

UPUTSTVO ZA LEK

Holoxan[®], 1g, prašak za rastvor za injekciju ifosfamid

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek **Holoxan** i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek **Holoxan**
3. Kako se primenjuje lek **Holoxan**
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek **Holoxan**
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Holoxan i čemu je namenjen

Lek Holoxan sadrži aktivnu supstancu ifosfamid.

Lek Holoxan je lek za lečenje raka (citostatik). Deluje tako što ubija ćelije raka, što je takođe poznato kao "hemioterapija".

Primenjuje se u terapiji različitih vrsta raka. Često se koristi u kombinaciji sa drugim lekovima za lečenje raka ili sa zračnom terapijom (radioterapija).

Lek Holoxan je namenjen za lečenje sledećih stanja:

Tumor testisa

Za kombinovanu hemioterapiju pacijenata sa uznapredovalim tumorima u stadijumu II do IV prema TNM klasifikaciji (seminomi i ne-seminomi), koji nedovoljno ili uopšte ne reaguju, na inicijalnu hemioterapiju.

Rak cerviksa

Palijativna kombinovana hemioterapija cisplatin/ifosfamid (bez dodatnih lekova u kombinovanoj hemioterapiji) FIGO stadijum IV B cervikalnog karcinoma (terapija kod karcinoma koji se ne mogu operisati ili u slučajevima gde zračenje nije moguće) - kao alternativna terapija palijativnoj radioterapiji.

Rak dojke

Za palijativno lečenje uznapredovalog refraktornog ili rekurentnog karcinoma dojke.

Nemikrocelularni rak bronha

Za mono- ili kombinovanu hemioterapiju kod pacijenata sa tumorima koji se ne mogu operisati ili metastatskim tumorima.

Mikrocelularni rak bronha

Za kombinovanu hemioterapiju.

Sarkom mekih tkiva (uključujući osteosarkom i rabdomiosarkom)

Za mono- ili kombinovanu hemioterapiju rabdomiosarkoma ili osteosarkoma posle neuspeha standardnih terapija. Za mono- ili kombinovanu hemioterapiju drugih sarkoma mekih tkiva posle neuspeha operacije i zračenja.

Ewing-ov sarkom

Za kombinovanu hemioterapiju posle neuspeha primene citostatske terapije.

Non-Hodgkin-ov limfom

Za kombinovanu hemioterapiju kod pacijenata sa podgrupom agresivnih *non-Hodgkin* limfoma koji nedovoljno ili koji uopšte ne reaguju na početno lečenje. Za kombinovanu terapiju pacijenata sa rekurentnim tumorima.

Hodgkin-ova bolest

Za kombinovanu terapiju pacijenata sa *Hodgkin*-ovom bolešću posle neuspeha primarnih citostatskih terapija ili radioterapije kod pacijenata sa progresivnim ili rano rekurentnim limfomima (kompletna remisija kraća od jedne godine) – primena kombinovane hemioterapije u okviru ustanovljenih protokola, npr. prema MINE protokolu.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Holoxan

Lek Holoxan ne smete primati:

- Ukoliko ste alergični (preosetljivi) na ifosfamid ili na bilo koji od njegovih metabolita.
- Ukoliko imate ozbiljno oštećenje funkcije koštane srži (posebno ako ste prethodno lečeni citotoksičnim lekovima i/ili radioterapijom)

- Ukoliko ste u skorije vreme imali infekcije (ako je Vaš imunski sistem oslabljen)
- Ukoliko je bubrežna funkcija oštećena i/ili imate opstrukcija urinarnog protoka
- Ukoliko imate zapaljenje mokraćne bešike (cistitis)
- Ukoliko dođite (videti odeljak „Trudnoća, dojenje i plodnost“)

Rizik od toksičnog dejstva ifosfamida na CNS zahteva pažljivo praćenje pacijenta. Ukoliko dođe do razvoja encefalopatije, lečenje ifosfamidom treba prekinuti.

Posebna napomena

Ako postoji zapaljenje mokraćne bešike sa vidljivim znakovima prisustva krvi u urinu ili bez vidljivih znakova prisustva krvi u urinu (cistitis sa mikrohematurijom ili makrohaturijom) tokom terapije lekom Holoxan terapiju treba obustaviti do normalizacije stanja pacijenta.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili medicinskom sestrom pre nego što primite lek Holoxan.

Kod pojedinih pacijenata, faktori rizika za toksičnost ifosfamida i posledice mogu predstavljati kontraindikacije. U ovakvim slučajevima Vaš lekar će izvršiti individualnu procenu rizika i očekivane koristi. Neželjene reakcije, zavisno od njihove ozbiljnosti, mogu da zahtevaju promenu doziranja ili prestanak lečenja, o čemu će takođe odlučiti Vaš lekar.

UPOZORENJA

Mijelosupresija, imunosupresija, infekcije

- Primena ifosfamida može da prouzrokuje mijelosupresiju (anemiju, leukopeniju, neutropeniju i trombocitopeniju) i značajnu supresiju imunskog odgovora, koji može da dovede do ozbiljnih infekcija.
- Prijavljeni su sepsa i septični šok kao i slučajevi smrtnog ishoda usled mijelosupresije udružene sa ifosfamidom. Infekcije prijavljene sa ifosfamidom uključuju pneumoniju, kao i ostale bakterijske, gljivične, virusne i parazitske infekcije.
- Rizik od mijelosupresije je povećan kod pacijenata sa smanjenom renalnom funkcijom.

Toksično dejstvo na centralni nervni sistem, neurotoksičnost

- Primena ifosfamida može da dovede do toksičnog dejstva na CNS i drugih neurotoksičnih dejstava.

Nefrotoksičnost i urotoksičnost

- Ifosfamid je i nefrotoksičan i urotoksičan.

Nefrotoksičnost

- Kod pacijenata lečenih ifosfamidom prijavljena je bubrežna (parenhimalna i tubularna) nekroza.

Urotoksičnost

- Primena ifosfamida je povezana sa urotoksičnim dejstvom, Vaš lekar će Vam možda propisati upotrebu leka (mesna) koji sprečava urotoksično dejstvo ifosfamida;
- Manifestacije urotoksičnosti uključuju zapaljenje mokraćne bešike sa vidljivim znakovima prisustva krvi u urinu ili bez vidljivih znakova prisustva krvi u urinu, bolno mokrenje, osećaj nepotpunog pražnjenja mokraćne bešike, čestog mokrenja, noćnog mokrenja i nemogućnost mokrenja.

Kardiotoksičnost, primena kod pacijenata sa srčanim oboljenjem

- Manifestacije kardiotoksičnosti usled upotrebe ifosfamida uključuju:
 - aritmije;
 - promene na EKG-u;
 - toksična kardiomiopatija koja vodi u srčanu slabost sa kongestijom i padom krvnog pritiska;
 - perikardijalni izliv, fibrinozni perikarditis i epikardijalna fibroza.
- Prijavljeni su slučajevi kardiotoksičnosti povezane sa primenom ifosfamida, sa smrtnim ishodom.

Pulmonalna toksičnost uključuje:

- Prijavljeni su problem sa plućima (intersticijalni pneumonitis i pulmonalna fibroza) kod lečenja ifosfamidom. Takođe su prijavljeni drugi oblici pulmonalne toksičnosti. Pijavljena je pulmonalna toksičnost koja vodi u plućnu slabost, kao i smrtni ishod.

Sekundarni malignitet uključuje:

- Rizik od pojave sekundarnih tumora i njihovih prekursora, kao kasne sekvele.

Veno-okluzivna bolest jetre:

- Veno-okluzivna bolest jetre je prijavljena sa hemioterapijom koja je uključivala i ifosfamid, i takođe je poznata komplikacija sa ciklofosfamidom kao drugim oksazofosforinskim citotoksičnim lekom.

Anafilaktičke / anafilaktoidne reakcije, unakrsna osetljivost

- Prijavljene su anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije povezane sa ifosfamidom.

Poremećaj u zarastanju rana

- Ifosfamid može da ometa normalno zarastanje rana.

Alopecija (gubitak kose)

- Alopecija je vrlo čest, dozno zavistan efekat primene ifosfamida.
- Alopecija indukovana hemioterapijom može napredovati do ćelavosti.
- Kosa može ponovo da poraste, ali može da se razlikuje u boji i teksturi.

Mučnina i povraćanje

- Primena ifosfamida može da prouzrokuje mučninu i povraćanje.
- Vaš lekar će razmotriti primenu lekova (antiemetika) za prevenciju i ublažavanje mučnine i povraćanja.
- Upotreba alkohola može pojačati mučninu i povraćanje uzrokovano hemioterapijom.

Stomatitis (zapaljenje sluzokože usta)

- Primena ifosfamida može prouzrokovati stomatitis (oralni mukozitis).
- Vaš lekar će razmotriti preduzimanje odgovarajućih mera za prevenciju i ublažavanje stomatitisa.

Paravenska primena

- Citotoksično dejstvo ifosfamida pojavljuje se posle njegove aktivacije, koja se dešava uglavnom u jetri. Zbog toga je mali rizik od oštećenja tkiva usled slučajne primene leka u okolinu vene (umesto intravenski). Vaš lekar ili medicinska sestra će se pobrinuti da sadržaj koji se nalazi oko krvnog suda na odgovarajući način uklone.

Primena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega

Ukoliko imate oštećenje funkcije bubrega Vaš lekar će odlučiti o tome da li možete da primete ovaj lek kao i o dozi leka.

Upotreba kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre

Oštećenje funkcije jetre, posebno kod teškog oštećenja, može biti povezano sa smanjenom aktivacijom ifosfamida. Ovo može da izmeni efektivnost lečenja ifosfamidom.

Vaš lekar će razmotriti primenu ovog leka, ako ste prethodno lečeni radioterapijom, ako ste iscrpljeni ili ste starija osoba.

Poseban oprez je potreban kod pacijenata sa oslabljenim imunskim odgovorom, npr. u slučaju šećerne bolesti ili hroničnih bolesti jetre ili bubrega.

Vaš lekar će redovno pratiti Vaše zdravstveno stanje ako imate metastaze na mozgu, cerebralne simptome i/ili oštećenje bubrežne funkcije.

Za informacije o uticaju leka na plodnost i merama kontracepcije videti odeljak „Trudnoća, dojenje i plodnost“.

Drugi lekovi i lek Holoxan

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo

koje druge lekove, a naročito o sledećim lekovima ili terapijama, koji mogu uticati na dejstvo ifosfamida i pojačati njegova neželjena dejstva:

- sulfonilureja, oralni (uzimanje preko usta) lekovi za dijabetes, jer mogu smanjiti koncentraciju šećera u krvi više nego uobičajeno u kombinaciji sa ifosfamidom;
- aprepitant (lekovi za sprečavanje mučnine i povraćanja);
- alopurinol (lek za lečenje gihta);
- flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, sorafenib;
- karbamazepin;
- kortikosteroidi;
- kantarion;
- fenobarbital;
- fenitoinom
- rifampicin;
- lekovi koji se koriste za lečenje raka (karboplatin, cisplatin), uključujući i leukemiju (busulfan);
- lekovi koji se koriste za lečenje multiple skleroze (natalizumab);
- lekovi za lečenje visokog krvnog pritiska (npr. ACE inhibitori), aritmija (amjodaron);
- G-CSF, GM-CSF hormoni (koriste se za povećanje broja belih krvnih ćelija nakon hemioterapije)
- aciklovir (lek protiv virusa);
- aminoglikozidi (antibiotik koji se koristi kod bakterijskih infekcija);
- amfotericin B (lek za lečenje gljivičnih infekcija);
- antihistaminici (lekovi za lečenje alergija);
- lekovi za lečenje depresije i ostalih psihijatrijskih oboljenja;
- lekovi koji sprečavaju zgrušavanje krvi poput varfarina. Rizik od krvarenja se povećava kada se kombinuje sa ifosfamidom;
- antiestrogeni lekovi (tamoksifen);
- docetaksel (lek za lečenje raka);
- antraciklini;
- terapija zračenjem mokraćne bešike ili srčane regije;
- ifosfamid može da pojača kožne reakcije na radioterapiju.

Prethodna ili istovremena primena nefrotoksičnih agenasa kao što su cisplatin, aminoglikozidi, aciklovir ili amfotericin B mogu pojačati nefrotoksično dejstvo ifosfamida i sledstveno tome i hematotoksična i neurotoksična dejstva (CNS).

Zbog imunosupresivnog delovanja ifosfamida, smanjen je odgovor na neke vakcine. Vakcinacija živim virusnim vakcinama može dovesti do postvakcinalnih komplikacija.

Lekovi koji deluju na centralni nervni sistem (kao što su lekovi protiv povraćanja, lekovi za smirenje, narkotici ili antihistaminici) treba da se koriste sa posebnom pažnjom ili da se prekine primena ako se posumnja na encefalopatiju (neupalna bolest mozga) uzrokovanu ifosfamidom.

Dodatno, moguće su sledeće interakcije:

- istovremena primena sa alopurinolom (lek koji se koristi u terapiji gihta) ili hidrohlorotiazidom (diuretik) može pojačati mijelosupresivno dejstvo;
- istovremenom primenom hlorpromazina, trijodotironina ili inhibitora aldehidne dehidrogenaze kao što je disulfiram, dejstvo i toksičnost mogu biti pojačani;
- prethodno ili istovremeno lečenje fenobarbitalom, fenitoinom ili hloralhidratom može dovesti do indukcije mikrozomalnih enzima jetre;
- istovremenom primenom može se pojačati miorelaksantno dejstvo suksametonijuma.

Primena leka Holoxan sa hranom, pićima i alkoholom

Nemojte konzumirati alkoholna pića tokom lečenja ifosfamidom.

Grejpfрут ili sok od grejpfruta ne treba koristiti zbog mogućnosti smanjene aktivacije i time smanjene efikasnosti ifosfamida supstancom koja se nalazi u sastavu grejpfruta.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu za savet pre nego što uzmete ovaj lek.

Trudnoća

Aktivna supstanca ifosfamid koju sadrži lek Holoxan može biti mutagena i uticati na razvoj nerođenog deteta. Ne treba koristiti lek Holoxan tokom trudnoće. Ako lekar smatra da je neophodna primena tokom trudnoće, treba da tražite medicinsko mišljenje o riziku ispoljavanja neželjenih dejstava na dete tokom terapije. Ukoliko zatrudnite tokom terapije lekom Holoxan, odmah obavestite lekara i zatražite mogućnost genetskog savetovanja.

Dojenje

Ne smete da koristite lek Holoxan ako dojite. Ako lekar smatra da je primena neophodna, dojenje treba prekinuti.

Plodnost

Tokom primene leka Holoxan trebate koristiti kontraceptivne mere.

Aktivna supstanca ifosfamid koju sadrži lek Holoxan može da ošteti Vaš genetski materijal i/ili da dovede do neplodnosti. Muškarci na terapiji ovim lekom se savetuju da ne ostvaruju potomstvo tokom, i do 6 meseci nakon prestanka terapije. Žene treba da koriste efektivnu kontracepciju dodatnih 12 meseci nakon prestanka terapije. Žene ne treba da zatrudne tokom terapije. Muškarcima se savetuje da potraže savet o zamrzavanju sperme pre započinjanja terapije.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek Holoxan može smanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Ovo se može desiti ili kao neposredna posledica encefalopatije - naročito ako se istovremeno uzimaju lekovi koji deluju na CNS ili alkohol, ili posredno, kao posledica mučnine i povraćanja.

3. Kako se primenjuje lek Holoxan

Ovaj lek se primenjuje intravenski.

S obzirom na to da se lek Holoxan primenjuje u zdravstvenoj ustanovi, lek će Vam dati lekar ili medicinska sestra.

- Uobičajeno se lek dodaje u veliku kesu rastvora i sporo ubrizgava u venu (putem infuzije). Za ovo se koristi vena u ruci, na nadlanci ili velika vena ispod vaše ključne kosti. U zavisnosti od doze, primena leka obično traje nekoliko sati, ali se može produžiti i na nekoliko dana.
- Lek Holoxan se često primenjuje u kombinaciji sa drugim lekovima protiv raka ili sa terapijom zračenjem (radioterapija).

Doziranje

- Vaš lekar odlučuje koja doza leka Vam je potrebna i kada treba da je primite.
- Vaša doza zavisi od različitih faktora:
 - od vrste Vaše bolesti;
 - od uzrasta i telesne mase;
 - od opšeg stanja;
 - od toga da li istovremeno primete druge lekove za lečenje raka ili radioterapiju.

Lek Holoxan se uobičajeno primenjuje u više terapijskih ciklusa. Nakon svakog ciklusa sledi pauza u terapiji (tokom koje ne primete lek Holoxan), pre nego nastavite sa narednim terapijskim ciklusom.

Nakon aktivacije u jetri, ifosfamid je mutagena (prouzrokuje nasledne promene) i takođe potencijalno kancerogena supstanca (uzrokuje pojavu raka). Stoga treba izbegavati direktan kontakt sa kožom i sluzokožom.

Ako ste primili više leka Holoxan nego što treba

Malo je verovatno da ćete primiti više ifosfamida nego što je trebalo, jer Vam lek daju iskusni i kvalifikovani medicinski stručnjaci, koji će odmah obustaviti primenu leka, ukoliko ste previše primili.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih

pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Lek Holoxan je lek koji ubija ćelije raka, ali takođe napada i zdrave ćelije. Zbog toga se može ispoljiti veliki broj neželjenih reakcija. Vaš lekar će Vam propisati lek Holoxan samo onda kada je uveren da Vaša bolest predstavlja veći rizik od pojave mogućih neželjenih reakcija. Lekar će vršiti redovne preglede, kako bi retirao moguće neželjene reakcije, koliko je god to moguće.

Odmah se obratite Vašem lekaru, ako se kod Vas pojavi neka od sledećih ozbiljnih neželjenih reakcija:

- Pojava modrica bez prethodnog udarca, usporeno zgrušavanje krvi, krvarenje iz nosa ili desni. To bi moglo ukazivati na suviše nizak broj krvnih zrnaca.
- Niža vrednost belih krvnih zrnaca - Vaš lekar će ovo redovno proveravati tokom tretmana. U ovom slučaju ne mora doći do ispoljavanja simptoma, ali ste podložniji infekcijama. Ako mislite da imate infekciju (povišena telesna temperatura, osećaj hladnoće i drhtavica ili osećaj vrelina i znojenje, ili znaci infekcije poput kašljanja ili osećaja pečenja tokom mokrenja), možda će trebati da se leči antibioticima, jer je broj vaših belih krvnih zrnaca manji od normalnog.
- Izrazito bledilo, letargija i umor. To može ukazivati na smanjenje broja crvenih krvnih zrnaca (anemija). U ovom slučaju se normalno ne zahteva intervenisanje, jer će Vaše telo opet kasnije zameniti crvena krvna zrnca. Ako pak imate tešku anemiju, možda će Vam trebati transfuzija krvi.
- Krv u urinu, bolovi ili smanjeno mokrenje.
- Promene psihičkog stanja: kod nekih ljudi ifosfamid može narušiti funkciju mozga. Nekada pacijenti na ifosfamid ne primećuju da terapija na njih utiče na ovaj način, dok prijatelji i porodica mogu primetiti ovu promenu. Ukoliko se jedna od narednih neželjenih reakcija desi, lekar će Vam obustaviti terapiju ifosfamidom:
 - zbunjenost;
 - pospanost;
 - dezorijentacija;
 - nemir;
 - depresija;
 - halucinacije;
 - mišićni spazam u rukama ili nogama;
 - ubrzan govor;
 - ponavljanje reči;
 - izražena nelagodnost;
 - fiksiranje neke aktivnosti;
 - agresija;
 - napadi (konvulzije);
 - nesvestica.

Ova neželjena dejstva mogu biti udružena sa groznicom ili povišenim pulsom.

Ostale moguće neželjene reakcije su u nastavku navedene.

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- smanjenje broja belih krvnih zrnaca (leukopenija¹);
- smanjenje broja krvnih pločica (trombocitopenija²);
- malokrvnost (anemija³);
- privremeno ili trajno oštećenje koštane srži, što dovodi do smanjenog stvaranja krvnih ćelija (mijelosupresija^{***});
- neutropenija;
- CNS toksičnost;
- pospanost;
- neinflamatorne bolesti mozga (encefalopatija);
- mučnina i povraćanje;
- gubitak kose (alopecija);
- zapaljenje mokraćne bešike sa krvarenjem (hemoragijski cistitis, u pojedinim slučajevima sa smrtnim ishodom);
- krv u mokraći (hematurija);

- makrohematurija (vidljivi znakovi prisustva krvi u mokraći);
- mikrohematurija (bez vidljivih znakova prisustva krvi u mokraći);
- poremećaj rada bubrega¹⁰;
- strukturno oštećenje bubrega;
- groznica.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- infekcije*;
- anoreksija;
- metabolička acidoza (povećana kiselost krvi);
- nefropatija (oboljenje bubrega);
- tubularna bubrežna disfunkcija;
- poremećaj spermatogeneze;
- neutropenijska groznica¹²;
- slabost.

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- zapaljenje pluća (pneumonija);
- sekundarni tumori
 - rak urinarnog trakta;
 - oboljenja koštane srži, udružena sa poremećajem stvaranja krvi (mijelodisplastični sindrom);
 - akutna leukemija***;
 - akutna limfocitna leukemija**;
- halucinacije;
- psihotična depresija;
- dezorijentisanost;
- uznemirenost;
- konfuzija;
- somnolencija;
- zaboravnost;
- ošamućenost;
- oboljenja perifernih živaca (periferna neuropatija);
- kardiotoksičnost⁶;
- poremećaji srčanog ritma (ventrikularna aritmija; ventrikularne ekstrasistole; supraventrikularne aritmije; supraventrikularne ekstrasistole)
- srčana slabost (insuficijencija)**;
- nizak krvni pritisak (hipotenzija⁷);
- rizik od krvarenja;
- proliv (dijareja);
- upala sluzokože usta (stomatitis);
- otežano pražnjenje creva;
- hepatotoksičnost⁸;
- poremećaji rada jetre;
- urinarna inkontinencija (nemogućnost kontrolisanja mokrenja);
- gubitak funkcije jajnika (insuficijencija jajnika);
- amenoreja (izostanak menstruacije);
- snižena vrednost estrogena u krvi;
- zamor.

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- reakcije preosetljivosti;
- sindrom neadekvatne sekrecije ADH;
- snižena koncentracija natrijuma u krvi (hiponatremija);
- retencija tečnosti;

- cerebelarni simptomi;
- epileptični napadi^{**};
- vizuelni poremećaji;
- zapaljenske reakcije na koži (dermatitis);
- papularni osip;
- glomerularna disfunkcija;
- tubularna acidoza;
- proteinurija (prisustvo proteina u mokraći);
- odsustvo spermatozoida u semenoj tečnosti (azospermija);
- smanjeni broj spermatozoida (oligospermija);
- hiperaminoacidurija (povećana kiselost urina usled prisustva aminokiselina).

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek):

- šok;
- hipokalemija (smanjena koncentracija kalijuma u krvi);
- koma;
- sistemsko oštećenje perifernih nerava (polineuropatija);
- upala vena (flebitis¹¹);
- hronično oboljenje pluća (hronična intersticijalna pulmonalna fibroza^{**});
- intersticijalna upala pluća (intersticijalni pneumonitis);
- nakupljanje tečnosti u plućima (plućni edem^{**});
- upala gušterače (pankreatitis);
- poremećaj metaboliza kostiju (osteomalacija);
- poremećaj metabolizma kostiju usled nedostatka vitamina D (rahitis);
- Fankoni sindrom (poremećaj na nivou bubrega);
- pojačana reakcija na radijaciju.

Nepoznata učestalost: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

- sepsa (septični šok^{**});
- limfom (*non-Hodgkin* limfom);
- rak vezivnog tkiva (sarkom^{*});
- rak bubrežnih ćelija;
- rak štitaste žlezde;
- progresija osnovnih malignih bolesti^{*};
- hematotoksičnost^{**};
- smanjenje ili nedostatak određenih belih krvnih zrnaca (agranulocitoza);
- smanjen broj određenih belih krvnih zrnaca (febrilna neutropenija);
- stečena koagulopatija (diseminovana intravaskularna koagulacija);
- hemolitičko-uremijski sindrom (karakteriše ga povećana razgradnja crvenih krvnih zrnaca i oštećenje funkcije bubrega);
- određena vrsta malokrvnosti (hemolitička anemija);
- malokrvnost kod novorođenčadi (neonatalna anemija);
- povišen sadržaj hemoglobina u krvi (methemoglobinemija);
- angioedem^{**} (otok lica, usana, jezika i grla što može uzrokovati otežano disanje i gutanje);
- anafilaktička reakcija;
- imunosupresija (oslabljen imunski sistem);
- koprivnjača;
- sindrom lize tumora (nastaje usled raspadanja malignih ćelija);
- smanjena koncentracija kalcijuma u krvi (hipokalcemija);
- smanjena koncentracija fosfata u krvi (hipofosfatemija);
- povišena koncentracija šećera u krvi (hiperglikemija);
- prekomeran osećaj žeđi (polidipsija);
- napad panike;
- katatonija (psihijatrijsko oboljenje praćeno povremenom melanholijom, potpunom nepokretljivošću,

- grčevima, raznim halucinacijama, sumanutim idejama);
- manija;
 - paranoja;
 - delirijum;
 - usporenje psihičkih funkcija (bradifrenija);
 - psihološki uslovljeno ćutanje (mutizam);
 - promene mentalnog stanja;
 - automatsko, kompulzivno imitiranje i ponavljanje slušanog (eholalija);
 - prekomerna potreba za pričanjem - govornost (logoreja);
 - perseveracija (nevoljno ponavljanje reči ili rečenica);
 - amnezija;
 - oštećenje nervnog tkiva - neurotoksičnost^{4,5} (dizartriya; status epileptikus; sindrom reverzibilne posteriozne leukoencefalopatije; leukoencefalopatija; ekstrapiramidalni poremećaji; asteriks - grubi, lepršavi tremor; poremećaj pokreta (apraksija); poremećaji čula dodira - dizestezija (žarenje, mravinjanje); hipoestezija (smanjena osetljivost); parestezija (peckanje); bolovi u nervima (neuralgija); poremećaji kretanja; fekalna inkontinencija).
 - zamućen vid;
 - konjunktivitis;
 - iritacija oka;
 - gluvoća;
 - oslabljen sluh (hipoakuzija);
 - osećaj da se sve vrti oko Vas (vertigo);
 - zujanje u ušima (tinitus);
 - poremećaj rada srca – aritmija (fibrilacija komora**; tahikardija komora **; fibrilacija pretkomora; flater pretkomora; prerane atrijalne kontrakcije)
 - usporavanje frekvencije rada srca (bradikardija);
 - srčani zastoj**;
 - infarkt miokarda;
 - kardiogeni šok**;
 - blok leve srčane grane;
 - blok desne srčane grane;
 - nakupljanje tečnosti u srčanoj ovojnici (perikardijalni izliv/srčana tamponada);
 - miokardijalno krvarenje;
 - angina pektoris;
 - insuficijencija levog srca;
 - kardiomiopatija**;
 - kongestivna kardiomiopatija;
 - zapaljenje srčanog mišića (miokarditis**);
 - zapaljenje srčane ovojnice (perikarditis);
 - miokardijalna depresija;
 - palpitacije (osećaj lupanja srca);
 - smanjenje ejekcione frakcije**;
 - promene u elektrokardiogramu (ST segment, T segment, QRS-kompleks);
 - začepljenje plućne arterije (plućna embolija);
 - začepljenje vene (venska tromboza);
 - sindrom kapilarnog curenja (gubitka tečnosti u ekstravaskularni prostor);
 - oboljenje krvnih sudova (vaskulitis);
 - povišeni krvni pritisak (hipertenzija);
 - sniženi krvni pritisak (hipotenzija);
 - osećaj toplote;
 - respiratorna insuficijencija**;
 - akutni respiratorni sindrom**;
 - povišeni krvni pritisak u plućnoj cirkulaciji (plućna hipertenzija**);
 - alergijski alveolitis;

- pneumonitis **;
- pleuralna efuzija;
- suženje disajnih puteva (bronhospazam);
- otežano disanje (dispnea);
- nedostatak kiseonika (hipoksija);
- kašalj;
- zapaljenje slepog creva;
- zapaljenje debelog creva (kolitis);
- enterokolitis;
- prekid u pasaži creva (ileus);
- gastrointestinalna krvarenja;
- ulceracija sluzokože (pojava čireva na sluzokoži);
- bol u trbuhu;
- hipersekrecija pljuvačke;
- insuficijencija jetre **;
- teško zapaljanje jetre (fulminantni hepatitis **);
- veno-okluzivna bolest jetre;
- tromboza portalne vene;
- citolitički hepatitis;
- zastoj žuči u žučnim putevima (holestaza);
- toksična epidermalna nekroliza – teška alergijska reakcija na koži;
- *Stivens-Johnson-ov* sindrom;
- kožne reakcije na šakama i stopalima (sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske);
- oštećenje kože na ozračenim delovima;
- nekroza kože;
- otok lica;
- promene na koži (petehije);
- osip (uključujući makularni osip);
- svrab (pruritus);
- crvenilo kože (eritem);
- pojačano prebojenje kože (hiperpigmentacija kože);
- pojačano znojenje (hiperhidroza);
- oboljenje noktiju;
- razgradnja mišića (rabdomioliza);
- zaostajanje u rastu;
- bolovi u mišićima (mijalgija);
- bolovi u zglobovima (artralgija);
- bolovi u udovima;
- mišićni grčevi;
- poremećaj bubrega (tubulointersticijalni nefritis);
- hormonski deficit koji se karakteriše ekstremno obimnim izlučivanjem mokraće (nefrogeni diabetes insipidus);
- fosfaturija (prisustvo fosfata u urinu);
- pojačano izlučivanje aminokiselina mokraćom (aminoacidurija);
- izlučivanje velike količine mokraće (poliurija);
- mokrenje u krevetu kod dece (enureza);
- osećaj nepotpunog pražnjenja mokraćne bešike (rezidualnog urina);
- akutna bubrežna insuficijencija **;
- poremećaj funkcije bubrega (hronična bubrežna insuficijencija **);
- neplodnost;
- prevremena menopauza;
- ovarijalni poremećaji;
- povećana koncentracija gonadotropina u krvi;

- usporavanje rasta fetusa;
- malaksalost;
- otkazivanje većeg broja organa **;
- pogoršanje opšteg fizičkog stanja;
- reakcije na mestu primene ****;
- bol u grudima;
- nakupljanje tečnosti (edem);
- zapaljenje sluzokože;
- bol;
- povišena telesna temperatura;
- jeza.

* uključujući reaktivaciju drugih latentnih infekcija, uključujući virusni hepatitis, *Pneumocystis jiroveci*, herpes zoster, *Strongyloides*, progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju i druge virusne i gljivične infekcije.

** uključujući smrtni ishod

*** uključujući akutnu mijeloidnu leukemiju i akutnu promijelocitnu leukemiju, akutnu limfocitnu leukemiju

**** mijelosupresija se manifestuje kao insuficijencija koštane srži

***** uključujući otok, zapaljenje, bol, eritem, osetljivost, svrab

¹ Sledeće neželjene reakcije su prijavljene za leukopeniju: neutropenija, granulocitopenija, limfopenija i pancitopenija. Za neutropenijsku groznicu, videti dole.

² Trombocitopenija može takođe biti komplikovana krvarenjem. Krvarenje sa smrtnim ishodom je prijavljeno.

³ Uključuje slučajeve prijavljene kao anemija i povećanje hemoglobina/hematokrita.

⁴ Prijavljena je encefalopatija sa komom i smrtnim ishodom.

⁵ CNS toksičnost je prijavljena da se manifestuje sledećim znakovima i simptomima: neuobičajenim ponašanjem, afektom, agresijom, uznemirenošću, anksioznošću, afazijom, astenijom, ataksijom, cerebelarnim sindromom, nedostatkom cerebralne funkcije, kognitivnim poremećajem, komom, konfuznim stanjem, epileptičnim napadima, disfunkcijom kranijalnih nerava, depresivnim stanjem svesti, depresijom, dezorijentacijom, vrtoglavicom, abnormalnim elektroencefalogramom, encefalopatijom, ravnodušnošću, halucinacijama, glavoboljom, ideacijom, letargijom, poremećaj pamćenja, promenom raspoloženja, disfunkcijom motorike, grčenjem mišića, mioklonusom, progresivnim gubitkom moždanog refleksa, psihotičnim reakcijama, nemirom, pospanošću, tremorom, urinarnom inkontinencijom.

⁶ Kardiotoksičnost je prijavljena kao kongestivna srčana insuficijencija, tahikardija, plućni edem. Prijavljen je smrtni ishod.

⁷ Hipotenzija koja vodi do šoka. Prijavljen je smrtni ishod.

⁸ Hepatoksičnost je prijavljena kao povećanje vrednosti enzima jetre, npr. serumske alanin-aminotransferaze, serumske aspartat-aminotransferaze, alkalne fosfataze, gama-glutamyl-transferaze i laktat-dehidrogenaze, povećan bilirubin; žutica, hepatorenalni sindrom.

⁹ Učestalost hemoragijskog cistitisa se procenjuje na osnovu učestalosti hematurije. Prijavljeni simptomi hemoragijskog cistitisa uključuju disuriju i *pollakiuria*.

¹⁰ Renalna disfunkcija je prijavljena da se manifestuje kao: bubrežna insuficijencija (uključujući akutne bubrežne insuficijencije, ireverzibilnu bubrežnu insuficijenciju; prijavljeni su i smrtni ishodi), povećana koncentracija kreatinina u serumu, BUN povećanje, smanjenje klirensa kreatinina, metabolička acidoza, anurija, oligurija, glikozurija, hiponatremija, uremija, povećanje klirensa kreatinina. Strukturno oštećenje bubrega je prijavljeno da se manifestuje kao: akutna tubularna nekroza, oštećenje bubrežnog parenhima, enzimurija, cilindrija, proteinurija.

¹¹ Uključuje slučajeve prijavljene kao flebitis i iritaciju zidova vena.

¹² Učestalost neutropenijske groznice: Uključeni su slučajevi prijavljeni kao granulocitopenijska groznica.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na

neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Holoxan

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.
Čuvati u originalnom pakovanju.
Čuvati na temperaturi do 25°C.

Ne smete koristiti lek Holoxan posle isteka roka upotrebe naznačenog na pakovanju nakon „Važi do: ”.
Datum isteka se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Rok upotrebe nakon rekonstrukcije/razblaženja:

Dokazana je fizička i hemijska stabilnost rastvora nakon rekonstrukcije i razblaženja, a ne mikrobiološka. S mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu.

Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2-8°C (u frižideru), osim ako se rastvaranje/ razblaživanje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Kada se pripremaju rastvori leka Holoxan moraju se uvek poštovati pravila bezbednosti koja se odnose na rukovanje citotoksičnim lekovima.

Neupotrebljeni lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Holoxan

Aktivna supstanca: ifosfamid
Jedna bočica sadrži 1g ifosfamida.
Lek ne sadrži pomoćne supstance.

Kako izgleda lek Holoxan i sadržaj pakovanja

Beo do skoro beo kristalni prašak.

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tip I ili III sa zatvaračem od brombutil gume sive boje, sa aluminijumskom kapicom koja je sa spoljnje strane obložena plastičnom oblogom braon boje. Na kapici se nalazi zaštitni plastični poklopac tamnosmeđe boje (*flip off*).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:
DIACELL D.O.O. BEOGRAD,
Ilije Garašanina 23, Beograd

Proizvođač:
BAXTER ONCOLOGY GMBH,
Kantstrasse 2, Halle/Westfalen, Nemačka

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Oktobar, 2022.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi

Broj i datum dozvole:

515-01-04634-21-001 od 24.10.2022.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Tumori testisa

Za kombinovanu hemioterapiju pacijenata sa uznapredovalim tumorima u stadijumu II do IV prema TNM klasifikaciji (seminomi i ne-seminomi), koji nedovoljno ili uopšte ne reaguju, na inicijalnu hemioterapiju.

Karcinom cerviksa

Palijativna terapija cisplatin/ifosfamid kombinovana hemioterapija (bez dodatnih lekova u kombinovanoj hemioterapiji) FIGO stadijum IV B cervikalnog karcinoma (terapija kod inoperabilnih karcinoma ili u slučajevima gde zračenje nije moguće) - kao alternativna terapija palijativnoj radioterapiji.

Karcinom dojke

Za palijativno lečenje uznapredovalog refraktornog ili rekurentnog karcinoma dojke.

Ne - mikrocelularni karcinomi bronha

Za mono - ili kombinovanu hemioterapiju kod pacijenata sa inoperabilnim ili metastatskim tumorima.

Mikrocelularni karcinom bronha

Za kombinovanu hemioterapiju.

Sarkomi mekih tkiva (uključujući osteosarkom i rabdomiosarkom)

Za mono- ili kombinovanu hemioterapiju rabdomiosarkoma ili osteosarkoma posle neuspeha standardnih terapija. Za mono- ili kombinovanu hemioterapiju drugih sarkoma mekih tkiva posle neuspeha operacije i zračenja.

Ewing-ov sarkom

Za kombinovanu hemioterapiju posle neuspeha primene citostatske terapije.

Non-Hodgkin-ovi limfomi

Za kombinovanu hemioterapiju kod pacijenata sa podgrupom agresivnih *non-Hodgkin* limfoma koji nedovoljno ili koji uopšte ne reaguju na početno lečenje. Za kombinovanu terapiju pacijenata sa rekurentnim tumorima.

Hodgkin-ova bolest

Za kombinovanu terapiju pacijenata sa *Hodgkin*-ovom bolešću posle neuspeha primarnih citostatskih terapija ili radioterapije kod pacijenata sa progresivnim ili rano rekurentnim limfomima (kompletna remisija kraća od jedne godine) – primena kombinovane hemioterapije u okviru ustanovljenih protokola, npr. prema MINE protokolu.

Posebna napomena

Ako postoji cistitis sa mikrohematurijom ili makrohaturijom tokom terapije lekom Holoxan terapiju treba obustaviti do normalizacije stanja pacijenta.

Deca i adolescenti:

Pogledati u odeljku 5.1 „Pedijatrijska populacija“ u „Sažetku karakteristika leka“.

Doziranje i način primene

Ifosfamid treba da primenjuju isključivo lekari sa iskustvom u onkologiji.

Doziranje

Doziranje se mora individualno prilagođavati. Doze i trajanje terapije i/ili terapijski intervali zavise od terapijskih

indikacija, šeme kombinovane terapije, opšteg zdravstvenog stanja i funkcionalnosti organa pacijenta, kao i od laboratorijskih rezultata.

U kombinaciji sa ostalim lekovima slične toksičnosti, može se pokazati neophodnim smanjenje doze ili produžetak intervala bez terapije.

Gde je indikovano, može se razmotriti upotreba lekova za stimulaciju hematopoeze (faktori stimulacije kolonija

i stimulatori eritropoeze) da bi se smanjio rizik od mijelosupresivnih komplikacija i/ili pomoglo u pospešivanju

dostavljanja predviđene doze. Za informacije o potencijalnim interakcijama sa G-CSF i GM-CSF (faktor stimulacije kolonija granulocita, faktor stimulacije kolonija granulocita i makrofaga) videti odeljak 4.5 u „Sažetku karakteristika leka“.

Tokom ili neposredno nakon primene leka, treba uneti adekvatne količine tečnosti peroralno ili infuzijom radi forsirane diureze u cilju smanjenja rizika od urotelijalne toksičnosti. Videti odeljak 4.4. u „Sažetku karakteristika leka“.

Za profilaksu hemoragijskog cistitisa, ifosfamid treba da se koristi u kombinaciji sa mesnom.

U monoterapiji odraslih, najčešće se lečenje sprovodi u podeljenim dozama:

Najčešće se Holoxan daje intravenski u podeljenim dozama od 1,2-2,4 g ifosfamida/m² telesne površine (BSA; do 60 mg/kg telesne mase) dnevno tokom 5 uzastopnih dana (trajanje ovih infuzija je između 30 i 120 minuta, zavisno od volumena).

Lek Holoxan se može takođe dati u vidu jedne visoke doze, obično kao kontinuirana 24-časovna infuzija.

Doziranje je obično 5 g/m² telesne površine (125 mg/kg telesne mase) i ne treba da pređe 8 mg/m² telesne površine (200 mg/kg telesne mase) po ciklusu. Primena pojedinačne visoke doze može izazvati teže oblike hematološke, urološke, nefrološke ili CNS toksičnosti.

Treba voditi računa da koncentracija ifosfamida u rastvoru za infuziju ne bude veća od 4%.

Pre primene ifosfamida, kao i svih drugih citostatika, praćenje krvne slike je obavezno pre početka kao i u periodu

između ciklusa. Doziranje se uvek mora prilagoditi u zavisnosti od rezultata krvne slike.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, posebno kod pacijenata sa teškim oštećenjem, smanjena renalna ekskrecija može dovesti do povećanja koncentracije ifosfamida i njegovih metabolita u plazmi. To može imati za posledicu povećanu toksičnost (npr. neurotoksičnost, hemotoksičnost i nefrotoksičnost) i treba da se razmotri kada se određuje doziranje kod ovih pacijenata.

Ifosfamid i njegovi metaboliti se mogu dijalizirati. Kod pacijenata koji zahtevaju dijalizu, treba razmotriti primenu ifosfamida tako da intervali između primene ifosfamida i dijalize budu jednaki.

Oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, posebno kod pacijenata sa teškim oblikom oštećenja, može doći do smanjene aktivacije ifosfamida. Ovo može izmeniti efektivnost terapije ifosfamidom. Niske koncentracije albumina u serumu ili oštećenje funkcije jetre se ubrajaju u faktore rizika CNS toksičnosti.

Oštećenje funkcije jetre može da poveća akumulaciju metabolita za koje se pretpostavlja da uzrokuju CNS toksičnost. Ovo treba da se razmotri kada se bira doza i procenjuje odgovor prema odabranoj dozi.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata uobičajeno se može dogoditi da je oštećena funkcija jetre, bubrega, srca ili drugih organa, da postoji istovremena bolest ili da je potrebna druga terapija istovremeno. Stoga ifosfamid treba sa posebnim oprezom primenjivati kod ovih pacijenata. Pojačano praćenje na toksičnost je neophodno, a takođe treba razmotriti i mogućnost prilagođavanja doze.

Preporuke za podešavanje doza kod pacijenata sa mijelosupresijom

| Broj leukocita / mikrolitru | Broj trombocita / mikrolitru | Doziranje |
|-----------------------------|------------------------------|---|
| > 4000 | > 100000 | 100% od preporučene doze |
| 4000 do 2500 | 100000 do 50000 | 50% od preporučene doze |
| < 2500 | < 50000 | odlaganje do normalizacije ili individualno |

Ako se primenjuje zajedno sa ostalim citostatskim lekovima doziranje treba prilagoditi terapijskom režimu. Ako se

koristi kombinacija sa mijelotoksičnim lekovima doziranje treba prilagoditi.

Napomene:

Zbog urotoksičnosti, ifosfamid uvek treba primenjivati u kombinaciji sa mesnom. Mesna neće uticati na druga toksična i terapijska dejstva ifosfamida. Ako se tokom lečenja ifosfamidom pojavi cistitis sa mikro ili makrohematurijom, lečenje treba prekinuti sve dok se pacijent ne oporavi.

Način primene i trajanje lečenja

Za uputstva za pripremu i rukovanje, pogledati odeljak 6.6.

Terapijski ciklusi se mogu ponavljati svake 3-4 nedelje. Intervali zavise od krvne slike i oporavka od bilo kog od neželjenih dejstava ili pratećih simptoma.

Napomena:

Neophodna je redovna kontrola krvne slike, redovna provera bubrežne funkcije i redovna analiza urina uključujući i urinarni sediment. Indikovana je blagovremena primena antiemetika, i treba uzeti u obzir dodatna neželjena dejstva na CNS u kombinaciji sa ifosfamidom.

U slučaju pojave groznice i/ili teške leukopenije zahteva se profilaktička primena antibiotika i/ili antimikotika. Potrebno je voditi računa da diureza bude adekvatna. Treba voditi računa o striktnoj higijeni usta.

Naročito u slučaju dugotrajnog lečenja ifosfamidom, potrebno je obezbediti adekvatnu diurezu i redovnu kontrolu

funkcije bubrega. Ovo se posebno odnosi na decu. U slučaju da se pojavi nefropatija, ako se lečenje ifosfamidom

nastavi, mora se očekivati ireverzibilno oštećenje bubrega. Treba pažljivo proceniti odnos rizika i koristi. Opres je neophodan kod pacijenata sa unilateranom nefrektomijom, kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega i kod pacijenata koji su prethodno lečeni nefrotoksičnim lekovima (kao što je cisplatin). Kod ovih pacijenata je povećana učestalost i jačina mijelotoksičnosti, nefrotoksičnosti i cerebralne toksičnosti.

Posebna napomena:

Zbog alkilirajućeg dejstva, ifosfamid deluje mutageno, a takođe spada u kancerogene supstance. Stoga, treba izbegavati kontakt sa kožom i sluzokožama.

Lista pomoćnih supstanci

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

Inkompatibilnost

Inkompatibilnosti do sada nisu poznate. Rastvori koji sadrže benzil-alkohol mogu da smanje stabilnost ifosfamida.

Rok upotrebe

5 godina.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije/razblaživanja:

Dokazana je fizička i hemijska stabilnost rastvora nakon rekonstitucije i razblaživanja, a ne mikrobiološka. S mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu.

Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži

od 24 sata na temperaturi od 2 - 8°C (u frižideru), osim ako se rastvaranje/razblaživanje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju. Čuvati na temperaturi do 25°C.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije i razblaživanja, videti odeljak „Rok upotrebe“.

Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je bočica je od bezbojnog stakla tip I ili III sa zatvaračem od brombutil gume sive boje, sa aluminijumskom kapicom koja je sa spoljne strane obložena plastičnom oblogom braon boje. Na kapici se nalazi zaštitni plastični poklopac tamnosmeđe boje (*flip off*).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Prilikom rukovanja lekom Holoxan moraju se poštovati smernice za bezbednu upotrebu i rukovanje citostatskim lekovima.

Mogu se pojaviti kožne reakcije povezane sa slučajnim izlaganjem ifosfamid. Da bi se smanjio rizik od izlaganja kože, uvek treba nositi nepropustljive rukavice kada se rukuje bočicama i rastvorima koji sadrže ifosfamid. Ukoliko rastvor ifosfamida dođe u kontakt sa kožom ili sluznicom treba odmah temeljno oprati kožu sapunom i vodom ili isprati sluznicu velikim količinama vode.

Za pripremu 4% izotoničnog rastvora za infuziju, sledeću količinu vode za injekcije treba dodati svojoj supstanci:

| | |
|-------------------|-------|
| Holoxan | 1g |
| Voda za injekcije | 25 mL |

Supstanca se brzo rastvara ako se bočica snažno protrese tokom 0,5 do 1 min posle dodavanja vode za injekcije.

Ako se supstanca ne rastvori odmah i potpuno, rastvor treba ostaviti da stoji nekoliko minuta. Pre primene, treba vizuelno proveriti da li su prisutne čestice ili promena boje u rastvoru.

Pre parenteralne primene, supstanca mora biti potpuno rastvorena.

Za intravensku infuziju (približno 30- 60 min) pripremljeni rastvor se razblažuje sa 250 mL Ringerovog rastvora ili 5% rastvora glukoze ili 0,9% fiziološkog rastvora.

Za produženu primenu od jednog do dva sata, preporučuje se razblaživanje sa 500 mL Ringerovog rastvora ili 5%

rastvora glukoze ili 0,9% fiziološkog rastvora.

Za kontinuiranu 24-časovnu infuziju velike doze ifosfamida, npr. 5 g/m², pripremljeni rastvor treba razblažiti u 3 litra 5% rastvora glukoze i/ili 0,9% fiziološkog rastvora.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.