

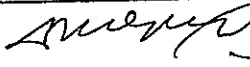
## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Holoxan® 500 mg  
Холоксан® 500 mg

Holoxan® 1 g  
Холоксан® 1 g

Holoxan® 2 g  
Холоксан® 2 g

|  |   |
|--|---|
| МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО   |   |
| Приложение към (1-2013, 11-2014, 41-2015)<br>разрешение за употреба № 22.03.03г. |   |
| 634/25-02-03   |  |

### 2. Качествен и количествен състав

1 инжекционен флакон Holoxan® 500mg прах за инжекционен разтвор съдържа 500mg ifosfamide като лекарствено вещество.

1 инжекционен флакон Holoxan® 1g прах за инжекционен разтвор съдържа 1g ifosfamide като лекарствено вещество.

1 инжекционен флакон Holoxan® 2g прах за инжекционен разтвор съдържа 2g ifosfamide като лекарствено вещество.

### 3. Лекарствена форма

Прах за инжекционен разтвор

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

Холоксан се прилага изключително от лекари онколози.

#### *Тестикуларни тумори*

Комбинирана химиотерапия на напреднали тумори във II до IV стадий според TNM класификацията (семиноми и не-семиноми тумори), при незадоволителен или липса на отговор към инициалната химиотерапия.

#### *Тумори на яйчника*

Комбинирана химиотерапия на напреднали тумори (III и IV степен по FIGO) след неуспех от инициалната химиотерапия, включваща платина.

#### *Карцином на шийката на матката*

Монотерапия при пациенти с напреднали тумори (III и IV степен по FIGO) и при рецидиви.

#### *Рак на гърдата*

Палиативна терапия на напреднал рефрактерен рак на гърдата или при рецидив.

#### *Недребноклетъчен бронхиален карцином*

Моно- или комбинирана химиотерапия при иноперабилни или метастатични тумори.

#### *Дребноклетъчен бронхиален карцином*

Комбинирана химиотерапия

#### *Мекотъканни саркоми (вкл. остеосарком и рабдомиосарком)*

Моно- или комбинирана химиотерапия на рабдомиосарком или остеосарком след неуспех от стандартната терапия. Моно- или комбинирана химиотерапия на други мекотъканни саркоми след неуспех от оперативно или лъчелечение.

#### *Сарком на Юинг*

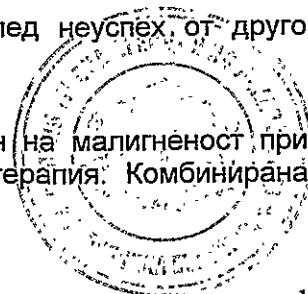
Комбинирана химиотерапия след неуспех от първоначално цитостатично лечение.

#### *Рак на панкреаса*

Моно- или комбинирана химиотерапия на напреднали тумори след неуспех от друго лечение.

#### *Неходжкинови лимфоми*

Комбинирана терапия на неходжкинови лимфоми с висока степен на малигненост при незадоволителен или липса на отговор към инициалната химиотерапия. Комбинирана терапия на пациенти с рецидивиращи тумори.



*Болест на Ходжкин*

Комбинирана химиотерапия след неуспех от първоначално цитостатично лечение на рецидивиращи или рефрактерни лимфоми.

*Специално указание:*

Ако по време на терапия с Холоксан® 500mg, 1g, 2g се появи цистит с микро- и макрохематурия, лечението трябва да се преустанови до нормализиране на състоянието.

**4.2 Дозировка и начин на употреба**

**Приложение на единични или дневни дози**

Дозировката винаги трябва да се определя индивидуално. Като монотерапия при възрастни най-често се използва фракционираното приложение. При фракционираното приложение по правило се прилагат 1.2-2.4 g ifosfamide/m<sup>2</sup> телесна повърхност на ден i.v. (в зависимост от обема; продължителността на инфузията е между 30-120 минути) в продължение на 5 последователни дни (до 50 mg/kg). Холоксан може да се приложи и като висока единична доза, обикновено като 24-часова инфузия. Обикновено дозата е 5 g/m<sup>2</sup> телесна повърхност (125 mg/kg телесно тегло) и не трябва да надвишава 8 g/m<sup>2</sup> телесна повърхност (200 mg/kg телесно тегло) за един цикъл. При високи единични дози трябва да се има предвид възможността от тежка хемато-, уро-, нефро- и ЦНС-токсичност. Трябва да се обърне особено внимание на факта, че разтворите с ифосфамид не трябва да надвишават концентрация 4%. Подобно на други цитостатици, кръвната картина трябва да бъде проследена преди всеки цикъл на химиотерапия с ифосфамид и в интервалите между отделните цикли. Дозата трябва да се прецизира в зависимост от кръвната картина.

*Указание за намаляване на дозите при миелосупресия*

| Брой на левкоцитите/μl | Брой на тромбоцитите/μl |   |
|------------------------|-------------------------|---|
| > 4000                 | > 100 000               | 100% от предвидената доза   |
| 4000-2500              | от 100 000 до 50 000    | 50% от предвидената доза  |
| < 2500                 | < 50 000                | Отлагане до нормализиране на стойностите или индивидуално решение |

При комбинирана химиотерапия с други цитостатици дозата трябва да се адаптира към терапевтичните схеми на приложеното лечение. При комбиниране с други миелотоксични лекарствени продукти може да се наложи прецизиране на дозата.

*Забележка:*

Поради своята уротоксичност, ифосфамид трябва винаги да се комбинира с месна. Месна не повлиява другите токсични реакции и терапевтичните ефекти на ифосфамида. В случай на поява на цистит с микро- или макроскопска хематурия по време на лечението с ифосфамид, терапията трябва да се преустанови до нормализиране на състоянието.

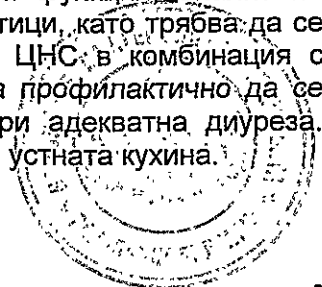
**Начин и продължителност на приложение**

Лекарственият продукт трябва да се прилага само от лекари онколози. Терапевтичните цикли могат да се повтарят на всеки 3-4 седмици. Интервалите се определят от кръвната картина и възстановяването на пациента след нежеланите лекарствени реакции или придружаващите симптоми.

*Забележка:*

Необходим е редовен контрол на кръвната картина, бъбречната функция, анализ на урината и седимента. Показано е ранното приложение на антиеметици, като трябва да се имат предвид различни нежеланите лекарствени реакции върху ЦНС в комбинация с ифосфамид. При поява на температура и/или левкопения, трябва профилактично да се приложат антибиотици и/или антимиотици. Трябва да се осигури адекватна диуреза. Препоръчително е да се обърне внимание на стриктната хигиена на устната кухина.

Приготвяне на разтвора:



Когато се работи с Холоксан, трябва да се имат предвид мерките за безопасност при работа с цитостатици.

За приготвяне на 4%-ен изотоничен разтвор, който може да се прилага като интравенозна инжекция, в зависимост от големината на опаковката трябва да се прибавят следните количества вода за инжекции към праха за инжекционен разтвор:

|                             |        |       |       |
|-----------------------------|--------|-------|-------|
| Прах за инжекционен разтвор | 500 mg | 1 g   | 2 g   |
| Вода за инжекции            | 13 ml  | 25 ml | 50 ml |

Веществото се разтваря бързо, ако след прибавяне на водата за инжекции флаконите се разклатят енергично за ½-1 минута. Ако веществото все още не е напълно разтворено, препоръчва се разтворът да се остави за няколко минути.

За интравенозна инфузия (около 30-120 минути) приготвеният разтвор на Холоксан се разтваря в 250 ml разтвор на Рингер, 5% глюкоза или 0.9% натриев хлорид.

За продължителна 24-часова инфузия с високи дози Холоксан, приготвеният разтвор на Холоксан, т.е. 5 g/m<sup>2</sup> се разрежда с 3 литра 5% глюкоза и/или 0.9% натриев хлорид.

#### *Специално указание:*

Поради алкилиращото си действие, ифосфамид е мутагенно и потенциално карциногенно вещество. Поради това трябва да се избягва контакт с кожата и с лигавиците.

### **4.3. Противопоказания**

Холоксан не трябва да се прилага в следните случаи:

- данни за свръхчувствителност към ифосфамид;
- тежко потискане на костно-мозъчната функция (особено при предшестващо цитостатично или лъчелечение);
- активни инфекции;
- нарушена бъбречна функция и/или обструкции в оттичане на урината;
- възпаление на пикочния мехур (цистит);
- бременност (вж. т. 4.6.);
- кърмене (вж. т.4.6.).

Рискът от токсични ефекти на ифосфамид върху ЦНС изисква внимателен мониторинг на пациента. В случай на енцефалопатия лечението с ифосфамид трябва да се преустанови и не трябва да се започва отново.

### **4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

Преди започване на терапията, трябва да се изключат и съответно отстранят смущения в оттичане на урината, цистит, инфекции и електролитни нарушения.

Подобно на всички цитостатици, Холоксан трябва да се прилага с особено внимание при пациенти в общо отслабено състояние или пациенти в напреднала възраст, както и при предшестваща лъчетерапия.

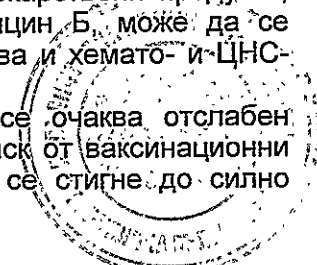
Особено внимание се препоръчва и при пациенти с отслабена имунна защита, напр. захарен диабет или хронични чернодробни или бъбречни заболявания.

Пациенти с мозъчни метастази, церебрални симптоми и/или нарушена бъбречна функция подлежат на редовен контрол.

### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

Миелотоксичността се усилва при взаимодействие с други цитостатици или облъчване на пациентите. Ифосфамид може да усилва реакцията на кожата към облъчване. При прилагане (предшестващо или едновременно) на нефротоксични лекарствени продукти, като напр. цисплатина, аминокгликозиди, Ацикловир или Амфотерицин Б, може да се засили нефротоксичността на ифосфамид и като следствие от това и хемато- и ЦНС-токсичността.

Поради имunosупресивното действие на ифосфамид, трябва да се очаква отслабен отговор към определени ваксини. При живи ваксини съществува риск от ваксинационни усложнения. При едновременно прилагане на варфарин може да се стигне до силно потискане на коагулацията и увеличен риск от хеморагия.



В случай на ифосфамид-индуцирана енцефалопатия трябва да се прилагат с особено внимание лекарствени продукти, действащи върхи ЦНС (напр. антиеметици, транквиланти, наркотици или антихистамини), а ако е възможно те трябва да се спрат.

По аналогия с циклофосфамид, трябва да се имат предвид следните взаимодействия:

- засилване на миелосупресията при едновременно приложение на алопуринол или хидрохлортиазид;
- засилено действие и токсичност при едновременно приложение на хлорпромазин, трийодтиронин или инхибитори на алдехиддеhidрогеназата като дисулфирам (ANTABUS®);
- засилване хипогликемичното действие на сулфанилурейните лекарствени продукти;
- при предшестващо или придружаващо лечение с фенобарбитал, фенитоин или хлоралхидрат съществува възможност от индукция на микрозомални чернодробни ензими;
- засилване на миорелаксиращото действие на суксаметониум.

Грейпфрутът съдържа вещество, което може да намали активността и по този начин да понижи ефективността на ифосфамид. Поради това трябва да се избягва консумацията на грейпфрут или сок от този плод.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

При витални индикации за лечение по време на първото тримесечие от бременността се налага лекарят да даде съвет за прекъсване на бременността.

След първия триместер на бременността, при желание за деца и ако химиотерапията не може да се отложи, тя се прилага само след информиране на пациентката за възможния, макар и минимален риск от увреждане на плода.

##### *Контрацептивни мерки*

Ифосфамид може да предизвика аномалии в генотипа. Не се препоръчва забременяване по време на лечението. Мъжете, на които предстои лечение с Холуксан, трябва предварително да се посъветват за консервиране на спермата преди терапията. По време на лечение с Холуксан, жените не трябва да забременяват. Ако въпреки това настъпи бременност, трябва да се направи генетична консултация. Продължителността на контрацепцията след края на химиотерапията зависи от прогнозата на основното заболяване и желанието за деца на родителите. Възможността за генетична консултация трябва да се използва и тук.

#### **4.7. Ефект върху способността за шофиране и работа с машини**

Ифосфамид може да наруши способността за шофиране или работа с машини директно, чрез индуциране на енцефалопатия или индиректно, като предизвиква гадене и повръщане – особено при едновременно приложение на лекарствени продукти, действащи на ЦНС или алкохол.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

По време на терапията с Холуксан може да възникнат следните нежелани лекарствени реакции:

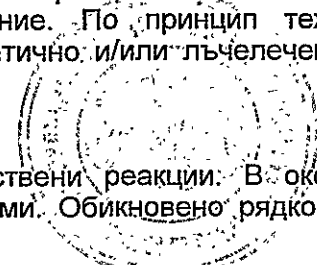
##### *Кръв и костен мозък:*

В зависимост от приложената доза, може да възникне различна по тежест миелосупресия (левкопения, тромбоцитопения и анемия).

Най-често се появява левкопения и риск от вторична (понякога животозастрашаваща) инфекция, придружена от треска, както и тромбоцитопения и повишен риск от кървене. По принцип най-нисък брой левкоцити и тромбоцити се отчитат 1-2 седмици след началото на лечението и са обратими до 3-4 седмица. По правило анемия се развива едва след няколко лечебни цикли. Левкопения се наблюдава по-често при прилагането на висока единична доза, в сравнение с фракционираното приложение. По принцип тежка миелосупресия може да се очаква при предшестващо цитостатично и/или лъчелечение или при пациенти с нарушена бъбречна функция.

##### *Гастроинтестинален тракт*

Гаденето и повръщането за дозозависими нежелани лекарствени реакции. В около половината от случаите се наблюдават леки до умерени форми. Обикновено рядко се



срещат анорексия, диария, констипация, възпаление на лигавицата на устата, като стоматит и мукозит.

#### *Бъбреци и еферентни пикочни пътища*

Често дозозависимо усложнение на лечение с ифосфамид е хеморагичният цистит (микро- и макрохематурия).

Най-често дисфункцията на бъбречните тубули води до хипераминоацидурия, фосфатурия, ацидоза или протеинурия до появата на синдром на Фанкони. В резултат на това може да възникне рахит или остеомаляция при възрастни. В изолирани случаи може да възникне хипокалциемия. Рискови фактори за нарушена функция на проксималните бъбречни тубули са: състояние след едностранна нефректомия, придружаващо лечение с лекарства, съдържащи платина или придружаващо облъчване на абдоминалната област, включително и на бъбреците или на единствен бъбрек.

Рядко се наблюдава нарушена гломерулна бъбречна функция с повишен серумен креатинин, намален креатининов клирънс и протеинурия. Вероятните рискови фактори за нарушена гломерулна бъбречна функция са високи единични дози ифосфамид и придружаващо лечение с платина-съдържащи лекарствени продукти. При едновременното приложение на вероятно нефротоксични вещества, като аминогликозиди, ацикловир или амфотерицин Б, е необходимо особено внимание. Въпреки че не потенцират тубулно бъбречно увреждане, могат да нарушат гломерулната бъбречна функция. Тежките нефропатии са редки.

Предиспозиращи фактори са високите кумулативни дози и детската възраст (особена деца под 3 годишна възраст).

Поради това тубулната и гломерулната бъбречна функция трябва много внимателно да се изследват и преценят преди, по време и след лечението.

#### *Специално указание:*

Фракционираното дозиране, оптималната хидратация с до 3 l течности на ден и най-вече – придружаващото приложение на месна могат да намалят честотата и тежестта на хеморагичния цистит. При продължителна терапия с ифосфамид трябва да се осигури адекватна диуреза и регулярен контрол на бъбречната функция. Това се отнася особено за деца. В случай на поява на нефропатия, още в началото ѝ лечението с ифосфамид трябва да се преустанови. В противен случай може да се стигне до необратимо бъбречно увреждане. Трябва внимателно да се прецени съотношението риск/полза.

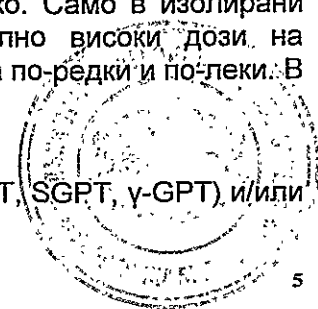
Необходимо е особено внимание при пациенти с единствен бъбрек, нарушена бъбречна функция и при предшестващо лечение с нефротоксични лекарствени продукти (напр. цисплатина). При тези пациенти се увеличава честотата и тежестта на миело-, нефро- и церебралните токсични реакции.

#### *ЦНС*

В 10-20 % от случаите енцефалопатия възниква и се развива от няколко часа до дни след началото на лечението. Рискови фактори са общото отслабено състояние, нарушена бъбречна функция (креатинин > 1.5 mg/dl), предшестващо лечение с нефротоксични лекарства (напр. цисплатина) и постренални обструкции (напр. тумори в таза). Други вероятни рискови фактори са напреднала възраст, анамнеза за алкохолна зависимост, намалени нива на серумния албумин или бикарбонат, нарушена чернодробна функция или придружаващо лечение с високи дози антиеметици. Най-честите симптоми на енцефалопатията са замаяност, която може да прогресира в сомнолентност и кома. Други симптоми са слабост, нарушена памет, депресивни психози, дезориентация, неспокойствие, обърканост, халюцинации, малкомозъчни симптоми, инконтиненция и конвулсии. Енцефалопатиите обикновено са обратими и отшумяват няколко дни след последното приложение на ифосфамид. Тежкото протичане е рядко. Само в изолирани случаи е наблюдаван летален изход във връзка с изключително високи дози на лекарството. При фракционираното приложение енцефалопатиите са по-редки и по-леки. В редки случаи възникват зрителни смущения и световъртеж.

#### *Черен дроб*

Сравнително рядко се повишават чернодробните ензими (напр. SGOT, SGPT, γ-GPT) и/или билирубинът.



### *Сърдечно-съдова система и бял дроб*

В единични случаи се наблюдава хронична интерстициална белодробна фиброза и пневмонит. В един единствен случай е описан токсично-алергичен белодробен оток. В изолирани случаи са наблюдавани вентрикуларни и суправентрикуларни аритмии, промени в ST-сегмента и T-вълната и сърдечна недостатъчност след високи дози ифосфамид и/или предшестващо или придружаващо лечение с антрациклини. В тази връзка трябва да се обърне внимание на необходимостта от регулярен електролитен контрол и предпазливост при пациенти с предшестващи сърдечни нарушения.

### *Полова система*

Поради алкилиращия си механизъм на действие, Холоксан може да увреди сперматогенезата, понякога и необратимо. В резултат на това може да настъпи азоспермия или персистираща олигоспермия. При жените може да се наблюдават смущения в овулацията, рядко необратими, и в резултат на това да настъпи аменорея и понижение на нивата на женските полови хормони.

### *Вторични тумори*

Подобно на други цитостатици, особено алкилиращи лекарствени продукти, при приложението на ифосфамид съществува риск от възникването на вторични тумори или на техни прекурсори като късни усложнения от терапията. Повишен е рискът от карциноми на пикочната система и миелодиспластични промени до възникването на остра левкемия.

### *Други нежелани лекарствени реакции*

Друга честа нежелана лекарствена реакция е обратимата алопеция. Среца се при до 100% от пациентите и зависи от дозата и продължителността на лечението.

### *Могат да се срещнат и:*

- в изолирани случаи SIADH синдром (синдром на намалена секреция на антидиуретичен хормон, синдром на Шварц-Бартер) с хипонатриемия и задръжка на вода;
- рядко възпаление на кожата и лигавиците;
- рядко реакции на свръхчувствителност, в изолирани случаи и треска, прогресиращи до шок;
- рядко флебит или температура;
- в изолирани случаи – полиневропатия;
- в изолирани случаи – остър панкреатит;
- в изолирани случаи – повишена чувствителност към облъчване.

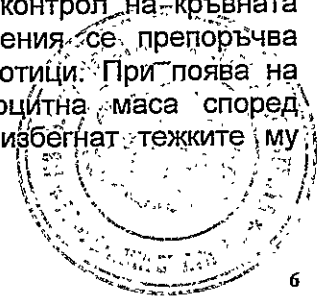
### *Указание за контрол на лабораторните показатели:*

Кръвната картина (еритроцити, левкоцити, тромбоцити) трябва редовно да се контролира, при необходимост и всеки ден, до нормализирането ѝ. При нарушена чернодробна или бъбречна функция преди началото на лечението, приложението на Холоксан се определя индивидуално за всеки отделен случай. Препоръчва се пациентите, подложени на терапия с Холоксан, да се мониторират по-често. Нивото на кръвната захар при диабетици трябва редовно да се проследява, за да може навременно да се промени антидиабетното лечение.

### **4.9. Предозиране**

Тъй като не е известен антидот на ифосфамида, се препоръчва особено внимание при всяко приложение. In vitro ифосфамид е диализируем. Поради това при предозиране, интоксикация със суицидна цел или непреднамерено, се препоръчва веднага да се осъществи хемодиализа. При предозиране, освен другите реакции, се наблюдава и миелосупресия, най-често – левкопения. Извършва се регулярен контрол на кръвната картина и мониторинг на пациентите. При развитие на неутропения се препоръчва профилактика на инфекциите и адекватното им лечение с антибиотици. При поява на тромбоцитопения се осигурява заместително лечение с тромбоцитна маса според нуждите. Препоръчва се и профилактика на цистита, за да се избегнат тежките му хеморагични форми.

*Забележка:*



Ифосфамид осъществява цитостатичното си действие само след активация в черния дроб. Поради това няма опасност от увреждане на околните тъкани при паравенозното му приложение.

## **5. Фармакологични данни**

### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Ифосфамид е цитостатик от групата на оксазафосфорините. Химически е сроден с азотния иприт и е синтетичен аналог на циклофосфамида. *In vitro* ифосфамид е неактивен. Активира се главно от микрозомалните ензими в черния дроб. Това става чрез хидроксилиране на С-4-атом в оксазафосфориновия пръстен. По този начин се получава първичния метаболит 4-хидрокси-ифосфамид, който се намира в равновесие със своя тавтомер изоалдофосфамид. Изоалдофосфамидът се разпада спонтанно до акролеин и алкилиращия метаболит изофосфамидов иприт (дихлордиетилсулфид). Уротоксичният ефект на ифосфамид се дължи на акролеина. Алтернативен път на метаболизиране е оксидацията и дезалкилирането на хлоретилловата странична верига. Цитотоксичното действие на ифосфамида се основава на взаимодействието на неговия алкилиращ метаболит с ДНК. Главното място за атакуване са фосфодиестерните връзки на ДНК. Последица на алкилирането са прекъсване на веригите и кръстосано свързване на ДНК. В клетъчния цикъл се предизвиква забавяне на преминаване през G2-фазата. Цитотоксичното действие не зависи от фазата на клетъчния цикъл.

Кръстосана резистентност се наблюдава предимно при близки по структура цитостатици като циклофосфамид, а също така не са изключени и други алкилиращи средства. От друга страна се оказва, че циклофосфамид-резистентните тумори или рецидивни след терапия с циклофосфамид често реагират на лечение с ифосфамид.

### **5.2. Фармакокинетични свойства**

Съществува линейна зависимост между дозата на приложеното лекарство и концентрацията му в плазмата. Свързва се в ниска степен с плазмените белтъци. Обемът на разпределение съответства приблизително на общата телесна течност. След *i.v.* приложение ифосфамид се доказва след няколко минути в органите и тъканите. Непромененият ифосфамид може да премине през кръвно-мозъчната бариера, докато преминаването на активните му метаболити е дискутабилно. За преминаването през плацентарната бариера и екскрецията в майчиното мляко няма сигурни данни. Поради доказаната тератогенен ефект на лекарственото вещество при опити с животни и подобие то в структурата с циклофосфамида се счита, че и ифосфамидът преминава плацентарната бариера и в майчиното мляко.

Плазменото време на полуелиминиране на ифосфамид и неговия 4-хидрокси-метаболит е между 4 и 7 часа. Елиминирането се осъществява основно чрез бъбреците. При фракционирано приложение на 1,6-2,4g/m<sup>2</sup> дневно в 3 последователни дни, в продължение на 72 часа се екскретира 57% от аплицираната доза като метаболити на ифосфамида или в непроменен вид, а при висока еднократна доза 3,8-5g/m<sup>2</sup> - 80%. В непроменен вид се отделят 15%, съотв. 53% при горепосочените дози.

#### *Бионаличност*

Не е приложимо.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

#### *Остра токсичност*

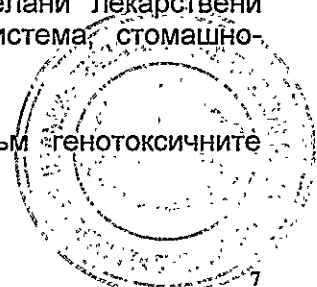
LD<sub>50</sub>-стойностите (*i.p.*) при мишки са между 520 и 760mg/kg, а при плъхове между 150 и 300mg/kg тегло. Многократното приложението на дози, по-високи от 100 mg/kg *i.v.*, водят до явления на токсичност.

#### *Хронична токсичност*

Опити за хронична токсичност, в съответствие с клиничните нежелани лекарствени реакции, показват увреждане на лимфната и хематопоеичната система, стомашно-чревния тракт, пикочния мехур, бъбреците, черния дроб и гонадите.

#### *Мутагенен и канцерогенен потенциал*

Като алкилиращ лекарствен продукт ифосфамидът принадлежи към генотоксичните вещества и притежава съответен мутагенен потенциал.



При продължителни изследвания върху плъхове и мишки ифосфамидът показва канцерогенно действие.

*Токсичност върху репродуктивните органи*

Ифосфамидът притежава ембриотоксично и тератогенно действие. Върху 3 животински вида (мишки, плъхове и зайци) е установено, че тератогенен ефект настъпва при дози между 3 и 7,5 mg/kg телесно тегло.

**6. Фармацевтични данни**

**6.1. Списък на помощните вещества и техните количества**

Няма помощни вещества.

**6.2. Физико-химични несъвместимости**

Досега не са известни.

**6.3 Срок на годност**

5 години.

Готовият разтвор не трябва да се използва повече от 24 часа от приготвянето му!

Да се съхранява при температура между +2°C и +8°C!

**6.4. Специални условия за съхранение**

Инжекционните флакони да се съхраняват под +25°C!

**6.5. Данни за опаковката**

*Холоксан® 500 mg*

Опаковки с 1 инжекционен флакон с 500 mg прах за инжекционен разтвор.

*Холоксан® 1 g*

Опаковки с 1 инжекционен флакон с 1 g прах за инжекционен разтвор.

*Холоксан® 2 g*

Опаковки с 1 инжекционен флакон с 2 g прах за инжекционен разтвор..

Болнични опаковки

**6.6. Препоръки при употреба**

Поради алкилиращото си действие, ифосфамид е мутагенно и потенциално карциногенно вещество. Поради това трябва да се избягва контакт с кожата и лигавиците.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Baxter Oncology GmbH

Daimlerstraße 40

60314 Frankfurt

Germany

**8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ**

В България:

Холоксан®500mg      9700324/04.08.1997

Холоксан®1g      9700325/04.08.1997

Холоксан®2g      9700326/04.08.1997

В Германия      17.803.00.00

**9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт**

В Германия:

Холоксан®500mg      13.07.76      10562

Холоксан®1g      13.07.76      10563

Холоксан®2g      13.07.76      10564

**10. Дата на последна актуализация на текста**

Януари, 2002 г.

