

# Holoxan

Baxter AG

**Zusammensetzung**

Wirkstoff: Ifosfamidum

**Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Durchstechflaschen zu 500 mg, 1 g und 2 g.

**Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Inoperable maligne ifosfamidempfindliche Tumoren wie z.B. Bronchialkarzinome, Ovarialkarzinome, Hodentumore, Weichteilsarkome, Mammakarzinome, Pankreaskarzinome, Nierenzellkarzinome, Endometriumkarzinome, maligne Lymphome.

**Dosierung/Anwendung**

Ifosfamid darf nur durch Ärzte angewendet werden, die im Umgang mit diesem Arzneimittel erfahren sind. Die Dosierung ist individuell anzupassen. 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.

Soweit nicht anders verordnet, gelten in der Regel folgende Dosierungsempfehlungen:

• 1,2 – 2,4 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (= 30 – 60 mg/kg Körpergewicht) täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen als fraktionierte Applikation.

Die Gesamtdosis pro Zyklus beträgt 6 – 12 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (= 150 – 300 mg/kg Körpergewicht). Die Verabreichung erfolgt als intravenöse Infusion über 30 Minuten bis 2 Stunden je nach Infusionsvolumen.

• 5 g/m<sup>2</sup> bis max. 8 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (= 125 mg/kg bis max. 200 mg/kg Körpergewicht) als hohe Einzeldosis, meist in Form einer kontinuierlichen 24-Stunden-Infusion.

Bei Verabreichung von Ifosfamid als hohe Einzeldosis wird eine stärkere Hämato-, Uro-, Nephro- und ZNS-Toxizität beobachtet als bei fraktionierter Applikation.

Die aufgeführten Dosierungsempfehlungen gelten für eine Ifosfamid-Monotherapie. In der Kombinationschemotherapie mit anderen Zytostatika sind die Dosierungsvorschriften der jeweiligen Therapieschemata zu beachten. Bei Kombination mit anderen chemotherapeutischen Substanzen ähnlicher Toxizität kann eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung der therapiefreien Intervalle erforderlich werden. Falls angezeigt, kann die Anwendung von Hämatopoese-stimulierenden Wirkstoffen (Kolonie-stimulierende Faktoren und Erythropoese-stimulierende Wirkstoffe) in Betracht gezogen werden.

**Dauer der Anwendung:**

Die Therapiezyklen können alle 3 – 4 Wochen wiederholt werden. Die Therapiedauer bzw. Intervalle richten sich jedoch nach der Indikation, dem angewandten Kombinationstherapie-Schema, dem Allgemeinzustand des Patienten, den Laborparametern und der Erholung des Blutbildes.

Zubereitung der Infusionslösung siehe „Sonstige Hinweise / Hinweise für die Handhabung“. Bei unbeabsichtigter paravenöser Verabreichung einer Ifosfamid-Lösung besteht üblicherweise nicht die Gefahr einer zytostatisch bedingten Gewebeschädigung, da diese überwiegend erst nach Bioaktivierung von Ifosfamid in der Leber einsetzt. Kommt es zu einer Paravasation, sollte die Infusion dennoch sofort gestoppt werden, das Paravasat bei liegender Nadel aspiriert, mit Kochsalzlösung nachgespült und die Extremität ruhiggestellt werden.

**Massnahmen zur Verhütung der Harnwegstoxizität**

Der Ifosfamid-Metabolit Acrolein ist urotoxisch. Es ist auf eine regelmässige Blasenentleerung zu achten. Während oder unmittelbar nach der Verabreichung, sollten ausreichende Flüssigkeitsmengen eingenommen oder infundiert werden, um eine Diurese zu induzieren und so das Risiko einer Urotoxizität zu reduzieren (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“).

Bei einer Therapie mit Ifosfamid sollte immer gleichzeitig Mesna (Uromitexan) verabreicht werden, um die Harnwegstoxizität zu senken (Mesna bildet mit Acrolein ein nicht toxisches, renal ausscheidbares Additionsprodukt). Für die Dosierung und Anwendung von Mesna siehe Fachinformation Uromitexan.

**Spezielle Dosierungsanweisungen****Kinder und Jugendliche**

Bei Kindern und Jugendlichen werden basierend auf etablierten Therapieprotokollen vergleichbare Dosierungen wie für Erwachsene angewendet.

**Ältere oder geschwächte Patienten**

Ifosfamid sollte mit Vorsicht bei geschwächten und älteren Patienten angewendet werden.

**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Eingeschränkte Nierenfunktion stellt eine Kontraindikation für Ifosfamid dar.

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Da keine Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt wurden, sind keine Dosierungsempfehlungen für diese Patienten verfügbar.

**Ältere Patienten**

Ifosfamid sollte bei diesen Patienten mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Eine verstärkte Überwachung auf toxische Wirkungen ist erforderlich; gegebenenfalls muss die Dosis angepasst werden.

**Empfehlungen zur Dosisanpassung bei Patienten mit Myelosuppression**

Leukozytenzahl/ $\mu$ l	Thrombozytenzahl/ $\mu$ l	Dosierung
> 4'000	> 100'000	100% der geplanten Dosis
4'000 – 2'500	100'000 – 50'000	50% der geplanten Dosis
< 2'500	< 50'000	Verschiebung bis zur Normalisierung oder individuelle Entscheidung

**Kontraindikationen**

- Überempfindlichkeit gegen Ifosfamid,
- schwere Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion, insbesondere bei zytostatisch und / oder strahlentherapeutisch vorbehandelten Patienten,
- Blasenentzündung (Zystitis),
- eingeschränkte Nierenfunktion und/oder Harnabflussbehinderungen,

- floride Infektionen,
- Schwangerschaft und Stillzeit.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

#### *Myelosuppression, Immunsuppression, Infektionen*

Eine Behandlung 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.

Nach der Anwendung von Ifosfamid ist die Leukozytenzahl verringert. Der Leukozyten-Nadir wird meist etwa in der zweiten Woche nach der Anwendung erreicht.

Mit einer schweren Myelosuppression ist vor allem bei Patienten zu rechnen, die begleitend mit einer Chemotherapie und/oder einer Strahlentherapie vorbehandelt wurden bzw. behandelt werden.

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Immunsuppressiva kann die durch Ifosfamid induzierte Immunsuppression verstärken.

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

Eine engmaschige Überwachung der Blutwerte wird empfohlen. Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl und Hämoglobinwert sind vor jeder Gabe und in angemessenen Abständen nach der Gabe zu kontrollieren.

Eine antimikrobielle Prophylaxe kann nach Ermessen des behandelnden Arztes angezeigt sein. Bei neutropenischem Fieber sind Antibiotika und/oder Antimykotika zu verabreichen.

#### *Enzephalopathie und ZNS-Toxizität*

Die Anwendung von Ifosfamid kann zu einer Enzephalopathie oder anderen neurotoxischen Effekten führen.

Eine Ifosfamid-assoziierte ZNS-Toxizität kann innerhalb von wenigen Stunden bis einige Tage nach der Anwendung in Erscheinung treten und klingt in den meisten Fällen innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Absetzen von Ifosfamid wieder ab. Die Symptome können aber länger fortbestehen. Gelegentlich kam es nicht zu einer vollständigen Genesung. Es gibt Berichte über einen tödlichen Ausgang der ZNS-Toxizität.

Wenn sich eine ZNS-Toxizität entwickelt, sollte die Verabreichung von Ifosfamid abgebrochen werden.

Die Symptome können Folgendes umfassen: Verwirrtheit, Somnolenz, Koma, Halluzination, unscharfes Sehen, psychotisches Verhalten, extrapyramidale Symptome, Harninkontinenz und Krampfanfälle.

Die ZNS-Toxizität scheint dosisabhängig zu sein. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer Ifosfamid-assoziierten Enzephalopathie gehören: Hypoalbuminämie, eingeschränkte Nierenfunktion, schlechter Gesundheitsstatus, Erkrankungen des Beckens (z.B. Vorhandensein eines Tumors im Unterbauch, Bulky Disease) und frühere oder begleitende nephrotoxische Behandlungen, einschliesslich Cisplatin. Weitere mögliche Risikofaktoren mit geringerer Evidenz sind Leberfunktionsstörung, niedrige Bilirubin- und Hämoglobin-Werte, verringerte Leukozytenzahl, Azidose, niedrige Serumbicarbonat-Werte, Störungen des Elektrolythaushalts, Hyponatriämie und unzureichende ADH (Vasopressin)-Sekretion, Wasserintoxikation, geringe Flüssigkeitszufuhr, Hirnmetastasen, vorangegangene ZNS-Erkrankung, Bestrahlung des Gehirns, zerebrale Sklerose, periphere Vaskulopathie, Adipositas, weibliches Geschlecht sowie individuelle Veranlagung.

Aufgrund potentieller additiver Wirkungen müssen Arzneimittel (wie Antiemetika, Sedativa, Narkotika oder Antihistaminika) oder Substanzen (wie Alkohol), die sich auf das ZNS auswirken, mit besonderer Vorsicht angewandt werden oder wenn nötig bei Ifosfamid-induzierter Enzephalopathie abgesetzt werden.

Patienten, die mit Ifosfamid behandelt werden, sollten engmaschig auf Symptome von Enzephalopathien überwacht werden, insbesondere wenn Patienten ein erhöhtes Risiko für Enzephalopathien haben.

Die Anwendung von Methylenblau kann zur Behandlung und Prophylaxe von Ifosfamid-assoziierten Enzephalopathien in Erwägung gezogen werden.

Es wurde über das Wiederauftreten einer ZNS-Toxizitäts-Enzephalopathie nach mehreren ereignislosen Behandlungszyklen berichtet.

#### *Nepbro- und Urotoxizität*

Ifosfamid ist sowohl nephrotoxisch als auch urotoxisch.

Vor Beginn der Therapie sowie während und nach der Therapie sind die glomeruläre und die tubuläre Nierenfunktion zu überprüfen und zu kontrollieren.

Das Harnsediment muss regelmässig auf Erythrozyten und andere Anzeichen einer Uro-/Nephrotoxizität überprüft werden. Es wird empfohlen, die Serum- und Harnstoffwerte, einschliesslich Phosphor, Kalium sowie anderer Laborwerte, die sich für den Nachweis einer Nephro- und Urotoxizität eignen, sorgfältig klinisch zu überwachen. Nach Indikationsstellung sollte eine geeignete Ersatztherapie eingeleitet werden.

#### *Nephrotoxizität*

Bei Patienten, die mit Ifosfamid behandelt wurden, kam es zu Nierenparenchym- und Tubulusnekrosen.

Störungen der (glomerulären und tubulären) Nierenfunktion nach der Gabe von Ifosfamid sind sehr häufig. Zu den Manifestationen zählen eine verringerte glomeruläre Filtrationsrate und ein erhöhter Serum-Kreatininwert, Proteinurie, Enzymurie, Zylindrurie, Aminoazidurie, Phosphaturie und Glycosurie sowie eine renale tubuläre Azidose. Über Fanconi-Syndrom, renale Rachitis und Wachstumsverzögerungen bei Kindern sowie Osteomalazie bei Erwachsenen wurde ebenfalls berichtet.

Funktionsstörungen des distalen Tubulus beeinträchtigen die Fähigkeit der Niere, Urin zu konzentrieren. Die Entwicklung eines Krankheitsbilds ähnlich dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) wurde mit der Gabe von Ifosfamid in Verbindung gebracht.

Eine Tubulusschädigung kann während der Therapie oder auch Monate oder Jahre nach Beendigung der Therapie auftreten.

Glomeruläre oder tubuläre Funktionsstörungen können mit der Zeit verschwinden, stabil bleiben oder im Verlauf von Monaten oder Jahren selbst nach Beendigung der Ifosfamid-Therapie fortschreiten. Über akute tubuläre Nekrose sowie akutes oder chronisches Nierenversagen in Folge einer Ifosfamid-Therapie wurde berichtet, und es gibt dokumentierte Fälle eines tödlichen Ausgangs der Nephrotoxizität.

Das Risiko einer klinisch manifestierten Nephrotoxizität ist beispielsweise in folgenden Situationen erhöht: hohe kumulative Ifosfamid-Dosen, vorbestehende Nierenfunktionsstörung, vorangegangene oder begleitende Behandlung mit potenziell nephrotoxischen Arzneimitteln, frühkindliches Alter (vor allem bis ca. 5 Jahre alte Kinder), verminderte Reserve an Nephronen bei Patienten mit Nierentumoren und Patienten, bei denen eine Nierenbestrahlung oder eine einseitige Nephrektomie durchgeführt wurde.

Wenn bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung oder einer verminderten Reserve an Nephronen die Gabe von Ifosfamid in Betracht gezogen wird, ist eine sorgfältige Abwägung des erwarteten Nutzens einer solchen Therapie gegenüber den Risiken erforderlich.

Prädisponierende Faktoren für eine Nephrotoxizität sind hohe kumulative Ifosfamid-Dosen im Kindesalter (insbesondere unter 3 Jahren). Weitere Risikofaktoren sind die zusätzliche Behandlung mit platinhaltigen Arzneimitteln oder eine begleitende Bestrahlung des Bauchraumes unter Einschluss der Nieren.

#### *Urotoxizität*

Im Zusammenhang mit Ifosfamid wurde über hämorrhagische Zystitis berichtet, die Bluttransfusionen erforderlich machte. Um einer hämorrhagischen Zystitis vorzubeugen, soll Ifosfamid mit Mesna kombiniert werden.

Das Risiko einer hämorrhagischen Zystitis ist dosisabhängig.

Über hämorrhagische Zystitis nach einer Einzeldosis Ifosfamid wurde berichtet.

Vor Beginn der Behandlung muss eine eventuelle Harnwegsobstruktion ausgeschlossen oder korrigiert werden.

Während oder unmittelbar nach der Anwendung ist für die Aufnahme oder Infusion angemessener Flüssigkeitsmengen zu sorgen, um eine Diurese zu induzieren und so das Risiko einer Harnwegstoxizität zu reduzieren.

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.

#### *Kardiotoxizität; Verwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen*

Unter anderem wurde über folgende Anzeichen einer Kardiotoxizität im Zusammenhang mit einer Ifosfamid-Therapie berichtet:

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

Es gibt Berichte über Ifosfamid-assoziierte Kardiotoxizität mit tödlichem Ausgang.

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

Besondere Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Ifosfamid bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität oder mit vorbestehenden Herzerkrankungen.

#### *Pulmonale Toxizität*

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

#### *Sekundäre Malignome*

Wie bei allen Therapien mit Zytostatika besteht auch bei der Behandlung mit Ifosfamid das Risiko von Sekundärtumoren oder ihren Vorstufen als Spätfolge.

Es besteht ein erhöhtes Risiko für myelodysplastische Veränderungen, teilweise bis hin zur akuten Leukämie. Zu den anderen Malignomen, die nach der Anwendung von Ifosfamid oder nach Behandlungsregimes mit Ifosfamid aufgetreten sind, zählen Lymphome, Schilddrüsenkarzinome und Sarkome.

Sekundäre Malignome können sich auch mehrere Jahre nach Beendigung der Chemotherapie entwickeln.

#### *Venookklusive Lebererkrankung*

Über eine venookklusive Lebererkrankung wurde im Rahmen einer Chemotherapie mit Ifosfamid berichtet.

#### *Genotoxizität*

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 diesem Zeitraum eine zuverlässige Methode der Empfängnisverhütung anwenden.

#### *Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit*

Ifosfamid hat Auswirkungen auf Oogenese und Spermatogenese. Über Amenorrhoe, Azoospermie und Sterilität bei beiden Geschlechtern wurde berichtet.

Ob es zu einer Sterilität kommt, scheint abzuhängen von der Ifosfamid-Dosis, der Dauer der Therapie und dem Zustand der Gonadenfunktion zum Zeitpunkt der Behandlung. Eine Sterilität kann bei manchen Patienten irreversibel sein.

#### *Weibliche Patienten*

Über Amenorrhoe wurde bei Patientinnen berichtet, die mit Ifosfamid behandelt wurden. Das Risiko einer dauerhaften Chemotherapie-bedingten Amenorrhoe ist bei älteren Frauen erhöht. Bei Frauen, 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.

Bei Jungen, die in der Vorpubertät mit Ifosfamid behandelt werden, besteht die Möglichkeit einer Oligospermie oder Azoospermie.

Es kann zu einer Hodenatrophie kommen.

Eine Azoospermie kann bei manchen Patienten reversibel sein, wenn auch unter Umständen erst mehrere Jahre nach Abschluss der Therapie.

#### *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.

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

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

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

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

#### *Paravenöse Injektion*

Das Risiko für eine Gewebsschädigung durch eine versehentliche paravenöse Injektion ist gering. Bei einer versehentlichen paravenösen Injektion von Ifosfamid muss die Infusion sofort gestoppt und das Paravasat bei liegender Nadel aspiriert werden. Gegebenenfalls sind zusätzliche geeignete Massnahmen zu ergreifen.

#### **Interaktionen**

Bei gleichzeitiger Anwendung von folgenden Arzneimitteln:

•erhöhte Hämatoxizität

ACE-Inhibitoren: ACE-Inhibitoren können zu einer Leukozytopenie führen, Carboplatin, Cisplatin, Natalizumab

•erhöhte Kardiotoxizität

Anthracycline, Bestrahlung der Herzgegend

•erhöhte pulmonale Toxizität

Amiodaron, G-CSF, GM-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor)

•erhöhte Nephrotoxizität

Acyclovir, Aminoglykoside, Amphotericin B, Carboplatin, Cisplatin

•erhöhtes Risiko für eine hämorrhagische Zystitis

Busulfan, Blasenbestrahlung

•additive Wirkung auf das ZNS

Antiemetika, Antihistaminika, Narkotika, Sedativa

•Arzneimittel, die Cytochrom-P450-Enzyme induzieren welche zu einer vermehrten Bildung von Metaboliten führen, die eine Zytotoxizität oder andere Toxizitäten (je nach induzierten Enzymen) verursachen, muss bei einer (vorangegangene oder begleitende Behandlung) Carbamazepin, Kortikosteroide, Rifampin, Phenobarbital, Phenytoin, Johanniskraut

•CYP3A4-Inhibitoren: Eine verminderte Aktivierung und Metabolisierung von Ifosfamid kann einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie haben. Die Hemmung von CYP3A4 kann auch zur verstärkten Bildung eines Ifosfamid-Metaboliten führen, der mit ZNS-Toxizität und Nephrotoxizität in Verbindung gebracht wird. CYP3A4-Inhibitoren sind z. B.:

-Ketoconazol

-Fluconazol

-Itraconazol

-Sorafenib

Mit Ifosfamid behandelte Patienten sollen weder Grapefruits noch grapefruit-haltige Speisen und Getränke zu sich nehmen.

•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 Infektion durch den Impfstoff.

•Tamoxifen: Bei der gleichzeitigen Gabe von Tamoxifen während einer Chemotherapie kann das Risiko für thromboembolische Komplikationen erhöhen.

•Cisplatin: Cisplatin-induzierte Hörverluste können sich durch eine gleichzeitige Ifosfamid-Therapie verschlimmern (siehe auch Wechselwirkungen oben).

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

•Alkohol: Durch den Konsum von Alkohol können sich bei manchen Übelkeit und Erbrechen verstärken.

Ifosfamid kann die Bestrahlungsreaktion der Haut verstärken.

Im Allgemeinen sollte bei einer Ifosfamid-Behandlung auf den Genuss alkoholischer Getränke verzichtet werden.

#### **Schwangerschaft/Stillzeit**

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

Wachstumsverzögerungen des Fetus und neonatale Anämie wurden nach einer Exposition gegenüber Ifosfamid-haltigen Chemotherapieregimes während der Schwangerschaft berichtet.

Bei Arzneimitteln der Klasse der Oxazaphosphorine sind Fehlgeburten, Missbildungen (nach Exposition während des ersten Trimesters) sowie Toxizität bei Neugeborenen (Panzytopenie, schwere Knochenmarkshypoplasie und Gastroenteritis) berichtet worden. Auch nach Absetzen von Ifosfamid besteht ein erhöhtes Risiko für eine missglückte Schwangerschaft und für Missbildungen des Kindes, solange noch Oozyten/Follikel vorhanden sind, die während ihrer Reifung diesem Arzneimittel ausgesetzt waren.

#### *Stillzeit*

Ifosfamid kann in die Muttermilch übergehen. Frauen dürfen während der Behandlung mit Ifosfamid nicht stillen.

#### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Ifosfamid kann durch Auslösung einer ZNS-Toxizität – besonders bei gleichzeitiger Anwendung von auf das ZNS wirkenden Arzneimitteln oder Alkohol – und durch Auslösung von Übelkeit und Erbrechen die Fahrtüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

#### **Unerwünschte Wirkungen**

Häufig sind Blasenkomplikationen. Verantwortlich für die dosisabhängige Urotoxizität ist der Ifosfamid-Metabolit Acrolein. Das Auftreten einer Zystitis mit Mikro- oder Makrohämaturie erfordert eine Unterbrechung der Behandlung. Fraktionierte Dosierung, eine ausreichende Hydratation und die gleichzeitige Verabreichung von Mesna können die Häufigkeit und den Ausprägungsgrad dieser urotoxischen Nebenwirkungen deutlich senken.

Die folgenden Manifestationen wurden mit Ifosfamid-bedingter Myelosuppression und Immunsuppression in Verbindung gebracht: Erhöhtes Risiko für

Infektionen in stärkerer Ausprägung<sup>†</sup>, Pneumonien<sup>†</sup>, Sepsis und septischer Schock (auch mit tödlichem Ausgang) sowie Reaktivierung latenter Infektionen, einschliesslich Virushepatitis<sup>†</sup>, *Pneumocystis jirovecii*<sup>†</sup>, Herpes zoster, *Strongyloides*, progressiver multifokaler Leukenzephalopathie<sup>†</sup> sowie anderer viraler und fungaler Infektionen.

<sup>†</sup>Eine schwere Immunsuppression hat zu schwerwiegenden Infektionen mit manchmal tödlichem Ausgang geführt.

Die unten aufgeführten Nebenwirkungen und Häufigkeitsangaben basieren auf Publikationen, die die klinischen Erfahrungen mit der fraktionierten Anwendung von Ifosfamid als Monotherapie mit einer Gesamtdosis von 4 bis 12 g/m<sup>2</sup> pro Zyklus beschreiben.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wird wie folgt angegeben:

Sehr häufig (≥1/10), Häufig (<1/10, ≥1/100), Gelegentlich (<1/100, ≥1/1.000), Selten <1/1'000, ≥1/10'000), Sehr selten (<1/10'000), unbekannt (kann anhand den vorhandenen Daten nicht abgeschätzt werden).

#### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Häufig: Infektionen

#### *Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschliesslich Zysten und Polypen)*

Als behandlungsbedingtes sekundäres Malignom\*, akute Leukämie\* (akute myeloische Leukämie\*, akute promyelozytische Leukämie\*), akute lymphatische Leukämie\*, myelodysplastisches Syndrom, Lymphom (Non-Hodgkin-Lymphom), Sarkome\*, Nierenzellkarzinom, Schilddrüsenkarzinom

Über die Progression zugrundeliegender maligner Erkrankungen, auch mit tödlichem Ausgang, wurde berichtet.

\*Auch mit tödlichem Ausgang

#### *Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Sehr häufig: Leukozytopenie, Leukozytopenie <1 x 10<sup>3</sup>/μL (43.5%), Thrombozytopenie, Anämie<sup>3</sup> (37.9%)

Häufig: Thrombozytopenie <50 x 10<sup>3</sup>/μL

Sehr selten: Hämolytisch-Urämisches Syndrom, Verbrauchskoagulopathie

Unbekannt: Hämatotoxizität\*, Myelosuppression im Sinne einer Knochenmarksinsuffizienz, Agranulozytose; febrile Knochenmarkaplasie; disseminierte intravasale Koagulation, hämolytisch-urämisches Syndrom, hämolytische Anämie, neonatale Anämie, Methämoglobinämie

\*Auch mit tödlichem Ausgang

#### *Erkrankungen des Immunsystems*

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen

Sehr selten: Anaphylaktischer Schock

Unbekannt: Angioödem\*, anaphylaktische Reaktion, Immunsuppression, Urtikaria, Überempfindlichkeitsreaktion

\*Auch mit tödlichem Ausgang

#### *Endokrine Erkrankungen*

Selten: SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, Schwarz-Bartter-Syndrom)

Unbekannt: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Häufig: Metabolische Azidose

Häufig: Anorexie

Selten: Hyponatriämie, Wasserretention, Dehydratation, Störung des Elektrolythaushalts

Sehr selten: Hypokaliämie

Unbekannt: Tumorlyse-Syndrom, metabolische Azidose, Hypokaliämie, Hypokalziämie, Hypophosphatämie, Hyperglykämie, Polydipsie

#### *Psychiatrische Erkrankungen*

Gelegentlich: Halluzinationen, depressive Psychosen, Desorientiertheit, Unruhe, Verwirrtheit

Unbekannt: Panikattacke, Katatonie, Manie, Paranoia, Wahnvorstellungen, Delirium, Bradyphrenie, Mutismus, Wesensveränderungen, Echolalie, Logorrhoe, Perseveration, Amnesie

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Sehr häufig: Enzephalopathie (10 – 20%), Schläfrigkeit

Gelegentlich: Vergesslichkeit, Schwindelanfälle, Periphere Neuropathie

Selten: Zerebelläres Syndrom

Sehr selten: Koma, Krampfanfälle, Polyneuropathie

Unbekannt: Konvulsionen\*, Status epilepticus (convulsive und nonconvulsive), reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom, Leukenzephalopathie, Extrapramidale Störung, Asterixis, Bewegungsstörungen, Polyneuropathie, Dysästhesie, Hypoästhesie, Parästhesie, Neuralgie, Gangstörung, Stuhlinkontinenz, Dysarthrie

\*Auch mit tödlichem Ausgang

#### *Augenerkrankungen*

Selten: Verschwommensehen

Sehr selten: Sehstörung

Unbekannt: Sehstörungen, unscharfes Sehen, Konjunktivitis, Augenreizung

#### *Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*

Unbekannt: Taubheit, Hypoakusie, Vertigo, Tinnitus

#### *Herzkrankungen*

Gelegentlich: Ventrikuläre und supraventrikuläre Herzrhythmusstörungen, ST-Streckenverlängerung, Herzinsuffizienz (insbesondere nach Verabreichung von sehr hohen Ifosfamid-Dosen)

Sehr selten: Myokardinfarkt, Herzstillstand

Unbekannt: Kardiotoxizität\*, Herzstillstand\*, Kammerflimmern\*, ventrikuläre Tachykardie\*, kardiogener Schock\*, Myokardinfarkt\*, Herzversagen\*,

Linksschenkelblock, Rechtsschenkelblock, Perikarderguss, Myokardblutung, Angina pectoris, Linksherzversagen, Kardiomyopathie\*, kongestive Kardiomyopathie, Myokarditis\*, Arrhythmie\*, Perikarditis, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Bradykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, vorzeitige atriale Kontraktion, ventrikuläre Extrasystolen, Myokarddepression, Palpitationen, verminderte Auswurfraction\*, Veränderungen der ST-T-Strecke am EKG, Inversion der EKG T-Welle, Deformierung des QRS-Komplexes

\*Auch mit tödlichem Ausgang

#### *Gefässerkrankungen*

Gelegentlich: Hypotonie

Sehr selten: Thrombembolie

Unbekannt: Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, Kapillarlecksyndrom, Vaskulitis, Hypertonie, Hitzegefühl, verringerter Blutdruck

#### *Erkrankungen der Atmungswege, des Brustraums und Mediastinums*

Selten: Lungenerkrankungen, Husten, Dyspnoe

Sehr selten: Interstitielle Pneumonie, Interstitielle Lungenfibrose, respiratorische Insuffizienz, toxisch-allergisches Lungenödem

Unbekannt: Respiratorische Insuffizienz\*, akutes respiratorisches Syndrom\*, pulmonale Hypertonie\*, interstitielle Lungenerkrankung\* manifestiert als Lungenfibrose\*, allergische Alveolitis, interstitielle Pneumonitis, Pneumonitis\*, Lungenödem\*, Pleuraerguss, Bronchospasmus, Dyspnoe, Hypoxie, Husten

\*Auch mit tödlichem Ausgang

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Sehr häufig: Übelkeit und Erbrechen, dosisabhängig bei etwa 50% der Patienten

Gelegentlich: Diarrhoe, Stomatitis

Unbekannt: Typhlitis, Colitis, Enterocolitis, Pankreatitis, Ileus, gastrointestinale Blutung, mukosale Ulzeration, Obstipation, Bauchschmerzen, übermässige Speichelsekretion

#### *Funktionsstörungen der Leber und Galle*

Häufig: Hepatotoxizität, Anstieg von SGOT, SGPT,  $\gamma$ -GT, AP, Bilirubin

Unbekannt: Leberversagen\*, fulminante Hepatitis\*, venookklusive Lebererkrankung, Pfortaderthrombose, zytolytische Hepatitis, Cholestase

\*Auch mit tödlichem Ausgang

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Sehr häufig: Aloziepie, in Abhängigkeit von der Dosis und Dauer der Behandlung, bis zu 100% der Fälle

Selten: Dermatitis, papulöser Hautausschlag

Unbekannt: Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, palmar-plantares Erythrodisästhesie-Syndrom, Radiation-Recall-Dermatitis, Hautnekrose, Gesichtsschwellung, Petechien, makulöser Hautausschlag, Hautausschlag, Pruritus, Erythem, Hyperpigmentierung der Haut, Hyperhidrose, Nagelerkrankung

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*

Selten: Krämpfe

Sehr selten: Rachitis, Osteomalazie, Rhabdomyolyse

Unbekannt: Rhabdomyolyse, Osteomalazie, Rachitis, Wachstumsverzögerung, Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelzucken

#### *Erkrankungen der Nieren und Harnwege*

Sehr häufig: Hämorrhagische Zystitis, Hämaturie: ohne Mesna (44.1%), mit Mesna (5.2%), Makrohämaturie: ohne Mesna (11.1%), mit Mesna (5.2%), Nierenfunktionsstörung, strukturelle Nierenschädigung

Selten: Glomeruläre Nierenfunktionsstörung, tubuläre Azidose, Proteinurie, akutes und chronisches Nierenversagen, Phosphaturie, Aminoacidurie

Sehr selten: Fanconi-Syndrom bei Patienten mit chronischen tubulären Nierenerkrankungen, aus denen eine Rachitis oder bei Erwachsenen eine Osteomalazie entstehen kann.

Unbekannt: Fanconi-Syndrom, tubulointerstitielle Nephritis, nephrogener Diabetes insipidus, Phosphaturie, Aminoazidurie, Polyurie, Enuresis, Gefühl von Restharn

Für akutes oder chronisches Nierenversagen gibt es dokumentierte Fälle eines tödlichen Ausgangs.

#### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

Häufig: Störungen der Spermatogenese

Gelegentlich: Amenorrhoe, erniedrigter Spiegel der weiblichen Sexualhormone, irreversible Ovulationsstörungen

Selten: Azoospermie, persistierende Oligospermie

Unbekannt: Infertilität, Ovarialinsuffizienz, vorzeitige Menopause, Amenorrhoe, Ovarialstörung, Ovulationsstörung, Azoospermie, Oligospermie, Störungen der Spermatogenese, verringertes Östrogen im Blut, erhöhtes Gonadotropin im Blut

#### *Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen*

Unbekannt: Wachstumsverzögerungen des Fetus

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Häufig: Phlebitis, neutropenisches Fieber

Gelegentlich: Müdigkeit

Nicht bekannt: Unwohlsein

Unbekannt: Multiorganversagen\*, Verschlechterung des Allgemeinbefindens, Reaktionen an der Injektions-/Infusionsstelle einschliesslich Schwellung, Entzündung, Schmerzen, Erythem, Empfindlichkeit, Pruritus, Brustschmerzen, Ödem, mukosale Entzündung, Schmerzen, Pyrexie, Schüttelfrost

\*Auch mit tödlichem Ausgang

#### *Klasseneffekte*

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, berichtet.

Nierenbeckenkarzinom, Harnleiterkarzinom, Blasenkarzinom, Nekrose der Harnblase, Fibrose der Harnblase, Kontraktur der Harnblase, hämorrhagische Pyelitis, hämorrhagische Ureteritis, ulzerative Zystitis, Intrauteriner Fruchttod, Missbildung des Fetus, fetale Toxizität (einschliesslich Myelosuppression, Gastroenteritis), vorzeitige Wehentätigkeit, Hodenatrophie, Oligomenorrhoe.

### **Überdosierung**

Da es kein spezifisches Antidot für Ifosfamid gibt, ist bei jeder Anwendung grosse Vorsicht geboten. Ifosfamid und seine Metabolite sind *in vitro* dialysierbar. Bei der Behandlung der Überdosierung ist daher eine rasche Hämodialyse angezeigt. Zu den schwerwiegenden Folgen einer Überdosierung zählen Manifestationen dosisabhängiger Toxizitäten wie ZNS-Toxizität, Nephrotoxizität, Myelosuppression (hier v.a. Leukozytopenie) und Mukositis (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“). Die Schwere und Dauer der Myelosuppression richtet sich nach dem Grad der Überdosierung. Patienten, die eine Überdosis erhalten haben, sind engmaschig auf die Entwicklung von Toxizitäten zu überwachen. Im Falle einer Neutropenie müssen eine Infektionsprophylaxe und bei Infektionen eine adäquate antibiotische Therapie erfolgen. Im Falle einer Thrombozytopenie ist eine bedarfsgerechte Substitution mit Thrombozyten sicherzustellen.

Zur Vermeidung urotoxischer Erscheinungen – insbesondere einer schweren hämorrhagischen Zystitis – sollte unbedingt mit Mesna eine Zystitis-Prophylaxe betrieben werden.

### **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: L01AA06

Ifosfamid ist ein Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine. Es ist ein Stickstofflost-Derivat und ein Analogon von Cyclophosphamid.

Ifosfamid ist *in vitro* inaktiv und wird *in vivo* überwiegend in der Leber durch mikrosomale Enzyme zu 4-Hydroxyifosfamid aktiviert, das mit seinem Tautomeren Isoaldophosphamid im Gleichgewicht steht. Isoaldophosphamid zerfällt spontan in Acrolein und den alkylierenden Metaboliten Isophosphoramid-Lost. Acrolein wird für die urotoxischen Effekte von Ifosfamid verantwortlich gemacht.

Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit der DNA – der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphordiesterbrücken der DNA –, was Strangbrüche und Quervernetzungen der DNA zur Folge hat.

Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G<sub>2</sub>-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch, aber zellzyklusspezifisch.

Eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturell verwandten Zytostatika wie Cyclophosphamid, aber auch mit anderen Alkylantien kann nicht ausgeschlossen werden. Es hat sich aber gezeigt, dass cyclophosphamidresistente Tumoren oder Rezidive nach Cyclophosphamid-Therapie auf eine Behandlung mit Ifosfamid ansprechen.

### **Pharmakokinetik**

Die Pharmakokinetik von Ifosfamid ist linear.

#### *Distribution*

Nach intravenöser Verabreichung verteilen sich Ifosfamid und seine Metaboliten rasch auf Gewebe und Organe, einschliesslich des Gehirns. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,5 – 0,8 l/kg. Unverändertes Ifosfamid passiert die Blut-Hirn-Schranke. Ob dies auch auf die Metaboliten zutrifft, wird bei Erwachsenen kontrovers diskutiert.

Über die Plazentagängigkeit und die Exkretion in die Muttermilch liegen keine gesicherten Daten vor. Aufgrund 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.

#### *Metabolismus*

Ifosfamid wird rasch und überwiegend in der Leber metabolisiert. Das inaktive Ifosfamid wird zum aktiven 4-Hydroxyifosfamid hydroxyliert. Dieser Vorgang wird vor allem durch CYP3A4 katalysiert. Durch Ringöffnung entsteht aus 4-Hydroxyifosfamid das aktive Isoaldophosphamid.

Der weitere Abbau von Isoaldophosphamid erfolgt durch spontane Abspaltung von Acrolein zum aktiven Isophosphoramid-Lost. Alternativ kann Isoaldophosphamid zum inaktiven Isocarboxiifosfamid oxidiert werden. Ifosfamid wird zudem zu 25 – 60% durch Dealkylierung der Chlorseitenketten inaktiviert. Dies scheint durch CYP2B6 katalysiert zu werden. Der Metabolismus von Ifosfamid weist eine grosse interindividuelle Variabilität auf.

#### *Elimination*

Die Serumhalbwertszeit für Ifosfamid und 4-Hydroxyifosfamid beträgt 4 – 7 Stunden.

Ifosfamid wird in Form seiner Metaboliten im Wesentlichen über die Nieren ausgeschieden. Bei einer fraktionierten Dosis von 1,6 – 2,4 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche/Tag an 3 aufeinanderfolgenden Tagen wurden innerhalb von 72 Stunden nach Behandlungsbeginn 57% und bei einer hohen Einzeldosis von 3,8 – 5 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche 80% der verabreichten Dosis ausgeschieden. Die renale Clearance beträgt 6 – 22 ml/min.

#### *Kinetik in besonderen klinischen Situationen*

##### *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. Ferner wurden bei Kindern und Jugendlichen Ifosfamid-Metaboliten in der Zerebrospinalflüssigkeit nachgewiesen.

##### *Ältere und adipöse Patienten:*

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

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion:*

Studien bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden nicht durchgeführt.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion:*

Ifosfamid wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Eine eingeschränkte Leberfunktion kann den Metabolismus von Ifosfamid verlangsamen. Leberversagen führte zu einer vollständigen Blockierung der Ifosfamid-Metabolisierung und zu einer ausschliesslichen Ausscheidung von Ifosfamid.

### **Präklinische Daten**

#### *Mutagenität / Karzinogenität*

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

#### *Reproduktionstoxizität*

Ifosfamid besitzt eine embryotoxische und teratogene Wirkung. Bei drei Tierespezies (Maus, Ratte, Kaninchen) zeigten sich bei Dosen zwischen 3 und 7,5 mg/kg teratogene Wirkungen.

**Sonstige Hinweise****Inkompatibilitäten**

Es sind bisher keine Inkompatibilitäten bekannt geworden.

Die Stabilität von Ifosfamid kann in Benzylalkohol-haltigen Trägerlösungen eingeschränkt sein. Holoxan, Trockensubstanz zur intravenösen Infusion soll jedoch nur mit den unter „Hinweise für die Handhabung“ aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden.

**Haltbarkeit**

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «Exp» bezeichneten Datum verwendet werden. Für die rekonstituierten und die verdünnten Lösungen (vgl. „Hinweise für die Handhabung“) wurde eine chemische und physikalische Stabilität von 24 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Die rekonstituierten bzw. verdünnten Lösungen enthalten kein Konservierungsmittel. Aus mikrobiologischen Gründen sollten sie sofort nach der Zubereitung verwendet werden. Werden sie nicht sofort verwendet, können sie max. 24 Stunden im Kühlschrank (2 – 8 °C) aufbewahrt werden.

**Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung und für Kinder unerreichbar aufbewahren.

**Hinweise für die Handhabung****Hinweis betreffend Zytostatika:**

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

Nicht verwendete Lösungen, leere Durchstechflaschen sowie Abfallmaterial sind sachgemäss zu entsorgen.

**Zubereitung der Infusionslösung**

Parenterale Arzneimittel vor der Anwendung visuell auf ungelöste Partikel und Verfärbung überprüfen. Vor der intravenösen Anwendung muss die Substanz vollständig aufgelöst sein. Die Trockensubstanz wird in Wasser für Injektionszwecke aufgelöst: Holoxan 500 mg in 13 ml, Holoxan 1 g in 25 ml und Holoxan 2 g in 50 ml. Die Substanz löst sich leicht, wenn die Durchstechflasche nach Zugabe des Lösungsmittels ½ bis 1 Minute kräftig geschüttelt wird. Wenn die Auflösung nicht sofort restlos erfolgt, ist es zweckmässig, die Lösung einige Minuten stehen zu lassen.

Die rekonstituierte Lösung wird zur Infusion mit 5% Glucose-, 0,9% NaCl- oder Ringer-Lösung verdünnt. Als Richtlinien gelten: Verdünnung auf 250 ml für eine Infusionsdauer von 30 – 60 Minuten und Verdünnung auf 500 ml für eine Infusionsdauer von 1 – 2 Stunden; für eine kontinuierliche 24-Stunden-Infusion wird die gesamte Dosis in 3 Liter 5% Glucose-Lösung und/oder 0,9% NaCl-Lösung verdünnt.

Es ist darauf zu achten, dass die gebrauchsfertige Ifosfamid-Lösung eine Konzentration von 4% nicht überschreitet.

**Zulassungsnummer**

41'217 (Swissmedic)

**Zulassungsinhaberin**

Baxter AG, 8152 Opfikon

**Stand der Information**

April 2023

1043 / 20.07.2023

Produkt Beschreibung	Firma Kleinste Packung	Preis CHF	Abgabekat. Rückerstattungskat.
<b>HOLOXAN Trockensub 1 g</b> L01AA06 Ifosfamid	Baxter AG Durchstechflasche 1 Stk	62.40	<b>A</b> SL: normaler Selbstbehalt: 10%
<b>HOLOXAN Trockensub 2 g</b> L01AA06 Ifosfamid	Baxter AG Durchstechflasche 1 Stk	101.90	<b>A</b> SL: normaler Selbstbehalt: 10%
<b>HOLOXAN Trockensub 500 mg</b> L01AA06 Ifosfamid	Baxter AG Durchstechflasche 1 Stk	43.15	<b>A</b> SL: normaler Selbstbehalt: 10%