

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

### Holoxan, poeder voor oplossing voor infusie ifosfamide

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is Holoxan en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit medicijn?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Holoxan en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?**

Holoxan (ifosfamide) is een cytostaticum, een medicijn tegen kanker dat vermenigvuldiging en groei van kankercellen remt. Zijn werking is gebaseerd op het doden van kankercellen, soms ook chemotherapie genaamd. Holoxan wordt toegediend om verschillende vormen van kanker te behandelen. Ifosfamide wordt vaak gebruikt in combinatie met andere medicijnen tegen kanker of bestraling. De werking van ifosfamide kan een schadelijk effect hebben op de nieren en blaas, wat zich kan uiten in de aanwezigheid van bloed in de urine. Daarom moet u ook Uromitexan (mesna) toegediend krijgen om de nieren en blaas te beschermen tegen dit schadelijk effect van de behandeling met Holoxan.

Tijdens klinisch onderzoek is de werkzaamheid van ifosfamide aangetoond bij:

- kleincellige longkanker en niet-kleincellige longkanker;
- testistumoren (kwaadaardig teelbalgezwel) (alle soorten weefseltypen), wanneer de ziekte teruggekeerd is na een conventionele behandeling met chemotherapeutica (chemische medicijnen met remmende of dodelijke werking tegen bacteriën);
- sarcomen (kwaadaardige bindweefselgezwollen) in weke delen, vooral leiomyosaroom (kwaadaardig bindweefselgezwel van gladde spieren), rhabdomyosaroom (zeldzaam kwaadaardig bindweefselgezwel van een spier) en chondrosaroom (kwaadaardig kraakbeengezwel);
- osteosaroom (kwaadaardig botgezwel);
- ovariumcarcinoom (eierstokkanker);
- behandeling van de ziekte van Hodgkin (pijnloze vergroting van lymfklieren, milt en lever, gekenmerkt door bloedarmoede, koorts en jeuk) en het non-Hodgkinlymfoom (kwaadaardig gezwel van het lymfatisch weefsel) met tussenliggende of hoge graad van kwaadaardigheid, na conventionele chemotherapie.

#### **2. Wanneer mag u dit medicijnen niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor de stof in dit medicijn, ifosfamide. Een allergische reactie kan zijn kortademigheid, moeite met ademen, huiduitslag (rash), jeuk of zwelling van het aangezicht en de lippen.

- U heeft een verminderde werking van het beenmerg (voornamelijk als u eerder een chemokuur of bestraling heeft gehad). Er worden bloedonderzoeken bij u gedaan om de werking van uw beenmerg te controleren.
- U heeft op dit moment een infectie (bijv. als uw immuunsysteem verzwakt is).
- U heeft problemen met plassen of een urineweginfectie, waardoor u pijn bij het plassen kunt hebben.
- U heeft een verstopping van de urinewegen (urinewegobstructie). Elke urinewegobstructie moet gecorrigeerd worden vóór het opstarten van de behandeling.
- U lijdt aan aderverkalking in de hersenen (cerebrosclerose) in een vergevorderd stadium.
- U heeft momenteel een infectie.
- U geeft borstvoeding.

Indien een blaasinfectie ontstaat tijdens de behandeling met ifosfamide, met of zonder zichtbare tekenen van bloed in de urine (micro- of macrohematurie), dan moet de behandeling onderbroken worden totdat de toestand genormaliseerd is.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?**

Wees extra voorzichtig met dit medicijn als:

- u op dit moment een chemokuur of bestraling ondergaat of u heeft dat kort geleden ondergaan
- u nierproblemen heeft of als er bij in het verleden een nier bij u verwijderd is, zie onder “Effecten op uw nieren” voor meer informatie
- u problemen heeft met uw hart of u bent bestraald in het gebied rond uw hart
- u een zwakke algemene gezondheid heeft of u bent verzwakt
- u een behandeling met cisplatine heeft ondergaan
- u een zwak immuunsysteem heeft, bijv. door een chronische leveraandoening of chronische nieraandoening
- u diabetes (suikerziekte) heeft: bij personen met diabetes moet het glucosemetabolisme regelmatig gecontroleerd worden om tijdig iedere noodzakelijke aanpassing van de diabetes-therapie mogelijk te maken
- u hersenmetastases, cerebrale symptomen (tekenen van hersenziekte), deze patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden
- u een oudere persoon bent (ouder dan 65 jaar)
- Als u behandeld wordt of eerder een behandeling heeft gehad met cisplatine vóór of tijdens uw behandeling met ifosfamide.

Als één van bovenstaande op u van toepassing is, zal uw arts mogelijk bloed- of urinetesten uitvoeren en kan hij/zij beslissen om uw behandeling te wijzigen.

Patiënten moeten nauwlettend gecontroleerd worden omwille van het risico op mogelijke toxiciteit van het centrale zenuwstelsel met ifosfamide. Dit kan volgende effecten veroorzaken:

- in de war zijn,
- slaperigheid,
- coma,
- u ziet, voelt of hoort dingen die er niet zijn (hallucinaties),
- vertroebeld zicht,
- psychose. U kan last hebben van:
  - dingen zien die er niet zijn,
  - dingen horen die er niet zijn,
  - dingen voelen die er niet zijn,
  - u kunt erg in de war of bang zijn.
- stoornissen van houding en beweging (extrapiramidale symptomen),
- moeite met het ophouden van uw plas (urine incontinentie) en

- aanvallen van epilepsie. Epilepsie is een ziekte van uw hersenen.

In geval van een hersenaandoening met bijvoorbeeld oncontroleerbare spiertrekkingen en bewustzijnsverlaging (encefalopathie), moet de behandeling met ifosfamide worden stopgezet en mag pas opnieuw worden opgestart na dat de arts de voordelen en de risico's met u besproken heeft.

### **Effecten op het bloed**

Bloedcellen worden aangemaakt in het beenmerg. Er worden drie soorten bloedcellen aangemaakt:

- rode bloedcellen, die zuurstof in het lichaam transporteren;
- witte bloedcellen, die infecties bestrijden;
- bloedplaatjes, die helpen bij de bloedstolling.

Na het innemen van dit medicijn, zal de bloedtelling van de drie soorten cellen dalen. Dit is een onvermijdelijke bijwerking van ifosfamide. Uw bloedtelling bereikt het laagste niveau ongeveer 5 tot 10 dagen nadat u met dit medicijn bent gestart en blijft, nadat u de behandeling heeft voltooid, nog een paar dagen laag. Bij de meeste mensen herstelt zich de normale bloedtelling binnen 21 tot 28 dagen. Het herstel kan iets langer duren als u in het verleden veel chemokuren heeft gehad.

U heeft meer kans op infecties als uw bloedtelling is verlaagd. Probeer nauw contact met mensen die hoesten, verkouden zijn of andere infecties hebben, te vermijden.

Uw arts zal controleren of het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes voor en tijdens uw behandeling met ifosfamide hoog genoeg is.

### **Effecten op uw tandvlees**

Een goede verzorging van het tandvlees is belangrijk omdat mondzweertjes en infecties kunnen ontstaan. Raadpleeg bij twijfel hierover uw arts.

### **Effecten op uw blaas**

Ifosfamide kan het slijmvlies van de blaas beschadigen, waardoor er bloed in uw urine kan voorkomen. Uw arts weet dat dit kan gebeuren en hij/zij zal u, indien nodig, het medicijn Uromitexan (mesna) toedienen dat uw blaas beschermt.

Uromitexan (mesna) wordt toegediend als korte injectie of gemengd in de druppeloplossing met HoloXan, of als tabletten.

Meer informatie over Uromitexan (mesna) vindt u in de patiëntenbijsluiter voor Uromitexan (mesna) injectie en Uromitexan (mesna) tabletten.

De meeste mensen die ifosfamide in combinatie met mesna krijgen toegediend, ontwikkelen geen problemen met hun blaas,

Wanneer u merkt dat u bloed in de urine heeft, moet u dit onmiddellijk aan uw arts vertellen.

### **Effecten op uw nieren**

Ifosfamide kan uw nieren beschadigen, waardoor ze niet meer goed werken. De kans daarop is groter als u slechts één nier heeft of als uw nieren al beschadigd zijn. Dit is vaak tijdelijk en de normale nierwerking herstelt zich zodra de behandeling met ifosfamide wordt gestopt. Soms is de schade blijvend en ernstiger.

Uw arts zal de uitkomsten van uw bloedtests controleren op tekenen van nierschade.

Ifosfamide kan giftig zijn voor de hersenen en het ruggenmerg en ziekte van de hersenen (encefalopathie) veroorzaken. Vertel het uw arts onmiddellijk als u last krijgt van één of meer van de klachten die hieronder genoemd worden. Het kan zijn dat u een vergiftiging heeft van de hersenen en ruggenmerg:

- verwardheid, slaperigheid, bewusteloos worden / coma, dingen zien, horen of voelen die er niet zijn (hallucinaties), wazig zien, problemen met zien, horen of voelen, bewegingsklachten (extrapiramidale klachten), zoals het steeds samentrekken van uw spieren zonder dat u daar invloed op heeft (spasmen),

spiersamentrekkingen, niet stil kunnen zitten, traag bewegen of onregelmatige bewegingen, moeite met het ophouden van uw plas, en aanvallen van epilepsie.

Uw arts of verpleegkundige zal u misschien extra in de gaten houden om te controleren op klachten van vergiftiging van hersenen of ruggenmerg.

### **Gebruikt u nog andere medicijnen?**

Gebruikt u naast Holoxan nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

In het bijzonder moet u hen vertellen over de volgende medicijnen of behandelingen aangezien het kan zijn dat zij invloed hebben op de werkzaamheid van ifosfamide:

De volgende medicijnen kunnen de werkzaamheid van ifosfamide verminderen:

- ketoconazol, fluconazol, itraconazol (gebruikt tegen schimmelinfecties);
- sorafenib (ter behandeling van kanker);
- orfenadrine (gebruikt tegen de ziekte van Parkinson).

De volgende medicijnen kunnen de kans op bijwerkingen en toxiciteit (giftige werking) van ifosfamide verhogen:

- medicijnen die leverenzymen verhogen, zoals:
  - carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne (ter behandeling van epilepsie);
  - rifampicine (ter behandeling van bacteriële infecties);
  - benzodiazepines (kalmerende medicijnen en slaapmedicatie);
  - sint-janskruid (een kruidentherapie voor lichte depressie);
  - corticosteroiden (ter behandeling van ontsteking).
- medicijnen die de toxische effecten op uw bloedcellen en immuniteit kunnen verhogen:
  - ACE-remmers (ter behandeling van hoge bloeddruk);
  - carboplatine en cisplatine (ter behandeling van kanker);
  - natalizumab (behandeling van multipale sclerose).
- medicijnen die het toxische effect op uw hart kunnen verhogen:
  - anthracyclines zoals bleomycine, doxorubicine, epirubicine (ter behandeling van kanker);
  - bestraling van uw hartregio.
- medicijnen die het toxische effect op uw longen kunnen verhogen:
  - amiodaron (ter behandeling van onregelmatige hartslag);
  - G-CSF, GM-CSF hormonen (ter verhoging van het aantal witte bloedcellen na chemotherapie).
- medicijnen die het toxische effect op uw nieren kunnen verhogen:
  - carboplatine en cisplatine (ter behandeling van kanker);
  - bepaalde antibiotica zoals streptomycine, gentamicine, amikacine en neomycine;
  - aciclovir (gebruikt voor de behandeling van virussen);
  - amfotericine B (ter behandeling van schimmelinfecties).
- medicijnen die de beenmergschade kunnen verhogen:
  - allopurinol (ter behandeling van jicht);
  - hydrochloorthiazide (gebruikt tegen hoge bloeddruk of het vasthouden van vocht);
  - andere medicijnen tegen kanker (chemotherapie);
  - bestraling.

Andere medicijnen die dit medicijn kunnen beïnvloeden of beïnvloed kunnen worden door dit medicijn zijn onder meer:

- medicijnen die inwerken op de hersenen, zoals medicijnen tegen overgeven en misselijkheid, slaappillen, bepaalde pijnstillers (opioïden), of medicijnen tegen allergie.

- busulfan (ter behandeling van kanker) en bestraling van de blaas kunnen het risico vergroten op een bloeding van het slijmvlies dat de binnenzijde van de urineblaas bedekt (hemoratische cystitis).
- sulfonyleurea, orale (in te nemen via de mond) medicijnen voor de behandeling van diabetes, omdat ze uw bloedsuiker meer dan normaal kunnen doen dalen als ze gecombineerd worden met ifosfamide.
- bloedverdunners zoals warfarine. Het risico op bloedingen is verhoogd wanneer bloedverdunners gecombineerd worden met ifosfamide;
- vaccins;
- chloorpromazine (tegen psychose);
- triiodothyronine (schildklier hormoon);
- aldehyde dehydrogenase inhibitoren zoals disulfiram (een ontwenningmedicijn dat wordt gebruikt bij de behandeling van alcoholisme);
- suxamethonium (spierverslappend medicijn );
- docetaxel en irinotecan (ter behandeling van kanker);
- tamoxifen (ter behandeling van borstkanker).

### **Indien u een andere arts ziet of in het ziekenhuis wordt opgenomen**

Zorg ervoor dat u de behandelende arts vertelt welke medicijnen u allemaal inneemt of gebruikt. Neem geen andere medicijnen in zonder dat uw arts ervan op de hoogte is dat u ifosfamide krijgt toegediend.

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

Als algemene regel geldt dat u geen alcohol mag drinken tijdens de behandeling met ifosfamide.

Grapefruits (citrusvruchten) bevatten een bestanddeel dat de werking van ifosfamide kan verminderen. Als u behandeld wordt met ifosfamide, mag u daarom geen grapefruit (citrusvrucht) eten en/of moet u de consumptie van voedsel of drank met deze vrucht vermijden.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit medicijn gebruikt.

Het gebruik van ifosfamide wordt afgeraden tijdens de zwangerschap (in het bijzonder in de eerste drie maanden). Per patiënt moeten de te verwachten voordelen van de behandeling en het mogelijke risico voor het ongeboren kind worden afgewogen.

Vrouwen mogen geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met ifosfamide.

Het gebruik van Holoxan kan bij vrouwen en mannen leiden tot onvruchtbaarheid. Bij de vrouw kan Holoxan leiden tot uitblijven van de menstruatie en een verstoorde werking van de eierstokken. Het gebruik kan bij mannen leiden tot een te laag zaadlozingsvolume (oligospermie) en azoöspermie (afwezigheid van zaadcellen in het zaad). Mannen moeten voordat zij met ifosfamide behandeld worden, geïnformeerd worden over de mogelijkheid om sperma af te geven om te bewaren.

Ifosfamide kan het genetisch materiaal beschadigen. Mannen en vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten voorbehoedmiddelen nemen tijdens de behandeling met Holoxan en gedurende ten minste zes maanden na beëindiging van de behandeling.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Ifosfamide kan leiden tot een verminderde rijvaardigheid of verminderd vermogen om machines te bedienen, direct als gevolg van encefalopathie (hersenaandoening met bijvoorbeeld oncontroleerbare spiertrekkingen

en bewustzijnsverlaging) en indirect als gevolg van misselijkheid en braken, vooral bij gelijktijdige toediening van medicijnen die het centrale zenuwstelsel beïnvloeden of bij alcoholverbruik.

### **3. Hoe gebruikt u dit medicijn?**

Gebruik dit medicijn altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De geadviseerde dosering voor uw behandeling, de frequentie van toediening en de duur van uw behandeling worden door uw arts bepaald. Dosering, frequentie en duur zijn afhankelijk van onder meer uw algemene toestand, gewicht en lengte, klinische gegevens en bloedwaarden, de toepassing van het product, eerdere behandelingen en gelijktijdig gebruik van andere medicijnen tegen kanker of bestraling.

Dit medicijn mag alleen worden gegeven door een arts of verpleegkundige die ervaring heeft met cytostaticatherapie (behandeling met medicijnen toegepast bij kanker).

#### **Dosering en wijze van toediening**

Als u meent dat dit medicijn een te sterke of te zwakke werking heeft, raadpleeg dan uw arts of verpleegkundige.

De behandeling met ifosfamide moet steeds plaatsvinden in combinatie met Uromitexan (mesna), gezien zijn urotoxische effecten, zoals beschadiging van de blaas en lagere urinewegen, wat zich kan uiten in de aanwezigheid van bloed in de urine (al dan niet zichtbaar met het blote oog).

Voor intraveneuze infusie voegt uw arts of verpleegkundige de in water voor injecties bereide Holoxan-oplossing toe aan een Ringeroplossing of gelijkaardige oplossing voor intraveneuze infusie. De oplossing is geschikt voor langzame, directe toediening in een ader (intraveneus) als infuus. Dit kan een ader zijn in uw arm, de rug van uw hand of een grote ader onder het sleutelbeen. Afhankelijk van de dosis zal de injectie meestal enkele uren duren, maar deze kan verspreid over enkele dagen worden toegediend.

Ifosfamide wordt vaak toegediend in combinatie met andere kankermedicijnen of bestraling (radiotherapie).

Ifosfamide wordt meestal toegediend als een reeks van kuren. Na elke kuur volgt een onderbreking (een periode waarin geen Holoxan wordt toegediend) voordat de volgende kuur begint.

Het verdient aanbeveling dat u dit medicijn 's morgens toegediend krijgt. Tijdens en na de toediening is het van belang dat u voldoende hoeveelheden vloeistof toegediend krijgt (of inneemt) om schadelijke effecten op de urinewegen zoveel mogelijk te voorkomen.

Ifosfamide is een mutagene (veroorzaakt wijzigingen in het genetisch materiaal) en mogelijk ook carcinogene (veroorzaakt kanker) substantie na activatie in de lever. Contact met de huid en slijmvliezen moet daarom vermeden worden.

#### **Heeft u te veel van dit medicijn gebruikt?**

Het is onwaarschijnlijk dat u meer ifosfamide krijgt toegediend dan zou mogen, omdat het medicijn wordt toegediend door opgeleid en gekwalificeerd personeel. Het personeel zou de injectie onmiddellijk stopzetten indien u teveel werd toegediend.

In geval van een overdosis of wanneer een overdosis vermoed wordt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Bij overdosering moet uw arts de toevoer van de oplossing beperken en, indien nodig, moet aangepaste medicatie worden toegediend.

In geval van overdosering zijn de volgende bijwerkingen te verwachten:

- **beenmergdepressie** (een verminderde werking van het beenmerg waardoor er een tekort aan bloedcellen ontstaat), vooral in de vorm van **leukopenie** (afwijking in de bloedsamenstelling, gekenmerkt door een tekort aan witte bloedcellen en een verhoogde gevoeligheid voor infecties): het bloedbeeld moet regelmatig worden gecontroleerd en een strikte bewaking van de patiënt is noodzakelijk.  
De ernst en duur van de beenmergdepressie zijn afhankelijk van de mate van overdosering.
- **neutropenie** (vermindering van een bepaalde soort witte bloedcellen): infecties moeten worden behandeld met preventieve maatregelen en geschikte antibiotica (medicijnen tegen infecties).
- **trombocytopenie** (een verlaagd aantal bloedplaatjes, gekenmerkt door blauwe plekken en bloedingsneiging): bloedplaatjes moeten worden aangevuld, afhankelijk van de behoefte.
- **schadelijke effecten op de urinewegen**: Uromitexan (mesna) moet worden toegediend en een toereikende urineproductie moet worden verzekerd.
- **encefalopathie** (hersenaandoening met bijvoorbeeld oncontroleerbare spiertrekkingen en bewustzijnsverlaging): het gebruik van methyleenblauw kan worden overwogen.
- Ernstige gevolgen van overdosering omvat optreden van toxiciteit die door de dosis wordt bepaald, zoals toxiciteit van het centrale zenuwstelsel, toxiciteit van de nieren (nefrotoxiciteit), beenmergschade (myelosuppressie) en ontsteking van slijmvlies in de mondholte, gekenmerkt door pijnlijk vuurrood slijmvlies (mucositis).

Er is geen specifiek tegengif voor ifosfamide bekend. In geval van overdosering moet uw arts algemene ondersteunende maatregelen nemen om een periode met schadelijke effecten te voorkomen of te overbruggen. Ifosfamide is dialyseerbaar, waardoor een snelle hemodialyse (zuivering van het bloed waarbij afvalstoffen uit het bloed verwijderd worden met een machine) aangewezen is bij de behandeling van opzettelijke of toevallige overdosis of vergiftiging.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken. De toediening moet worden stopgezet en uw arts neemt de geschikte maatregelen in geval van bijwerkingen.

Holoxan is een medicijn dat kankercellen doodt maar ook normale cellen aantast. Daarom kan het ook een heel aantal bijwerkingen hebben. Uw arts zal u geen behandeling met dit medicijn voorschrijven zonder dat hij/zij zeker is dat uw kanker een groter risico voor u inhoudt dan de mogelijke bijwerkingen. Uw arts zal u regelmatig controleren en alle bijwerkingen behandelen waar mogelijk.

#### Als u een van onderstaande ernstige bijwerkingen opmerkt, moet u dit meteen aan uw arts vertellen.

- Blauwe plekken zonder dat u zich gestoten heeft, bloedingen die langzaam stoppen of een bloeding uit de neus of het tandvlees. Dit kan een teken zijn dat de concentratie bloedplaatjes te laag wordt.
- Een verlaging van de witte bloedcel telling. Uw arts zal dit tijdens uw behandeling regelmatig controleren. Een verlaging geeft geen symptomen, maar u heeft meer kans op infecties. Als u denkt dat u een infectie heeft (hoge temperatuur, het koud hebben of rillerig zijn, of het heet hebben en zweterig zijn, of tekenen van een infectie zoals hoesten, of steken bij het plassen), heeft u wellicht antibiotica nodig om infecties te bestrijden omdat uw bloedtelling lager is dan gebruikelijk.
- Erg bleek, lusteloos (lethargisch) en moe zijn. Dit kan een teken zijn van een tekort aan rode bloedcellen ofwel bloedarmoede (anemie). Meestal is een behandeling niet nodig, uw lichaam zal de rode bloedcellen uiteindelijk aanvullen. Bij ernstige bloedarmoede kunt u een bloedtransfusie nodig hebben.
- Bloed in de urine, pijn of verminderde urineproductie.
- Psychische problemen. Ifosfamide kan bij sommige mensen invloed hebben op de hersenen. Soms zullen mensen die worden behandeld met ifosfamide zich hier niet van bewust zijn, maar merken vrienden en familie een verandering wel op. Als een van de volgende bijwerkingen optreedt, zal uw arts uw behandeling met Ifosfamide stoppenzetten :
  - bewusteloosheid/coma

- wazig zien
- problemen met zien, horen of voelen
- bewegingsklachten (extrapiramidale klachten) zoals het steeds samentrekken van uw spieren zonder dat u daar invloed op heeft (spasmen), spiersamentrekkingen, niet stil kunnen zitten, traag bewegen of onregelmatige bewegingen
- moeite met het ophouden van uw plas
- aanvallen van epilepsie

**Andere mogelijke bijwerkingen zijn:**

**Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten)**

- een tijdelijke of permanente schade van het beenmerg waardoor er een tekort aan bloedcellen ontstaat\*\* (beenmergdepressie)
- afwijking in de bloedsamenstelling, gekenmerkt door een tekort aan witte bloedlichaampjes met daardoor verhoogde gevoeligheid voor infecties (leukopenie)
- een verlaagd aantal bloedplaatjes, gekenmerkt door blauwe plekken en bloedingsneiging (trombocytopenie)
- bloedarmoede (te weinig rode bloedcellen in het bloed, anemie)
- misselijkheid
- braken
- kaalheid na haaruitval (alopecie)
- aanwezigheid van bloed in de urine (hematurie)
- niet met het blote oog zichtbare aanwezigheid van bloed in de urine (microhematurie)
- met het blote oog zichtbare aanwezigheid van bloed in de urine (macrohematurie)
- nierfunctiestoornis
- blaasontsteking met bloedingen (hemorragische cystitis)
- koorts (pyrexie).

**Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten)**

- infecties
- een verzuring van het bloed, veroorzaakt door veranderingen in uw metabolisme (metabole acidose)
- problemen met de vorming van zaadcellen (verstoorde spermatogenese)
- aandoeningen gekenmerkt door zwakte (asthenische aandoeningen)
- vermoeidheid
- algemene achteruitgang van lichamelijke gezondheid
- gevoel van onwel zijn

**Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten)**

- longontsteking (pneumonie)
- bloedvergiftiging\* (sepsis)
- uitzaaingen (secundaire tumoren)
- kankergezwel op de urinewegen (urinewegcarcinoom)
- algemene aanduiding van beenmergziekten waarbij de productie van bloedcellen verstoord is (myelodysplastisch syndroom (MDS))
- bloedziekte met overproductie van witte bloedcellen, met een hevig en kortdurend verloop (acute leukemie)
- blijvende stoornissen in de eisprong
- verminderde eetlust
- hallucinaties
- ernstige geestesziekte waarbij de controle over het eigen denken, gedrag en handelen gestoord is; ook is het contact met de werkelijkheid gestoord (depressieve psychose)
- gebrekkig oriëntatie vermogen
- rusteloosheid



- verwardheid
- zich suf voelen
- slaperigheid
- vergeetachtigheid
- duizeligheid
- afwijkende werking van de lever (leverfunctie afwijkend)
- verstoord hartritme (aritmie)
- verstoord hartkamerritme (ventriculaire aritmie)
- verstoord hartritme dat zich boven de hartkamers bevindt (supraventriculaire aritmie)
- bloedingen
- blaasirritatie
- diarree
- verstopping
- uitblijven van de menstruatie (amenorroe)
- verminderde niveaus van vrouwelijke geslachtshormonen

**Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 patiënten)**

- overgevoeligheidsreacties (in dat geval moet de toediening worden stopgezet)
- SIADH (syndroom waarbij de afgifte van antidiuretisch hormoon verstoord is, een hormoon dat de heropname van water in de nieren regelt) met hyponatriëmie (een te laag natriumgehalte in het bloed)
- uitdroging (dehydratie)
- waterretentie
- verstoringen van het gehalte zouten (elektrolyten) in het bloed combinatie van symptomen op het gebied van bewegen, leren, taal en omgaan met emoties als gevolg van een beschadiging of aanlegstoornis van de kleine hersenen (cerebellair syndroom)
- een te lage bloeddruk (hypotensie)
- gezichtsvermogen wazig
- longfunctiestoornissen\*
- hoesten
- kortademigheid (dyspneu)
- ontsteking in de mondholte met pijnlijke lippen of zweertjes in de mond veroorzaakt door een virus, bacterie of schimmel (stomatitis)
- huiduitslag
- huidontsteking (dermatitis)
- schade aan de nierstructuur
- plotselinge onvoldoende werking van de nieren (acuut nierfalen)
- langdurige onvoldoende werking van de nieren (chronisch nierfalen)
- de zeeflichaampjes in je nier, die het bloed filteren, werken niet goed (glomerulaire disfuncties)
- spiertrekkingen
- het onderdeel van je nieren dat zorgt voor het terugwinnen van o.a. water, zouten en glucose werkt niet meer goed (verstoorde tubulusfunctie)
- het niet kunnen ophouden van urine en/of ontlasting (incontinentie)
- verstoorde urinefrequentie
- aanwezigheid van te veel aminozuren in de urine (aminoacidurie)
- ontsteking van slijmvlies in de mondholte, gekenmerkt door pijnlijk vuurrood slijmvlies reacties ter hoogte van de toedieningsplaats
- afwezigheid van zaadcellen in het zaad (azoöspermie)
- sperma met een te geringe hoeveelheid zaadcellen (aanhoudende oligospermie)

**Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op 10.000 patiënten)**

- toestand waarin de werking van de nieren tekortschiet, met een hevig en kortdurend verloop (hemolytisch uremisch syndroom)

- overmatige bloedstolling met vorming van bloedstolsels in de bloedvaten over het hele lichaam (uitgezaaide intravasculaire stolling)
- shock gekenmerkt door sterke bloeddrukdaling, bleekheid, rusteloosheid, zwakke snelle pols, klamme huid en een verminderd bewustzijn, en veroorzaakt door een plotselinge sterke vaatverwijding als gevolg van ernstige overgevoeligheid voor bepaalde stoffen (anafylactische shock)
- een te laag kaliumgehalte in het bloed (hypokaliëmie)
- stuipen (status epilepticus)
- bewusteloosheid (coma)
- symmetrische aandoening van een aantal zenuwen aan uiteinden van benen en armen, gekenmerkt door gevoelsstoornissen (polyneuropathie)
- gezichtsvermogen afgenomen
- hersenaandoening met bijvoorbeeld oncontroleerbare spiertrekkingen en bewustzijnsverlaging (encefalopathie)\*
- onvoldoende pompkracht van het hart (hartfalen)
- hartstilstand
- hartinfarct
- verstopping van een bloedvat door een bloedstolsel (trombo-embolie)
- longaandoening, veroorzaakt door ontstekingsachtige volumevermeerdering van het steunweefsel (interstitiële pneumonitis)
- ademhaling falen
- falen van de ademhaling als gevolg van vocht in de longen, veroorzaakt door giftige stoffen in het bloed of een allergie (toxisch-allergisch longoedeem)
- ontsteking van de alvleesklier met intense, continu toenemende pijn in de bovenbuik, misselijkheid en braken (pancreatitis)
- toxische huidreactie
- vertraagde verbening bij kinderen als gevolg van een tekort aan vitamine D, gekenmerkt door verkromming van de beenderen (rachitis)
- beenverweking bij volwassenen als gevolg van een tekort aan vitamine D (osteomalacie)
- afbraak van spierweefsel, gekenmerkt door spierkrampen, koorts en roodbruine verkleuring van de urine (rhabdomyolyse)
- aangeboren stofwisselingsziekte, gekenmerkt door onder meer dwerggroei, vermeerderde uitscheiding van urine en botafwijkingen (syndroom van Fanconi)
- versterkte reactie op bestraling

**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**

- acute bloedkanker waarbij u te veel witte bloedcellen heeft
- tekort aan neutrofiële granulocyten (witte bloedlichaampjes met granulen) (neutropenie)
- tekort aan bepaalde witte bloedcellen waardoor eerder infecties ontstaan (granulocytopenie)
- vermindering van het aantal van alle types van bloedcellen: rode bloedlichaampjes, witte bloedlichaampjes en bloedplaatjes (pancytopenie)
- depressie
- agitatie
- affectie labiliteit
- gevoelens van zelfdoding (ideatie)
- angst
- epileptische aanvallen (insulten)
- progressief verlies van hersenstamreflexen
- disfunctie van de hersenzenuw
- cognitieve stoornis
- u kunt minder goed praten, lezen of schrijven dan normaal. Dat komt door schade aan uw hersenen, bijvoorbeeld na een beroerte (afasie)
- ernstige bloedafwijking met veel minder witte bloedcellen waardoor plotselinge hoge koorts, heftige keelpijn en zweertjes in de mond kunnen ontstaan (agranulocytose)

- abnormaal laag aantal witte bloedcellen in het bloed (lymfopenie) tumorlyssyndroom
  - aandoening waarbij de achterzijde van de hersenen tijdelijk niet meer goed functioneert als gevolg van tekort schieten van de bloedvoorziening waardoor bepaalde lichaamsfuncties niet meer goed werken (reversibel posterieur leuko-encefalopathie-syndroom) hoofdpijn
  - tremor
  - stoornissen van houding en beweging (extrapiramidale aandoening)
  - aandoening aan het zenuwstelsel bij vergiftiging als gevolg van een verstoorde stofwisseling (asterixis)
  - bewegingsstoornis
  - problemen met bewegen (ataxie)
  - spierkrampen (stuipen)
  - verminderde gevoeligheid (hypoësthesie)
  - waarneming van kriebelingen, jeuk of tintelingen zonder dat daar aanleiding voor is (paresthesie)
  - zenuwpijn of neuralgie
  - buikpijn
  - ontsteking van de nieren, meer bepaald van de ruimte tussen de filters (tubulo-interstitiële nefritis)
  - de nieren kunnen niet genoeg water vasthouden (nefrogene diabetes insipidus)
  - multi-orgaandisfunctiesyndroom
  - veranderde kleur op bepaalde plaatsen van de huid, wat kan leiden tot vlakke, donkere plekken op de huid die lichtbruin tot zwart zijn en in grootte en vorm kunnen variëren (huid hyperpigmentatie)
- \* met inbegrip van fatale afloop  
\*\* myelosuppressie, gemanifesteerd als beenmerg falen

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook melden via Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl). Door bijwerkingen te melden, helpt u ons meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

## 5. Hoe bewaart u dit medicijn?

Omdat Holoxan meestal in het ziekenhuis wordt gegeven, wordt het product veilig en correct bewaard door het ziekenhuispersoneel.

Bewaren beneden 25°C.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u medicijnen op de juiste manier afvoert worden ze op een juiste manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit medicijn?

- De werkzame stof in dit medicijn is ifosfamide.
- Het product bevat geen andere stoffen.

Samenstelling per injectieflacon:    Holoxan            Holoxan            Holoxan

	500 mg	1 g	2 g
bevat	500 mg	1 g	2 g

ifosfamide als droge stof ter bereiding van een oplossing voor infusie.

### **Hoe ziet Holoxan eruit en wat zit er in een verpakking?**

Holoxan, poeder voor oplossing voor infusie, is een witte tot bijna witte kristallijne substantie en wordt geleverd in glazen injectieflacons. Verpakkingsgrootten:

- 1 en 10 glazen injectieflacons met 500 mg ifosfamide.
- 1 en 10 glazen injectieflacons met 1 g ifosfamide.
- 1 en 10 glazen injectieflacons met 2 g ifosfamide.

De injectieflacons worden verpakt met of zonder beschermende plastic omverpakking. De beschermende plastic omverpakking komt niet in contact met het medicijn en biedt bijkomende bescherming tijdens transport, wat de veiligheid van het medisch en farmaceutisch personeel verhoogt.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Vergunninghouder:

**Baxter B.V.**, Kobaltweg 49, 3542 CE Utrecht, Nederland

Fabrikant:

**Baxter Oncology GmbH**, Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Duitsland

**Dit medicijn is in het register ingeschreven onder:**

RVG 07622

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in maart 2023.**