

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO PACIENTA

HOLOXAN 500 mg prášek pro infuzní roztok

HOLOXAN 1 g prášek pro infuzní roztok

HOLOXAN 2 g prášek pro infuzní roztok

ifosfamidum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si tuto příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4

Informace týkající se přípravků HOLOXAN 500 mg, HOLOXAN 1 g, HOLOXAN 2 g jsou shodné a proto se nadále bude v této příbalové informaci pro všechny tyto přípravky používat název přípravek HOLOXAN.

Důležité informace, které je třeba o přípravku HOLOXAN vědět

Ošetřující lékař Vám předepsal přípravek HOLOXAN, protože trpíte léčitelnou rakovinou.

Ifosfamid, který je léčivou látkou přípravku HOLOXAN, zabíjí rakovinné buňky, ale v důsledku napadá i buňky zdravé. Proto může mít mnoho nežádoucích účinků. Lékař Vám přípravek HOLOXAN nepředepíše, pokud se nebude domnívat, že rakovina pro Vás představuje větší riziko než jakékoli možné nežádoucí účinky. Lékař bude Váš stav pravidelně kontrolovat a léčit veškeré nežádoucí účinky, pokud to bude možné.

Přípravek HOLOXAN:

- sníží počet krvinek, což může způsobit, že budete unavenější a náchylnější k infekcím než obvykle.
- může poškodit ledviny a močový měchýř. Aby se zabránilo tomuto poškození, může Vám být preventivně předepsán jiný léčivý přípravek nazývaný mesna. Pokud si všimnete krve v moči, okamžitě to sdělte svému lékaři.
- může způsobovat duševní potíže, jako je zmatenost, neobvyklá ospalost a vážnější příznaky, jako jsou záchvaty a ztráty vědomí.
- podobně jako u většiny léčivých přípravků proti rakovině, neboli při chemoterapii, může dojít ke ztrátě vlasů (v jakékoli míře od zeslabení po úplnou ztrátu), které by ale měly po skončení léčby znovu narůst. Také můžete zvracet nebo mít pocit na zvracení. Lékař Vám může poradit nebo poskytnout léčivé přípravky, které pomohou příznaky zmírnit.
- muži ani ženy nemají počít děti v průběhu léčby přípravkem HOLOXAN nebo alespoň po 6 až 12 měsících po jejím skončení. Používejte účinnou antikoncepci. Požádejte o radu svého lékaře.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek HOLOXAN a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek HOLOXAN používat
3. Jak se přípravek HOLOXAN podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek HOLOXAN uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek HOLOXAN a k čemu se používá

Přípravek HOLOXAN je cytotoxikum, neboli lék proti rakovině. Účinkuje tak, že zabíjí rakovinné buňky, což se někdy nazývá „chemoterapie“.

Používá se k léčbě mnoha různých typů rakoviny. Přípravek HOLOXAN se často používá společně s jinými přípravky proti rakovině, nebo s radioterapií.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek HOLOXAN podán

Přípravek HOLOXAN Vám nebude podán, pokud:

- jste někdy měl(a) alergickou reakci na ifosfamid. Alergická reakce může zahrnovat zrychlené dýchání, sípání, vyrážku, svědění nebo otok obličeje a rtů
- máte poškozenou funkci kostní dřeně (obzvláště pokud jste dříve podstoupil(a) chemoterapii nebo radioterapii). Budou Vám provedeny krevní testy, aby se zjistilo, jak správně kostní dřeň funguje
- máte potíže s močením nebo zánět močových cest, který se projevuje bolestí při močení (cystitida)
- máte poškozenou funkci ledvin. Stav těchto orgánů Vám bude zkontrolován krevními testy.
- v současné době trpíte jakoukoli infekcí
- jste někdy měl(a) potíže s ledvinami nebo močovým měchýřem následkem předchozí chemoterapie nebo radioterapie, nebo trpíte chorobou, která snižuje Vaši schopnost se vymočit (obstrukce močových cest).
- jste těhotná pacientka nebo kojíte (viz bod „Těhotenství, kojení a plodnost“)

Informujte svého lékaře, jestliže:

- právě podstupujete nebo jste nedávno podstoupil(a) radioterapii nebo chemoterapii
- máte cukrovku (diabetes)
- máte potíže s játry nebo ledvinami. Lékař zkontroluje stav Vašich jater a ledvin vyšetřením krve
- byly Vám odstraněny nadledvinky
- máte srdeční problémy nebo jste podstoupil(a) radioterapii v oblasti srdce
- je Váš celkový zdravotní stav špatný nebo jste oslabený/á
- jste starší pacient(ka).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku HOLOXAN se poradte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou.

- Přípravek HOLOXAN může ovlivnit Vaši krev a imunitní systém.
- Po použití přípravku HOLOXAN poklesne počet všech typů krvinek. Tento úbytek krvinek nevyhnutelný nežádoucí účinek přípravku HOLOXAN. Počet krvinek Vám poklesne na nejnižší hodnotu přibližně 5 až 10 dní poté, co začnete přípravek HOLOXAN používat, a zůstává nízký několik dní po ukončení léčby. U většiny pacientů dojde k obnově normálního počtu krvinek do 21 až 28 dnů. Pokud jste v minulosti prodělal(a) více chemoterapií, může obnova normálního počtu krvinek trvat déle.
- Přípravek HOLOXAN může ovlivňovat hojení ran. Udržujte veškerá poranění suchá a čistá a kontrolujte, že se normálně hojí.
- Přípravek HOLOXAN může poškodit výstelku močového měchýře, což vede ke krvácení patrné v moči. Ošetřující lékař si je toho vědom a může Vám v případě potřeby předepsat léčivý přípravek, který může pomoci ochránit Váš močový měchýř.
- Pokud si všimnete, že máte krev v moči, okamžitě to sdělte svému lékaři.

Přípravek HOLOXAN Vám může poškodit ledviny. Poškození ledvin je často dočasné a jejich funkce se upraví, jakmile přestanete přípravek HOLOXAN používat. Občas je poškození trvalé a závažnější.

- Léčivé přípravky na léčbu rakoviny a radioterapie mohou zvýšit riziko rozvoje jiného typu rakoviny. K tomuto rozvoji může dojít řadu let po ukončení léčby.
- Přípravek HOLOXAN může poškozovat srdce nebo ovlivňovat jeho rychlost úderů. K tomu dochází častěji při podávání vyšších dávek přípravku HOLOXAN, při radioterapii nebo léčbě jinými chemoterapeutickými léčivými přípravky, nebo pokud jste vyššího věku. Ošetřující lékař bude během léčby funkci srdce pečlivě sledovat.
- Přípravek HOLOXAN může vést k zánětu nebo zjizvení plic. Tyto stavy se mohou objevit za více než šest měsíců po léčbě. Pokud začnete mít potíže s dýcháním, okamžitě o tom informujte svého lékaře.
- Přípravek HOLOXAN může mít život ohrožující účinky na játra. Pokud se u Vás náhle objeví bolest v oblasti jater nebo žloutenka, okamžitě o tom informujte svého lékaře.
- Pokud náhle snížíte svoji tělesnou hmotnost, okamžitě o tom informujte svého lékaře.
- Může dojít k zeslabení nebo ztrátě vlasů. Vlasy by Vám měly normálně dorůst, ačkoli mohou mít jinou texturu a barvu.
- Přípravek HOLOXAN může způsobovat pocit na zvracení a zvracení, které mohou přetrvávat přibližně 24 hodin po jeho použití. Je možné, že budete potřebovat léčivé přípravky, které pocit na zvracení či zvracení pomohou zastavit. Požádejte o radu ošetřujícího lékaře.
- Poškození centrálního a periferního systému ifosfamidem se může projevit během několika hodin až několika dnů po prvním podání a ve většině případů vymizí během 48 až 72 hodin po ukončení léčby ifosfamidem. Symptomy mohou přetrvávat delší dobu. Občas nedojde k úplnému zotavení
- V souvislosti s podáváním ifosfamidu byly hlášeny anafylaktické/ anafylaktoidní reakce. Mezi oxazafosforinovými cytostatiky byla zaznamenána zkřížená senzitivita.

Další léčivé přípravky a léčebné procedury a přípravek HOLOXAN

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Především informujte ošetřující personál o následujících léčivých přípravcích nebo léčbách, protože při současné léčbě s přípravkem HOLOXAN nemusí správně účinkovat:

Následující léčivé přípravky mohou zvýšit toxicitu přípravku HOLOXAN:

léčivé přípravky zvyšující toxické účinky na krvinky a imunitu:

- inhibitory ACE (používané k léčbě vysokého tlaku) jako je rindopril, kaptopril, enalapril, lisinopril, and ramipril
- karboplatina (používaná k léčbě rakoviny)
- cisplatina (používaná k léčbě rakoviny)
- natalizumab (používaný k léčbě roztroušené sklerózy)

léčivé přípravky, které mohou zvýšit toxické účinky na srdce:

- antracykliny, jako je bleomycin, doxorubicin, epirubicin, mitomycin (používané k léčbě rakoviny)
- ozařování v oblasti srdce

léčivé přípravky, které mohou zvýšit toxické účinky na plíce:

- amiodaron (používaný k léčbě nepravidelného srdečního rytmu)
- růstové faktory G-CSF, GM-CSF (používaný ke zvýšení počtu bílých krvinek po chemoterapii)

léčivé přípravky, které mohou zvýšit toxické účinky na ledviny:

- acyklovir (používaný k léčbě virového onemocnění)
- aminoglykosidy (používané k léčbě bakteriálních infekcí) jako je streptomycin, kanamycin, tobramycin, gentamicin a neomycin
- amfotericin B (používaný k léčbě mykotických infekcí)
- karboplatina (používaná k léčbě rakoviny)
- cisplatina (používaná k léčbě rakoviny)

léčivé přípravky, které mohou zvýšit toxické účinky na močový měchýř:

- busulfan (používaný k léčbě rakoviny)
- ozařování močového měchýře

léčivé přípravky, u nichž se v kombinaci s přípravkem HOLOXAN sčítají účinky na centrální nervový systém:

- antiemetika (používaná k potlačení zvracení a pocitu na zvracení)
- antihistaminika (používaná k léčbě alergických reakcí)
- narkotika, jako je fentanyl, hydromorfon, methadon, morfin, oxykodon a tramadol
- sedativa, jako je midazolam, benzodiazepin, haloperidol, chlorpromazin, fenobarbital, nebo propofol

následující léčivé přípravky mohou zvýšit toxicitu přípravku HOLOXAN:

- karbamazepin, fenytoin, fenobarbital (používané k léčbě epilepsie)
- kortikosteroidy (používané k léčbě zánětů)
- rifampin (používaný k léčbě bakteriálních infekcí)
- třezalka tečkovaná (rostlina používaná k léčbě mírné deprese)

následující léčivé přípravky mohou snížit účinnost přípravku HOLOXAN:

- ketokonazol, flukonazol, itrakonazol (používané k léčbě plísňových infekcí)
- sorafenib (používaný k léčbě rakoviny)
- aprepitant (používaný k prevenci zvracení)

jiné léčivé přípravky, které mohou být ovlivněny přípravkem HOLOXAN nebo jej naopak mohou ovlivňovat, zahrnují:

- docetaxel (používaný k léčbě rakoviny)
- kumariny, jako je warfarin (používaný k ředění krve)
- očkování (vakcíny)

- tamoxifen (používaný k léčbě rakoviny prsu)
- cisplatina (používaná k léčbě rakoviny).
- irinotekan (používaný k léčbě rakoviny).
- antidiabetika (např. deriváty sulfonylurey používané k léčbě cukrovky)
- alopurinol (používaný k léčbě dny)
- bupropion (používaný k léčbě depresivních epizod)
- chlorpromazin- (antipsychotikum)
- trijodthryonin (hormon štítné žlázy)
- disulfiram (Antabus – léčivý přípravek používané k léčbě závislosti na alkoholu)
- suxamethonium (používaný k uvolnění hladké svaloviny)
- kožní reakce na ozáření (tzv. radiation recall syndrome)

Přípravek HOLOXAN s jídlem a pitím a alkoholem

Konzumace alkoholu může zhoršit pocit na zvracení a zvracení způsobené přípravkem HOLOXAN.

Pacienti léčení ifosfamidem nemají jíst grapefruity a mají se vyhnout potravinám a nápojům obsahujícím toto ovoce.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán.

Těhotenství

Po dobu léčby přípravkem HOLOXAN nesmíte otěhotnět. Přípravek HOLOXAN může způsobovat potraty nebo poškodit Vaše nenarozené dítě.

Muži ani ženy se nemají snažit o početí dítěte během léčby a alespoň 6 až 12 měsíců po ukončení léčby. Používejte účinnou antikoncepci. Požádejte o radu svého lékaře.

Přípravek HOLOXAN může ovlivnit Vaši schopnost otěhotnět. Před začátkem léčby si promluvte s ošetřujícím lékařem o možnosti zmrazení vzorků spermatu nebo vajíček.

Kojení

Během léčby přípravkem HOLOXAN nekojte. Požádejte o radu svého lékaře.

Plodnost

Ženy jako pacientky

U pacientek léčených ifosfamidem může dojít k poruchám menstruačního cyklu.

Riziko trvalé ztráty menstruačního cyklu vyvolané chemoterapií se zvyšuje u starších žen.

U dívek léčených ifosfamidem před nástupem puberty se obvykle rozvíjí sekundární pohlavní znaky normálně a mají pravidelnou menstruaci a byly schopny později otěhotnět. U těchto dívek je zvýšené riziko předčasné menopauzy.

Muži jako pacienti

U mužů obvykle nejsou sexuální funkce a libido narušeny.

U chlapců léčených ifosfamidem před nástupem puberty se obvykle rozvíjí sekundární pohlavní znaky normálně, ale mohou mít poruchu tvorby spermií.

Může dojít k určitému stupni atrofie varlat.

Porucha tvorby spermií navozená ifosfamidem je u některých pacientů reverzibilní, ale reverzibilita se může objevit až za několik let po ukončení léčby.

Muži, kteří byli dočasně sterilní při léčbě ifosfamidem, byli schopni později počít dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Některé nežádoucí účinky léčby přípravkem HOLOXAN mohou vést ke zhoršení schopností řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje jednak přímo tím, že může vyvolávat encefalopatii a jednak nepřímo vyvoláváním pocitů na zvracení a zvracení – především v případě současného podání přípravků působících na CNS nebo při konzumaci alkoholu.

Váš lékař rozhodne, zda můžete tyto činnosti bezpečně vykonávat.

Co dělat, když navštívíte jiného lékaře nebo musíte do nemocnice

Pokud navštívíte jiného lékaře nebo musíte z jakéhokoli důvodu do nemocnice, sdělte zdravotnickému personálu, jaké léčivé přípravky užíváte. Neužívejte žádné jiné léčivé přípravky, pokud ošetřující lékař není informován, že používáte přípravek HOLOXAN.

3. Jak se přípravek HOLOXAN používá

Přípravek HOLOXAN Vám bude podávat lékař nebo zdravotní sestra.

- Přípravek HOLOXAN bude obvykle přidán do velkého vaku s tekutinou a bude Vám podán pomalou injekcí (infuzí) přímo do žíly. Může to být žíla na paži, na hřbetu ruky nebo velká žíla pod klíční kostí. V závislosti na dávce trvá injekční podávání obvykle několik hodin, ale může trvat i několik dní.
- Přípravek HOLOXAN se často používá společně s jinými léky proti rakovině nebo s radioterapií.

Obvyklá dávka

- Váš lékař rozhodne, kolik tohoto léčivého přípravku potřebujete a kdy jej máte dostávat.
- Množství přípravku HOLOXAN, které potřebujete, závisí na:
 - typu nemoci, kterou trpíte
 - Vaší tělesné konstituci (kombinace výšky a tělesné hmotnosti)
 - Vašem celkovém zdravotním stavu
 - tom, zda dostáváte jiné léky proti rakovině nebo podstupujete radioterapii.

Přípravek HOLOXAN se obvykle podává v sérii několika cyklů léčby. Po každém cyklu následuje přestávka (období, kdy neužíváte žádný přípravek s léčivou látkou ifosfamid), než začne další cyklus.

Jestliže jste použil(a) více přípravku HOLOXAN, než jste měl(a)

Je nepravděpodobné, že by Vám bylo podáno více přípravku HOLOXAN, než je předepsáno, protože Vám jej bude podávat vyškolený a odborný personál. Kdyby Vám bylo podáno příliš mnoho léčivého přípravku, okamžitě by infuzi zastavil.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léčivé přípravky, může přípravek HOLOXAN způsobovat nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Při používání tohoto léčivého přípravku se mohou projevit následující nežádoucí účinky.

Pokud si všimnete kteréhokoli z následujících závažných nežádoucích účinků, neprodleně o tom informujte svého lékaře:

- tvorba modřin, aniž byste se uhodil(a), pomalé zastavování krvácení nebo krvácení z nosu či dásní snížení počtu bílých krvinek,. Pokles bílých krvinek nezpůsobí žádné příznaky, ale budete náchylnější k infekcím. Pokud se domníváte, že můžete prodělavat infekcí (zvýšená teplota, zimnice nebo třes či pocit horka a pocení, nebo jakýkoli příznak infekce, jako je kašel či řezání při močení)
- výrazná bledost, letargie a únava (projevy anémie) Obvykle není zapotřebí žádné léčby. Váš organismus červené krvinky časem nahradí.
- krev v moči, bolest při močení nebo močení malého objemu
- duševní potíže. Ifosafamid může u některých lidí ovlivnit činnost mozku. Občas si někteří pacienti na ifosafamid sami neuvědomují jeho účinek na mozek, ale jejich přátelé a příbuzní mohou zaznamenat změnu. Pokud zpozorujete některý z následujících nežádoucích účinků, ošetřující lékař ukončí léčbu ifosfamidem.
 - zmatenost
 - malátnost
 - dezorientace
 - neklid
 - deprese
 - halucinace
 - svalové křeče v rukou nebo nohou
 - rychlé mluvení
 - neschopnost mluvit
 - opakování slov
 - nemotornost
 - chorobné lpění na určité představě
 - agresivita
 - záchvaty (křeče)
 - ztráta vědomí

Tyto nežádoucí účinky mohou být doprovázeny horečkou nebo rychlým bušením srdce.

Při používání přípravku HOLOXAN byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (vyskytující se u více než 1 z 10 pacientů)

- Útlum kostní dřeně, úbytek červených krvinek , úbytek bílých krvinek (způsobující možnou zvýšenou teplotu a infekce), úbytek krevních destiček spojený s vyšším rizikem krvácení,
- Poškození mozku projevující se nejčastěji ospalostí, toxický účinek na centrální nervový systém
- Pocit na zvracení, zvracení
- Alopecie (ztráta vlasů)
- Krev v moči, porucha funkce ledvin, poškození struktury ledvin
- Horečka

Časté nežádoucí účinky (vyskytující se u 1 až 10 ze 100 pacientů)

- Infekce
- Metabolická acidóza (zvýšená kyselost tělesných tekutin), snížená chuť k jídlu
- Hemoragická cystitida (krvácivý zánět výstelky močového měchýře), nefropatie (poškozené funkce ledvin)
- Snížený počet spermií
- Únava, slabost, neklid, zánět žil, horečka spojená se sníženým počtem určitých bílých krvinek.

Méně časté nežádoucí účinky (vyskytující se u 1 až 10 ze 1 000 pacientů)

- Zápál plic, otrava krve
- Nově vznikající nádory následkem léčby (zejména močového ústrojí), leukemie
- Poruchy ovulace, snížená hladina ženských pohlavních hormonů, nepřítomnost menstruačního cyklu
- Nechutenství
- Halucinace, depresivní psychóza, dezorientace, neklid, zmatenost
- Spavost, zapomnětlivost, závratě, nezánnětlivé onemocnění periferních nervů (periferní neuropatie)
- Změny srdečního rytmu (rychlý, pomalý, nepravidelný), selhání srdce, otok plic
- Krvácení
- Průjem, zácpa
- Poruchy funkce jater (žloutenka), zvýšení jaterních enzymů, akutní selhání ledvin vznikající při těžkých chorobách jater
- Inkontinence (neschopnost udržet moč), bolestivé močení, poruchy frekvence močení
- Zvýšená hladina jaterních enzymů

Vzácné nežádoucí účinky (vyskytující se u 1 až 10 z 10 000 pacientů)

Reakce z přecitlivělosti

- Příznaky související s nepřiměřeným vylučováním hormonu působícího na řečiště ledvin, snížená hladina sodíku v krvi, nedostatek vody v organismu, zadržování vody, nerovnováha elektrolytů
- Porucha koordinace pohybů (mozečkový syndrom)
- Rozmazané vidění
- Nízký tlak srdeční
- Poruchy funkce plic, kašel, dušnost
- Záněť sliznice dutiny ústní
- Záněť kůže, vyrážka
- Křeče
- Akutní a chronické selhání ledvin
- Porucha tvorby spermií
- Reakce v místě vpichu
- Vylučování fosfátu a aminokyselin močí

Velmi vzácné nežádoucí účinky (vyskytující se u méně než 1 z 10 000 pacientů), včetně izolovaných zpráv

- *Novotvary nezhoubné a zhoubné*: akutní lymfocytární leukemie, lymfom, sarkomy, rakovina ledvin a štítné žlázy, progrese základního onemocnění
- *Poruchy krve a lymfatického systému*: rozpad buněk krve s následkem poškození ledvin (hemolyticko-uremický syndrom), porucha srážlivosti krve, anémie, abnormálně zvýšená hladina methemoglobinu v krvi
- *Poruchy imunitního systému*: anafylaktický šok, angioedém, snížená obranyschopnost, kopřivka
- *Poruchy metabolismu a výživy*: snížená hladina draslíku, vápníku, fosfátů, syndrom nádorového rozpadu, zvýšená hladina cukru v krvi (hyperglykemie), nadměrná žízeň
- *Psychiatrické poruchy*: záchvat paniky, pohybové abnormality vyvolané duševní chorobou, mánie, paranoia, chorobná vztahovačnost, deziluze (ztráta iluzí), delirium (poruchy vědomí), zpomalené myšlení, neschopnost mluvení z psychických příčin, změna duševního stavu, opakování slov pronesených druhou osobou, nadměrná slovní produkce (logorea), chorobné lpění na určité představě, částečná nebo úplná ztráta paměti
- *Poruchy nervového systému*: bezvědomí, záchvaty, nezánnětlivé onemocnění nervů, porucha řeči (dysartrie), křeče, závažný stav epilepsie (s/bez záchvatu křečí), onemocnění bílé hmoty

- mozkové, poruchy hybnosti, třes rukou, změněná citlivost (brnění), bolesti vzniklé poškozením nervu, porucha chůze, neschopnost udržet stolicí
- *Poruchy oka:* poruchy zraku, zánět spojivek, podráždění oka
 - *Poruchy ucha a labyrintu:* hluchota, zhoršení sluchu, závratě, ušní šelest
 - *Srdeční poruchy:* srdeční zástava, infarkt myokardu, zpomalený tep srdce, srdeční, zástava, srdeční selhání, porucha vedení vzruchu srdečním svalem, nahromadění tekutiny pod srdečním obalem, krvácení do svaloviny srdce, angina pectoris, selhání levé komory, onemocnění srdečního svalu, zánět srdečního svalu, zánět osrdečníku, útlum srdečního svalu, bušení srdce, snížená funkce srdce, změny EKG (eletrokardiogram)
 - *Cévní poruchy:* krevní sraženina v plicním řečišti, hluboká žilní trombóza, syndrom zvýšené propustnosti kapilár, zánět cév, vysoký krevní tlak, zčervenání
 - *Dýchací poruchy:* zápal plic, postižení plic projevující se plicní fibróza, selhání dýchání, toxický alergický otok plic, selhání dýchacího ústrojí, akutní syndrom respirační tísně, plicní hypertenze, alergický zápal plic, plicní otok, nahromadění tekutiny do pohrudniční dutiny, zúžení dýchacích cest, nedostatek kyslíku v organismu
 - *Zažívací poruchy:* akutní zánět slinivky břišní, zánět slepého střeva, zánět střev, zauzlení střev, krvácení do zažívacího traktu, ulcerace sliznic (vznik vřidků), bolest břicha, nadměrná sekrece slin
 - *Poruchy jater:* selhání jater, zánět jater, onemocnění cév jater a trombóza jaterní žíly, městnání žluči (cholestáza)
 - *Poruchy kůže:* toxické kožní reakce, závažná kožní onemocnění zánět kůže po ozařování, kožní nekróza, otok obličeje, tečkovité krvácení do kůže či sliznic (petechie), vyrážka, svědění, zčervenání, zvýšená tvorba pigmentu v kůži, zvýšené pocení, poruchy nehtů
 - *Poruchy pohybového ústrojí:* křivice, onemocnění kostí, rozklad svalové tkáně, zpomalení růstu, bolest svalů bolest kloubů, bolest končetin, svalové záškuby
 - *Poruchy ledvin:* porucha funkce ledvin, zánětlivé onemocnění ledvin, diabetes insipidus ("žíznivka"), aminokyseliny v moči, časté a vydatné močení, pomočování, pocit zbytkové moči
 - *Poruchy reprodukčního systému a vrozené vady:* neplodnost, selhání vaječnicků, předčasný přechod, porucha ovulace, zvýšená hladina gonadotropinu v krvi, zpomalení růstu plodu
 - *Celkové poruchy:* úmrtí, malátnost, víceorgánové selhání, celkové tělesné zhoršení, reakce v místě vpichu injekce/infuze, bolest na hrudi, otok, zánět sliznice, bolest, horečka, zimnice, zvýšená reakce na radioterapii

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek HOLOXAN uchovávat

Protože se přípravek HOLOXAN obvykle podává v nemocnici, bude jej bezpečně a řádně uchovávat nemocniční personál. Potřebujete - li informace o podmínkách uchovávání, jsou uvedeny níže.

- Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte přípravek HOLOXAN po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za „Použitelné do“: Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

- Rekonstituované nebo zředěné roztoky lze uchovávat po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C (v chladničce).
- Z mikrobiologického hlediska se doporučuje použít rozpuštěný či zředěný roztok ihned po přípravě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rozpuštění/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek HOLOXAN obsahuje

Přípravek HOLOXAN 500 mg obsahuje ifosfamidum 500 mg

Přípravek HOLOXAN 1 g obsahuje ifosfamidum 1 g

Přípravek HOLOXAN 2 g obsahuje ifosfamidum 2 g

Přípravek neobsahuje žádné pomocné látky.

Jak přípravek HOLOXAN vypadá a co obsahuje toto balení

Holoxan je suchý prášek v injekční lahvičce z bezbarvého skla s gumovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a odtrhovacím plastovým víčkem.

Velikost balení:

Přípravek HOLOXAN 500 mg: 1 injekční lahvička s 500 mg prášku pro infuzní roztok v krabičce

Přípravek HOLOXAN 1 g: 1 injekční lahvička s 1 g prášku pro infuzní roztok v krabičce

Přípravek HOLOXAN 2 g: 1 injekční lahvička se 2 g prášku pro infuzní roztok v krabičce

Vícečetné balení:

Přípravek HOLOXAN 500 mg: 2 nebo 5 injekčních lahviček s 500 mg prášku pro infuzní roztok v krabičce a kartonu.

Přípravek HOLOXAN 1 g: 2 nebo 5 injekčních lahviček s 1 g prášku pro infuzní roztok v krabičce a kartonu.

Přípravek HOLOXAN 2 g: 2 nebo 5 injekčních lahviček se 2 g prášku pro infuzní roztok v krabičce a kartonu.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2, 33 790 Halle, Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována: 21.3.2018

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

NÁVOD K POUŽITÍ

Při přípravě roztoků přípravku HOLOXAN je třeba zachovávat bezpečnostní předpisy týkající se manipulace s cytostatiky.

Veškeré nepoužité roztoky, prázdné injekční lahvičky i veškerý odpad likvidujte předepsaným způsobem.

Parenterální léčivé přípravky musí být před podáním vizuálně zkontrolovány, zda neobsahují pevné částice nebo nejsou zbarveny.

Před parenterálním podáním musí být prášek zcela rozpuštěn.

Příprava infuzního roztoku

Aby připravený roztok ifosfamidů nepřekročil koncentraci 4%, je třeba postupovat velmi pečlivě. Pro přípravu čtyřprocentního izotonického roztoku pro aplikaci rekonstituujte prášek ve vodě na injekci podle následujícího klíče: přípravek HOLOXAN 500 mg ve 13 ml, přípravek HOLOXAN 1 g ve 25 ml a přípravek HOLOXAN 2 g v 50 ml.

Po přidání rozpouštědla se látka během půl minuty až minuty při intenzivním protřepávání dobře rozpustí. Pokud nedoručí ihned k úplnému rozpuštění, je vhodné ponechat roztok několik minut stát. Pro účely infuze se doporučuje zředit rozpuštěný roztok 5% roztokem glukózy, 0,9% roztokem NaCl nebo Ringerovým roztokem. Jako vodítko může sloužit následující údaj: pro infuzi podávanou po dobu 30-60 minut se ředí ve 250 ml a pro infuzi podávanou po dobu jedné až dvou hodin se ředí v 500 ml. Pro kontinuální 24hodinovou infuzi s vysokými dávkami přípravku HOLOXAN se doporučuje zředit celkovou dávku (např. 5 g/m²) ve třech litrech 5% roztoku glukózy a/nebo v 0,9% roztoku NaCl.

Pro rekonstituované i pro zředěné roztoky byla prokázána chemická i fyzikální stabilita po dobu 48 hodin při teplotě 25 °C.

Z mikrobiologického hlediska se doporučuje použít rekonstituovaný či zředěný roztok ihned po přípravě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Po neúmyslném kontaktu s ifosfamidem se mohou vyskytnout kožní reakce.

Vzhledem k toxické povaze látky se doporučují následující bezpečnostní opatření:

Rekonstituce a podávání musí provádět pouze školený personál. S přípravkem nesmí pracovat těhotné a kojící ženy.

Je nutno používat ochranný oděv, brýle, masku a jednorázové PVC či latexové rukavice.

K rekonstituci je třeba určit vyhrazený prostor (ideálně se systémem s laminárním prouděním vzduchu). Pracovní plocha by měla být chráněna jednorázovým ubrusem z absorpčního s plastovou podložkou. V případě náhodného zasažení kůže či očí je nutné důkladné opláchnutí vodou. Poté lze na oblasti mimo sliznice použít mýdlo a vodu. Potřísněná místa musí být setřena suchými či vlhkými jednorázovými ručníky.

Opatrnost je zapotřebí při likvidaci odpadního materiálu (injekční stříkačky, jehly, jednorázové utěrky atd.). Použitý materiál musí být umístěn do vhodného zabezpečeného kontejneru připraveného na likvidaci ve spalovně odpadků za vysoké teploty s přídavným spalováním.