatur) oder des Osteosarkoms (Knochtumor) nach Versagen der Standardtherapien. Zur Einzel- oder Kombinationschemotherapie anderer Weichteilsarkome nach Versagen der Chirurgie und Strahlentherapie.

#### Ewing-Sarkom (spezielle Art des Knochtumors)

Zur Kombinationschemotherapie nach Versagen der zytostatischen Primärtherapie.

#### Non-Hodgkin-Lymphome (Lymphgeschwülste)

Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen, welche nicht oder nur unzureichend auf die Initialtherapie ansprechen. Zur Kombinationstherapie von Patienten mit rezidivierten (wiederauftretenden) Lymphomen.

#### Morbus Hodgkin (spezielle Erkrankung der lymphatischen Gewebe)

Zur Kombinationschemotherapie von Patienten nach Versagen der zytostatischen Primärtherapien bei refraktären (nicht durch Therapie beeinflussbare) bzw. rezidivierenden (wiederkehrende) Lymphomen.

## **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Holoxan beachten?**

### **Holoxan darf nicht angewendet werden**

- wenn Sie allergisch gegen Ifosfamid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Anzeichen für allergische Reaktionen sind unter anderem: Kurzatmigkeit, Atembeschwerden, Hautausschlag, Juckreiz oder Schwellungen im Gesicht oder an den Lippen.
- wenn die Funktion Ihres Knochenmarks nicht gewährleistet ist (vor allem, wenn Sie bereits zuvor eine Chemotherapie oder eine Strahlenbehandlung erhielten). Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um festzustellen, wie gut Ihr Knochenmark arbeitet.
- wenn Sie gerade an einer Infektion erkrankt sind (z. B. wenn Ihr Immunsystem geschwächt ist).
- wenn Sie früher einmal Probleme mit den Nieren oder der Blase hatten, die durch eine Chemotherapie oder Strahlentherapie ausgelöst wurden. Harnabflussbehinderungen müssen vor Therapiebeginn behoben werden.
- wenn Ihre Leber oder Nieren nicht ordnungsgemäß funktionieren. Ihr Arzt wird Ihr Blut untersuchen, um dies zu überprüfen.
- wenn Sie an einer Infektion des Harntrakts leiden, die Sie daran erkennen, dass Sie beim Wasserlassen Schmerzen spüren (Blasenentzündung).
- Elektrolytstörungen müssen vor Therapiebeginn ausgeschlossen bzw. behoben werden.
- bei Schwangerschaft und in der Stillzeit (siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“)

Wegen des Risikos einer möglichen ZNS-Toxizität von Ifosfamid ist eine sorgfältige Beobachtung des Patienten erforderlich. Im Falle einer Enzephalopathie (nicht entzündliche Erkrankung des Gehirns) ist die Behandlung mit Ifosfamid abzubrechen.

Tritt unter der Behandlung mit Holoxan eine Blasenentzündung mit oder ohne sichtbares Blut im Urin (Mikro- oder Makrohämaturie) auf, sollte die Therapie bis zur Normalisierung unterbrochen werden.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Holoxan ist erforderlich,

- falls Sie bereits eine Bestrahlungs- oder Chemotherapie erhalten haben oder vor Kurzem erhielten.
- Sie einen schlechten Allgemeinzustand haben oder gebrechlich sind.
- falls Sie mit Cisplatin behandelt wurden.
- Sie Nierenprobleme haben oder Ihnen eine Niere entfernt wurde.
- bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem wie z. B.: Diabetes mellitus (Zuckerkrankheit), chronischen Leber- oder Nierenerkrankungen.
- bei Diabetikern ist der Zuckerstoffwechsel regelmäßig zu überwachen, um ggf. Änderungen in der antidiabetischen Therapie rechtzeitig vornehmen zu können.

- bei Patienten mit Hirnmetastasen, zerebraler Symptomatik (Krankheitszeichen des Großhirns) und/oder eingeschränkter Nierenfunktion; diese Patienten sollten regelmäßig beobachtet werden.
- Sie älter sind (über 65 Jahre).

Wenn einer der obigen Punkte auf Sie zutrifft, muss Ihr Arzt möglicherweise zusätzliche Blut- oder Urintests durchführen und wird er sich eventuell für eine Veränderung Ihrer Behandlung entscheiden.

### **Auswirkungen auf Ihr Blut- und Immunsystem**

- In Ihrem Knochenmark werden Blutzellen produziert. Es gibt drei unterschiedliche Typen von Blutzellen:
  - Rote Blutkörperchen, die für den Sauerstofftransport in Ihrem Körper sorgen
  - Weiße Blutkörperchen, die Infektionen bekämpfen, sowie
  - Blutplättchen, die an der Blutgerinnung beteiligt sind.
- Nach Anwendung von Ifosfamid wird die Anzahl aller drei Blutkörperchen-Typen absinken. Dies ist eine unvermeidliche Nebenwirkung von Ifosfamid. Die Zahl Ihrer Blutkörperchen sinkt etwa 5-10 Tage nach Beginn der Ifosfamid-Behandlung auf ihren Tiefstwert und bleibt dann bis einige Tage nach Abschluss Ihrer Therapie auf niedrigem Niveau. Bei den meisten Patienten normalisiert sich die Zahl der Blutzellen innerhalb von 21-28 Tagen. Falls Sie in der Vergangenheit bereits eine intensive Chemotherapie erhielten, normalisieren sich die Werte möglicherweise etwas langsamer.
- Wenn Ihre Blutwerte absinken, erhöht sich Ihr Infektionsrisiko. Vermeiden Sie deshalb einen engen Kontakt mit Menschen, die an Husten, Erkältung oder anderen Infektionen erkrankt sind.
- Ihr Arzt wird vor und während Ihrer Behandlung mit Ifosfamid überprüfen, ob die Anzahl der roten und weißen Blutkörperchen sowie der Blutplättchen ausreichend hoch ist.

### **Auswirkungen auf Ihr Zahnfleisch**

Es ist wichtig, dass Sie auf ein gesundes Zahnfleisch achten, da sonst Geschwüre und Infektionen im Mundraum auftreten können. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Fragen dazu haben.

### **Auswirkungen auf Ihre Blase**

- Ifosfamid kann Ihre Blasenschleimhaut schädigen, und dies führt möglicherweise zu Blut im Urin. Ihr Arzt ist sich darüber im Klaren und wird Ihnen bei Bedarf ein Arzneimittel mit dem Wirkstoff Mesna verordnen, welches Ihre Blase schützt.
- Sie können Mesna entweder als Injektion, als Zusatz zu Ihrer Holoxan-Infusion, oder in Tablettenform erhalten.
- Weitere Informationen über Mesna entnehmen Sie bitte der Gebrauchsinformation der Mesna-Injektion und der Mesna-Tabletten.
- Zwar treten bei den meisten Menschen, die Ifosfamid zusammen mit Mesna anwenden, keine Blasenprobleme auf, es kann aber sein, dass Ihr Arzt mittels eines Teststäbchens oder eines Mikroskops Ihren Urin auf Blut untersuchen möchte.
- Informieren Sie Ihren Arzt unbedingt sofort, falls Sie Blut im Urin bemerken.

### **Auswirkungen auf Ihre Nieren**

- Ifosfamid kann Ihre Nieren schädigen, sodass sie nicht mehr normal funktionieren.
- Dies ist umso wahrscheinlicher, wenn Sie nur noch eine Niere haben oder Ihre Nieren bereits geschädigt sind.
- Häufig ist dies nur vorübergehend und normalisiert sich, nachdem die Ifosfamid-Therapie abgesetzt wird. Gelegentlich ist die Schädigung dauerhaft und gravierender.
- Ihr Arzt wird Ihre Untersuchungsergebnisse auf Anzeichen einer Nierenschädigung überprüfen.

### **Anwendung von Holoxan zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie sie insbesondere über die folgenden Arzneimittel oder Therapien, weil diese möglicherweise nicht gut mit Ifosfamid verträglich sind oder dessen Nebenwirkungen verstärken könnten:

- Sulfonylharnstoffe, oral (über dem Mund) einzunehmende Diabetes-Medikamente, da diese Ihren Blutzucker bei gleichzeitiger Anwendung mit Ifosfamid stärker als normal absenken könnten
- Blut verdünnende Arzneimittel wie Warfarin. Das Blutungsrisiko ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Ifosfamid erhöht
- Allopurinol (Gichtmittel)
- Cisplatin (Krebsmedikament)
- Aciclovir (Arzneimittel gegen Viren)
- Amphotericin B (Arzneimittel gegen Pilzkrankungen)
- Barbiturate (bestimmte Schlaftabletten)
- bestimmte Antibiotika wie z. B. Streptomycin, Gentamicin, Amikacin und Neomycin

Eine Verstärkung der Myelotoxizität (Knochenmarkschädigung) durch Wechselwirkungen mit anderen Zytostatika oder Bestrahlung ist zu berücksichtigen. Ifosfamid kann die Bestrahlungsreaktion der Haut verstärken.

Durch eine (vorausgegangene oder gleichzeitige) Gabe von nephrotoxischen Medikamenten wie z. B. Cisplatin, Aminoglykosiden, Aciclovir oder Amphotericin B kann die Nephrotoxizität (Nierenschädigung) von Ifosfamid und in Folge hiervon auch die Hämato- und ZNS-Toxizität (Schädigung des Blut- und Zentralnervensystems) verstärkt werden.

Wegen der immunsuppressiven (immunschwächenden) Effekte von Ifosfamid ist mit einem verminderten Ansprechen auf die jeweiligen Vakzine (Impfstoffe) und bei Lebendvakzinen mit einer Infektion durch den Impfstoff zu rechnen.

Auf das ZNS wirkende Medikamente (wie z. B. Antiemetika, Tranquilizer, Narkotika oder Antihistaminika) sind bei Verdacht auf eine Ifosfamid-bedingte Enzephalopathie (nicht entzündliche Erkrankung des Gehirns) mit besonderer Zurückhaltung anzuwenden oder möglichst abzusetzen.

Darüber hinaus sind folgende Wechselwirkungen denkbar:

- Verstärkung der Myelosuppression (Knochenmarkschädigung) bei gleichzeitiger Gabe von Allopurinol oder Hydrochlorothiazid
- verstärkte Wirkung und Toxizität bei gleichzeitiger Gabe von Chlorpromazin, Trijodthyronin oder Aldehyddehydrogenasehemmern wie Disulfiram (Antabus)
- bei vorausgegangener oder gleichzeitiger Behandlung mit Phenobarbital, Phenytoin oder Chloralhydrat besteht die Möglichkeit der Induktion mikrosomaler Leberenzyme
- Verstärkung der muskelrelaxierenden Wirkung von Suxamethonium.

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewendete Arzneimittel gelten können.

#### **Anwendung von Holoxan zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken:**

Generell sollte bei einer Ifosfamid Behandlung auf den Genuss alkoholischer Getränke verzichtet werden.

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.

#### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

#### ***Schwangerschaft***

Der in Holoxan enthaltene Wirkstoff Ifosfamid kann erbgutschädigend wirken und die Entwicklung Ihres ungeborenen Kindes beeinträchtigen. Sie dürfen Holoxan daher nicht während der Schwangerschaft anwenden. Hält ein Arzt die Anwendung während der Schwangerschaft unbedingt für notwendig, so sollten Sie sich über das mit der Behandlung verbundene Risiko von schädigenden Wirkungen für ihr Kind durch eine medizinische Beratung informieren.

Sollten Sie während der Behandlung mit Holoxan schwanger werden, so informieren Sie umgehend Ihren Arzt und nutzen Sie die Möglichkeit einer genetischen Beratung.

#### ***Stillzeit***

Sie dürfen Holoxan nicht anwenden, wenn Sie stillen. Hält ein Arzt die Anwendung während der Stillzeit für notwendig, so müssen Sie abstillen.

#### ***Fortpflanzungsfähigkeit***

Bei Behandlung mit Holoxan sollten Sie empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen.

Der in Holoxan enthaltene Wirkstoff Ifosfamid kann Ihr Erbgut schädigen und/oder zu Unfruchtbarkeit führen. Männern, die mit Holoxan behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen. Frauen sollten noch weitere 12 Monate nach der Behandlung wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen.

Frauen sollten während der Behandlung nicht schwanger werden.

Männern, die mit Holoxan behandelt werden, wird empfohlen, sich vor Therapiebeginn über eine Spermakonservierung beraten zu lassen.

#### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ifosfamid kann zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Bedienung von Maschinen führen, entweder direkt durch Auslösung einer Enzephalopathie (nicht entzündliche Erkrankung des Gehirns) – besonders bei gleichzeitiger Anwendung von auf das ZNS wirkenden Pharmaka oder Alkohol – oder indirekt durch Auslösung von Übelkeit und Erbrechen.

#### **Wenn Sie einen anderen Arzt aufsuchen oder stationär behandelt werden**

Informieren Sie den behandelnden Arzt unbedingt über alle Arzneimittel, die Sie einnehmen oder anwenden. Nehmen Sie keine anderen Arzneimittel ein, bis Ihr Arzt über Ihre Holoxan-Therapie informiert ist.

### **3. Wie ist Holoxan anzuwenden?**

Holoxan wird Ihnen durch einen Arzt oder das Pflegepersonal verabreicht.

- Normalerweise wird Holoxan einem großen Beutel mit Lösung zugesetzt und langsam direkt in Ihre Vene injiziert (infundiert). Hierzu wird entweder eine Armvene, eine Vene auf Ihrem Handrücken oder eine große Vene unter Ihrem Schlüsselbein verwendet. Je nach Dosis dauert die Verabreichung normalerweise mehrere Stunden, sie kann sich aber auch über mehrere Tage erstrecken.
- Holoxan wird oft in Kombination mit anderen Krebsmedikamenten oder einer Bestrahlungstherapie (Radiotherapie) verabreicht.

#### **Die übliche Dosis**

- Ihr Arzt entscheidet, welche Dosis des Arzneimittels Sie benötigen und wann Sie es erhalten sollen.
- Ihre Dosis hängt von verschiedenen Faktoren ab:
  - der Art Ihrer Erkrankung
  - von Körpergröße und Gewicht
  - dem Allgemeinzustand
  - davon, ob Sie gleichzeitig weitere Krebsmedikamente oder eine Bestrahlungstherapie erhalten.

Holoxan wird normalerweise in mehreren Behandlungszyklen verabreicht. Nach jedem Zyklus folgt eine Behandlungspause (in der Sie kein Holoxan erhalten), bevor mit der nächsten Behandlungseinheit fortgefahren wird.

Ifosfamid ist nach Aktivierung in der Leber eine mutagene (Veränderungen im Erbgut erzeugende) und potentiell auch karzinogene (krebserzeugende) Substanz. Haut- und Schleimhautkontakte sind deshalb zu vermeiden.

#### **Wenn Sie eine größere Menge Ifosfamid erhalten haben, als Sie sollten**

Es ist unwahrscheinlich, dass Sie mehr Ifosfamid erhalten als Sie sollten, da es Ihnen von erfahrenem und qualifiziertem Fachpersonal verabreicht wird. Das Personal würde die Injektion sofort abbrechen, falls Sie zu viel davon erhalten.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Holoxan ist ein Arzneimittel, das Krebszellen abtöten kann, aber dabei auch normale Zellen angreift. Aus diesem Grund kann eine Reihe von Nebenwirkungen auftreten. Ihr Arzt wird Ihnen Holoxan nur dann verschreiben, wenn er davon überzeugt ist, dass Ihre Krebserkrankung ein höheres Risiko darstellt als die möglichen Nebenwirkungen. Ihr Arzt wird Sie regelmäßig untersuchen, um eventuelle Nebenwirkungen zu behandeln, soweit dies möglich ist.

#### **Falls eine der folgenden, ernststen Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, informieren Sie umgehend Ihren Arzt.**

- Blutergüsse, ohne dass Sie sich gestoßen haben, verzögerte Blutgerinnung, Nasen- oder Zahnfleischbluten. Dies könnte darauf hinweisen, dass die Anzahl Ihrer Blutplättchen zu niedrig ist.
- Ein niedriger Wert der weißen Blutkörperchen – Ihr Arzt wird diesen Wert während der Behandlung regelmäßig überprüfen. Hier werden keine Symptome auftreten, aber Sie sind anfälliger für Infektionen. Wenn Sie denken, dass Sie an einer Infektion leiden (erhöhte Temperatur, Frieren und Schüttelfrost oder Hitzegefühl und Schweißausbrüche, oder Infektionsanzeichen wie Husten oder brennendes Gefühl beim Wasserlassen), muss diese möglicherweise mit Antibiotika behandelt werden, da Ihre Anzahl an weißen Blutkörperchen niedriger ist als normal.
- Starke Blässe, Lethargie und Müdigkeit. Dies kann auf eine verringerte Anzahl der roten Blutkörperchen hindeuten (Anämie). Normalerweise ist hier keine Behandlung erforderlich, Ihr Körper wird die Blutkörperchen später wieder ersetzen. Falls Sie aber an starker Blutarmut (Anämie) leiden, benötigen Sie möglicherweise eine Bluttransfusion.
- Blut im Urin, Schmerzen oder geringe Urinausscheidung.
- Mentale Beschwerden: bei manchen Menschen kann Ifosfamid die Gehirnfunktion beeinträchtigen. Manche Patienten, die mit Ifosfamid behandelt werden, bemerken selbst nicht, dass sie die Behandlung beeinträchtigt, Freunde und Verwandte können jedoch eine Veränderung feststellen. Falls eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, wird Ihr Arzt Ihre Ifosfamid-Behandlung abbrechen.
  - Verwirrung
  - Schläfrigkeit
  - Desorientiertheit
  - Unruhe
  - Depressionen
  - Halluzinationen
  - Muskelkrampf in den Armen oder Beinen
  - schnelles Sprechen
  - Wortwiederholungen
  - Zunehmende Ungeschicklichkeit
  - Fixierung auf eine Tätigkeit

- Aggression
- Anfälle (Krämpfe)
- Bewusstlosigkeit

Diese Nebenwirkungen können von Fieber oder einem hohen Puls begleitet sein.

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind nachfolgend aufgelistet.

**Sehr häufig:** betrifft mehr als 1 von 10 Behandelten

- reduzierte Anzahl an weißen Blutkörperchen (Leukozytopenie<sup>1</sup>)
- Reduzierung der Blutplättchen (Thrombozytopenie<sup>2</sup>)
- Blutarmut (Anämie<sup>3</sup>)
- temporäre oder dauerhafte Schädigung des Knochenmarks, die zu einer verminderten Bildung von Blutzellen führt (Myelosuppression\*\*\*\*)
- Neutropenie
- ZNS-Toxizität
- nicht entzündliche Erkrankungen des Gehirns (Enzephalopathie)
- Schläfrigkeit
- Übelkeit und Erbrechen
- Haarausfall (Alopezie)
- Blutende Entzündung der Harnblase (Hämorrhagische Zystitis, in Einzelfällen mit Todesfolge)
- Blut im Urin (Hämaturie)
- Blut im Urin (mit bloßem Auge sichtbar, Makrohämaturie)
- Blut im Urin (nicht sichtbar mit dem bloßen Auge, Mikrohämaturie)
- Nierenfunktionsstörung<sup>10</sup>
- strukturelle Nierenschädigung
- Fieber

**Häufig:** betrifft weniger als 1 von 10 Behandelten

- Infektionen\*
- Appetitlosigkeit
- durch Stoffwechselveränderungen verursachte Absenkung des Blut-pH-Werts (Metabolische Azidose)
- nicht-entzündliche Erkrankungen der Nieren (Nephropathie)
- tubuläre Nierenfunktionsstörungen
- Störungen der Samenbildung (Spermatogenese)
- neutropenisches Fieber<sup>12</sup>
- Schwäche

**Gelegentlich:** betrifft weniger als 1 von 100 Behandelten

- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Sekundäre Tumore
- Harnleiterkrebs (Harnleiterkarzinom)
- Erkrankungen des Knochenmarks, die mit einer Störung der Blutbildung einhergehen (Myelodysplastisches Syndrom)
- Blutkrebs (Akute Leukämie\*\*\*)
- akute lymphatische Leukämie\*\*
- Wahnvorstellungen (Halluzinationen)
- Depressive Psychosen
- Desorientiertheit
- Unruhe
- Verwirrtheit (Konfusion)
- Somnolenz
- Vergesslichkeit
- Schwindelanfälle

- Erkrankung der peripheren Nerven (Periphere Neuropathie)
- Kardiotoxizität<sup>6</sup>
- supraventrikuläre Arrhythmie\*\*
- Supraventrikuläre Extrasystolen
- Herzinsuffizienz\*\*
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie<sup>7</sup>)
- Blutungsrisiko
- Durchfall (Diarrhoe)
- Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis)
- Verstopfung (Obstipation)
- Hepatotoxizität<sup>8</sup>
- Leberfunktionsstörung
- Inkontinenz
- Funktionsverlust des Eierstocks (Ovarialinsuffizienz)
- Ausbleiben der Regelblutung (Amenorrhoe)
- erniedrigter Östrogenspiegel
- Müdigkeit

**Selten:** betrifft mehr als 1 von 10.000 Behandelten

- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
- Verringerte Natriumkonzentration im Blut (Hybernatriämie)
- Wasserretention
- zerebelläre Symptome
- Sehstörungen
- Entzündungsreaktionen der Haut (Dermatitis)
- Papulöser Hautausschlag
- Krampfanfälle\*\*
- glomeruläre Nierenfunktionsstörung
- tubuläre Azidose
- Proteinurie
- Fehlen von Spermien in der Samenflüssigkeit (Azoospermie)
- Reduzierte Spermienzahl (Oligospermie)
- Hyperaminoazidurie

**Sehr selten:** betrifft weniger als 1 von 10.000 Behandelten

- Schock
- Hypokalämie
- Koma
- systemisch bedingte Schädigung von peripheren Nerven (Polyneuropathie)
- Venenentzündung (Phlebitis<sup>11</sup>)
- chronische Erkrankung der Lunge (chronische interstitielle Lungenfibrose)\*\*
- interstitielle Lungenentzündung (interstitielle Pneumonitis)
- Flüssigkeitsansammlung in der Lunge (Lungenödem\*\*)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Störung des Knochenstoffwechsels (Osteomalazie)
- durch Vitamin D Mangel verursachte Störung des Knochenstoffwechsels (Rachitis)
- Aufnahmestörung der Nieren (Fanconi-Syndrom)
- verstärkte Reaktion auf Bestrahlung

**Nicht bekannt:** Anzahl der betroffenen Personen nicht bekannt

- Sepsis (Septischer Schock\*\*)
- Lymphome (Non-Hodgkin Lymphom)
- Krebs, der vom Stützgewebe verursacht wird (Sarkome\*\*)



- Nierenzellkrebs
- Schilddrüsenkrebs
- Fortschreiten zugrunde liegender lebensbedrohlicher Erkrankungen\*
- Hämatotoxizität\*\*
- Mangel an bestimmten weißen Blutkörperchen (Agranulozytose)
- Febrile Knochenmarkaplasie
- Disseminierte intravasale Gerinnung
- Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)
- bestimmte Form der Blutarmut (hämolytische Anämie)
- Blutarmut bei Neugeborenen (neonatale Anämie)
- Erhöhter Gehalt an rotem Blutfarbstoff im Blut (Methämoglobinämie)
- Angioödem\*\*
- Anaphylaktische Reaktion
- Unterdrückung einer Immunreaktion (Immunsuppression)
- Nesselsucht (Urtikaria)
- Tumorlyse Syndrom
- verringerter Kalziumspiegel im Blut (Hypokalzämie)
- verringerter Phosphatspiegel im Blut (Hypophosphatämie)
- erhöhter Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie)
- übermäßiges Durstgefühl (Polydipsie)
- Panikattacke
- Katatonie
- Manie
- anhaltende wahnhafte Störung (Paranoia)
- Delirium
- Verlangsamung der geistigen Funktionen (Bradyphrenie)
- Psychisch bedingtes Schweigen (Mutismus)
- Veränderung des mentalen Zustandes
- automatische, zwanghafte Nachahmung und Wiederholung von Gehörtem (Echolalie)
- krankhaft gesteigerter Drang zur Sprachäußerung (Logorrhoe)
- Perseveration
- Gedächtnisstörung (Amnesie)
- Schädigung der Nervengewebe (Neurotoxizität)<sup>4,5</sup>
- Dysarthrie
- Status epilepticus
- Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
- Leukoenzephalopathie
- extrapyramidalmotorische Störungen
- Asterixis
- Bewegungsstörungen
- Dysästhesie
- Hypoästhesie
- Parästhesie
- Nervenschmerzen (Neuralgie)
- Gehstörungen
- Stuhlinkontinenz
- Unscharfes Sehen
- Bindehautentzündung am Auge (Konjunktivitis)
- Augenreizung
- Taubheit
- Schwerhörigkeit (Hypoakusis)
- Schwindel (Vertigo)
- Ohrenklingeln (Tinnitus)

- Herzrhythmusstörungen (Arrhythmie, inkl. ventrikuläre Tachykardie)\*\*
- Vorhofflimmern
- Vorhofflattern
- vorzeitige atriale Kontraktionen
- Verlangsamte Herzschlagfrequenz (Bradykardie)
- Herzstillstand\*\*
- Herzinfarkt
- Herzversagen (Kardiogener Schock)\*\*
- Linksherzversagen (Linksschenkelblock)
- Rechtsherzversagen (Rechtsschenkelblock)
- Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel (Perikarderguss/Herztamponade)
- Herzmuskelblutung (Myokardblutung)
- Angina pectoris
- Erkrankung des Herzmuskels, die mit einer Funktionsstörung des Herzens einhergeht (Kardiomyopathie, kongestive Kardiomyopathie)\*\*
- Herzmuskelentzündung (Myokarditis)\*\*
- Herzbeutelentzündung (Perikarditis)
- Herzmuskelfarkt (Myokardinfarkt)
- Myokarddepression
- Herzklopfen
- verminderte Auswurfreaktion\*\*
- Veränderungen beim Elektrokardiogramm (ST-Strecke, T-Welle, QRS-Komplex)
- Verschluss der Lungenarterie (Lungenembolie)
- Verschluss einer Vene (Venenthrombose)
- Kapillarlecksyndrom
- Erkrankung der Blutgefäße (Vaskulitis)
- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Hitzegefühl
- respiratorische Insuffizienz\*\*
- akutes respiratorisches Syndrom\*\*
- hoher Blutdruck im Lungenkreislauf (Pulmonale Hypertonie)\*\*
- allergische Alveolitis
- Lungenentzündung (Pneumonitis)\*\*
- Pleuraerguss
- Krampf der glatten Bronchialmuskulatur (Bronchospasmus)
- Atemnot (Dyspnoe)
- Sauerstoffmangel (Hypoxie)
- Husten
- Typhlitis
- Entzündung des Dickdarms (Colitis)
- Enterocolitis
- Darmverschluss (Ileus)
- Blutungen im Magen-Darm-Trakt (Gastrointestinale Blutungen)
- Schleimhautgeschwüre (Mukosale Ulzeration)
- Bauchschmerzen
- übermäßige Speichelsekretion
- Leberversagen\*\*
- Schwerwiegende Leberentzündung (fulminante Hepatitis)\*\*
- Venookklusive Lebererkrankung
- Pfortaderthrombose
- Leberentzündung (Hepatitis, inkl. Cholestatische und zytolytische Hepatitis)
- Stau von Gallenflüssigkeit in den Gallengängen (Cholestase)

- Schwerwiegende allergische Arzneimittelnebenwirkung, die mit einer fortschreitenden Blasenbildung und nachfolgenden Hautablösung einhergeht (Toxische epidermale Nekrolyse)
- Schwerwiegende allergische Arzneimittelreaktion der Haut (Stevens-Johnson-Syndrom)
- Schmerzhaftes Rötungen und Schwellungen an Handflächen und Fußsohlen (Hand-Fuß-Syndrom, Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom)
- Hautschäden an bestrahlten Stellen
- Hautnekrose
- Gesichtsschwellung
- Hautveränderungen (Petechien)
- Hautausschlag (inkl. makulöser Hautausschlag)
- Juckreiz (Pruritus)
- Hautrötung (Erythem)
- vermehrte Färbung der Haut (Hyperpigmentation)
- Ungewöhnlich starke Schweißbildung (Hyperhidrose)
- Nagelerkrankung
- Muskelfaserzerfall (Rhabdomyolyse)
- Wachstumsverzögerung
- Muskelschmerzen (Myalgie)
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Schmerzen in den Extremitäten
- Muskelzucken
- Entzündung der Nierenröhrchen (tubulointerstitielle Nephritis)
- Hormonmangelkrankung, die durch eine extrem hohe Harnausscheidung gekennzeichnet ist (Nephrogener Diabetes insipidus)
- Phosphaturie
- verstärkte Ausscheidung von Aminosäuren im Urin (Aminoazidurie)
- Ausscheidung ungewöhnlich großer Urinmengen (Polyurie)
- Bettnässen bei Kindern (Enuresis)
- Gefühl von Restharn
- Nierenversagen (akutes und chronisches)\*\*
- Unfruchtbarkeit (Infertilität)
- vorzeitige Menopause
- Ovarialstörung
- Gonatropin im Blut erhöht
- Wachstumsverzögerung des Fetus
- Unwohlsein
- Multiorganversagen\*\*
- generelle physische Instabilität
- Reaktionen an der Injektions- bzw. Infusionsstelle\*\*\*\*\*
- Brustschmerzen
- Wasseransammlung (Ödem)
- Entzündungen der Schleimhäute
- Schmerzen
- Pyrexie
- Schüttelfrost

\* einschließlich Reaktivierung latenter Infektionen, einschließlich Virushepatitis†, *Pneumocystis jiroveci*†, 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;

<sup>1</sup> Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter dem Überbegriff der Leukozytopenie berichtet: Neutropenie, Granulozytopenie, Lymphopenie und Panzytopenie. Neutropenisches Fieber siehe unten.

<sup>2</sup> Bei einer Thrombozytopenie kann es auch Blutungskomplikationen geben. Es gibt Berichte über Blutungen mit Todesfolge.

<sup>3</sup> Schließt auch Fälle ein, die als Anämie und verringerter Hämoglobin-/Hämatokritwert berichtet wurden.

<sup>4</sup> Über Enzephalopathie mit Koma und Todesfolge wurde berichtet.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Kardiotoxizität wurde als kongestives Herzversagen, Tachykardie und Lungenödem berichtet. Es gibt Berichte über Fälle mit tödlichem Ausgang.

<sup>7</sup> Über Hypotonie bis hin zu Schock und Todesfolge wurde berichtet.

<sup>8</sup> Hepatotoxizität wurde als Anstieg der Leberenzyme berichtet, d.h., Serum-Alanin-Aminotransferase, Serum-Aspartat-Aminotransferase, alkalische Phosphatase, Gamma-glutamyltransferase und Lactatdehydrogenase, erhöhte Bilirubinwerte, Ikterus, hepatorenales Syndrom.

<sup>9</sup> Die Häufigkeit einer hämorrhagischen Zystitis wird anhand der Häufigkeit einer Hämaturie geschätzt. Zu den gemeldeten Symptomen einer hämorrhagischen Zystitis zählen Dysurie und Pollakisurie.

<sup>10</sup> 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.

<sup>11</sup> Einschließlich berichteter Phlebitis und Reizung der Venenwände.

<sup>12</sup> Häufigkeit von neutropenischem Fieber: Einschließlich Fällen, die als granulozytopenisches Fieber berichtet wurden.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

### **5. Wie ist Holoxan aufzubewahren?**

Da Holoxan normalerweise in Krankenhäusern verabreicht wird, sorgt das Krankenhauspersonal für eine sichere und ordnungsgemäße Lagerung. Falls Sie die Lagerbedingungen wissen müssen, finden Sie diese weiter unten.

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Holoxan nach dem Verfallsdatum, das auf der Packung nach „verwendbar bis“ angegebenen ist, nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nicht über 25 °C aufbewahren. Im Originalbehältnis aufbewahren.

### **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

#### **Was Holoxan enthält**

Der Wirkstoff ist Ifosfamid. Jede Durchstechflasche enthält entweder 200 mg, 500 mg, 1 g, 2 g, 3 g, 4 g oder 5 g des Wirkstoffs. Die genaue Mengenangabe finden Sie auf Ihrer Packung.

Es sind keine sonstigen Bestandteile enthalten.

### **Wie Holoxan aussieht und Inhalt der Packung**

Holoxan ist ein weißes Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung in einer farblosen Durchstechflasche aus Glas. Die folgenden Packungen sind erhältlich:

10 Durchstechflaschen mit 200 mg Ifosfamid

1 Durchstechflasche mit 500 mg, 1 g, 2 g, 3 g, 4 g, 5 g Ifosfamid

Klinikpackungen

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Baxter Oncology GmbH

Kantstraße 2

33790 Halle/Westfalen

### Korrespondenzadresse:

Baxter Deutschland GmbH

Edisonstraße 4

85716 Unterschleißheim

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im 09.2018.

---

Baxter und Holoxan sind eingetragene Marken der Baxter International Inc.