

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR ANWENDER

Holoxan 2 g – Trockensubstanz zur Injektionsbereitung

Wirkstoff: Ifosfamid

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht:

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

1. WAS IST HOLOXAN UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Holoxan ist ein Arzneimittel gegen Krebs (Zytostatikum) und enthält den aktiven Wirkstoff Ifosfamid. Es wird angewendet bei:

- Hodenkrebs
- Eierstockkrebs
- Gebärmutterhalskrebs
- Brustkrebs
- bestimmter Art des Lungenkrebses (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom)
- Geschwulst der Weichteile (Weichteilsarkome, inkl. Osteosarkom und Rhabdomyosarkom)
- spezieller Art des Knochentumors (Ewing-Sarkom)
- spezieller Erkrankung der lymphatischen Gewebe (Non-Hodgkin-Lymphom und Morbus Hodgkin).

2. WAS SOLLTEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON HOLOXAN BEACHTEN?

Holoxan darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Ifosfamid sind. Anzeichen für allergische Reaktionen sind unter anderem: Kurzatmigkeit, Atembeschwerden, Hautausschlag, Juckreiz oder Schwellungen im Gesicht oder an den Lippen.
- bei schwerer Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion (insbesondere bei zytostatisch und/oder strahlentherapeutisch vorbehandelten Patienten)
- bei Blasenentzündung (Zystitis)
- bei bestehenden Infektionen
- bei eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Harnabflussbehinderungen

- in der Schwangerschaft (insbesondere 1. Trimester) und Stillzeit.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit dem behandelnden Arzt, bevor Sie Holoxan anwenden.

Ifosfamid sollte Patienten mit folgenden Erkrankungen nur unter besonders strenger Überwachung gegeben werden:

- Abnahme der Zahl der weißen Blutkörperchen (Leukopenie)
- Abnahme der Zahl der Blutplättchen (Thrombopenie)
- Tumorzellinfiltration des Knochenmarks
- vorangegangene Strahlenbehandlung
- vorangegangene Therapie mit anderen Zytostatika, insbesondere mit Substanzen, die schädlich für das Knochenmark sind
- Hirnmetastasen und fortgeschrittene Verhärtung der Hirnsubstanz (Zerebralsklerose), ZNS-Symptome
- Nierenfunktionsstörungen, besonders bei Patienten mit einseitig entfernter Niere
- vorbestehende Herzerkrankungen.

Während der Behandlung ist das Blutbild zu überwachen und die Dosis ist den Blutwerten anzupassen. Weiße Blutkörperchen, Plättchen- und Hämoglobinwerte sollten vor jeder Verabreichung und in angemessenen Intervallen (falls nötig täglich) bestimmt werden. Außer in unerlässlichen Fällen sollte Ifosfamid Patienten mit weißen Blutkörperchenwerten (Leukozytenwerten) unter 2 500/ μ l nicht verabreicht werden. Bei Fieber und/oder Leukopenie sollten Antibiotika und/oder Antimykotika (Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen bzw. Pilzinfektionen) prophylaktisch verabreicht werden.

Patienten mit geschwächtem Immunsystem, Leber- oder Nierenfunktionsstörungen oder vorbestehenden Herzerkrankungen sind engmaschig zu überwachen. Es muss der Nutzen einer Therapie mit Ifosfamid gegen mögliche Risiken individuell abgewogen werden.

Der immunsuppressive Effekt von Ifosfamid kann zu einer Abwehrschwäche führen. Besonders bei infektionsgefährdeten Patienten sollte dies beachtet werden.

Wegen des Risikos einer möglichen ZNS-Toxizität von Ifosfamid ist eine sorgfältige Beobachtung des Patienten erforderlich. Im Falle einer Enzephalopathie (krankhafte Veränderung des Gehirns) ist die Behandlung mit Ifosfamid abzubrechen und auch nicht wieder aufzunehmen.

Abflussbehinderungen innerhalb der ableitenden Harnwege, Harnblasenentzündung sowie Infektionen und Elektrolytstörungen müssen vor Therapiebeginn ausgeschlossen bzw. behoben werden. Auch das Harnsediment und die Nierenfunktionsparameter sollten regelmäßig kontrolliert werden.

Im Falle einer beginnenden Erkrankung der Niere oder der Nierenfunktion (Nephropathie) ist mit der Gefahr eines irreversiblen Nierenschadens zu rechnen, wenn die Behandlung mit Ifosfamid fortgeführt wird. Eine Nutzen-Risiko-Abwägung ist notwendig.

Vorsicht ist bei Patienten geboten, die eine einseitig entfernte Niere oder eine Nierenfunktionseinschränkung aufweisen oder mit nierenschädigenden Medikamenten wie z. B. Cisplatin vorbehandelt worden sind. Hier ist mit einer größeren Häufigkeit und Intensität der Schädlichkeit für das Knochenmark (Myelotoxizität), die Nieren und das Gehirn (renale und zerebrale Toxizitäten) zu rechnen.

Tritt unter der Behandlung mit Ifosfamid eine Blasenentzündung mit entweder nicht-sichtbarem oder sichtbarem Blut im Urin auf (Mikro- oder Makrohämaturie), sollte die Therapie bis zur Normalisierung unterbrochen werden.

Fraktionierte Dosierung, eine ausreichende Hydratation mit bis zu 3 Liter Flüssigkeit pro Tag und insbesondere die gleichzeitige Verabreichung von Mesna (einem bestimmten Medikament zum Schutz der Niere und Blase) können die Häufigkeit und den Ausprägungsgrad der Blasenentzündung mit Blutbeimengung (hämorrhagische Zystitis) deutlich senken. Bei einer längerdauernden Behandlung mit Ifosfamid sind eine ausreichende Harnproduktion und regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion erforderlich.

Patienten mit Hirnmetastasen, Gehirn-Symptomatik und/oder verschlechterter Nierenfunktion sollten regelmäßig beobachtet werden.

Bei Diabetikern ist der Zuckerstoffwechsel regelmäßig zu überwachen, um gegebenenfalls Änderungen in der antidiabetischen Therapie rechtzeitig vornehmen zu können.

Die zeitgerechte Gabe von Arzneimittel gegen Übelkeit wird empfohlen.

Auf sorgfältige Mundpflege ist zu achten, besonders bei hohen Dosen.

Empfängnisverhütende Maßnahmen

Ifosfamid kann erbgutschädigend wirken. Es wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach kein Kind zu zeugen.

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

Frauen sollten während der Behandlung mit Holoxan nicht schwanger werden. Tritt während der Behandlung dennoch eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Anwendung von Holoxan zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

Folgende Arzneimittel können die Toxizität von Ifosfamid verstärken:

Eine Verstärkung der Myelotoxizität (Toxizität auf das Knochenmark und die Blutbildung) durch Wechselwirkungen mit anderen Zytostatika oder Bestrahlung muss berücksichtigt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Ifosfamid und Allopurinol (Arzneimittel gegen Gicht) oder Hydrochlorothiazid (Entwässerungsmittel) kann ebenfalls den knochenmarkschädigenden Effekt verstärken.

Arzneimittel, die die Toxizität auf Blutzellen und/oder die Immunsuppression verstärken können:

ACE-Hemmer (zur Behandlung von hohem Blutdruck), Carboplatin und Cisplatin (zur Behandlung von Krebs), Natalizumab (zur Behandlung von Multipler Sklerose).

Arzneimittel, die die toxische Wirkung auf Ihr Herz verstärken können:

Anthrazycline wie z. B. Epi-, Ida-, Doxo- und Daunorubicin (zur Behandlung von Krebs), Bestrahlung der Herzgegend.

Durch eine (vorausgegangene oder gleichzeitige) Anwendung von nierenschädigenden (nephrotoxischen) Arzneimitteln wie Cisplatin, Carboplatin, Aminoglykoside, Aciclovir oder Amphotericin B, kann die Schädigung der Niere verstärkt werden.

Auf das Zentralnervensystem (ZNS) wirkende Arzneimittel (wie z. B. Antiemetika, Antihistaminika, Narkotika, Neuroleptika, Sedativa, selektive Serotonin Re-uptake-Inhibitoren oder trizyklische Antidepressiva) sind im Falle einer Ifosfamid-bedingten krankhaften

Veränderung des Gehirns (Enzephalopathie) mit besonderer Zurückhaltung anzuwenden oder möglichst abzusetzen.

Zu einer erhöhten Lungen-Toxizität kann es z. B. kommen bei Gabe von Ifosfamid mit: Amiodaron (zur Behandlung des unregelmäßigen Herzschlages), G-CSF/Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, GM-CSF/Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (werden verwendet, um die Zahl der weißen Blutkörperchen nach Chemotherapie zu erhöhen).

Arzneimittel, die die toxische Wirkung auf die Blase verstärken können:
Busulfan (zur Behandlung von Krebs), Bestrahlung der Blase.

Bei vorausgegangener oder gleichzeitiger Behandlung mit Phenobarbital (Narkose-/Epilepsiemittel), Phenytoin oder Carbamazepin (zur Behandlung der Epilepsie), Kortikosteroiden, Rifampicin (zur Behandlung von Tuberkulose) oder Johanniskraut kann die Toxizität von Ifosfamid erhöht werden.

Folgende Arzneimittel können die Wirkung von Ifosfamid verändern:

- Ketoconazol, Fluconazol, Itraconazol (zur Behandlung von Pilz-Infektionen), Sorafenib (zur Behandlung von Krebs): verminderte Aktivierung und Metabolisierung von Ifosfamid.
- Aprepitant (Mittel zur Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Chemotherapie): möglicherweise erhöhtes Risiko einer Ifosfamid-bedingten Neurotoxizität.
- Docetaxel (zur Behandlung von Krebs): erhöhte gastrointestinale Toxizität.
- Tamoxifen (zur Behandlung von Krebs): erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen.
- Chlorpromazin (Neuroleptikum), Trijodthyronin (Schilddrüsenhormon) oder Aldehyddehydrogenase-Hemmer wie Disulfiram (Entwöhnungsmittel bei Alkoholabhängigkeit): verstärkte Wirkung und Toxizität.
- Suxamethonium (Arzneimittel zur vorübergehenden Entspannung der Skelettmuskulatur): Verstärkung der muskelrelaxierenden Wirkung.

Wegen der immunschwächenden Effekte von Ifosfamid ist mit einem verminderten Ansprechen auf die jeweiligen Impfstoffe zu rechnen. Bei Lebendimpfstoffen besteht das Risiko einer Infektion durch den Impfstoff.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ifosfamid mit Blutgerinnungshemmern (Antikoagulantien) wie z.B. Warfarin kann es zu einer verstärkten Herabsetzung der Blutgerinnung und zu einem erhöhten Blutungsrisiko kommen.

Eine Behandlung mit Ifosfamid kann die blutzuckersenkende Wirkung wie z. B. von Sulfonylharnstoffen verstärken.

Ifosfamid kann die Bestrahlungsreaktion der Haut verstärken.

Anwendung von Holoxan zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Generell sollte bei einer Ifosfamid Behandlung auf den Genuss alkoholischer Getränke verzichtet werden. Durch den Konsum von Alkohol können sich bei manchen Patienten Ifosfamid-bedingte Übelkeit und Erbrechen verstärken.

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

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

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

Schwangerschaft

Zur Behandlung einer Patientin ist während des 1. Drittels (Trimesters) der Schwangerschaft eine medizinische Beratung zur Schwangerschaftsunterbrechung zwingend erforderlich. Nach dem 1. Trimester der Schwangerschaft sollte bei nicht aufzuschiebender Dringlichkeit der Therapie eine Chemotherapie nur nach vorheriger Aufklärung über das geringe, aber nicht auszuschließende Risiko einer Missbildung durchgeführt werden.

Frauen sollten während der Behandlung mit Ifosfamid nicht schwanger werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten, falls eine Behandlung notwendig ist, während der Behandlung und bis zu 6 Monate danach eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Tritt während der Behandlung dennoch eine Schwangerschaft ein, so ist die Möglichkeit einer genetischen Beratung zu nutzen.

Stillzeit

Ifosfamid kann in die Muttermilch übergehen. Während der Behandlung darf daher nicht gestillt werden.

Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Ifosfamid hat Auswirkungen auf Oogenese (Entwicklung einer befruchteten Eizelle) und Spermatogenese (Bildung von Spermien). Es kann bei beiden Geschlechtern Unfruchtbarkeit verursachen. Ifosfamid kann vorübergehende oder permanente Amenorrhoe (Ausbleiben der Regelblutung) bei Frauen sowie Oligospermie oder Azoospermie (verminderte oder fehlende Spermienanzahl im Ejakulat) 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 erbgutschädigend (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.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

 **Achtung:** Dieses Arzneimittel kann die Reaktionsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen.

Ifosfamid kann durch Auslösung einer Enzephalopathie (krankhafte Veränderung des Gehirns) - besonders bei gleichzeitiger Anwendung von auf das Zentralnervensystem wirkenden Arzneimitteln oder Alkohol - und durch Auslösung von Übelkeit und Erbrechen zu einer Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen.

3. WIE IST HOLOXAN ANZUWENDEN?

Holoxan darf nur unter der Aufsicht eines in der Krebs-Chemotherapie erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Ihr Arzt wird die für Sie geeignete Dosierung bestimmen. Diese ist von Ihrer Körpergröße und Ihrem Gewicht abhängig. Weiters wird die Höhe der Dosierung aufgrund Ihrer Körperoberfläche in m^2 und aufgrund der Ergebnisse Ihrer Blutuntersuchungen und Ihres Gesundheitszustands berechnet. Falls nötig, wird Ihr behandelnder Arzt die Dosis während der Behandlung anpassen.

Um eine maximal 4%ige, isotone, injektionsfertige Lösung zuzubereiten, wird zur Trockensubstanz Wasser (aqua ad inj.) in der folgenden Menge beigegeben:

Holoxan	200 mg	500 mg	1 g	2 g
Aqua ad inj.	5 ml	13 ml	25 ml	50 ml

Die Substanz löst sich leicht, wenn die Injektionsflaschen nach Einspritzen des Lösungsmittels $\frac{1}{2}$ bis 1 Minute kräftig geschüttelt werden. Wenn hierbei die Auflösung nicht sofort restlos erfolgt, ist es zweckmäßig, die Lösung einige Minuten stehen zu lassen. Die Lösung sollte möglichst frisch, jedoch nicht mehr als 24 Stunden vor Anwendung zubereitet und bei $2 - 8^\circ C$ gelagert werden.

Vor der intravenösen Anwendung muss die Substanz vollständig aufgelöst sein.

Für die Infusion wird empfohlen, die gebrauchsfertige Lösung mit einer 5%igen Glukose-Lösung, einer 0,9%igen NaCl-Lösung oder mit einer Ringer-Lösung zu verdünnen.

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 mit hohen Dosen von Holoxan wird empfohlen, die gesamte Dosis (z.B. $5 g/m^2$) mit 3 Litern 5%iger Glukose-Lösung und/oder 0,9%iger NaCl-Lösung zu verdünnen.

Es muss darauf geachtet werden, dass die gebrauchsfertige Ifosfamid-Lösung eine 4%ige Konzentration nicht überschreitet.

Mesna sollte auch als Bolusinjektion zu Beginn und als Infusion nach Ende der Holoxan-Dauerinfusionstherapie gegeben werden.

Dosierung

Die Dosierung muss stets individuell und unter Berücksichtigung des allgemeinen Befindens und des Blutbildes erfolgen.

Fraktionierte Applikation (Unterteilung der Gesamtdosis in mehrere Teildosen):

$1,2$ bis $2,4 g/m^2$ Körperoberfläche (= 30 bis $60 mg/kg$ Körpergewicht) täglich, an 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Die Gesamtdosis pro Zyklus beträgt 6 bis $12 g/m^2$ Körperoberfläche (= 150 bis $300 mg/kg$ Körpergewicht). Die Anwendung erfolgt in Form einer Infusion in die Vene über eine Dauer von 30 Minuten bis 2 Stunden, abhängig vom Infusionsvolumen.

24-Stunden-Dauerinfusion:

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

Verglichen mit der Anwendung von Teildosen kann die Anwendung von Ifosfamid als hohe Einzeldosis zu schweren, schädigenden Wirkungen auf das ZNS (Gehirn, Rückenmark), den Harntrakt, die Nieren und das Blut führen.

Die oben erwähnten Dosierungsempfehlungen gelten im Fall einer Monotherapie mit Ifosfamid.

Wenn Ifosfamid gemeinsam mit anderen zytostatischen Substanzen als Kombinationschemotherapie angewendet wird, müssen die Dosierungsrichtlinien der entsprechenden Therapie beachtet werden.

Wenn Ifosfamid gemeinsam mit anderen chemotherapeutischen Substanzen angewendet wird, kann eine Dosisreduktion oder eine Verlängerung der therapiefreien Intervalle erforderlich werden.

Wie bei anderen Zytostatika müssen auch bei Ifosfamid vor jedem Chemotherapiezyklus und in den Intervallen zwischen den Zyklen Kontrollen des Blutbildes erfolgen. Je nach den Blutbildwerten werden Dosisanpassungen vorgenommen.

Wegen seines nierenschädigenden Potentials soll Ifosfamid grundsätzlich mit Mesna (einem Medikament zum Schutz der Niere und Blase) kombiniert werden. Sowohl andere Toxizitäten als auch die therapeutischen Wirkungen von Ifosfamid werden durch Mesna nicht beeinflusst. Tritt unter der Behandlung mit Ifosfamid eine Blasenentzündung mit entweder nicht-sichtbarem oder sichtbarem Blut im Harn (Mikro- und Makrohämaturie) auf, sollte die Behandlung bis zur Normalisierung unterbrochen werden.

Dauer der Anwendung

Die Behandlungszyklen können alle 3 – 4 Wochen wiederholt werden. Die Dauer der Behandlung und/oder der Intervalle hängen vom therapeutischen Anwendungsgebiet, dem Kombinationstherapieschema, dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten, den Laborparametern als auch der Besserung des Blutbildes ab.

Spezielle Dosierungsempfehlungen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere (ab 65 Jahren) oder geschwächte Patienten

Im Allgemeinen sollte eine verstärkte Überwachung auf toxische Wirkungen und eine vorsichtige Dosierungsauswahl erfolgen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen dürfen Ifosfamid nicht anwenden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es sind keine Dosierungsempfehlungen für diese Patienten verfügbar. Ifosfamid wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Eine eingeschränkte Leberfunktion kann den Metabolismus von Ifosfamid verlangsamen und zu einer erhöhten ZNS- oder Nephrotoxizität führen.

Empfehlungen zur Dosisreduktion für Patienten mit Knochenmarkschädigung

Leukozytenzahl/ μl	Thrombozytenzahl/ μl	Dosierung
> 4 000	> 100 000	100 % der vorgesehenen Dosis
4 000 bis 2 500	100 000 bis 50 000	50 % der vorgesehenen Dosis
< 2 500	< 50 000	Verschiebung bis zur Normalisierung oder individuelle Entscheidung

Wenn eine größere Menge von Holoxan angewendet wurde, als vorgeschrieben

Da es kein spezifisches Gegenmittel für Ifosfamid gibt, ist bei jeder Applikation größte Vorsicht geboten. Ifosfamid ist in vitro dialysierbar. Bei der Behandlung der Überdosierung kommt daher der rasche Versuch einer Hämodialyse in Betracht.

Bei einer Überdosierung muss neben anderen Reaktionen mit einer Knochenmarkschädigung, meist in Form einer Leukozytopenie (Abfall der Zahl weißer Blutkörperchen), gerechnet werden. Die Schwere und Dauer der Knochenmarkschädigung richten sich nach dem Grad der Überdosierung. Engmaschige Blutbildkontrollen und Überwachung des Patienten sind erforderlich.

Im Falle einer schweren Neutropenie (Abfall der Zahl der neutrophilen Granulozyten, eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen) muß eine Infektionsvorbeugung und bei Infektion eine entsprechende antibiotische Behandlung erfolgen.

Im Fall einer Thrombozytopenie (Abfall der Zahl der Blutplättchen) ist eine bedarfsgerechte Bereitstellung von Blutplättchen sicherzustellen.

Eine schwere Blasenentzündung mit Blutbeimengung kann ebenfalls auftreten, wenn keine oder eine unzureichende Vorbeugung betrieben wurde.

Um Schädigungen der Nieren und/oder der Harnblase zu verhindern, ist die Verwendung von Mesna, einem Arzneimittel als Schutz dafür, unbedingt notwendig.

Die Anwendung von Methylenblau kann in Fällen von Ifosfamid bedingter Enzephalopathie in Erwägung gezogen werden.

Wenn Sie die Anwendung von Holoxan vergessen haben

Ihr Arzt wird entscheiden, zu welchem Zeitpunkt Sie dieses Arzneimittel erhalten. Wenn Sie glauben, eine Dosis nicht erhalten zu haben, kontaktieren Sie bitte so schnell wie möglich Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an den behandelnden Arzt.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

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

Sehr häufig (betrifft mehr als 1 von 10 Behandelten):

- Reduzierte Anzahl an weißen Blutkörperchen (Leukozytopenie), Reduzierung der Blutplättchen (Thrombozytopenie), Blutarmut (Anämie), temporäre oder dauerhafte Schädigung des Knochenmarks, die zu einer verminderten Bildung von Blutzellen führt (Myelosuppression), Verminderung von bestimmten weißen Blutkörperchen, der neutrophilen Granulozyten (Neutropenie)
- Nicht-entzündliche Erkrankungen des Gehirns (ZNS-Toxizität, Enzephalopathie), Schläfrigkeit
- Übelkeit/Erbrechen
- Haarausfall (Alopezie)
- Blutende Entzündung der Harnblase (hämorrhagische Zystitis, in Einzelfällen mit Todesfolge), Blut im Urin (Hämaturie, Makrohämaturie, Mikrohämaturie), Nierenfunktionsstörung, strukturelle Nierenschädigung
- Fieber

Häufig (betrifft weniger als 1 von 10 Behandelten):

- Infektionen
- Appetitlosigkeit, durch Stoffwechselveränderungen verursachte Absenkung des Blut-pH-Werts (metabolische Azidose)
- Nicht-entzündliche Erkrankungen der Nieren (Nephropatien), tubuläre Nierenfunktionsstörungen
- Störungen der Samenbildung (Spermatogenese)
- Neutropenisches Fieber, Schwäche

Gelegentlich (betrifft weniger als 1 von 100 Behandelten):

- Lungenentzündung (Pneumonie)
- Sekundäre Tumore: Karzinome des Harntrakts, Erkrankungen des Knochenmarks, die mit einer Störung der Blutbildung einhergehen (myelodysplastisches Syndrom), akute Leukämie, akute lymphatische Leukämie
- Halluzinationen, Depressive Psychosen, Desorientiertheit, Unruhe, Verwirrtheit (Konfusion)
- Schläfrigkeit/Benommenheit (Somnolenz), Vergesslichkeit, Schwindelanfälle, periphere Neuropathie (Erkrankungen des Nervensystems außerhalb des Gehirns und Rückenmarks)
- Kardiotoxizität, Supra-/Ventrikuläre Arrhythmie, Supra-/Ventrikuläre Extrasystolen, Herzschwäche (Herzinsuffizienz)
- Niedriger Blutdruck (Hypotonie), Blutungsrisiko
- Durchfall (Diarrhoe), Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis), Verstopfung (Obstipation)
- Hepatotoxizität, Leberfunktionsstörung
- Harninkontinenz
- Funktionsverlust des Eierstocks (Ovarialinsuffizienz), Ausbleiben der Regelblutung (Amenorrhoe), erniedrigter Östrogenspiegel
- Müdigkeit

Selten (betrifft mehr als 1 von 10.000 Behandelten):

- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
- Verringerte Natriumkonzentration im Blut (Hyponatriämie), Wasserretention
- Zeichen einer Schädigung im Kleinhirn (zerebelläre Symptome), Krampfanfälle
- Sehstörungen
- Entzündungsreaktionen der Haut (Dermatitis), Papulöser Hautausschlag
- Glomeruläre Nierenfunktionsstörung, spezifische Störungen der Säureausscheidung über die Nieren (tubuläre Azidose), übermäßige Ausscheidung von Proteine über den Urin (Proteinurie)
- Fehlen von Spermien in der Samenflüssigkeit (Azoospermie), Reduzierte Spermienzahl (Oligospermie)
- vermehrte Ausscheidung aller oder einzelner - evtl. sonst nicht auftretender - freier Aminosäuren im Harn (Hyperaminoazidurie)

Sehr selten (betrifft weniger als 1 von 10.000 Behandelten):

- Schock
- Verringerte Kaliumkonzentration im Blut (Hypokalämie)
- Koma, systemisch bedingte Schädigung von peripheren Nerven (Polyneuropathie)
- Venenentzündung (Phlebitis)

- Lungenerkrankung (interstitielle Lungenfibrose)/Lungenentzündung (interstitielle Pneumonitis), Flüssigkeitsansammlung in der Lunge (Lungenödem)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Störung des Knochenstoffwechsels (Osteomalazie), durch Vitamin D Mangel verursachte Störung des Knochenstoffwechsels (Rachitis)
- Aufnahmestörung der Nieren (Fanconi-Syndrom)
- verstärkte Reaktion auf Bestrahlung

Nicht bekannt (Anzahl der betroffenen Personen nicht bekannt):

- Sepsis (Septischer Schock)
- Lymphome (Non-Hodgkin Lymphom), bösartiger Tumor, der entweder vom Weichteilgewebe oder vom Knochen ausgeht (Sarkom), Nierenzellkrebs, Schilddrüsenkrebs, Fortschreiten zugrunde liegender bösartiger Erkrankungen
- Schädigung von verschiedenen Blutzellsystemen (Hämatotoxizität), starke Verminderung der Granulozyten, bestimmten weißen Blutkörperchen (Agranulozytose), Febrile Knochenmarkaplasie (ausgeprägte Verminderung aller Blutzellen und deren Vorstufen im Knochenmark), lebensbedrohliche Blutungsneigung (Disseminierte intravasale Gerinnung), Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS), bestimmte Form der Blutarmut (hämolytische Anämie), Blutarmut bei Neugeborenen (neonatale Anämie), Erhöhter Gehalt an rotem Blutfarbstoff im Blut (Methämoglobinämie)
- Angioödem, Anaphylaktische Reaktion, Unterdrückung einer Immunreaktion (Immunsuppression), Nesselsucht (Urtikaria)
- im Rahmen einer Chemotherapie auftretender, sehr schneller Zerfall von Tumorgewebe (Tumorlyse Syndrom), verringerter Kalziumspiegel im Blut (Hypokalzämie), verringerter Phosphatspiegel im Blut (Hypophosphatämie), erhöhter Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie), übermäßiges Durstgefühl (Polydipsie)
- Panikattacke, unnatürlich, stark verkrampfte Haltungen des ganzen Körpers (Katatonie), Manie, Paranoia, Delirium, Verlangsamung der geistigen Funktionen (Bradyphrenie), Psychisch bedingtes Schweigen (Mutismus), Veränderung des mentalen Zustandes, automatische, zwanghafte Nachahmung und Wiederholung von Gehörtem (Echolalie), krankhaft gesteigerter Drang zur Sprachäußerung (Logorrhoe), krankhaftes Beharren, Haftenbleiben oder Nachwirken psychischer Eindrücke (Perseveration), bestimmte Gedächtnisstörung/Gedächtnisverlust (Amnesie)
- Schädigung der Nervengewebe (Neurotoxizität): Sprechstörungen (Dysarthrie), Krampfanfälle, Status epilepticus, bestimmte reversible Gehirnfunktionsstörung (Reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom), krankhafte Veränderung der weißen Hirnsubstanz (Leukoenzephalopathie), Erkrankungen mit stark gesteigerten oder stark gehemmten Bewegungsabläufen (extrapyramidalmotorische Störungen), grobschlägiges Zittern der Hände (Asterixis), Bewegungsstörungen, Empfindungsstörung (Dysästhesie), herabgesetzte Berührungs- und Schmerzempfindung (Hypoästhesie), nicht-schmerzhafte Missempfindung in Bereich eines Hautnervs (Parästhesie), Nervenschmerzen (Neuralgie), Gehstörungen, Stuhlinkontinenz
- Unscharfes Sehen, Bindehautentzündung (Konjunktivitis), Augenreizung
- Taubheit, Schwerhörigkeit (Hypoakusis), Schwindel (Vertigo), Ohrensausen (Tinnitus)
- Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien, inkl. Kammerflimmern und ventrikuläre Tachykardie), Vorhofflimmern, Vorhofflattern, vorzeitige Vorhof-Kontraktionen des Herzens, Verlangsamte Herzschlagfrequenz (Bradykardie), Herzstillstand, Herzinfarkt, Herzversagen (Kardiogener Schock), Störung des Erregungsleitungssystems des Herzens (Linksschenkelblock, Rechtsschenkelblock), Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel (Perikarderguss), Herzmuskelblutung (Myokardblutung), Angina pectoris, Erkrankung des Herzmuskels, die mit einer Funktionsstörung des Herzen einhergeht (Kardiomyopathie, kongestive Kardiomyopathie), Herzmuskelentzündung (Myokarditis),

- Herzbeutelentzündung (Perikarditis), Herzschwäche (Myokarddepression), Herzklopfen, verminderte Auswurfraction, Veränderungen beim Elektrokardiogramm/EKG (ST-Strecke, T-Welle, QRS-Komplex)
- Verschluss der Lungenarterie (Lungenembolie), Verschluss einer Vene (tiefe Venenthrombose), erhöhte Durchlässigkeit der Kapillargefäße (Kapillarlecksyndrom), Erkrankung der Blutgefäße (Vaskulitis), Bluthochdruck (Hypertonie), Niedriger Blutdruck (Hypotonie), Hitzegefühl
 - Lungenschwäche (respiratorische Insuffizienz), Infektionskrankheit der Lunge (akutes respiratorisches Syndrom), hoher Blutdruck im Lungenkreislauf (Pulmonale Hypertonie), allergische entzündliche Veränderung der Lungenbläschen (Alveolitis), Lungenentzündung (Pneumonitis), Flüssigkeitsansammlung in der Pleurahöhle (Pleuraerguss), Krampf der glatten Bronchialmuskulatur (Bronchospasmus), Atemnot (Dyspnoe), Sauerstoffmangel (Hypoxie), Husten
 - Entzündung des Blinddarms und des aufsteigenden Colons (Typhlitis), Entzündung des Dickdarms (Colitis), Entzündung der Schleimhäute von Dün- und Dickdarm (Enterocolitis), Darmverschluss (Ileus), Blutungen im Magen-Darm-Trakt (Gastrointestinale Blutungen), Schleimhautgeschwüre (Ulzeration der Schleimhäute), Bauchschmerzen, übermäßige Speichelsekretion
 - Leberversagen, schwerwiegende Leberentzündung (fulminante Hepatitis), Verschluss der kleinen Lebervenen (Venookklusive Lebererkrankung), Pfortaderthrombose, Leberentzündung (zytolytische Hepatitis), Stau von Gallenflüssigkeit in den Gallengängen (Cholestase)
 - Schwerwiegende allergische Arzneimittelnebenwirkung, die mit einer fortschreitenden Blasenbildung und nachfolgenden Hautablösung einhergeht (Toxische epidermale Nekrolyse), schwerwiegende allergische Arzneimittelreaktion der Haut (Stevens-Johnson-Syndrom), schmerzhafte Rötungen und Schwellungen an Handflächen und Fußsohlen (Hand-Fuß-Syndrom, Palmar-plantares Erythrodermie-Syndrom), Hautschäden an bestrahlten Stellen, Hautnekrose, Gesichtsschwellung, punktförmige Haut- und Schleimhautblutung (Petechien), Hautausschlag (inkl. makulöser Hautausschlag), Juckreiz (Pruritus), Hautrötung (Erythem), vermehrte Färbung der Haut (Hyperpigmentierung), ungewöhnlich starke Schweißbildung (Hyperhidrose), Nagelerkrankung
 - Muskelfaserzerfall (Rhabdomyolyse), Wachstumsverzögerung, Muskelschmerzen (Myalgie), Gelenkschmerzen (Arthralgie), Schmerzen in den Extremitäten, Muskelzucken
 - Entzündung der Nierenröhrchen (tubulointerstitielle Nephritis), Hormonmangelkrankung, die durch eine extrem hohe Harnausscheidung gekennzeichnet ist (Nephrogener Diabetes insipidus), starker Phosphatgehalt im Urin (Phosphaturie), verstärkte Ausscheidung von Aminosäuren im Urin (Aminoazidurie), Ausscheidung ungewöhnlich großer Urinmengen (Polyurie), Bettnässen bei Kindern (Enuresis), Gefühl von Restharn, Nierenversagen (akutes und chronisches)
 - Unfruchtbarkeit (Infertilität), vorzeitige Menopause, ungenügende Funktion der Eierstöcke (Ovarialstörung), Gonatropin (Hormon zum Wachstum von männlichen und weiblichen Keimzellen) im Blut erhöht
 - Wachstumsverzögerung des Fetus
 - Unwohlsein, Multiorganversagen, generelle physische Instabilität, Reaktionen an der Injektions- bzw. Infusionsstelle, Brustschmerzen, Flüssigkeitsansammlung im Gewebe (Ödem), Entzündungen der Schleimhäute, Schmerzen, Fieber (Pyrexie), Schüttelfrost

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem anzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. WIE IST HOLOXAN AUFZUBEWAHREN?

Nicht über 25°C lagern.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen verwerfen.

Nur frisch zubereitete und klare Lösungen verwenden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen dabei zum Schutz der Umwelt bei.

6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN

Was Holoxan enthält:

Der Wirkstoff ist Ifosfamid.

Die sonstigen Bestandteile sind: Keine

Wie Holoxan aussieht und Inhalt der Packung

Weißes Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

pH – Wert: 4,5 – 6,5

Die Durchstechflasche ist mit oder ohne Kunststoffschutzhülle verpackt. Diese Kunststoffschutzhülle kommt nicht mit dem Arzneimittel in Kontakt und bietet einen zusätzlichen Transportschutz, der die Sicherheit für das medizinische und pharmazeutische Personal erhöht.

Eine Durchstechflasche enthält 2 g Ifosfamid.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:

Pharmazeutischer Unternehmer

Baxter Healthcare GmbH, 1020 Wien

Hersteller

Baxter Oncology GmbH, 33790 Halle, Deutschland

Z.Nr.: 16.941

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im April 2016.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Vorschriften nationaler Richtlinien für eine ordnungsgemäße Handhabung und Entsorgung unter Berücksichtigung der Richtlinien für den Umgang mit und die Entsorgung von zytotoxischen Arzneimitteln sind zu beachten.

Bei der Zubereitung und dem Umgang mit der Holoxan-Infusionslösung ist Vorsicht geboten. Schwangeres Personal sollte vom Umgang mit Holoxan ausgeschlossen werden.

Es wird empfohlen, Gummihandschuhe und Schutzbrille zu tragen, um einen Kontakt mit der Substanz beim Zerschneiden der Durchstechflasche oder anderweitigem versehentlichen Verschütten zu vermeiden. Kontakt mit Haut und Schleimhäuten ist zu vermeiden.

Sollten Haut oder Schleimhaut mit der Lösung in Berührung kommen, so ist der betroffene Bereich sorgfältig mit Wasser und Seife zu reinigen. Bei Kontakt mit den Augen sind diese gründlich mit reichlich Wasser auszuspülen.