

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

IFO-cell® N 1000  
40 mg/ml Infusionslösung

IFO-cell® N 2000  
40 mg/ml Infusionslösung

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

### IFO-cell® N 1000 Infusionslösung

1 Durchstechflasche IFO-cell® N 1000 mit 25 ml Infusionslösung enthält 1000 mg Ifosfamid (40 mg/ml).

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Durchstechflasche IFO-cell® N 1000 mit 25 ml Infusionslösung enthält 2,1 mmol (48,3 mg) Natrium.

### IFO-cell® N 2000 Infusionslösung

1 Durchstechflasche IFO-cell® N 2000 mit 50 ml Infusionslösung enthält 2000 mg Ifosfamid (40 mg/ml).

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Durchstechflasche IFO-cell® N 2000 mit 50 ml Infusionslösung enthält 4,2 mmol (96,6 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Infusionslösung  
Klare, farblose Lösung frei von Partikeln.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### *Hodentumoren*

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

#### *Zervixkarzinom*

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

#### *Mammakarzinom*

Zur Palliativtherapie bei fortgeschrittenen, therapierefraktären bzw. rezidivierenden Mammakarzinomen.

#### *Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinome*

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

#### *Kleinzelliges Bronchialkarzinom*

Zur Kombinationschemotherapie.

#### *Weichteilsarkome (inkl. Osteosarkom und Rhabdomyosarkom)*

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

#### *Ewing-Sarkom*

Zur Kombinationschemotherapie nach Versagen der zytostatischen Primärtherapie.

#### *Non-Hodgkin-Lymphome*

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

#### *Morbus Hodgkin*

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

#### *Besonderer Hinweis:*

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

#### Kinder und Jugendliche

Siehe Abschnitt 5.1 – Kinder und Jugendliche.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

### Dosierung

Die Dosierung ist individuell anzupassen.

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

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

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

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

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

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

Ifosfamid kann auch in einer hohen Einzeldosis, meist in Form einer 24-Stunden-Dauerinfusion, gegeben werden. Hier liegt die Dosierung im Allgemeinen bei 5 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (125 mg/kg Körpergewicht) und sollte 8 g/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (200 mg/kg Körpergewicht) pro Zyklus nicht überschreiten.

Bei hoher Einzeldosis muss mit stärkeren Hämato-, Uro-, Nephro- und ZNS-Toxizitäten gerechnet 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 sind Dosisanpassungen vorzunehmen.

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

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

#### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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

#### Ältere Menschen

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

Richtlinien zur Dosisreduktion bei Myelosuppression

Leukozytenzahl/ $\mu$ l	Thrombozytenzahl/ $\mu$ l	
> 4000	> 100 000	100% der vorgesehenen Dosis
4000 – 2500	100 000 bis 50 000	50% der vorgesehenen Dosis
< 2500	< 50 000	Verschiebung bis zur Normalisierung oder individuelle Entscheidung

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

**Hinweis:**

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

**Art der Anwendung**

Die Therapiezyklen können alle 3–4 Wochen wiederholt werden. Die Intervalle hängen u. a. vom Blutbild und der Erholung von eventuellen Nebenwirkungen oder Begleiterscheinungen ab.

**Hinweise:**

Es sind regelmäßige Kontrollen des Blutbildes, der Nierenfunktion sowie des Urinstatus und Sediments erforderlich.

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

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

**Besonderer Hinweis:**

Ifosfamid ist aufgrund seiner alkylierenden Wirkung eine mutagene und potenziell auch

karzinogene Substanz. Haut- und Schleimhautkontakte sind deshalb zu vermeiden.

**4.3 Gegenanzeigen**

Ifosfamid darf nicht angewendet werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei schwerer Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion (insbesondere bei zytostatisch und/oder strahlentherapeutisch vorbehandelten Patienten),
- bei floriden Infektionen,
- bei eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Harnabflussbehinderungen,
- bei Blasenentzündung (Zystitis),
- in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

**Warnhinweise**

Myelosuppression, Immunsuppression, Infektionen

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

handlung mit Ifosfamid eine Reaktivierung verschiedener viraler Infektionen beobachtet.

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

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, Erkrankungen des Beckens (z.B. Vorhandensein eines Tumors im Unterbauch, Bulky Disease) und vorangegangene oder gleichzeitig durchgeführte nephrotoxische Behandlungen einschließlich Cisplatin.
- Arzneimittel, die auf das zentrale Nervensystem wirken (zum Beispiel Antiemetika, Sedativa, Narkotika oder Antihistaminika) oder Substanzen (wie Alkohol), die sich auf das ZNS auswirken, müssen wegen des möglichen Auftretens additiver Wirkungen mit besonderer Vorsicht angewendet beziehungsweise bei ifosfamidinduzierter Enzephalopathie gegebenenfalls abgesetzt werden.
- Patienten, die mit IFO-cell® N 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

ifosfamidassoziierten Enzephalopathien in Betracht gezogen werden.

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

#### Nephro- und Urotoxizität

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

#### Nephrotoxizität

- Bei Patienten, die mit Ifosfamid behandelt wurden, kam es zu Nierenparenchym- und Tubulusnekrosen.
- Störungen der (glomerulären und tubulären) Nierenfunktion nach der Gabe von Ifosfamid sind sehr häufig. Zu den Manifestationen zählen eine verringerte glomeruläre Filtrationsrate und ein erhöhter Serum-Kreatininwert, Proteinurie, Enzymurie, Zylindrurie, Aminoazidurie, Phosphaturie und Glycosurie sowie eine renale tubuläre Azidose. Über Fanconi-Syndrom, renale Rachitis und Wachstumsverzögerungen bei Kindern sowie Osteomalazie bei Erwachsenen wurde ebenfalls berichtet.
- Funktionsstörungen des distalen Tubulus beeinträchtigen die Fähigkeit der Niere, Urin zu konzentrieren.
- Die Entwicklung eines Krankheitsbilds ähnlich dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) wurde mit der Gabe von Ifosfamid in Verbindung gebracht.
- Eine Tubulusschädigung kann während der Therapie oder auch Monate oder Jahre nach Beendigung der Therapie auftreten.
- Glomeruläre oder tubuläre Funktionsstörungen können mit der Zeit verschwinden, stabil bleiben oder im Verlauf von Monaten oder Jahren selbst nach Beendigung der Ifosfamid-Therapie fortschreiten. Über akute tubuläre Nekrose sowie akutes oder chronisches Nierenversagen in Folge einer Ifosfamid-Therapie wurde berichtet, und es gibt dokumentierte Fälle eines tödlichen Ausgangs der Nephrotoxizität.
- Das Risiko einer klinisch manifestierten Nephrotoxizität ist beispielsweise in folgenden Situationen erhöht:
  - hohe kumulative Ifosfamid-Dosen,
  - vorbestehende Nierenfunktionsstörung,
  - vorangegangene oder begleitende Behandlung mit potenziell nephrotoxischen Arzneimitteln,

- frühkindliches Alter (vor allem bis ca. 5 Jahre alte Kinder),
- verminderte Reserve an Nephronen bei Patienten mit Nierentumoren und Patienten, bei denen eine Nierenbestrahlung oder eine einseitige Nephrektomie durchgeführt wurde.
- Wenn bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung oder einer verminderten Reserve an Nephronen die Gabe von Ifosfamid in Betracht gezogen wird, ist eine sorgfältige Abwägung des erwarteten Nutzens einer solchen Therapie gegenüber den Risiken erforderlich.

#### Urotoxizität

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

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

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

#### Kardiotoxizität; Verwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen

- Unter anderem wurde über folgende Anzeichen einer Kardiotoxizität im Zusammenhang mit einer Ifosfamid-Therapie berichtet:
  - Supraventrikuläre oder ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich atrialer/supraventrikulärer Tachykardien, Vorhofflimmern, pulsloser ventrikulärer Tachykardien,
  - reduzierte QRS-Spannung sowie Veränderungen der ST-Strecke oder der T-Welle,
  - toxische Kardiomyopathie, die zu Herzversagen mit Stauung und Hypotonie führt,
  - Perikarderguss, fibrinöse Perikarditis und epikardiale Fibrose.
- Es gibt Berichte über Ifosfamid-assoziierte Kardiotoxizität mit tödlichem Ausgang.
- Das Risiko einer Kardiotoxizität ist dosisabhängig. Es ist erhöht bei Patienten mit vorangegangener oder begleitender Behandlung mit anderen kardiotoxischen Arzneimitteln oder Bestrahlung der Herzgegend sowie möglicherweise einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion.
- Besondere Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Ifosfamid bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Kardiotoxizität oder mit vorbestehenden Herzerkrankungen.

#### Pulmonale Toxizität

- Im Zusammenhang mit einer Ifosfamid-Behandlung wurde über Fälle von 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 Zweitumoren oder ihren Vorstufen.
- 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.
- Im Zusammenhang mit Cyclophosphamid, einem anderen Zytostatikum aus der Gruppe der Oxazaphosphorine, kam es auch zu Malignomen nach einer Exposition in utero.

#### Venookklusive Lebererkrankung

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

Genotoxizität

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

Weibliche Patienten

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

Männliche Patienten

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

Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, Kreuzallergien

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

Beeinträchtigung der Wundheilung

- Ifosfamid kann die normale Wundheilung beeinträchtigen.

**Vorsichtsmaßnahmen**

Alopezie

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

Übelkeit und Erbrechen

- Die Anwendung von Ifosfamid kann zu Übelkeit und Erbrechen führen.
- Die geltenden Richtlinien für den Einsatz von Antiemetika zur Vorbeugung und Linderung von Übelkeit und Erbrechen sind zu beachten.
- Durch den Konsum von Alkohol können sich Chemotherapie-bedingte Übelkeit und Erbrechen verstärken.

Stomatitis

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

Paravenöse Injektion

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

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

Anwendung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Leberfunktionsstörungen, vor allem in schwerer Ausprägung, können mit einer verringerten Aktivierung von Ifosfamid verbunden sein. Dies kann die Wirksamkeit der Ifosfamid-Behandlung beeinflussen. Dies sollte bei der Bestimmung der Dosierung und bei der Interpretation der Reaktion auf die Dosis unbedingt berücksichtigt werden.

Sonstige Bestandteile

IFO-cell® N 1000 enthält 2,1 mmol (48,3 mg) Natrium pro Durchstechflasche mit 25 ml, entsprechend 2,42% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

IFO-cell® N 2000 enthält 4,2 mmol (96,6 mg) Natrium pro Durchstechflasche mit 50 ml, entsprechend 4,83% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

**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.

- CYP3A4-Inhibitoren: Eine verminderte Aktivierung und Metabolisierung von Ifosfamid kann einen Einfluss auf die Wirksamkeit der Ifosfamid-Therapie haben. Die Inhibition von CYP 3A4 kann auch zur verstärkten Bildung eines Ifosfamid Metaboliten führen, der mit ZNS-Toxizität und Nephrotoxizität in Verbindung gebracht wird. Patienten, die die folgenden Substanzen erhalten, müssen engmaschig überwacht werden:
  - Fluconazol,
  - Itraconazol,
  - Ketokonazol,
  - Sorafenib.
- Arzneimittel, die humane hepatische und extrahepatische mikrosomale Enzyme induzieren (z.B. Cytochrom-P450-Enzyme). Die Möglichkeit einer vermehrten Bildung von Metaboliten, die eine Zytotoxizität oder andere Toxizitäten (je nach induzierten Enzymen) verursachen, muss bei einer vorangegangenen oder begleitenden Behandlung mit folgenden Substanzen in Betracht gezogen werden:
  - Carbamazepin,
  - Kortikosteroide,
  - Johanniskraut,
  - Phenobarbital,
  - Phenytoin,
  - Rifampicin.
- Zu einer erhöhten Hämatotoxizität und/oder Immunsuppression z.B. kommen bei Gabe von Ifosfamid mit:

- ACE-Inhibitoren; diese können zu einer Leukozytopenie und Agranulozytose führen.
- Carboplatin; dies kann zu einer erhöhten Nephrotoxizität führen.
- Cisplatin; Cisplatin-induzierte Hörverluste können sich durch eine gleichzeitige Ifosfamid-Therapie verschlimmern.
- Natalizumab.
- Eine Verstärkung der Myelotoxizität durch Interaktionen mit anderen Zytostatika oder Bestrahlung ist zu berücksichtigen, z.B. zusammen mit:
  - Allopurinol,
  - Hydrochlorothiazid.
- Zu einer erhöhten Nephrotoxizität kann es z. B. kommen bei Gabe von Ifosfamid mit:
  - Aciclovir,
  - Aminoglykoside,
  - Amphotericin B,
  - Carboplatin,
  - Cisplatin.
- Zu einer additiven Wirkung auf das ZNS kann es z.B. kommen bei Gabe von Ifosfamid mit:
  - Antiemetika,
  - Antihistaminika,
  - Narkotika,
  - Neuroleptika,
  - Sedativa,
  - selektiven Serotonin Re-uptake-Inhibitoren,
  - trizyklischen Antidepressiva.

Im Falle einer Ifosfamid-bedingten Enzephalopathie sind die genannten Arzneimittel mit besonderer Zurückhaltung anzuwenden oder möglichst abzusetzen.
- Zu einer erhöhten Kardiotoxizität kann es z.B. kommen bei Gabe von Ifosfamid mit:
  - Anthracycline,
  - Bestrahlung der Herzgegend.
- Zu einer erhöhten pulmonalen Toxizität kann es z.B. kommen bei Gabe von Ifosfamid mit:
  - Amiodaron,
  - G-CSF, GM-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor).
- Ein erhöhtes Risiko für eine hämorrhagische Zystitis kann z.B. bestehen bei Gabe von Ifosfamid mit:
  - Busulfan,
  - Bestrahlung der Blase.
- Verstärkte Wirkung und Toxizität bei gleichzeitiger Gabe von Chlorpromazin, Trijodthyronin oder Aldehyddehydrogenasehemmern wie Disulfiram (Antabus).
- Verstärkung der blutzuckersenkenden Wirkung wie z.B. von Sulfonylharnstoffen.
- Verstärkung der muskelrelaxierenden Wirkung von Suxamethonium.
- Alkohol: Durch den Konsum von Alkohol können sich bei manchen Patienten Ifosfamid-bedingte Übelkeit und Erbrechen verstärken.
- Coumarin-Derivate: Ein erhöhter INR-Wert (INR = International Normalized Ratio) wurde bei Patienten berichtet, die mit Ifosfamid und Warfarin behandelt wurden. Die gleichzeitige Gabe von Ifosfamid kann die blutverdünnende Wirkung von Warfarin verstärken und daher das Risiko von Blutungen erhöhen.

- Docetaxel: Es kam zu Fällen einer erhöhten gastrointestinalen Toxizität, wenn Ifosfamid vor der Infusion von Docetaxel verabreicht wurde.
- Tamoxifen: Bei der gleichzeitigen Gabe von Tamoxifen während einer Chemotherapie kann ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen bestehen.
- Vakzine: Durch die immunsuppressive Wirkung von Ifosfamid ist mit einer verminderten Impfantwort zu rechnen. Bei Lebendvakzinen besteht das Risiko einer Infektion durch den Impfstoff.

Ifosfamid kann die Bestrahlungsreaktion der Haut verstärken.

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

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

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

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

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

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

mittel ausgesetzt waren. Siehe Abschnitt 4.4, Genotoxizität.

##### Schwangerschaft

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

##### Stillzeit

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

##### Fertilität

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

Ifosfamid kann eine vorübergehende oder permanente Amenorrhoe bei Frauen und Azoospermie oder Oligospermie bei Männern verursachen (siehe Abschnitt 4.4). Männer sollten sich bezüglich der Möglichkeit einer Spermakonservierung beraten lassen bevor sie mit der Therapie beginnen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 6

##### 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-Ver-

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen *	Häufig
	Pneumonien	Gelegentlich
	Sepsis (septischer Schock) **	Nicht bekannt
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	sekundäre Tumore – Karzinome des Harntrakts – Myelodysplastisches Syndrom – akute Leukämie *** – akute lymphozytische Leukämie **	Gelegentlich
	– Lymphome (Non-Hodgkin Lymphom) – Sarkome ** – Nierenzellkarzinom – Schilddrüsenkarzinom – Progression zugrunde liegender maligner Erkrankungen *	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukozytopenie <sup>1</sup> Thrombozytopenie <sup>2</sup> Anämie <sup>3</sup> Myelosuppression **** Neutropenie	Sehr häufig
	Hämatotoxizität ** Agranulozytose febrile Knochenmarkaplasie disseminierte intravasale Gerinnung Hämolytisch-urämisches Syndrom Hämolytische Anämie neonatale Anämie Methämoglobinämie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen	Selten
	Schock	Sehr selten
	Angioödem ** anaphylaktische Reaktion Immunsuppression Urtikaria	Nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitlosigkeit metabolische Azidose	Häufig
	Hyponatriämie Wasserretention	Selten
	Hypokalämie	Sehr selten
	Tumorlyse Syndrom Hypokalzämie Hypophosphatämie Hyperglykämie Polydipsie	Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Halluzinationen Depressive Psychosen Desorientiertheit Unruhe Konfusion	Gelegentlich
	Panikattacke Katatonie Manie Paranoia Delirium Bradyphrenie Mutismus Veränderung des mentalen Zustands Echolalie Logorrhoe Perseveration Amnesie	Nicht bekannt

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	ZNS-Toxizität Enzephalopathie Schläfrigkeit	Sehr häufig
	Somnolenz Vergesslichkeit Schwindelanfälle periphere Neuropathie	Gelegentlich
	zerebelläre Symptome Krampfanfälle**	Selten
	Koma Polyneuropathie	Sehr selten
	Neurotoxizität <sup>4,5</sup> – Dysarthrie – Status epilepticus – reversibles posteriores Leukenzephalopathie-Syndrom – Leukoenzephalopathie – extrapyramidalmotorische Störungen – Asterixis – Bewegungsstörungen – Dysästhesie – Hypoästhesie – Parästhesie – Neuralgie – Gehstörungen – Stuhlinkontinenz	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Sehstörungen	Selten
	unscharfes Sehen Konjunktivitis Augenreizung	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Taubheit Hypoakusis (Schwerhörigkeit) Vertigo (Schwindel) Tinnitus	Nicht bekannt
Herzerkrankungen	Kardiotoxizität <sup>6</sup> ventrikuläre Arrhythmie ventrikuläre Extrasystolen supraventrikuläre Arrhythmie supraventrikuläre Extrasystolen Herzinsuffizienz**	Gelegentlich
	Arrhythmien Kammerflimmern** ventrikuläre Tachykardie** Vorhofflimmern Vorhofflattern vorzeitige atriale Kontraktion Bradykardie Herzstillstand** Herzinfarkt kardiogener Schock** Linksschenkelblock Rechtsschenkelblock Perikarderguss Myokardblutung Angina pectoris Linksherzversagen Kardiomyopathie** kongestive Kardiomyopathie Myokarditis** Perikarditis Myokarddepression Herzklopfen verminderte Auswurfraction** Veränderungen beim Elektrokardiogramm (ST-Strecke, T-Welle, QRS-Komplex)	Nicht bekannt

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Hypotonie <sup>7</sup> Blutungsrisiko	Gelegentlich
	Phlebitis <sup>11</sup>	Sehr selten
	Lungenembolie tiefe Venenthrombose Kapillarlecksyndrom Vaskulitis Hypertonie Hypotonie Hitzegefühl	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums</b>	interstitielle Lungenerkrankung ** (manifestiert als Lungenfibrose) interstitielle Pneumonitis Lungenödem **	Sehr selten
	respiratorische Insuffizienz ** akutes respiratorisches Syndrom ** pulmonale Hypertonie ** allergische Alveolitis Pneumonitis ** Pleuraerguss Bronchospasmus Dyspnoe Hypoxie Husten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit/Erbrechen	Sehr häufig
	Diarrhoe Stomatitis Obstipation	Gelegentlich
	Pankreatitis	Sehr selten
	Typhlitis Colitis Enterocolitis Ileus gastrointestinale Blutungen Ulzeration der Schleimhäute Bauchschmerzen übermäßige Speichelsekretion	Nicht bekannt
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Hepatotoxizität <sup>8</sup> Leberfunktionsstörung	Gelegentlich
	Leberversagen ** fulminante Hepatitis ** venookklusive Lebererkrankung Pfortaderthrombose zytolytische Hepatitis Cholestase	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes</b>	Alopezie	Sehr häufig
	Dermatitis papulöser Hautausschlag	Selten
	toxische epidermale Nekrolyse Stevens-Johnson-Syndrom Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom Hautschäden an bestrahlten Stellen Hautnekrose Gesichtsschwellung Petechien Hautausschlag makulöser Hautausschlag Pruritus Erythem Hyperpigmentierung der Haut Hyperhidrose Nagelerkrankung	Nicht bekannt

Fortsetzung auf Seite 9

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	Osteomalazie Rachitis	Sehr selten
	Rhabdomyolyse Wachstumsverzögerung Myalgie Arthralgie Schmerzen in den Extremitäten Muskelzucken	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Niere und Harnwege</b>	hämorrhagische Zystitis Hämaturie Makrohämaturie Mikrohämaturie Nierenfunktionsstörung <sup>10</sup> strukturelle Nierenschädigung	Sehr häufig
	Nephropathien tubuläre Nierenfunktionsstörungen	Häufig
	Harninkontinenz	Gelegentlich
	Glomeruläre Nierenfunktionsstörung tubuläre Azidose Proteinurie	Selten
	Fanconi-Syndrom	Sehr selten
	tubulointerstitielle Nephritis nephrogener Diabetes insipidus Phosphaturie Aminoazidurie Polyurie Enuresis Gefühl von Restharn akutes Nierenversagen** chronisches Nierenversagen**	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Störungen der Spermatogenese	Häufig
	Ovarialinsuffizienz Amenorrhoe verringertes Östrogenspiegel	Gelegentlich
	Azoospermie Oligospermie	Selten
	Infertilität vorzeitige Menopause Ovarialstörung erhöhter Gonadotropinspiegel	Nicht bekannt
<b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>	Hyperaminoazidurie	Selten
	Wachstumsverzögerungen des Fetus	Nicht bekannt
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	verstärkte Reaktion auf Bestrahlung	Sehr selten
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Fieber	Sehr häufig
	neutropenisches Fieber <sup>12</sup> Schwäche	Häufig
	Müdigkeit	Gelegentlich
	Unwohlsein Multiorganversagen** generelle physische Instabilität Reaktionen an der Injektions- bzw. Infusionsstelle**** Brustschmerzen Ödeme Entzündungen der Schleimhäute Schmerzen Pyrexie Schüttelfrost	Nicht bekannt

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

\*\* auch mit tödlichem Ausgang

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

\*\*\*\* Myelosuppression im Sinne einer Knochenmarksinsuffizienz

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

Fortsetzung Tabelle

- <sup>1</sup> Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter dem Überbegriff der Leukozytopenie berichtet: Neutropenie, Granulozytopenie, Lymphopenie und Panzytopenie. Neutropenisches Fieber siehe unten.
- <sup>2</sup> Bei einer Thrombozytopenie kann es auch Blutungskomplikationen geben. Es gibt Berichte über Blutungen mit Todesfolge.
- <sup>3</sup> Schließt auch Fälle ein, die als Anämie und verringerter Hämoglobin-/Hämatokritwert berichtet wurden.
- <sup>4</sup> Über Enzephalopathie mit Koma und Todesfolge wurde berichtet.
- <sup>5</sup> Als Anzeichen für eine ZNS-Toxizität wurden folgende Manifestationen genannt: Verhaltensauffälligkeiten, Affektlabilität, Aggressivität, Unruhe, Angstgefühle, Aphasie, Asthenie, Ataxie, zerebelläre Symptome, Störungen der Zerebralfunktion, kognitive Störung, Koma, Verwirrheitszustand, Krampfanfälle, Störungen der Hirnnerven, Bewusstseinsstörungen, Depression, Desorientiertheit, Benommenheit, auffällige EEG-Werte, Enzephalopathie, flacher Affekt, Halluzinationen, Kopfschmerzen, abnormale Gedanken, Lethargie, Gedächtnisstörungen, Stimmungsschwankungen, Bewegungsstörungen, Muskelkrämpfe, Myoklonus, fortschreitender Verlust der Hirnstammreflexe, psychotische Reaktion, Ruhelosigkeit, Somnolenz, Tremor, Harninkontinenz.
- <sup>6</sup> Kardiotoxizität wurde als kongestives Herzversagen, Tachykardie und Lungenödem berichtet. Es gibt Berichte über Fälle mit tödlichem Ausgang.
- <sup>7</sup> Über Hypotonie bis hin zu Schock und Todesfolge wurde berichtet.
- <sup>8</sup> Hepatotoxizität wurde als Anstieg der Leberenzyme berichtet, d.h., Serum-Alanin-Aminotransferase, Serum-Aspartat-Aminotransferase, alkalische Phosphatase, Gammaglutamyltransferase und Lactatdehydrogenase, erhöhte Bilirubinwerte, Ikterus, hepatorenales Syndrom.
- <sup>9</sup> Die Häufigkeit einer hämorrhagischen Zystitis wird anhand der Häufigkeit einer Hämaturie geschätzt. Zu den gemeldeten Symptomen einer hämorrhagischen Zystitis zählen Dysurie und Pollakisurie.
- <sup>10</sup> Nierenfunktionsstörungen wurden mit folgenden Manifestationen berichtet: Nierenversagen (einschließlich akuten Nierenversagens, irreversiblen Nierenversagens; auch mit tödlichem Ausgang), erhöhte Serumkreatinin-Werte, Erhöhung der Blut-Stickstoff-Konzentration (BUN), verringerte Kreatinin-Clearance, metabolische Azidose, Anurie, Oligurie, Glycosurie, Hyponatriämie, Urämie, erhöhte Kreatinin-Clearance. Strukturelle Nierenschädigungen wurden mit folgenden Manifestationen berichtet: Akute tubuläre Nekrose, Nierenparenchymschädigung, Enzymurie, Zylindrurie, Proteinurie.
- <sup>11</sup> Einschließlich berichteter Phlebitis und Reizung der Venenwände.
- <sup>12</sup> Häufigkeit von neutropenischem Fieber: Einschließlich Fällen, die als granulozytopenisches Fieber berichtet wurden.

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Da es kein spezifisches Gegenmittel für Ifosfamid gibt, ist bei jeder Applikation größte Vorsicht geboten.

Bei der Behandlung der Überdosierung bzw. einer Intoxikation suizidaler oder akzidenteller Art kommt daher der rasche Versuch einer Hämodialyse in Betracht.

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

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

Im Falle einer schweren Neutropenie müssen eine Infektionsprophylaxe und bei Infektionen eine adäquate antibiotische Therapie erfolgen.

Im Falle einer Thrombozytopenie ist eine bedarfsgerechte Substitution mit Thrombozyten sicherzustellen. Eine schwere hämorrhagische Zystitis kann ebenfalls auftreten, wenn keine oder eine unzureichende Prophylaxe betrieben wurde. Eine Zystitis-Prophylaxe mit dem Wirkstoff Mesna kann sinnvoll sein, um urotoxische Effekte infolge einer Überdosierung zu verhindern oder einzuschränken.

Hinweis:

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Alkylierende Mittel, Stickstofflost-Analoga, Ifosfamid

ATC-Code: L01AA06

Ifosfamid ist ein Zytostatikum der Oxazaphosphoringruppe. Es ist chemisch mit Stickstofflost verwandt und ein synthetisches Analogon des Cyclophosphamids.

Ifosfamid ist in vitro inaktiv und wird vorzugsweise in der Leber durch mikrosomale Enzyme aktiviert. Dabei wird die Substanz am C-4-Atom des Oxazaphosphorinringes hydroxyliert. Es entsteht der Primärmetabolit 4-Hydroxy-Ifosfamid, der mit seinem taumeren Isoaldophosphamid im Gleichgewicht steht. Isoaldophosphamid zerfällt spontan in Acrolein und den alkylierenden Metaboliten Isophosphamid-Lost. Acrolein wird für die urotoxischen Effekte von Ifosfamid verantwortlich gemacht. Ein alternativer Metabolisierungsweg ist die Oxidation und Dealkylierung der Chlorethylseitenketten.

Die zytotoxische Wirkung von Ifosfamid beruht auf einer Interaktion seiner alkylierenden Metaboliten mit DNS. Der bevorzugte Angriffspunkt sind die Phosphodiesterbrücken der DNS. Folge der Alkylierung sind Strangbrüche und Quervernetzungen der DNS. Im Zellzyklus wird eine Verlangsamung der Passage durch die G2-Phase verursacht. Die zytotoxische Wirkung ist nicht zellzyklusphasenspezifisch.

Eine Kreuzresistenz vor allem mit strukturverwandten Zytostatika wie Cyclophosphamid, aber auch anderen Alkylantien ist nicht auszuschließen. Andererseits hat sich gezeigt, dass cyclophosphamidresistente Tu-

moren oder Rezidive nach Cyclophosphamid-Therapie oftmals noch auf eine Behandlung mit Ifosfamid ansprechen.

Zusätzliche Information zur Therapie des Zervixkarzinoms

In einer Studie, in der eine Kombinationstherapie aus Cisplatin in einer Dosis von 50 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen für 6 Zyklen kombiniert mit Ifosfamid in einer Dosis von 5 g/m<sup>2</sup> (plus Mesna 6 g/m<sup>2</sup>) alle 3 Wochen für 6 Zyklen an 151 Frauen mit einem Zervixkarzinom im FIGO-Stadium IV B in einem randomisierten, nicht blinden Vergleich einer Cisplatin-Monotherapie in einer Dosis von 50 mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen für 6 Zyklen gegenübergestellt wurde, ergab sich eine statistisch signifikant höhere Ansprechrate (31,1% versus 17,8%, p = 0,004) und eine verlängerte Dauer des progressionsfreien Überlebens (4,6 versus 3,2 Monate, p = 0,003) für die Kombinationstherapie im Vergleich zur Monotherapie. Ein Einfluss auf das Gesamtüberleben wurde nicht gezeigt. Die Kombinationstherapie ging mit einer höheren Toxizität einher (Leukopenie, renale Toxizität, periphere Neurotoxizität und ZNS-Toxizität).

Zusätzliche Information zur Therapie des Morbus Hodgkin

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

Kinder und Jugendliche  
Ewing-Sarkom

In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie wurden 518 Patienten (von denen 87% jünger als 17 Jahre waren) mit einem Ewing-Sarkom, einem primitiven neuroektodermalen Knochentumor oder einem primitiven Knochensarkom im Randomisierungsverfahren entweder der abwechselnden Behandlung mit Ifosfamid/Etoposid und

der Standardtherapie oder nur der Standardtherapie zugewiesen. Bei den Patienten, die bei Studienbeginn keine Metastasen hatten, wurde unter der Behandlung mit Ifosfamid/Etoposid eine statistisch signifikant bessere 5-Jahres-Überlebensrate erzielt als unter der alleinigen Standardtherapie (69% versus 54%). Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug unter Ifosfamid/Etoposid 72% und unter der Standardtherapie 61%. Die Toxizitäten waren in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Bei den Patienten, die bei Studienbeginn Metastasen hatten, wurde bei beiden Behandlungsgruppen kein Unterschied hinsichtlich des ereignisfreien 5-Jahres-Überlebens oder des 5-Jahres-Gesamtüberlebens festgestellt.

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

### Sonstige Tumorerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Die Anwendung von Ifosfamid bei Kindern wurde in unkontrollierten, prospektiven, explorativen Studien ausführlich geprüft. Dabei wurde Ifosfamid in unterschiedlichen Dosierungs- und Therapieschemata mit anderen antitumoralen Agenzien kombiniert.

Geprüft wurde die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit folgenden Tumorerkrankungen: Rhabdomyosarkom (RMS), Nicht-RMS-Weichteilsarkom, Keimzelltumor, Osteosarkom, Non-Hodgkin-Lymphom, Hodgkin-Lymphom, akute lymphatische Leukämie, Neuroblastom, Wilms-Tumor und maligner Tumor des Zentralnervensystems. Im Hinblick auf die partiellen Remissionen, die kompletten Remissionen und die Überlebensraten wurden günstige Ergebnisse festgestellt.

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

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

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

Zum Schutz vor Urotoxizitäten muss Ifosfamid mit Mesna kombiniert werden. Die Mesna-Dosis muss 80–120% der Ifosfamid-Dosis entsprechen. Die Verlängerung der Mesna-Infusion auf 12–48 Stunden

nach Ende der Ifosfamid-Infusion wird empfohlen. 20% der Mesna-Gesamtdosis sind zu Beginn als Bolus intravenös zu verabreichen. Während der Ifosfamid-Infusion und in den 24–48 Stunden danach ist eine ausreichende Hydratation mit mindestens 3.000 ml/m<sup>2</sup> sicherzustellen.

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

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

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Es besteht eine lineare Beziehung zwischen den erreichten Plasmakonzentrationen und der Medikamentendosis. Die Plasmaproteinbindung ist gering. Das Verteilungsvolumen entspricht in etwa der Ganzkörperperflusigkeit.

Nach i.v. Gabe ist Ifosfamid innerhalb von wenigen Minuten in Organen und Geweben nachweisbar. Unverändertes Ifosfamid kann die Blut-Hirn-Schranke überwinden, während dies für die aktiven Metaboliten kontrovers diskutiert wird.

Über die Plazentagängigkeit von Ifosfamid und die Exkretion in die Muttermilch liegen keine gesicherten Daten vor. Wegen der im Tierexperiment nachgewiesenen Teratogenität der Substanz und der strukturellen Analogie zu Cyclophosphamid ist damit zu rechnen, dass auch Ifosfamid die Plazenta passiert und in die Muttermilch abgegeben wird.

Die Plasmahalbwertszeit von Ifosfamid und seinen 4-Hydroxy-Metaboliten liegt zwischen 4–7 Stunden. Die Elimination erfolgt im Wesentlichen über die Niere. Bei einer fraktionierten Dosis von 1,6–2,4 g/m<sup>2</sup> KOF/Tag an 3 aufeinander folgenden Tagen werden innerhalb von 72 Stunden 57% und bei einer hohen Einzeldosis von 3,8–5 g/m<sup>2</sup> KOF 80% der applizierten Dosis als Metaboliten oder unverändertes Ifosfamid ausgeschieden. Der unmetabolisierte ausgeschiedene Anteil liegt für die genannten Dosierungen bei 15% bzw. 53%.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Akute Toxizität

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

#### Chronische Toxizität

In Versuchen zur chronischen Toxizität kommt es in Übereinstimmung mit den klinischen Nebenwirkungen zu Schädigun-

gen an lymphohämatopoetischem System, Magen-Darm-Trakt, Harnblase, Niere, Leber und Gonaden.

#### Mutagenes und karzinogenes Potenzial

Als Alkylans gehört Ifosfamid zu den genotoxischen Substanzen und besitzt ein entsprechendes mutagenes Potenzial. 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

Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.), Salzsäure 36% (E 507), Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

Nach Anbruch Reste verwerfen.

Die chemische und physikalische Stabilität der für den Gebrauch mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung hergestellten Infusionslösungen von IFO-cell® N wurde sowohl für 2 Tage bei 25 °C als auch für 2 Tage bei 2 °C bis 8 °C, jeweils gefolgt von einem weiteren Tag bei 25 °C (Bedingung einer Langzeitinfusion) nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus farblosem Glas mit Chlorobutyl Stopfen und Flip-off Aluminiumkappe mit Plastikabdeckung.

#### IFO-cell N 1000

Originalpackung mit 1 bzw. 10 Durchstechflasche/n mit 25 ml Infusionslösung

#### IFO-cell N 2000

Originalpackung mit 1 bzw. 10 Durchstechflasche/n mit 50 ml Infusionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

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

**Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung:**

Zur intravenösen Infusion (ca. 30–120 min) wird IFO-cell® N mit 250 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnt. Zur längeren Anwendung über ein bis zwei Stunden empfiehlt sich die Verdünnung von IFO-cell® N mit 500 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung. Für die kontinuierliche 24 h Infusion mit hoch dosiertem Ifosfamid wird IFO-cell® N mit 3 Liter 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glucoselösung verdünnt, z.B. 5 g/m<sup>2</sup> KOF.

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

In der Bundesrepublik Deutschland handelt es sich bei zytostatischen Mitteln aus der ärztlichen Versorgung und Forschung um besonders überwachungsbedürftigen Abfall, bei dessen Entsorgung die Richtlinien für den sicheren Umgang und die sichere Handhabung von Zytostatika zu beachten sind.

**7. Inhaber der Zulassung**

STADAPHARM GmbH  
 Stadastraße 2–18  
 61118 Bad Vilbel  
 Telefon: 06101 603-0  
 Telefax: 06101 603-3888  
 Internet: www.stadapharm.de

**8. Zulassungsnummern**

3000452.00.00  
 3000454.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung**

*IFO-cell N 1000*  
 03. September 2004

*IFO-cell N 2000*  
 03. September 2004

**10. Stand der Information**

November 2023

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin