

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### **HOLOXAN 500 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju HOLOXAN 1000 mg prašak za otopinu za injekciju/infuziju**

ifosfamid

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je HOLOXAN i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati HOLOXAN
3. Kako primjenjivati HOLOXAN
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati HOLOXAN
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je HOLOXAN i za što se koristi**

HOLOXAN je citostatik (lijek za liječenje raka). Djeluje tako da ubija stanice raka.

Koristi se u liječenju velikog broja različitih vrsta raka. HOLOXAN se često koristi zajedno s drugim lijekovima za liječenje raka ili uz radioterapiju.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati HOLOXAN**

##### **Nemojte primjenjivati HOLOXAN**

- ako ste alergični na ifosfamid. Alergijska reakcija može uključivati skraćenje daha, otežano disanje (piskanje), osip, svrbež ili naticanje lica i usana.
- ako Vaša koštana srž ne radi kako treba (naročito ako ste prethodno primali kemoterapiju ili radioterapiju). Trebat ćete napraviti krvne pretrage radi provjere rada koštane srži.
- ako imate problema s mokrenjem ili imate infekciju mokraćnog sustava, što se može prepoznati kao bolno mokrenje (upala mokraćnog mjehura)
- ako Vam jetra ili bubrezi ne rade kako treba. Napraviti će Vam se krvne pretrage kako bi se to provjerilo.
- ako trenutno imate bilo kakvu infekciju
- ako ste ikada imali bilo kakvih problema s bubrezima ili mjehurom zbog prethodne kemoterapije ili radioterapije
- ako ste trudni ili dojite.

##### **Obavijestite svog liječnika:**

- ako ste već dobivali ili ste nedavno dobili radioterapiju ili kemoterapiju
- ako imate dijabetes (šećernu bolest)
- ako imate problema s bubrezima, uključujući odstranjenje bubrega
- ako ste liječeni cisplatinom prije ili za vrijeme liječenja lijekom HOLOXAN
- ako ste slabog općeg zdravlja ili ako ste krhki
- ako ste starije dobi

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas, liječnik će Vam možda trebati napraviti dodatne pretrage krvi ili urina te će možda odlučiti promijeniti Vaše liječenje.

### Upozorenja i mjere opreza

- HOLOXAN može utjecati na Vašu krv ili imunološki sustav.
  - Krvne stanice se stvaraju u Vašoj koštanoj srži. Stvaraju se tri vrste krvnih stanica:
    - crvene krvne stanice, koje prenose kisik po Vašem tijelu
    - bijele krvne stanice, koje se bore s infekcijom i
    - trombociti, koji pomažu u zgrušavanju krvi.
  - Nakon primjene lijeka HOLOXAN smanjit će Vam se broj triju vrsta krvnih stanica. To je neizbježna nuspojava lijeka HOLOXAN. Broj Vaših krvnih stanica će pasti na najmanju razinu otprilike 5 do 10 dana nakon početka primjene lijeka HOLOXAN i ostat će nizak nekoliko dana nakon završetka ciklusa liječenja. U većine ljudi broj krvnih stanica se vraća na normalne vrijednosti unutar 21 do 28 dana. Ako ste ranije dobivali veći broj kemoterapija, možda će trebati više vremena da se broj krvnih stanica vrati na normalne vrijednosti.
  - Za vrijeme smanjenja broja krvnih stanica veća je vjerojatnost da ćete dobiti infekciju. Pokušajte izbjegavati bliski kontakt s ljudima koji kašlju, koji su prehladeni ili koji imaju druge infekcije. Liječnik će Vam dati odgovarajuće lijekove ako smatra da imate infekciju ili ste u opasnosti da je dobijete.
  - Liječnik će, prije i za vrijeme liječenja lijekom HOLOXAN, provjeriti je li Vam broj crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i trombocita dovoljno visok. Možda će morati smanjiti količinu lijeka kojeg dobivate ili Vam odgoditi sljedeću dozu.
  - HOLOXAN može utjecati na zarastanje rane. Održavajte svaku posjekotinu čistom i suhom te provjerite je li zarastanje rane normalno.
  - Važno je održavati desni zdravima jer se mogu pojaviti rane i infekcije u ustima. Ako niste sigurni, pitajte liječnika.
  - HOLOXAN može oštetiti sluznicu Vašeg mjehura, uzrokujući krv u mokraći i bol pri mokrenju. Liječnik zna da se to može dogoditi te će Vam, ako je potrebno, dati lijek pod imenom UROMITEXAN (mesna) koji će zaštititi Vaš mjehur.
  - UROMITEXAN se može dati ili kao kratka injekcija ili se može dodati u otopinu s lijekom HOLOXAN ili se može uzimati u obliku tableta.
  - Više informacija o lijeku UROMITEXAN možete naći u uputi o lijeku koja se nalazi u pakiranju lijeka.
  - Većina ljudi koji primaju lijek HOLOXAN s lijekom UROMITEXAN nema problema s mokraćnim mjehurom, ali će liječnik možda htjeti provjeriti postoji li krv u mokraći koristeći test trake za analizu urina ili mikroskop.
  - Ako primijetite krv u mokraći, odmah obavijestite liječnika jer će Vam možda biti potrebno prekinuti primjenu lijeka HOLOXAN.
  - HOLOXAN može oštetiti bubrege pa oni neće dobro raditi. Veća vjerojatnost da se to dogodi je ako imate jedan bubrežni ili ako su Vam bubrezi već oštećeni. Ovo je obično prolazno i bubrežna funkcija će se oporaviti nakon prestanka liječenja lijekom HOLOXAN. Ponekad je oštećenje trajno i teže. Liječnik će provjeriti rezultate pretraga kako bi otkrio znakove oštećenja bubrega.
  - HOLOXAN može imati toksičan učinak na mozak i kralježničnu moždinu te uzrokovati encefalopatiju (bolest mozga koja nije uzrokovana upalnim procesom). Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo što od sljedećeg, što može upućivati na znakove toksičnosti mozga i kralježnične moždine:
    - smetenost, pospanost, nesvjestica/koma, halucinacija/deluzija, zamagljen vid, poremećaji percepcije, ekstrapiramidalni simptomi (poput kontinuiranih grčeva, mišićnih kontrakcija, motoričkih nemira, usporavanja pokreta, nekontroliranih pokreta), nedostatak kontrole nad mokrenjem te epileptički napadaji.
- Liječnik ili medicinska sestra će Vas možda nadzirati na pojavu znakova i simptoma toksičnosti mozga i kralježnične moždine.
- Lijekovi za liječenje raka i radioterapija mogu povećati opasnost za razvoj drugih vrsta raka; u nekim slučajevima može proći nekoliko godina nakon prestanka liječenja.
  - HOLOXAN može uzrokovati oštećenje Vašeg srca ili može utjecati na njegov ritam. Rizik od oštećenja srca se povećava uz više doze lijeka, ako se liječite radioterapijom ili drugim

kemoterapeuticima ili ako imate oštećenje bubrega. Liječnik će pomno nadzirati Vaše srce tijekom liječenja.

- HOLOXAN može uzrokovati upalu ili ožiljke na Vašim plućima. Ako imate problema s disanjem, odmah se javite liječniku.
- HOLOXAN može imati po život opasne učinke na Vašu jetru. Ako naglo počnete gubiti ili dobivati na težini, ako Vas boli jetra ili dobijete žuticu, odmah se javite liječniku.
- Može doći do gubitka kose ili ćelavosti. Kosa bi Vam trebala ponovno normalno narasti, ali može biti drugačije strukture ili boje.
- HOLOXAN može izazvati osjećaj mučnine ili povraćanja. Možda ćete dobiti lijekove protiv mučnine ili povraćanja. Pitajte liječnika o tome.
- HOLOXAN dovodi do oštećenja stanica i nastanka mutacija u stanicama. Zbog toga tijekom liječenja lijekom HOLOXAN, žene ne smiju ostati trudne a muškarci ne smiju postati očevi. I žene i muškarci moraju čekati najmanje 6 do 12 mjeseci nakon prestanka liječenja ovim lijekom prije nego pokušaju imati djecu.

### **Drugi lijekovi i HOLOXAN**

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako primjenjujete, nedavno ste primijenili ili biste mogli primijeniti bilo koje druge lijekove. Osobito im recite ako uzimate sljedeće lijekove jer oni mogu loše djelovati ako se uzimaju istovremeno s lijekom HOLOXAN:

- lijekovi koji mogu smanjiti djelovanje lijeka HOLOXAN:
  - flukonazol, ketokonazol, itrakonazol (koriste se za liječenje gljivičnih infekcija)
- lijekovi koji povećavaju jetrene enzime kao što su:
  - rifampicin (koristi se za liječenje bakterijskih infekcija)
  - karbamazepin, fenobarbital, fenitoin (koriste se za liječenje epilepsije)
  - Gospina trava (biljni lijek za blagu depresiju)
  - kortikosteroidi (koriste se za liječenje upala)
- lijekovi koji mogu povećati toksične učinke na Vaše krvne stanice i imunitet:
  - ACE inhibitori (koriste se za liječenje visokog krvnog tlaka)
  - natalizumab (koristi se za liječenje multiple skleroze)
  - cisplatin, karboplatin (koriste se za liječenje raka)
- lijekovi koji mogu povećati toksične učinke na Vaše srce:
  - antraciklini (koriste se za liječenje raka)
  - ozračivanje područja srca
- lijekovi koji mogu povećati toksične učinke na Vaša pluća:
  - amiodaron (koristi se za liječenje poremećaja srčanog ritma)
  - G-CSF, GM-CSF hormoni (koriste se za povećanje broja bijelih krvnih stanica nakon kemoterapije)
- lijekovi koji mogu povećati toksične učinke na Vaše bubrege i mokraćni mjehur:
  - aciklovir (lijek protiv virusa)
  - aminoglikozidi (antibiotici)
  - amfotericin B (koristi se za liječenje gljivičnih infekcija)
  - cisplatin, karboplatin (koriste se za liječenje raka)
  - busulfan (koristi se za liječenje raka)
  - ozračivanje područja mokraćnog mjehura
- lijekovi s učinkom na mozak kao što su lijekovi protiv povraćanja i mučnine, lijekovi za spavanje, određeni lijekovi za ublažavanje boli (opioidi) ili lijekovi protiv alergije.
- lijekovi koji mogu utjecati na HOLOXAN ili HOLOXAN može utjecati na njih:
  - tamoksifen (koristi se za liječenje raka dojke)
  - irinotekan (koristi se za liječenje raka)
  - lijekovi koji se koriste za razrjeđenje krvi kao što je varfarin. Opasnost od krvarenja je povećana ako se koriste s lijekom HOLOXAN.
  - cjepiva

### **HOLOXAN s hranom, pićem i alkoholom**

Uzimanje alkohola može pojačati mučninu i povraćanje uzrokovane primjenom lijeka HOLOXAN.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Nemojte zatrudnjeti tijekom primjene lijeka HOLOXAN jer njegova primjena može uzrokovati pobačaj ili naštetiti Vašem nerođenom djetetu. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Muškarci i žene ne smiju pokušavati imati dijete za vrijeme liječenja ili najmanje 6 do 12 mjeseci nakon liječenja lijekom HOLOXAN. Morate koristiti učinkovitu kontracepciju. Pitajte svog liječnika za savjet.
- HOLOXAN može imati utjecaj na Vašu mogućnost da imate djecu. Razgovarajte sa svojim liječnikom o smrzavanju sperme ili jajašaca prije početka liječenja.

Ne smijete doći tijekom liječenja lijekom HOLOXAN. Pitajte svog liječnika za savjet.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Neke nuspojave liječenja lijekom HOLOXAN mogu imati utjecaja na Vašu sposobnost sigurnog upravljanja vozilima i strojevima. Liječnik će odlučiti je li za Vas sigurno da to radite.

### **Što ako posjetim drugog liječnika ili moram ići u bolnicu**

Ako posjetite nekog drugog liječnika ili morate ići u bolnicu zbog bilo kojeg razloga, recite im koje lijekove dobivate. Nemojte uzimati druge lijekove ako liječnik ne zna da dobivate HOLOXAN.

## **3. Kako primjenjivati HOLOXAN**

HOLOXAN će Vam dati liječnik ili medicinska sestra.

- HOLOXAN se obično dodaje putem vrećice ili boce s tekućinom i zatim primijeni polaganom injekcijom (infuzijom) u Vašu venu. Odabrana vena može biti na Vašoj ruci, na zapešću ili to može biti velika vena ispod ključne kosti. Ovisno o dozi, davanje obično traje od nekoliko minuta do nekoliko sati, a može se davati tijekom nekoliko dana.
- HOLOXAN se često daje s drugim lijekovima za liječenje raka ili s radioterapijom.

### **Preporučena doza**

- Liječnik će odlučiti koliko Vam je lijeka potrebno i kada ga trebate dobiti.
- Količina lijeka HOLOXAN koju ćete dobiti ovisi:
  - o vrsti bolesti koju imate
  - koliko ste veliki (kombinacija Vaše visine i težine)
  - o Vašem općem zdravstvenom stanju
  - dobivate li druge lijekove za liječenje raka ili radioterapiju

HOLOXAN se obično daje u nekoliko ciklusa liječenja. Nakon svakog ciklusa je odmor (razdoblje kada se ne daje HOLOXAN) prije sljedećeg ciklusa.

Liječnik će možda trebati promijeniti količinu lijeka koji dobivate i pažljivo Vas nadzirati:

- ako imate problema s bubrežima i jetrom
- ako ste starije dobi

### **Ako ste dobili više lijeka HOLOXAN nego što ste trebali**

Malo je vjerojatno da ćete dobiti više lijeka HOLOXAN nego što ste trebali jer će Vam ga dati školovana i kvalificirana osoba. Injekcija će odmah biti prekinuta ako je primijenjeno previše lijeka. Međutim, ako zamijetite neke od nuspojava nakon primjene lijeka HOLOXAN odmah se javite liječniku ili odjelu hitne službe u najbližoj bolnici. Možda ćete trebati hitnu liječničku pomoć.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

##### **Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od navedenih ozbiljnih nuspojava:**

- alergijske reakcije čiji znakovi mogu biti skraćeno daha, otežano disanje (piskanje), osip, svrbež ili naticanje lica i usana
- stvaranje krvnih podljeva bez da ste se ozlijedili, spori prestanak krvarenja ili krvarenje iz nosa ili desni. To može biti znak da je razina trombocita u krvi niska.
- tijekom liječenja, liječnik će provjeriti broj bijelih krvnih stanica. Smanjenje broja bijelih krvnih stanica ne mora uzrokovati nikakve simptome, ali ćete biti podložniji infekcijama. Ako mislite da imate infekciju (visoka temperatura, osjećaj zimice i drhtavica, osjećaj vrućine i znojenje ili bilo koji znak infekcije kao što je kašalj ili pečenje pri mokrenju), javite se liječniku jer je možda došlo do pada broja leukocita i možda ćete trebati antibiotik.
- jako blijedilo, pospanost i umor. To može biti znak smanjenog broja crvenih krvnih stanica (anemije). Obično nije potrebno liječenje jer će Vaše tijelo s vremenom nadoknaditi crvene krvne stanice. Ako ste jako anemični, možda ćete trebati transfuziju krvi.
- krv u mokraći, bol ili smanjeno mokrenje
- psihički problemi. U nekih ljudi HOLOXAN može utjecati na mozak. Ponekad ljudi koji se liječe lijekom HOLOXAN to ne prepoznaju, ali njihovi prijatelji i rodbina mogu zapaziti promjenu na njima. Ako se zapazi bilo koja od navedenih nuspojava, liječnik će Vam prekinuti liječenje lijekom HOLOXAN:
  - smetenost
  - pospanost
  - nesvjestica/koma
  - dezorijentacija
  - nemir
  - depresija
  - halucinacije
  - deluzije (lažna uvjerenja)
  - zamagljen vid
  - poremećaji percepcije
  - ekstrapiramidalni simptomi (poput kontinuiranih grčeva, mišićnih kontrakcija, motoričkih nemira, usporavanja pokreta, nekontroliranih pokreta)
  - ubrzani govor
  - ponavljanje riječi
  - pretjerana usredotočenost na zadatak
  - agresija
  - nedostatak kontrole nad mokrenjem
  - epileptički napadaji.

Ove nuspojave mogu biti praćene vrućicom ili ubrzanim srčanim ritmom.

##### **Ostale moguće nuspojave mogu biti:**

###### **Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba**

- mučnina, povraćanje
- gubitak kose (alopecija)
- hemoragični cistitis
- bubrežna disfunkcija
- oštećenje strukture bubrega

###### **Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba**

- infekcije
- gubitak apetita (anoreksija)

- hepatotoksičnost
- upala vene (flebitis)
- poremećaj procesa stvaranja spermatozoida (poremećaj spermatogeneze)
- pogoršanje općeg zdravstvenog stanja
- metabolička acidoza

#### **Manje često: mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba**

- oštećenje živaca što može uzrokovati utrnulost, slabost i trnce (periferna neuropatija)
- oštećenje srčanog mišića i njegove funkcije (kardiotoksičnost, povišenje ST-segmenta)
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- proljev
- upala sluznice usne šupljine i vrijedovi u ustima (stomatitis)
- umor
- upala pluća (pneumonija)
- sepsa
- sekundarni maligni tumori povezani s liječenjem
- rak bijelih krvnih stanica (akutna leukemija)
- neučinkovito stvaranje bijelih krvnih stanica (mijelodisplastični sindrom)
- rak bubrežnih stanica
- vjerovanje u nešto što nije istinito (deluzija)
- zatajenje srca
- poremećaj srčanog ritma (aritmija)
- zatvor (konstipacija)
- izostanak mjesečnice (amenoreja)
- manjak estrogena u krvi
- porast jetrenih enzima (AST, ALT, GGT, ALP)

#### **Rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba**

- upala kože (dermatitis)
- osip s manjim lezijama, tvrdim i u obliku čvorića (papularni osip)
- sindrom neprimjerenog lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)
- nemogućnost zadržavanja stolice (fekalna inkontinencija)
- zamagljen vid
- akutno i kronično zatajenje bubrega
- nedostatak ili smanjeni broj spermija (azoospermija, oligospermija)
- reakcije na mjestu davanja injekcije
- upala sluznice
- porast bilirubina

#### **Vrlo rijetko: mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba**

- stvaranje ugrušaka u malim krvnim žilama u cijelom tijelu (diseminirana intravaskularna koagulacija)
- stanje koje dovodi do razaranja crvenih krvnih stanica, smanjenog broja trombocita u krvi i poremećaja u radu bubrega (hemolitičko uremički sindrom)
- anafilaktička reakcija
- niska razina kalija u Vašoj krvi (hipokalijemija)
- oštećenje živaca (polineuropatija)
- oštećenje vida
- srčani zastoje (srčani arest)
- infarkt miokarda
- zatajenje disanja



- stvaranje ožiljnog tkiva u plućima što uzrokuje skraćenje daha (intersticijska plućna fibroza)
- intersticijski pneumonitis
- razgradnja mišića što može uzrokovati oštećenje bubrega (rabdomioliza)
- poremećaj mineralizacije kostiju (osteomalacija)
- rahitis
- poremećaj rada kanalića bubrega (Fanconijev sindrom)
- pojačana reakcija na zračenje

### **Nepoznato: učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka**

- malaksalost
- septički šok
- aktivacija latentnih infekcija
- rak bijelih krvnih stanica (akutna mijeloična leukemija, akutna promijelocitna leukemija, akutna limfocitna leukemija)
- rak krvi (non-Hodgkinov limfom)
- sarkom
- rak štitnjače
- štetno djelovanje na krv (hematotoksičnost)
- poremećaj krvne slike (agranulocitoza)
- smanjenje broja krvnih stanica i vrućica (febrilna aplazija koštane srži)
- novorođenačka anemija
- bolest kod koje hemoglobin ne može vezati kisik (methemoglobinemija)
- upala ispod kože na različitim dijelovima tijela (angioedem)
- smanjenje otpornosti organizma (imunosupresija)
- koprivnjača (urtikarija)
- sindrom raspadanja stanica tumora
- sniženje kalcija u Vašoj krvi (hipokalcijemija)
- sniženje fosfora u Vašoj krvi (hipofosfatemija)
- povišena razina glukoze u krvi (hiperglikemija)
- pojačana žeđ (polidipsija)
- napadaj panike
- sindrom koji uključuje psihomotorne smetnje (katatonija)
- emocionalno stanje intenzivnog, neutemeljenog zanosa (manija)
- ideje proganjanja (paranoja)
- poremećaj svijesti i spoznaje stvarnosti (delirij)
- nijemost (mutizam)
- ustrajavanje u određenom obliku ponašanja neprikladnom podražaju koji ga je izazvao (perseveracija)
- gubitak sjećanja (amnezija)
- sindrom koji se očituje pojavom glavobolje, smetenošću, napadajima i gubitkom vida (sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije)
- moždani poremećaj (leukoencefalopatija)
- promjena mišićnog tonusa (ekstrapiramidalni poremećaj)
- tremor ruku (asteriksija)
- poremećaj kretanja
- nepravilnosti u osjetu dodira (dizestezija, hipoestezija)
- peckanje, trnjenje, žarenje ili osjećaj ukočenosti dijelova tijela (parestezija)
- bol u području koje podražuje živac (neuralgija)
- poremećaj hoda
- poremećaj govora (dizartrijska)
- upala očnih spojnica (konjunktivitis)
- iritacija oka
- gluhoća

- oslabljen sluh (hipoakuzija)
- vrtoglavica
- tinitus
- štetno djelovanje na srčani mišić i funkciju (kardiotoksičnost uključujući smrtne slučajeve)
- poremećaj srčanog ritma (fibrilacija ventrikula, ventrikularna tahikardija, blok lijeve/desne grane, fibrilacija atrijske, undulacija atrijske, usporen srčani ritam, supraventrikularne, ventrikularne i atrijske ekstrasistole)
- kardiogeni šok
- izljev u osrčje, upala osrčja (perikard)
- krvarenje u srčanom mišiću
- angina pectoris
- zatajenje lijevog ventrikula
- oštećenje srčane funkcije (kardiomiopatija)
- upala srčanog mišića (miokarditis)
- depresija miokarda
- osjećaj nepravilnog rada srca (palpitacije)
- smanjenje kontraktibilnosti srčanog mišića lijeve klijetke (smanjenje ejijske frakcije)
- promjena na elektrokardiogramu (ST-segmenta, QRS-kompleksa, inverzija T-vala)
- embolija pluća
- duboka venska tromboza
- sindrom kapilarnog curenja
- upala krvnih žila (vaskulitis)
- povišen krvni tlak (hipertenzija)
- crvenilo
- naglo popuštanje respiratornog sistema (akutni respiratorni distress sindrom)
- povećan tlak u plućnoj cirkulaciji (plućna hipertenzija)
- stvaranje ožiljaka u tkivu između vrećica zraka u plućima (intersticijska plućna bolest)
- alergijska upala plućnih mjehurića (alergijski alveolitis)
- upala plućnog tkiva (pneumonitis)
- nakupljanje tekućine u plućima (plućni edem)
- nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru (pleuralni izljev)
- poteškoće u disanju sa pojavom zviždećih dišnih šumova ili kašlja (bronhospazam)
- stanje u organizmu gdje je u pojedinim dijelovima neodgovarajuća opskrba kisikom (hipoksija)
- upala slijepog crijeva
- upala sluznice crijeva (kolitis, enterokolitis)
- upala gušterače (pankreatitis)
- privremeni prekid crijevne peristaltike (ileus)
- krvarenje u probavnom sustavu
- oštećenje sluznice probavnog sustava (ulkusi sluznice)
- bol u trbušnoj šupljini
- pojačano lučenje slin
- zatajenje jetre
- upala jetre (fulminantni i citotoksični hepatitis)
- začepljenje malih vena u jetri (venookluzivna bolest jetre)
- tromboza portalne vene jetre
- poremećaj stvaranja žuči u jetri (kolestaza)
- teške iznenadne reakcije preosjetljivosti s povišenom temperaturom i pojavom mjehurića na koži/ljuštenje kože (toksična epidermalna nekroliza)
- teške reakcije preosjetljivosti s visokom vrućicom, pojava crvenih točkastih promjena na koži, bol u zglobovima i/ili infekcija oka (Steven - Johnsonov sindrom)
- kožna reakcija na šakama i stopalima (sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske)
- upala kože nakon zračenja (postiradijacijski dermatitis)
- nekroza kože
- točkasta krvarenja u koži (petehije)



- osip s malim ravnim crvenim mrljama (makularni osip)
- crvenilo (eritem)
- tamna područja na koži (hiperpigmentacija)
- pojačano znojenje (hiperhidroza)
- poremećaj noktiju
- zastoj rasta
- bol u mišićima (mijalgija)
- bol u zglobovima (artralgija)
- bol u udovima
- mišićni trzaji
- upala bubrežnih kanalića i međustaničnog tkiva (tubulointersticijski nefritis)
- pojava glukoze u mokraći (nefrogeni dijabetes insipidus)
- izlučivanje soli fosfora urinom (fosfaturija)
- povećano izlučivanje aminokiselina mokraćom (aminoacidurija)
- učestalo mokrenje (poliurija)
- nekontrolirano mokrenje tijekom sna (enureza)
- retencija mokraće
- neplodnost
- zatajenje funkcije jajnika
- prijevremena menopauza
- poremećaj funkcije jajnika
- poremećaj ovulacije
- porast gonadotropina u krvi
- zastoj rasta fetusa
- višorgansko zatajenje
- bol u prsima
- oteklina (edem)
- bol
- zimica

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati HOLOXAN**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što HOLOXAN sadrži**

Djelatna tvar je ifosfamid i svaka bočica sadrži 500 mg ili 1000 mg ifosfamida.

Ne sadrži pomoćne tvari.

**Kako HOLOXAN izgleda i sadržaj pakiranja**

Lijek je u obliku suhog, bijelog praška u prozirnim staklenim bočicama. Svaka kutija sadrži jednu bočicu.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač****Nositelj odobrenja:**

Baxter d.o.o.  
Letališka cesta 29A  
1000 Ljubljana  
Slovenija

**Proizvođač:**

Baxter Oncology GmbH  
Kantstrasse 2  
33790 Halle/Westfalen  
Njemačka

**Predstavnik nositelja odobrenja za Republiku Hrvatsku**

Baxter Healthcare d.o.o.  
Hektorovićeve 2  
10 000 Zagreb  
Tel.: 01 6610314

**Način i mjesto izdavanja lijeka**

Lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

**Ova uputa je posljednji put revidirana u ožujku 2023.**

-----

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

Ifosfamid smiju propisivati samo kliničari s iskustvom u primjeni kemoterapije u liječenju malignih bolesti. Ifosfamid se smije davati samo u ustanovama u kojima se redovito mogu pratiti klinički, biokemijski i hematološki parametri prije, za vrijeme i nakon primjene te uz nadzor specijaliste onkologa.

**Preporuke za sigurno rukovanje**

Ifosfamid je citotoksičan lijek. Rukovanje i pripremanje ifosfamida treba uvijek biti u skladu s važećim smjernicama za sigurno rukovanje citotoksičnim lijekovima. Materijalom ne smiju rukovati trudnice i dojilje.

Ifosfamid je inertan dok ga ne aktiviraju jetreni enzimi. Međutim, kao i za ostale citotoksične lijekove, savjetuje se da pripremu obavlja kvalificirano osoblje u za to predviđenom prostoru.

Osobe koje obavljaju pripremu moraju nositi zaštitne rukavice. Oprez je potreban kako bi se izbjeglo prskanje u oči.

Mogu se javiti kožne reakcije pri slučajnoj izloženosti ifosfamidu. Kako bi se smanjila opasnost od izloženosti kože, uvijek se moraju nositi nepropusne rukavice pri rukovanju bočicama i otopinama koje sadrže ifosfamide. Ako otopina ifosfamida dođe u doticaj s kožom ili sluznicom, kožu je potrebno odmah dobro oprati sapunom i vodom, a sluznicu velikim količinama vode.

**Priprema otopine**

Ne smiju se koristiti otopine s koncentracijom ifosfamida većom od 4%. Da bi se dobila 4% otopina, prašak je potrebno otopiti u vodi za injekcije kako slijedi:

- HOLOXAN 500 mg je potrebno otopiti u 13 ml vode za injekcije.
- HOLOXAN 1000 mg je potrebno otopiti u 25 ml vode za injekcije.

Ovakva otopina je prikladna za intravensku injekciju. Za primjenu putem infuzije, pripremljena otopina se mora razrijediti s 0,9% otopinom natrijevog klorida ili Ringerovom otopinom. Za primjenu infuzije kroz 30-60 minuta, otopinu je potrebno razrijediti do volumena od 250 ml, a za primjenu infuzije kroz 1 sat otopinu je potrebno razrijediti do volumena od 500 ml.

Za kontinuiranu 24-satnu infuziju visoke doze lijeka, preporuča se ukupnu dozu lijeka (npr. 5 g/m<sup>2</sup>) razrijediti u 3 litre 0,9% natrijevog klorida ili Ringerove otopine. Svakih 8 sati daje se jedna litra otopine, koja se mora pripremiti neposredno prije primjene.

Prašak se otopi brzo kada se bočica snažno tresе pola do jedne minute nakon dodavanja otapala. Ako se prašak odmah potpuno ne otopi, potrebno je pričekati nekoliko minuta.

### ***Način primjene***

Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je vizualno pregledati prije primjene kako bi se ustanovilo postoje li neotopljene čestice ili je došlo do promjene boje otopine.

Primjenjuje se intravenskom infuzijom kao razrijeđena otopina, odnosno direktnom injekcijom ako je koncentracija otopine manja od 4%.

Potrebno je paziti da ne dođe do ekstrasvazacije. Ako do nje dođe, oštećenje lokalnog tkiva je malo vjerojatno te nije potrebno poduzeti posebne mjere. Učestalo davanje visokih doza ifosfamida intravenskim injekcijama dovelo je do lokalne iritacije.

Prije parenteralne primjene prašak se mora u potpunosti rastopiti.

### ***Stabilnost i uvjeti čuvanja***

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Zbog sterilnosti te zbog činjenice da i najmanje, analitičkim metodama neotkrivene promjene, mogu dovesti do znatnog sniženja pH vrijednosti, otopina se mora odmah primijeniti, do najviše tri sata nakon pripreme.

S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu potrebno je primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika.

### ***Inkompatibilnosti***

Otopine koje sadrže benzilni alkohol mogu smanjiti stabilnost ifosfamida.

### ***Odlaganje***

Potrebno je poduzeti prikladnu skrb i mjere opreza pri odlaganju praznih bočica i ostalog materijala (štrcaljke, igle, itd.) koji su korišteni za pripremu i primjenu lijeka.