

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

HOLOXAN 500 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
HOLOXAN 1000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.
HOLOXAN 2000 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

HOLOXAN – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 500 mg/Durchstechflasche : Ifosfamid 500 mg.
HOLOXAN – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 1000 mg/Durchstechflasche: Ifosfamid 1000 mg.
HOLOXAN – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 2000 mg/Durchstechflasche: Ifosfamid 2000 mg.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Ifosfamid ist angezeigt zur anti-neoplastischen Behandlung von:

- Lungenkarzinom (worunter die nicht-kleinzelligen Varianten);
- Testikeltumoren (allen histologischen Varianten);
- Weichteilsarkomen (vor allem Leiomyo-, Rhabdomyo-, Chondrosarkom);
- Osteosarkom;
- Brustkrebs;
- Eierstockkrebs; (Keimzelle Neoplasie oder epitheliales Ovarialkarzinom):
Zur Kombinationschemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren (FIGO III und IV), welche nicht auf eine Initialchemotherapie inklusive Platin ansprechen;
- Non-Hodgkin-Lymphomen und anderen malignen Tumoren:
für die Kombinationschemotherapie bei Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin-Lymphom, die unzureichend oder gar nicht auf die Ersttherapie angesprochen haben. für die Kombinationschemotherapie bei Patienten mit einem Rezidiv.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1, Unterpunkt „Kinder und Jugendliche“.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Ifosfamid darf nur von Ärzten verabreicht werden, die mit der Anwendung dieses Arzneimittels vertraut sind.

Dosierung

Die Dosierung muss individuell abgestimmt werden. Die Dosierung und die Dauer der Behandlung und/oder die Behandlungsintervalle hängen von der therapeutischen Indikation, vom Regime der Kombinationstherapie, sowie vom Allgemeinzustand des Patienten, dessen Organfunktionen und von den

Ergebnissen der Labortests ab.

Im Prinzip muss bei der ersten Behandlung eine möglichst hohe Dosis verabreicht werden, d.h. für gewöhnlich mit Monotherapie: 50 - 60 mg/kg (2000 - 2400 mg/m²) über 5 aufeinanderfolgende Tage auf intravenösem Weg. Eine neue Kur kann nach vier Wochen eingeleitet werden, mit einer vergleichbaren oder etwas niedrigeren Dosis, abhängig von der festgestellten Wirkung (vor allem dem Blutbild).

Die Anzahl der zu verabreichenden Kuren hängt vom allgemeinen Zustand und der Toleranz des Patienten ab, eventuellen toxischen Nebenwirkungen und der objektiven und subjektiven Verbesserung. Es wurden ermutigende Ergebnisse über die Dauerinfusion (24 Stunden) von Ifosfamid in hoher Dosis (5 bis 8 g/m²) (gesamte Höchstdosis: 12 g) publiziert.

Spezielle Anweisungen

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern werden Dosierung und Anwendungsform in Abhängigkeit von Art und Stadium des Tumors, vom allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten, der gesamten vorherigen zytotoxischen Behandlung und davon, ob gleichzeitig eine Radiotherapie oder Chemotherapie durchgeführt wird, festgelegt. Die aktuell verfügbaren Daten und die in klinischen Studien verwendeten Dosierungen sind in Abschnitt 5.1, Unterpunkt „Kinder und Jugendliche“ beschrieben.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Im Fall einer verminderten Nierenfunktion muss in Erwägung gezogen werden, die Dosis zu vermindern oder das Intervall zwischen den Verabreichungen anzupassen, angesichts des zugenommenen Risikos auf Nephrotoxizität (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit Nierenversagen, 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.

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

Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion:

Die Dosierung muss bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leberfunktion unter Umständen angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten:

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 die Dosierung mit besonderer Vorsicht vorgenommen werden.

Art der Anwendung

Ifosfamid wird in Kombination mit Mesna als Uroprotektor angewendet, um einer hämorrhagischen Zystitis vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

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).

Ifosfamid wird vorzugsweise morgens verabreicht.

Parenterale Medikamente sind vor der Anwendung visuell auf ungelöste Partikel und Verfärbung zu prüfen.

Vor der parenteralen Verabreichung muss die Substanz vollständig aufgelöst sein.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.6.

4.3. Gegenanzeigen

Ifosfamid darf in folgenden Fällen nicht verwendet werden:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff; oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Beeinträchtigungen der Knochenmarkfunktion (vor allem bei Patienten, die zuvor mit zytotoxischen oder radiotherapeutischen Mitteln behandelt worden sind);
- schwere Leberfunktionsstörungen;
- Entzündung der Harnwege (Aufreten einer hämorrhagischen Zystitis);
- akute Harnwegsinfektionen;
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ifosfamid muss an Patienten unter sorgfältiger Überwachung und Aufsicht eines Arztes mit Erfahrung in der Verabreichung von Zytostatika verabreicht werden.

Bei der Handhabung von Zytostatika sind die Vorsichtsmaßnahmen zu befolgen (siehe Abschnitt 6.6). Ein Hautkontakt mit dem Produkt ist zu vermeiden. Beim Verdacht auf eine schwere Hautreaktion muss die Injektion sofort abgebrochen werden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Eine Therapie mit Ifosfamid kann zu einer Myelosuppression und einer signifikanten Unterdrückung der Immunreaktion und in deren Folge zu schweren Infektionen führen. Es gibt Berichte über Ifosfamid-assoziierte Myelosuppression mit tödlichem Ausgang.

Eine Myelosuppression und schwere Immunsuppression sind zu erwarten, insbesondere bei Patienten, die begleitend mit einer Chemotherapie/hämatotoxischen Arzneimitteln, Immunsuppressoren und/oder einer Strahlentherapie vorbehandelt wurden bzw. behandelt werden oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.5).

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. Informationen zu potenziellen Wechselwirkungen mit G-CSF und GM-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) siehe Abschnitt 4.5.

Das Risiko einer Myelosuppression ist dosisabhängig und bei einer hohen Einzeldosis höher als bei der fraktionierten Anwendung.

Das Blutbild muss regelmäßig kontrolliert werden, bis erneut normale Werte erreicht sind. Der Leukozytwert, der Thrombozytwert und der Hämoglobinwert müssen vor jeder Verabreichung, nach jeder Verabreichung und in regelmäßigen Intervallen bekannt sein, nötigenfalls jeden Tag. 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. Ifosfamid darf nicht an Patienten mit einem Leukozytwert < 2500 per µl verabreicht werden, außer wenn dies für strikt notwendig erachtet wird. Bei Fieber und/oder Leukopenie müssen Antibiotika und/oder Antimykotika prophylaktisch verabreicht werden.

Erkrankungen des Immunsystems

Eine schwere Immunsuppression hat zu schwerwiegenden Infektionen mit manchmal tödlichem Ausgang geführt. Zu den Infektionen, über die im Zusammenhang mit Ifosfamid berichtet wurden, zählen Pneumonien sowie andere bakterielle, fungale, virale und parasitäre Infektionen. Auch über Sepsis und septischen Schock wurde berichtet.

Latente Infektionen können erneut ausbrechen. Bei Patienten wurde unter Behandlung mit Ifosfamid eine Reaktivierung verschiedener Virusinfektionen beobachtet.

Patienten mit einem schwachen immunologischen Widerstand (wie beispielsweise bei Diabetes mellitus oder chronischen Leber- und Nierenfunktionsstörungen festgestellt) müssen sorgfältig kontrolliert und verfolgt werden.

Enzephalopathie und ZNS-Toxizität

Die Verabreichung von Ifosfamid kann Enzephalopathie und andere neurotoxische Wirkungen verursachen.

Eine ifosfamidinduzierte ZNS-Toxizität kann innerhalb weniger Stunden bis zu einigen Tagen nach der Verabreichung auftreten und verschwindet in den meisten Fällen innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Absetzen von Ifosfamid. Die Symptome können über einen längeren Zeitraum bestehen bleiben. Gelegentlich ist die Heilung unvollständig. Es wurde über einen tödlichen Ausgang in Folge von ZNS-Toxizität berichtet. Wenn eine ZNS-Toxizität auftritt, sollte die Verabreichung von Ifosfamid abgebrochen werden.

Zu den Symptomen können Verwirrung, Somnolenz, Koma, Halluzinationen, verschwommenes Sehen, psychotisches Verhalten, extrapyramidale Symptome, Harninkontinenz und Krampfanfälle gehören.

Die ZNS-Toxizität scheint dosisabhängig zu sein. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer ifosfamidassoziierten Enzephalopathie gehören Hypoalbuminämie, eingeschränkte Nierenfunktion, schlechter Performance-Status, Beckenerkrankung (z. B. vorhandener Tumor im Unterbauch, Bulky Disease) und vorangegangene oder gleichzeitig durchgeführte nephrotoxische Behandlungen einschließlich Cisplatin.

Arzneimittel (zum Beispiel Antiemetika, Sedativa, Narkotika oder Antihistaminika) oder Substanzen (wie Alkohol), die auf das zentrale Nervensystem wirken, müssen wegen des möglichen Auftretens additiver Wirkungen mit besonderer Vorsicht angewendet beziehungsweise bei ifosfamidinduzierter Enzephalopathie gegebenenfalls abgesetzt werden.

Patienten, die mit Ifosfamid behandelt werden, sollten engmaschig auf Symptome einer Enzephalopathie überwacht werden, insbesondere wenn die Patienten ein erhöhtes Risiko für eine Enzephalopathie aufweisen.

Die Verwendung von Methylenblau kann für die Behandlung und Prophylaxe von Ifosfamid-assoziierten Enzephalopathien in Betracht gezogen werden.

Herzerkrankungen

Es gibt Berichte über Ifosfamid-assoziierte Kardiotoxizität mit tödlichem Ergebnis. Das Risiko einer Kardiotoxizität ist dosisabhängig. Sie ist erhöht bei Patienten, die vorher oder gleichzeitig mit Bestrahlung der Herzregion und/oder kardiotoxischen Wirkstoffen wie einer Adjuvanttherapie mit Antracyclinen behandelt wurden, sowie möglicherweise an einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung leiden. Die Elektrolyten müssen regelmäßig kontrolliert werden. Besondere Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Ifosfamid bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität oder mit vorbestehenden Herzerkrankungen.

Unter anderem wurde über folgende Anzeichen einer Kardiotoxizität im Zusammenhang mit einer Ifosfamid-Therapie (siehe Abschnitt 4.8) 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

Atemwegserkrankungen

Es gibt Berichte über Lungentoxizität, die zu respiratorischer Insuffizienz oder auch zum Tod des Patienten führte. Im Zusammenhang mit einer Ifosfamid-Behandlung wurde über Fälle von interstitieller Pneumonitis und Lungenfibrose berichtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Um das Risiko auf Stomatitis zu vermindern, muss einer vollständigen Mundhygiene Aufmerksamkeit gewidmet werden. Antiemetika müssen rechtzeitig verabreicht werden, um die Frequenz und den Schweregrad von Übelkeit und Erbrechen zu vermindern.

Leber- und Gallenerkrankungen

Beeinträchtigungen der Leberfunktion, vor allem in schwerer Ausprägung, können mit einer verringerten Aktivierung von Ifosfamid verbunden sein. Dies kann die Wirksamkeit der Ifosfamid-Therapie beeinflussen.

Bei Patienten, die bereits vor der Behandlung eine Leberinsuffizienz aufweisen, müssen Dosis und Interpretation des Ansprechens auf die gewählte Dosis somit individuell evaluiert werden. Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung empfohlen (siehe besondere Empfehlungen für die Dosierung). Während der Behandlung müssen sowohl die Leberfunktion als auch die Leberenzyme, wie beispielsweise SGOT, SGPT, Gamma-GT, ALP und Bilirubin, regelmäßig kontrolliert werden. Übermäßiger Alkoholkonsum kann das Risiko einer Leberfunktionsstörung erhöhen.

Leberkrankheit mit Venenokklusion

Über eine Leberkrankheit mit Venenokklusion 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.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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. Es wird empfohlen, die Serum- und Harnstoffwerte, einschließlich Phosphor, Kalium sowie anderer Laborwerte, die sich für den Nachweis einer Nieren- und Urotoxizität eignen, sorgfältig klinisch zu überwachen. Das Harnsediment muss regelmäßig auf Erythrozyten und andere Anzeichen einer Uro-/Nephrotoxizität überprüft werden.

Nephrotoxische Wirkungen

Es gibt Berichte über Nephrotoxizität mit tödlichem Ergebnis. Beeinträchtigungen der (glomerulären und tubulären) Nierenfunktion nach der Gabe von Ifosfamid sind sehr häufig. (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten, die bereits vor der Behandlung eine Niereninsuffizienz aufweisen, müssen individuell evaluiert werden. Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung empfohlen, da eine Verringerung der renalen Ausscheidung zu einem erhöhten Plasmaspiegel von Ifosfamid und seinen Metaboliten führen kann. 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. Störungen der efferenten Harnausscheidung, Zystitis sowie Infektionen und Störungen der Elektrolytbilanz müssen vor dem Beginn der Behandlung behandelt werden.

Während der Behandlung mit Ifosfamid muss einer ausreichenden Hydratation, einer regelmäßigen Entleerung der Blase und der Verwendung von Mesna (siehe Abschnitt 4.8) besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Vor allem bei einer langfristigen Behandlung mit Ifosfamid sind eine ausreichende Diurese und eine

regelmäßige Kontrolle der Nierenfunktion notwendig, was insbesondere für Kinder gilt.

Im Fall des Beginns von Nephropathie kann ein irreversibler Nierenschaden entstehen, wenn die Behandlung mit Ifosfamid fortgesetzt wird. Risiken und Vorteile müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Wenn es während der Behandlung mit Ifosfamid zu einer Zystitis in Verbindung mit einer Makrohämaturie oder einer Mikrohämaturie kommt, muss die Behandlung unterbrochen werden, bis sich der Zustand wieder normalisiert hat.

Im Zusammenhang mit Ifosfamid wurde die Entwicklung eines SIADH (Syndrom der unangemessenen antidiuretischen Hormonsekretion)-ähnlichen Syndroms berichtet.

Eine Tubulusverletzung 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.

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

- hohe kumulative Ifosfamid-Dosen,
- vorbestehende Nierenfunktionsbeeinträchtigung (oder Niereninsuffizienz),
- vorangegangene oder begleitende Behandlung mit potenziell nephrotoxischen Arzneimitteln (wie Cisplatin)
- 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

Bei diesen Patienten sind Häufigkeit und Intensität der Knochenmarktoxizität, Nephrotoxizität und der zerebralen Toxizität erhöht.

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 einer hohen Einzeldosis 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 ausreichender Flüssigkeitsmengen zu sorgen, um eine Diurese zu induzieren und so das Risiko einer Harnwegstoxizität zu reduzieren.

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.

Sekundäre Malignome

Wie bei allen Therapien mit Zytostatika besteht auch bei der Behandlung mit Ifosfamid das Risiko von Zweittumoren oder ihren Vorstufen als Spätfolge. Sekundäre Malignome können sich auch mehrere Jahre nach Beendigung der Chemotherapie entwickeln.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für myelodysplastische Veränderungen, teilweise bis hin zur akuten Leukämie.

Im Zusammenhang mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, kam es auch zu Malignomen nach einer Exposition *in utero*.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse / Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Ifosfamid hat eine mutagene Wirkung und genotoxische Effekte.

Weibliche Patienten

Bei Patienten wurde unter Behandlung mit Ifosfamid eine Amenorrhoe beobachtet. Außerdem ist in Verbindung mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, zu einer Oligomenorrhoe gekommen.

Das Risiko einer dauerhaften Chemotherapie-bedingten Amenorrhoe ist bei älteren Frauen erhöht.

Bei Mädchen, die in der Vorpubertät mit Ifosfamid behandelt werden, besteht die Möglichkeit, dass sich die sekundären Geschlechtsmerkmale normal entwickeln und die Menstruation regelmäßig ist.

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.

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.

Männer, die einer Behandlung mit Ifosfamid unterzogen werden müssen, müssen vor Beginn der Behandlung über die Konservierung von Sperma informiert werden, und dürfen während der Behandlung oder bis zu sechs Monate nach dem Ende der Behandlung keine Kinder zeugen.

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.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Da der zytostatische Effekt von Ifosfamid ausschließlich nach Aktivierung in der Leber auftritt, besteht kein Risiko auf Gewebeschädigung im Fall einer zufälligen paravenösen Verabreichung einer Ifosfamid-Lösung.

Im Fall von Extravasation wird jedoch empfohlen, die Infusion unverzüglich einzustellen, die ausgetretene Flüssigkeit mit der Nadel zu aspirieren, die Oberfläche mit einer physiologischen Salzlösung zu spülen und den Arm oder das Bein zu immobilisieren.

Untersuchungen

Bei Diabetikern muss die Glykämie regelmäßig kontrolliert werden, um die Diabetesbehandlung rechtzeitig anpassen zu können. Siehe auch Wechselwirkungen.

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.

Zu einer erhöhten Hämatoxizität und/oder Immunsuppression z. B. kommt es bei Gabe von Ifosfamid mit:

- ACE-Inhibitoren: diese können zu einer Leukopenie führen.
- Natalizumab
- Andere Zytostatika wie Carboplatin und Cisplatin
- Bestrahlung

Die gleichzeitige Verabreichung von Ifosfamid mit Allopurinol oder Hydrochlorothiazid kann ebenfalls die Wirkung der Knochenmarkdepression verstärken.

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)

Die vorangegangene oder begleitende Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln, wie:

- Acyclovir
- Aminoglykoside
- Amphotericin B
- Carboplatin
- Cisplatin

kann die nephrotoxische Wirkung von Ifosfamid verstärken und aufeinander folgend eine hämatologische Toxizität und eine Toxizität des Zentralnervensystems verursachen.

Arzneimittel mit einer Wirkung auf das Zentralnervensystem, wie:

- Antiemetika
- Antihistaminika
- Narkotika
- Sedativa

müssen bei einer durch Ifosfamid induzierten Enzephalopathie besonders sorgfältig verabreicht werden, oder die Behandlung mit diesem Typ Arzneimitteln muss – falls möglich – eingestellt werden.

Ein erhöhtes Risiko für eine hämorrhagische Zystitis kann z. B. bestehen bei Gabe von Ifosfamid mit:

- Busulfan
- Bestrahlung der Blase

Arzneimittel, die humane hepatische und extrahepatische mikrosomale Enzyme induzieren (z. B. Cytochrom-P450-Enzyme):

Es besteht ein Risiko auf Induktion von allgegenwärtigen mikrosomalen CYP-Iso-Enzymen, die vor allem in der Leber vorhanden sind, und deshalb auch auf eine Zunahme der Umwandlung von Ifosfamid in toxische Metaboliten in der Leber. 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
- Rifampicin
- Phenobarbital
- Phenytoin
- Benzodiazepine
- Primidon
- Johanniskraut

Aus den Ergebnissen von In-vitro-Untersuchungen geht hervor, dass Bupropion hauptsächlich durch Zytochrom P450 (CYP2B6) der mikrosomalen Enzyme katabolisiert wird. Deshalb ist bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Bupropion mit Präparaten, die auf dieses Iso-Enzym CYP2B6 einwirken (wie Orphenadrine, Cyclophosphamide und Ifosfamid) Vorsicht geboten. Grapefruits enthalten einen Stoff, der zur Hemmung von CYP-Iso-Enzymen führt und dadurch die metabolische Aktivierung und demzufolge die Wirkung von Ifosfamid vermindern kann. Aus diesem Grund dürfen mit Ifosfamid behandelte Patienten keine Grapefruits essen und/oder Getränke oder Lebensmittel zu sich nehmen, die diese Frucht enthalten.

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. Zu den CYP3A4-Inhibitoren gehören:

- Ketoconazol
- Fluconazol
- Itraconazol
- Sorafenib

Docetaxel: Es kam zu Fällen einer erhöhten gastrointestinalen Toxizität, wenn Ifosfamid vor der Infusion von Docetaxel verabreicht wurde.

Cumarin-Derivate: Ein erhöhter INR-Wert (INR = International Normalized Ratio) wurde bei Patienten berichtet, die mit Ifosfamid und Warfarin behandelt wurden.

Vakzine: Durch die immunsuppressive Wirkung von Ifosfamid ist mit einer verminderten Impfantwort zu rechnen.

Bei Lebendvakzinen besteht das Risiko einer impfbedingten Erkrankung. Dieses Risiko ist bei Patienten, die durch die Grunderkrankung bereits immundefizient sind, erhöht. Sofern vorhanden, sollte ein inaktivierter Impfstoff verwendet werden.

Tamoxifen: Bei der gleichzeitigen Gabe von Tamoxifen während einer Chemotherapie kann ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen bestehen.

Cisplatin: Cisplatin-induzierte Hörverluste können sich durch eine gleichzeitige Ifosfamid-Therapie verschlimmern (siehe im Folgenden aufgelistete Interaktionen).

Irinotecan: Die Bildung aktiver Irinotecan-Metabolite kann verringert sein, wenn Irinotecan zusammen mit Ifosfamid verabreicht wird.

Die therapeutische Wirkung und die Toxizität von Ifosfamid können durch die gleichzeitige Verabreichung von Chlorpromazin, Trijodthyreonin oder Hemmern der Aldehyd-Dehydrogenase, wie Disulfiram (Antabuse) erhöht werden.

Alkohol: Durch den Konsum von Alkohol können sich bei manchen Patienten Ifosfamid-bedingte Übelkeit und Erbrechen verstärken.

Die Wirkung von Suxamethonium (länger anhaltende Apnoe infolge von Muskelentspannung) ist aufgrund eines Abfalls des Pseudocholinesterase-Wertes durch die gleichzeitige Verabreichung von Ifosfamid deutlich verstärkt.

Die blutzuckersenkende Wirkung der Antidiabetika kann potenziert werden.

Die prophylaktische Verabreichung von Antiemetika und Mesna kann die Nebenwirkungen verringern.

Kortikoide können den mikrosomalen Metabolismus hemmen und die Wirkung von Ifosfamid beschränken. Eine langfristige Behandlung mit Prednison führt jedoch zur Aktivierung.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Frauen dürfen während einer Behandlung mit Ifosfamid nicht schwanger werden.

Tierversuche haben gezeigt, dass die Behandlung mit Ifosfamid bei der Verabreichung an schwangere Frauen gentoxische Auswirkungen haben und fötale Störungen verursachen kann. Es gibt nur sehr wenige Daten über die Anwendung von Ifosfamid bei schwangeren Menschen. Wachstumsverzögerungen des Fetus und neonatale Anämie wurden nach einer Exposition gegenüber Ifosfamid-haltigen Chemotherapieregimes während der Schwangerschaft berichtet. Nach Exposition während des ersten Trimesters wurden vielfache kongenitale Missbildungen berichtet. 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 missglückte Schwangerschaft und für Missbildungen des Kindes besteht, solange noch Oozyten/Follikel vorhanden sind, die während ihrer Reifung diesem Arzneimittel ausgesetzt waren.

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 Leukopenie, Panzytopenie, schwerer Markhypoplasie und Gastroenteritis.

Basierend auf den Ergebnissen aus Tierversuchen, Berichten aus der Schwangerschaft und dem Wirkmechanismus von Ifosfamid ist eine Anwendung von Ifosfamid während der Schwangerschaft insbesondere während des ersten Trimesters kontraindiziert. Im Falle einer vitalen Indikation während des ersten Schwangerschaftsdrittels ist ärztlicher Rat hinsichtlich eines Schwangerschaftsabbruchs zwingend notwendig. Falls die Behandlung nicht verschoben werden kann, kann nach dem ersten Schwangerschaftsdrittels eine Chemotherapie eingeleitet werden, nachdem die Patientin über das zwar geringe, aber dennoch mögliche Risiko teratogener Auswirkungen und mögliche Risiken für den Fötus informiert wird. Im Einzelfall muss der Nutzen der Behandlung gegen das Risiko für den Fetus abgewogen werden.

Falls bei Frauen im fruchtbaren Alter eine Behandlung notwendig ist, müssen während der Behandlung und mindestens sechs Monate nach Beendigung der Behandlung zuverlässige empfängnisverhütende Maßnahmen ergriffen werden. Männer, die sich einer Behandlung mit Ifosfamid unterziehen, müssen vor Beginn der Behandlung über die Möglichkeit der Konservierung von Spermia informiert werden und dürfen während der Behandlung und 6 Monate nach Beendigung der Behandlung keine Kinder zeugen.

Falls Ifosfamid während der Schwangerschaft verwendet wird oder falls die Patientin während oder nach einer Behandlung mit Ifosfamid schwanger wird, muss sie über die möglichen Risiken für den Fetus informiert werden.

Stillzeit

Ifosfamid wird über die Muttermilch ausgeschieden und kann beim Säugling Neutropenie, Thrombozytopenie, niedrige Hämoglobinwerte und Diarrhoe verursachen. Ifosfamid ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Ifosfamid hat Auswirkungen auf Oogenese und Spermatogenese (siehe auch Abschnitt 4.4). Es kann bei beiden Geschlechtern Sterilität verursachen. Ifosfamid kann vorübergehende oder permanente Amenorrhoe bei Frauen sowie Oligospermie oder eine Azoospermie bei Jungen während der Vorpubertät verursachen. Männer, die mit Ifosfamid behandelt werden, sollten daher vor Therapiebeginn über die Möglichkeit einer Spermakonservierung informiert werden.

Ifosfamid ist sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Keimzellen genotoxisch und mutagen. Während der Behandlung mit Ifosfamid dürfen daher Frauen nicht schwanger werden und Männer keine Kinder zeugen. Männer sollten auch innerhalb der ersten 6 Monate nach dem Ende der Therapie auf keinen Fall ein Kind zeugen.

Sexuell aktive Frauen und Männer müssen während dieser Zeiträume eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden.

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

Aufgrund der möglichen Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem kann sich das Vermögen, ein Fahrzeug zu lenken oder eine Maschine zu bedienen, vorübergehend ändern.

4.8. Nebenwirkungen

Bei Patienten, die mit Ifosfamid in einer Monotherapie behandelt werden, besteht die dosisabhängige Toxizität in einer Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion und einer Urotoxizität. Ein Uroprotektor wie Mesna, erhebliche Hydratation und eine Dosis-Fraktionierung können die Inzidenz einer Hämaturie deutlich verringern, vor allem die Makrohämaturie infolge einer hämorrhagischen Zystitis. Eine mögliche Leukopenie ist in der Regel leicht bis mittelschwer. Andere signifikante Nebenwirkungen umfassen Alopezie, Übelkeit, Erbrechen und eine Toxizität des Zentralnervensystems.

Die unten aufgeführten unerwünschten Ereignisse 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 ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
INFEKTIONEN UND PARASITÄRE ERKRANKUNGEN	Infektion *	Häufig
	Pneumonie Sepsis (septischer Schock)**	Nicht bekannt
GUTARTIGE, BÖSARTIGE UND UNSPEZIFISCHE NEUBILDUNGEN (EINSCHL.	Sekundäre Tumore -Karzinom des Harntrakts - Myelodysplastisches Syndrom -Akute Leukämie*** -Akute lymphozytische Leukämie*** -Lymphom (Non-Hodgkin Lymphom) -Sarkome** -Nierenzellkarzinom -Schilddrüsenkrebs	Nicht bekannt

ZYSTEN UND POLYPEN)	Progression zugrunde liegender maligner Erkrankungen*	
ERKRANKUNGEN DES BLUTES UND DES LYMPHSYSTEMS	Leukopenie ¹ (jeder Typ) Thrombozytopenie ² (jeder Typ) Anämie ³	Sehr häufig
	Hämatotoxizität** Myelosuppression ****	Nicht bekannt
	Agranulozytose Febrile Knochenmarksaplasie Disseminierte intravaskuläre Gerinnung Hämolytisch-urämisches Syndrom Hämolytische Anämie Neonatale Anämie Methämoglobinämie	Nicht bekannt
ERKRANKUNGEN DES IMMUNSYSTEMS	Angioödem** Anaphylaktische Reaktion Immunsuppression Urtikaria Überempfindlichkeitsreaktionen	Nicht bekannt
ENDOKRINE ERKRANKUNGEN	Syndrom der unangemessenen antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH)	Nicht bekannt
STOFFWECHSEL- UND ERNÄHRUNGSSTÖRUNGEN	Appetitmangel	Häufig
	Tumorlysesyndrom Metabolische Azidose Hypokaliämie Hypokalzämie Hypophosphatämie Hyperglykämie Polydipsie	Nicht bekannt
PSYCHIATRISCHE ERKRANKUNGEN	Panikattacke Katatonie Manie Paranoia Wahnhafte Störung Delirium Bradyphrenie Mutismus Veränderung des mentalen Zustands Echolalie Logorrhoe Perseveration Amnesie	Nicht bekannt
ERKRANKUNGEN DES NERVENSYSTEMS	Neurotoxizität ^{4,5} -ZNS-Toxizität -Periphere Neuropathie -Dysarthrie -Konvulsion** -Status epilepticus (konvulsiv und nicht-konvulsiv) -Reversible posteriore Leukoenzephalopathie -Leukoenzephalopathie	Nicht bekannt

	<ul style="list-style-type: none"> -extrapyramidale Erkrankung -Asterixis -Bewegungseinschränkung -Polyneuropathie -Dysästhesie -Hypoästhesie -Parästhesie -Neuralgie -Gangstörungen -Stuhlinkontinenz 	
AUGENERKRANKUNGEN	<ul style="list-style-type: none"> Verschwommenes Sehen Sehverschlechterung Konjunktivitis Augenreizung 	Nicht bekannt
ERKRANKUNGEN DES OHRS UND DES LABYRINTHS	<ul style="list-style-type: none"> Taubheit Hypakusis Vertigo Tinnitus 	Nicht bekannt
HERZERKRANKUNGEN	Kardiotoxizität ⁶	Gelegentlich
	<ul style="list-style-type: none"> -Arrhythmie <ul style="list-style-type: none"> Ventrikuläre Arrhythmie Kammerflimmern** Ventrikuläre Tachykardie** Ventrikuläre Extrasystolen -Supraventrikuläre Arrhythmie <ul style="list-style-type: none"> Vorhofflimmern -Vorhofflattern <ul style="list-style-type: none"> Supraventrikuläre Extrastyolen Verfrühte Vorhofkontraktion -Bradykardie Herzstillstand** Infarkt <ul style="list-style-type: none"> Kardiogener Schock** Herzinsuffizienz** Linksschenkelblock Rechtsschenkelblock Perikarderguss Myokardblutung Angina pectoris <ul style="list-style-type: none"> Linksherzversagen Kardiomyopathie** <ul style="list-style-type: none"> Kongestive Kardiomyopathie Myokarditis** Perikarditis 	Nicht bekannt

	<p>Myokarddepression Palpitationen Verminderte Auswurfraction** Anormale ST-Strecke beim Kardiogramm Veränderung der T-Welle beim Kardiogramm Anormaler QRS-Komplex beim Elektrokardiogramm</p>	
GEFÄSSERKRANKUNGEN	Hypotonie ⁷	Selten
	<p>Lungenembolie Tiefe Venenthrombose Kapillarlecksyndrom Vaskulitis Hypertonie Hitzegefühl Niedriger Blutdruck</p>	Nicht bekannt
ERKRANKUNGEN DER ATEMWEGE, DES BRUSTRAUMS UND MEDASTINUMS	<p>Respiratorische Insuffizienz** akutes respiratorisches Distress-Syndrom** pulmonale Hypertonie** interstitielle Lungenerkrankung** (manifestiert als Lungenfibrose) allergische Alveolitis interstitielle Pneumonitis Pneumonitis** Lungenödem** Pleuraerguss Bronchospasmus Dyspnoe Hypoxie Husten</p>	Nicht bekannt
GASTROINTESTINALE ERKRANKUNGEN	Übelkeit/Erbrechen	Sehr häufig
	Diarrhoe	Gelegentlich
	Stomatitis	
	<p>Pankreatitis Ileus gastrointestinale Blutungen Ulzeration der Schleimhäute Obstipation Bauchschmerzen Ptyalismus Erblindung Colitis Enterocolitis</p>	Nicht bekannt
LEBER- UND GALLENERKRANKUNGEN	Hepatotoxizität ⁸	Häufig

	<p>Leberversagen** Fulminant verlaufende Hepatitis** Leberkrankheit mit Venenokklusion Pfortaderthrombose zytolytische Hepatitis Cholestase</p>	Nicht bekannt
ERKRANKUNGEN DER HAUT UND DES UNTERHAUTZELLGEWEBES	Alopezie	Sehr häufig
	<p>Dermatitis Papulöser Ausschlag</p>	Selten
	<p>Toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom Hautschäden an bestrahlten Stellen Hautnekrose Gesichtsschwellung Petechien Ausschlag –makulöser Ausschlag Pruritus Erythem Hyperpigmentierung der Haut Hyperhidrose Nagelerkrankung</p>	Nicht bekannt
SKELETTMUSKULATUR-, BINDEGEWEBS- UND KNOCHENERKRANKUNGEN	<p>Rhabdomyolyse Osteomalazie Rachitis Wachstumsverzögerung Myalgie Arthralgie Schmerzen in den Extremitäten Muskelzucken</p>	Nicht bekannt
ERKRANKUNGEN DER NIEREN UND HARNWEGE	<p>hämorrhagische Zystitis⁹ Hämaturie Makrohämaturie Nierenfunktionsbeeinträchtigung¹⁰ Strukturelle Nierenschädigungen</p>	Sehr häufig
	<p>Fanconi-Syndrom tubulointerstitielle Nephritis nephrogener Diabetes insipidus Phosphaturie Aminoazidurie Polyurie Enuresis Gefühl von Restharn akute Niereninsuffizienz** chronisches Nierenversagen**</p>	Nicht bekannt
ERKRANKUNGEN DER GESCHLECHTSORGANE UND DER BRUSTDRÜSE	<p>Infertilität Ovarialinsuffizienz vorzeitige Menopause Amenorrhoe Ovulationsstörung Azoospermie</p>	Nicht bekannt

	Oligospermie erniedrigter Östrogenspiegel erhöhter Gonadotropinspiegel	
KONGENITALE, FAMILIÄRE UND GENETISCHE ERKRANKUNGEN	Wachstumsverzögerungen des Fetus	Nicht bekannt
ALLGEMEINE ERKRANKUNGEN UND BESCHWERDEN AM VERABREICHUNGSORT	Phlebitise ¹¹ Neutropenisches Fieber ¹²	Häufig
	Müdigkeit	Gelegentlich
	Unwohlsein Multiorganversagen** Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands Reaktionen an der Injektions- bzw. Infusionsstelle***** Brustschmerzen Ödem Entzündung der Schleimhäute Schmerzen Pyrexie Schüttelfrost	Nicht bekannt

* einschließlich Reaktivierung latenter Infektionen, einschließlich Virusinfektion der Leber, *Pneumocystis jiroveci*, Herpes zoster, *Strongyloides*, progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie sowie anderer Virus- und Pilzinfektionen.

** auch mit tödlichem Ergebnis

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

**** Myelosuppression im Sinne einer Knochenmarksinsuffizienz,

***** einschließlich Schwellungen, Entzündungen, Schmerzen, Erythem, Berührungsempfindlichkeit, Pruritus.

¹ Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter dem Überbegriff der Leukopenie berichtet: Neutropenie, Granulozytopenie, Lymphopenie und Panzytopenie. Neutropenisches Fieber siehe unten.

² Bei einer Thrombozytopenie kann es auch Blutungskomplikationen geben. Es gibt Berichte über Blutungen mit tödlichem Ergebnis.

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, Angst, Aphasie, Asthenie, Ataxie, zerebelläre Syndrom, Störungen der Zerebralfunktion, kognitive Störung, Koma, Verwirrheitszustand, Krampfanfälle, Störungen Bewusstseinsstörungen, Depression, Desorientiertheit, Benommenheit, auffällige EEG-Werte, Enzephalopathie, flacher Affekt, Halluzinationen, Kopfschmerzen, anormale Gedanken, Lethargie, Gedächtnisstörungen, Stimmungsschwankungen, motorische

Funktionsstörungen, Muskelkrämpfe, Myoklonus, fortschreitender Verlust der Hirnstammreflexe, psychotische Reaktion, Unruhe, Somnolenz, Tremor, Harninkontinenz.

⁶ Kardiotoxizität wurde als kongestives Herzversagen, Tachykardie und Lungenödem berichtet. Es gibt Berichte über Fälle mit tödlichem Ergebnis.

⁷ Über Hypotonie bis hin zu Schock und tödlichem Ergebnis wurde berichtet.

⁸ Hepatotoxizität wurde als Anstieg der Leberenzyme berichtet, d.h., Serum-Alaninaminotransferase, Serum-Aspartataminotransferase, alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyltransferase und Laktatdehydrogenase, 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 Nierenfunktionsbeeinträchtigungen wurden mit folgenden Manifestationen berichtet: Nierenversagen (einschließlich akuten Nierenversagens, irreversiblen Nierenversagens; auch mit tödlichem Ergebnis), erhöhte Serumkreatinin-Werte, Erhöhte Blut-Stickstoff-Konzentration (BUN), verringerte Kreatinin-Clearance, metabolische Azidose, Anurie, Oligurie, Glukosurie, Hyponatriämie, Urämie, erhöhte Kreatinin-Clearance. ¹⁰ Strukturelle Nierenschädigungen wurden mit folgenden Manifestationen berichtet: akute Nierentubulusnekrose, 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.

Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1, Unterpunkt „Kinder und Jugendliche“.

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 anzuzeigen:

Belgien

Föderalagentur für Arzneimittel und
Gesundheitsprodukte
Abteilung Vigilanz
Postfach 97
B-1000 Brussel
Madou
Website: www.notifierunefetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
oder Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Website : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Überdosierung

Symptome

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel für Ifosfamid.

Zu den schwerwiegenden Folgen einer Überdosierung zählen Manifestationen dosisabhängiger Toxizitäten wie ZNS-Toxizität, Nephrotoxizität, Myelosuppression und Mukositis (siehe Abschnitt 4.4).

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

Behandlung

Die Behandlung einer Überdosierung umfasst allgemeine unterstützende Maßnahmen, wie geeignete moderne Behandlungsmethoden für jegliche Infektion, Myelosuppression oder andere gleichzeitige Toxizität, die auftreten könnte.

Ifosfamid und seine Metaboliten sind dialysierbar. Bei der Behandlung einer schweren, vorzeitig eingetretenen Überdosierung kommt der rasche Versuch einer Hämodialyse in Betracht, insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz.

Eine mit Mesna betriebene Zystitis-Prophylaxe könnte die urotoxischen Effekte in Verbindung mit einer Überdosierung verhindern oder einschränken.

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

Da kein spezifisches Antidot für Ifosfamid bekannt ist, ist bei jeder Anwendung besondere Aufmerksamkeit erforderlich. Zu den schwerwiegenden Folgen einer Überdosierung zählen Manifestationen dosisabhängiger Toxizitäten wie ZNS-Toxizität, Nephrotoxizität, Myelosuppression und Mukositis (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die eine Überdosis erhalten haben, sind engmaschig auf die Entwicklung von Toxizitäten zu überwachen.

Im Falle einer Überdosierung kann, neben anderen Reaktionen, eine Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion auftreten, welche in den meisten Fällen eine Leukopenie ist. Der Schweregrad und die Dauer der Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion hängen vom Schweregrad der Überdosierung ab. Es sind regelmäßige Blutbildkontrollen und eine genaue Überwachung des Patienten erforderlich. Im Falle einer Neutropenie muss eine Infektionsprophylaxe erfolgen und Infektionen müssen adäquat mit Antibiotika behandelt werden. Im Falle einer Thrombozytopenie muss, falls nötig, eine Verabreichung von Thrombozyten erfolgen.

Zur Behandlung einer Überdosierung gehören allgemeine unterstützende Maßnahmen, die den Patienten durch jede Phase einer Myelosuppression, gleichzeitigen Infektion oder anderen Toxizität, die auftreten könnten, helfen.

Ifosfamid ist *in vitro* dialysierbar, so dass eine schnelle Hämodialyse angezeigt ist, um jegliche Überdosierung oder Intoxikation – suizidaler oder akzidenteller Art – zu behandeln, vor allem bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung.

Zur Verhinderung toxischer Erscheinungen in den Harnwegen (insbesondere bei schwerer hämorrhagischer Zystitis), ist ein Schutz der Harnwege mit Mesna absolut notwendig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Zytostatikum der Alkylanzien, ATC-Code: L01AA06.

Wirkmechanismus

Ifosfamid gehört zur Gruppe der Alkylanzien. Dieses Mittel ist *in vitro* inaktiv und wird überwiegend in der Leber zu alkylierenden Verbindungen mit Anti-Tumor-Wirkung verstoffwechselt. Ifosfamid – und insbesondere die aktiven Metabolite des Arzneimittels – verhindern die Teilung und die Verdoppelung der DNS durch die Bildung von so genannten Alkylbrücken zwischen den beiden DNS-Strängen. Es muss darauf hingewiesen werden, dass zwischen den verschiedenen angewendeten Alkylanzien eine Kreuzresistenz entstehen kann.

Ifosfamid hat auch eine immunsuppressive Wirkung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Ifosfamid ist *in vitro* inaktiv. Es wird vorzugsweise in der Leber durch mikrosomale Enzyme aktiviert, die es in 4-Hydroxy-Ifosfamid umwandelnd, der mit seinem tautomeren Aldo-Ifosfamid im Gleichgewicht steht. Aldo-Ifosfamid zerfällt spontan in Acrolein und den alkylierenden Metaboliten Isophosphamid-Lost. Acrolein wird für die urotoxischen Effekte von Ifosfamid verantwortlich gemacht.

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 zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch.

Eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturverwandten Zytostatika wie Cyclophosphamid, aber auch anderen Alkylanzien ist nicht auszuschließen. Andererseits hat sich gezeigt, dass cyclophosphamidresistente Tumoren oder Rezidive nach Cyclophosphamid-Therapie oftmals noch auf eine Behandlung mit Ifosfamid ansprechen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Daten aus randomisierten, kontrollierten klinischen Studien liegen nur in begrenztem Umfang vor.

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 Ifosfamid-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 Therapieschemata und -arten mit anderen antitumoralen Agenzien kombiniert. Geprüft wurde die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit folgenden Tumorerkrankungen: Rhabdomyosarkom (RMS), Nicht-RMS-Weichgewebssarkom, Keimzellneoplasie, 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 unterschiedlichen Therapieschemata und -arten 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 Chemotherapieschemata auswählen, die für die jeweilige Art der Tumorerkrankung vorgesehen sind.

Üblicherweise beträgt die Ifosfamid-Dosis bei pädiatrischen Krebspatienten 0,8-3 g/m²/Tage 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 übermäßige Hydratation mit mindestens 3 000 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 Nierentoxizitäten 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

Die Halbwertszeit von Ifosfamid im Serum beträgt 4 bis 7 Stunden. Ifosfamid und seine Metabolite werden in Geweben und Organen, einschließlich des Gehirns, verteilt und hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden.

Resorption

Ifosfamid verteilt sich nach intravenöser Verabreichung rasch, die Aktivierung findet überwiegend in der Leber statt. Verantwortlich dafür sind mikrosomale, mischfunktionelle Oxidasen. Ifosfamid wird in Form seiner Metaboliten im Wesentlichen über die Nieren ausgeschieden. Die Serumhalbwertszeit beträgt je nach Dosis und Dosierungsschema 4-8 Stunden. Über 80 % einer Einzeldosis Ifosfamid wurden innerhalb von 24 Stunden über den Urin ausgeschieden. ungefähr 80 % der Dosis wurde in Form der Muttersubstanz ausgeschieden. Erhebliche Mengen unverändertes Ifosfamid wurden in der Rückenmarksflüssigkeit gefunden, was mit der starken Fettlöslichkeit des Arzneimittels zu erklären ist.

Verteilung

Ifosfamid und seine Metaboliten verteilen sich auf Gewebe und Organe, einschließlich des Gehirns. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,5–0,8 l/kg. Die Plasmahalbwertszeit für Ifosfamid beträgt 4–7 Stunden.

Unverändertes Ifosfamid passiert die Blut-Hirn-Schranke. Bei Kindern wurden Metaboliten des Ifosfamid auch in der Rückenmarksflüssigkeit gefunden, bei Erwachsenen wird dies noch kontrovers diskutiert.

Über die Plazentagängigkeit und die Exkretion in die Muttermilch liegen keine gesicherten Daten vor. Aufgrund der Teratogenität des Arzneimittels, die bei Tierversuchen nachgewiesen wurde, und der strukturellen Analogie zu Cyclophosphamid ist damit zu rechnen, dass auch Ifosfamid die Plazenta passiert und in die Muttermilch übergeht.

Ifosfamid wird zu ca. 20% an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Ifosfamid metabolisiert innerhalb weniger Minuten.

Ifosfamid wird zu 4-Hydroxyifosfamid hydroxyliert. Dieser Vorgang wird vor allem durch das Isoenzym CYP3A4 des Zytochroms P450 katalysiert. Durch Ringöffnung entsteht aus 4-Hydroxyifosfamid das aktive Isoaldophosphamid. Der weitere Abbau von Isoaldophosphamid erfolgt durch Abspaltung von Acrolein zum aktiven Isophosphoramid-Lost. Ifosfamid wird zudem zu 25–60% durch Deaklylierung der Chlorseitenketten inaktiviert. Dies scheint durch CYP2B6 katalysiert zu werden. Alternativ kann Isoaldophosphamid zum inaktiven Isocarboxiifosfamid oxidiert werden.

Der Metabolismus von Ifosfamid weist eine große interindividuelle Variabilität auf.

Elimination

Ifosfamid und seine Metaboliten werden im Wesentlichen über die Nieren ausgeschieden. Bei einer fraktionierten Dosis von 1,6–2,4 g/m² Körperoberfläche/Tag an 3 aufeinanderfolgenden Tagen wurden innerhalb von 72 Stunden nach Behandlungsbeginn 57% und bei einer hohen Einzeldosis von 3,8–5 g/m² Körperoberfläche 80% der verabreichten Dosis ausgeschieden. Die nichtmetabolisierte ausgeschiedene Menge betrug für die erwähnten Dosierungen 15 bzw. 53 %.

Die Nieren-Clearance beträgt 6–22 ml/min.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach intravenöser Verabreichung ist Ifosfamid innerhalb weniger Minuten in den Organen und im Gewebe nachweisbar. Es gibt einen linearen Zusammenhang zwischen den erreichten Plasmakonzentrationen und der verabreichten Ifosfamid-Dosis.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Ifosfamid bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich nicht wesentlich von derjenigen bei Erwachsenen, wobei die Eliminationshalbwertszeit kürzer ist und die renale Elimination von Ifosfamid und seinen Metaboliten geringfügig grösser zu sein scheint.

Ältere Patienten

Bei älteren und adipösen Patienten ist die Serumhalbwertszeit von Ifosfamid verlängert.

Eine Studie mit Patienten im Alter von 40-71 Jahren hat gezeigt, dass die Eliminationshalbwertszeit mit dem Alter anzusteigen scheint. Diese offensichtliche Zunahme der Halbwertszeit scheint mit dem im Alter steigenden Verteilungsvolumen von Ifosfamid zusammenzuhängen. Es wurde keine wesentliche Veränderung bei der Plasma-Clearance oder Nieren-Clearance oder nicht-renalen Clearance in Verbindung mit dem Alter gemeldet. Es ist bekannt, dass Ifosfamid und seine Metaboliten hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden; das Risiko einer toxischen Reaktion auf dieses Arzneimittel kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz höher sein. Bei älteren Patienten ist eine verringerte Nierenfunktion wahrscheinlicher; die Wahl der Dosis sollte also mit Vorsicht gewählt werden, und eine Kontrolle der Nierenfunktion kann sich als nützlich erweisen.

Niereninsuffizienz

Es wurde keine offizielle Studie mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Aufgrund der niedrigen Nieren-Clearance von Ifosfamid sollte sich eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion nicht auf die pharmakogenetischen Eigenschaften von Ifosfamid auswirken. Im Falle einer Niereninsuffizienz kann die Neurotoxizität von Ifosfamid aufgrund einer langsameren renalen Ausscheidung ansteigen. Bei diesen Patienten wird eine Verringerung der Dosis empfohlen.

Leberversagen

Ifosfamid wird im Wesentlichen in der Leber metabolisiert. Eine unzureichende Leberfunktion kann den Metabolismus von Ifosfamid verlangsamen. Eine Leberinsuffizienz führt zu einer vollständigen Blockade des Ifosfamid-Metabolismus und die Ausscheidung erfolgt daher ausschließlich in Form von Ifosfamid.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Nicht zutreffend.

6.2. Inkompatibilitäten

Die Stabilität von Ifosfamid kann in Benzylalkohol-haltigen Trägerlösungen eingeschränkt sein.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Die chemische Stabilität der zubereiteten HOLOXAN-Lösung ist während eines langen Zeitraums nachgewiesen (6 Tage bei 5°C).

Für die mikrobiologische Stabilität von HOLOXAN, das keine Konservierungsstoffe enthält, wird empfohlen, dass die rekonstituierte Lösung im Kühlschrank (5°C) aufbewahrt und möglichst schnell (innerhalb von 24 Stunden) verwendet wird.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei Raumtemperatur (15 – 25°C) aufbewahren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 1 und 10 Durchstechflaschen von 500 mg, 1000 mg und 2000 mg.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zytostatika sind unter Einhaltung strenger keimfreier Regeln zu handhaben, wenn möglich unter einer Abzugshaube mit vertikalem Laminarfluss.

Eine Inhalation oder direkter Kontakt des Produkts mit der Haut, den Augen und den Schleimhäuten ist zu vermeiden. Daher müssen als Schutzkleidung eine Gesichtsmaske, eine Schutzbrille und undurchlässige Handschuhe getragen werden.

Die Entsorgung chemotherapeutischer Produkte und verunreinigten Materials erfolgt mit größter Sorgfalt (Verbrennung).

- Ifosfamid wird in der Regel über eine schnelle intravenöse Infusion verabreicht. Um die Lösung zu

rekonstituieren, wird zweifach destilliertes pyrogenfreies Wasser an eine Durchstechflasche hinzugefügt (25 ml für 1 g Ifosfamid). Lösungen mit einer Konzentration von mehr als 4 % dürfen nicht verwendet werden.

- Parenterale Arzneimittel sind vor der Verabreichung visuell auf ungelöste Partikel und Verfärbung zu prüfen. Vor der parenteralen Verabreichung muss die Substanz vollständig aufgelöst sein.
- Bei der Injektion des Lösungsmittels in die Durchstechflasche entsteht ein anormal hoher Druck, der verschwindet, sobald der Gummistopfen der Durchstechflasche mit einer zweiten sterilen Nadel angestochen wird. Das Produkt löst sich einfach auf, wenn man die Durchstechflasche gut schüttelt, um eine klare Lösung zu erhalten. Diese Lösung eignet sich für eine intravenöse Injektion. Die Lösung muss so schnell wie möglich nach der Zubereitung injiziert werden (siehe Abschnitt 6.3).
- Für eine intravenöse Infusion wird die zubereitete Ifosfamid-Lösung in 500 ml physiologischer Kochsalzlösung oder in einer Glukoselösung aufgelöst.
- Die Dauer der Infusion: ungefähr 30 Minuten (eventuell 1 bis 2 Stunden).
- Für eine 24-stündige Infusion wird die Ifosfamid-Lösung in 3 Liter physiologischer Kochsalzlösung mit 5 % Dextrose aufgelöst.

JEDE BEHANDLUNG MIT **IFOSFAMID** MUSS MIT EINER GLEICHZEITIGEN BEHANDLUNG MIT MESNA, ZUM SCHUTZ VON NIEREN UND BLASE, EINHERGEHEN (siehe Abschnitt 4.8).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter S.A., Bd René Branquart 80, 7860 Lessines, Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Belgien

HOLOXAN – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 500 mg/ Durchstechflasche : BE117485.
HOLOXAN – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 1000 mg/ Durchstechflasche : BE117451.
HOLOXAN – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 2000 mg/ Durchstechflasche : BE128457.

Luxemburg

HOLOXAN – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 500 mg/ Durchstechflasche : 0678/06058580 (0131856).

HOLOXAN – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 1000 mg/ Durchstechflasche : 0678/06058581(0131839).

HOLOXAN – Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung 2000 mg/ Durchstechflaschereparation: 0678/06058582 (0131842).

ABGABEFORM

Verschreibungspflichtig.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

500 mg und 1000 mg : 1. Juni 1981.

2000 mg : 2. August 1994.

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16 April 2004

10. STAND DER INFORMATION

03/2023.

Genehmigung: 03/2023