

## KULLANMA TALİMATI

### HOLOXAN 500 mg IV İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz

Damar içine uygulanır.

Steril, sitotoksik

**Etkin madde:** Her flakon etkin madde olarak 500 mg ifosfamid içerir.

**Yardımcı maddeler:** IV flakonun içeriğinde yardımcı madde bulunmamaktadır.

Çözücü: 1 adet 13 mL'lik enjeksiyonluk su.

**Bu ilacı kullanmaya başlamadan önce bu KULLANMA TALİMATINI dikkatlice okuyunuz, çünkü sizin için önemli bilgiler içermektedir.**

- *Bu kullanma talimatını saklayınız. Daha sonra tekrar okumaya ihtiyaç duyabilirsiniz.*
- *Eğer ilave sorularınız olursa, lütfen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*
- *Bu ilaç kişisel olarak sizin için reçetelendirilmiştir, başkalarına vermeyiniz.*
- *Bu ilacın kullanımı sırasında, doktora veya hastaneye gittiğinizde bu ilacı kullandığınızı doktorunuza söyleyiniz.*
- *Bu talimatta yazılanlara aynen uyunuz. İlaç hakkında size önerilen dozun dışında **yüksek** veya **düşük** doz kullanmayınız.*

#### **Bu Kullanma Talimatında:**

1. **HOLOXAN nedir ve ne için kullanılır?**
2. **HOLOXAN'ı kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler**
3. **HOLOXAN nasıl kullanılır?**
4. **Olası yan etkiler nelerdir?**
5. **HOLOXAN'ın saklanması**

**Başlıkları yer almaktadır.**

#### **1. HOLOXAN nedir ve ne için kullanılır?**

HOLOXAN, sulandırıldıktan sonra kullanılmak üzere kuru toz olarak sunulan bir ilaçtır. Her kutu içinde kuru toz şeklinde ilaç içeren bir flakon ve 1 adet 13 mL'lik sulandırıcısı bulunur.

HOLOXAN'ın size damardan uygulanabilmesi için sulandırılır. Sulandırıldıktan sonra her 100 mL çözelti 4 g ifosfamid içerir.

HOLOXAN sitotoksik (hücre öldürücü) bir ilaçtır. Etkisini kanser hücrelerini öldürerek gösterir. Bu etki "kemoterapi" olarak da adlandırılır.

HOLOXAN bir dizi değişik kanser durumunda kullanılır. Sıklıkla diğer kanser ilaçları ya da ışın tedavisiyle (radyoterapi) bir arada kullanılmaktadır.

HOLOXAN aşağıdaki durumların tedavisinde kullanılır:

Testis kanseri (testislerin kanseri)

İlerlemiş TNM Evre II ila IV (seminoma ve seminoma olmayan) tümörleri olan hastaların birinci basamak kemoterapiye yanıt vermeyen veya yeterince yanıt vermeyen kombinasyon kemoterapisi için.

Rahim aęzı kanseri (rahim boynu kanseri)

Palyatif radyoterapiye (hafifletici ışın tedavisi) alternatif olarak, FIGO Evre IV B servikal karsinomun palyatif (hafifletici) sisplatin/ifosfamid kombinasyon kemoterapisi (diğer kombinasyon ortağıyla birlikte değil).

Meme kanseri

Gelişmiş, refrakter (tedaviye cevap vermeyen) veya tekrarlayan (tedaviden sonra geri dönen) meme kanserlerinin palyatif (hafifletici) tedavisi için.

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri

Ameliyat edilemeyen veya metastatik tümörleri olan (yayılmış tümörler) hastaların tek ajan veya kombinasyon kemoterapisi için.

Küçük hücreli akciğer kanseri

Kombinasyon kemoterapi için.

Yumuşak doku sarkomları (osteosarkom ve rabdomyosarkom dahil; yumuşak doku tümörleri)

Standart tedavilerin başarısızlığından sonra rabdomyosarkom (çizgili kas hücrelerinin tümörü) veya osteosarkomun (kemik tümörü) tek ajan veya kombinasyon kemoterapisi için. Tek ajan veya cerrahi ve radyoterapi başarısızlığından sonra diğer yumuşak doku sarkomlarının kombinasyon kemoterapisi için.

Ewing sarkomu (özel tip kemik tümörü)

Birinci basamak sitostatik ilaç tedavisinin başarısızlığından sonra kombinasyon kemoterapisi için.

### Hodgkin dışı lenfoma (lenfatik sistemin tümörü)

Yüksek derecede kötü huylu Hodgkin dışı lenfoma hastalarının kombinasyon kemoterapisi için, ilk tedaviye cevap vermeyen veya yeterince yanıt vermeyen. Tekrarlayan (tedaviden sonra dönen) lenfomalı hastaların kombinasyon terapisi için.

### Hodgkin hastalığı (özel lenfatik doku hastalığı tipi)

Refrakter (tedaviye cevap vermeyen) veya tekrarlayan (tedaviden sonra geri dönen) lenfomalardaki birinci basamak sitostatik tedavilerin başarısızlığından sonra hastaların kombinasyon kemoterapisi için.

## **2. HOLOXAN'ı kullanmadan önce dikkat edilmesi gerekenler**

### **HOLOXAN'ı aşağıdaki durumlarda KULLANMAYINIZ**

Eğer:

- Daha önce HOLOXAN ya da içerdiği etkin madde olan ifosfamid aldığınızda alerjik bir tepki gösterdiyseniz (soluk kesilmesi, hırıltılı solunum, derinizde döküntüler, kaşıntı ya da yüz ve dudaklarınızda şişme gibi belirtiler oluştuysa);
- Kemik iliğiniz yeteri kadar çalışmıyorsa (özellikle daha önceden kemoterapi ya da radyoterapi almışsanız). Doktorunuz, kemik iliğinizin ne kadar iyi çalıştığını kontrol etmek için kanınızı test edebilir;
- Halen bir enfeksiyon geçiriyorsanız (örneğin bağışıklık sisteminiz zayıfsa);
- Önceki kemoterapi veya radyoterapi sonucu böbrek veya mesane problemleriniz olduysa. Tedaviye başlamadan önce idrar çıkışı tıkanıklığı varsa düzeltilmelidir.
- Böbreklerinize veya karaciğerinize ilgili bir sorunuz varsa (Doktorunuz bunu kontrol etmek için kan testleri yapabilir);
- İdrar yaparken ağrı olarak fark edilen (sistit) bir idrar yolu enfeksiyonu varsa;
- Tedaviye başlamadan önce elektrolit dengesizlikleri dışlanmalı ve/veya düzeltilmelidir.
- Hamileyseniz ya da emzirmekte olan anneyseniz.

Yukarıda belirtilen durumların sizde olması durumunda doktorunuza söyleyiniz; doktorunuz ilacınızı değiştirmeye karar verebilir.

Hastalar ifosfamid ile olası MSS toksisitesi (sinir sistemine zarar verme durumu) riski nedeniyle dikkatle izlenmelidir. Ensefalopati (iltihabi olmayan beyin hastalığı) durumunda, ifosfamid tedavisi durdurulmalıdır.

İdrarda gözle görülür kan bulguları olan veya olmayan (mikro- veya makrohematüri) mesane enfeksiyonu HOLOXAN ile tedavi sırasında ortaya çıkarsa, normal hale gelene kadar tedavi kesilmelidir.

### **HOLOXAN'ı aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ KULLANINIZ**

Eğer:

- Zaten radyoterapi veya kemoterapi almışsanız veya yakın zamanda aldıysanız.
- Genel sağlığınız zayıfsa veya zayıfsanız.
- Sisplatin ile tedavi olmuşsanız.
- Böbrek probleminiz varsa veya böbreğiniz alınmışsa.
- Bağışıklık sisteminiz zayıfsa, örneğin şeker hastalığı, kronik karaciğer hastalığı veya kronik böbrek hastalığınız varsa.
- Şeker hastalığı tedavisinin zamanında ayarlanması için şeker hastalarında düzenli olarak glikoz metabolizması izlenmelidir.
- Beyin metastazı (kanserin beyine yayılması durumu), serebral semptomlar (beyinle ilgili hastalık belirtileri) ve/veya böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda; bu hastalar düzenli olarak izlenmelidir.
- Yaşlıysanız (65 yaş üstü).

Yukarıdakilerden herhangi biri sizin için geçerliyse, doktorunuzun kanınız veya idrarınız için ekstra testler yapması gerekebilir ve tedavinizi değiştirmeye karar verebilir.

### **Kan ve bağışıklık sisteminiz üzerindeki etkiler:**

- Kemik iliğinde kan hücreleri üretilir. Üç farklı kan hücresi türü vardır:
  - o Vücudunuzun etrafında oksijen taşıyan kırmızı kan hücreleri
  - o Enfeksiyonla savaşan beyaz kan hücreleri ve
  - o Kanınızın pıhtılaşmasına yardımcı olan trombositler
- HOLOXAN size uygulandıktan sonra kan sayımınızda bir azalma olacaktır. Bu HOLOXAN'ın kaçınılması mümkün olmayan bir yan etkisidir. Kan değerleriniz ilacınızın uygulanmasından 5-10 gün sonra en düşük değerlerine iner ve tedavi bittikten birkaç gün sonrasına kadar düşük kalır. Çoğu hastada 21-28 gün sonra normal değerlerine yükselir.

Öncesinde çok fazla sayıda kemoterapi yapılmışsa normal değerlere dönülmesi daha uzun sürebilir.

- Kan hücresi sayınız düştüğü zaman enfeksiyon kapma olasılığınız daha yüksek olabilir. Öksürük, soğuk algınlığı veya diğer enfeksiyonları olan kişilerle yakın temastan kaçınınız.
- Doktorunuz, kırmızı kan hücrelerinin, beyaz kan hücrelerinin ve trombositlerin sayısını, HOLOXAN ile tedavinizden önce ve sırasında yeterince yüksek olduğunu kontrol edecektir.

#### Diş etleriniz üzerindeki etkiler:

- Ağızınızda yara ve enfeksiyon oluşmaması için diş etlerinizin sağlıklı olması önemlidir. Bu konuda doktorunuza danışınız.

#### İdrar keseniz üzerindeki etkiler:

- HOLOXAN idrar kesenizin (mesane) duvarına hasar vererek idrarınızda kan gözükmeye neden olabilir. Doktorunuz bu konuyu bilmektedir ve mesanenizi korumak amacıyla mesna etkin maddesini içeren bir ilaç verebilir.
- Mesna içeren ilaçları ağız yolundan alabilir, damardan uygulanan formlarını kısa süreli olarak veya HOLOXAN tedavisiyle birlikte yavaş yavaş damardan da alabilirsiniz. Daha fazla bilgi için mesna içeren ürünün kullanım talimatına bakınız.
- HOLOXAN tedavisiyle birlikte mesna içeren ilaç alan hastaların çoğunda mesaneyle ilgili bir sorun görülmez ancak doktorunuz idrarınızda kan olup olmadığını anlamak için sizden idrar tahlili isteyebilir.
- İdrarınızda kan görürseniz hemen doktorunuza bildiriniz.

#### Böbrekleriniz üzerindeki etkiler:

- HOLOXAN böbreklerinize zarar verebilir, böylece düzgün çalışmazlar.
- Sadece bir böbreğiniz varsa veya böbrekleriniz zaten hasar görmüşse, bu daha olasıdır.
- Bu genellikle geçicidir ve HOLOXAN tedavisi durdurulduktan sonra normale döner. Bazen hasar kalıcı ve daha ağırdır.
- Doktorunuz size yapacağı test sonuçlarını böbrek hasarı belirtileri açısından kontrol edecektir.

Bu uyarılar, geçmişteki herhangi bir dönemde dahi olsa sizin için geçerliyse lütfen doktorunuza danışınız.

## **HOLOXAN'ın yiyecek ve içecek ile kullanılması**

- HOLOXAN tedavisi sırasında alkol kullanmamalısınız.
- Greyfurtta bulunan bir madde nedeniyle HOLOXAN'ın aktivasyonunda ya da aktivitesinde azalma sebebiyle, tedavi kürleriniz sırasında greyfurt yemeyiniz ve greyfurt suyu içmeyiniz.

## **Hamilelik**

*İlacı kullanmadan önce doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*

HOLOXAN'ın etken maddesi olan ifosfamid mutajenik (hücrelerin yapısındaki genetik maddelerde değişikliğe neden olma durumu) olabilir ve doğmamış bebeğinizin gelişimini etkiler. Hamilelik sırasında HOLOXAN kullanmamalısınız. Doktorunuz hamilelik sırasında kullanılmasının gerekli olduğunu düşünüyorsa, çocuğunuza tedaviden olumsuz etkileri konusunda tıbbi tavsiye almalısınız.

HOLOXAN ile tedavi edilirken hamile kalırsanız, derhal doktorunuzu bilgilendirin ve genetik danışmanlık alın.

*Tedaviniz sırasında hamile olduğunuzu fark ederseniz hemen doktorunuza veya eczacınıza danışınız.*

## **Emzirme**

HOLOXAN'ı almaktayken bebeğinizi emzirmemelisiniz. Eğer doktorunuz emzirme sırasında HOLOXAN kullanmanızı gerekli görürse bebeğinizi emzirmeyi bırakmalısınız.

*İlacı kullanmadan önce doktorunuza ya da eczacınıza danışınız.*

## **Doğurganlık**

HOLOXAN kullanırken hamileliği önleyici önlemler almalısınız. HOLOXAN'ın etken maddesi olan ifosfamid, genetik yapıya zarar verebilir ve / veya kısırlığa yol açabilir. HOLOXAN tedavi görmüş erkeklere tedavi sırasında ve daha sonra 6 aya kadar baba olmamaları önerilmektedir. Kadınlar tedaviden sonra 12 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Kadınlar tedavi sırasında hamile kalmamalıdır. HOLOXAN ile tedavi edilen erkeklerin tedaviye başlamadan önce spermlerin korunmasına ilişkin tavsiye almaları önerilir.

*İlacı kullanmadan önce doktorunuza ya da eczacınıza danışınız.*

### **Araç ve makine kullanımı**

HOLOXAN -özellikle de MSS'yi etkileyen alkol veya ilaçlarla birlikte- doğrudan ensefalopatiye (iltihabi olmayan beyin hastalığı) neden olarak veya mide bulantısına ve kusmaya neden olarak, araç ve makina kullanımını etkileyebilir.

### **HOLOXAN'ın içeriğinde bulunan bazı yardımcı maddeler hakkında önemli bilgiler**

Uyarı gerektiren yardımcı madde içermemektedir.

### **Diğer ilaçlar ile birlikte kullanımı**

Reçetesiz alınan ilaçlar, aşular ve bitkisel ilaçlar da dahil olmak üzere başka herhangi bir ilaç almayı planlıyorsanız, alıyorsanız veya yakın zamanda aldıysanız lütfen doktorunuza bildiriniz.

Eğer halen aşağıdaki ilaçları alıyorsanız (ya da yakın bir zamana kadar aldıysanız) HOLOXAN'ı dikkatli kullanınız. Bu ilaçlar HOLOXAN'ın yan etkilerini artırabilir ya da uyumlu olmayabilir.

- Şeker hastalığında kullanılan sülfonilüre grubu olarak adlandırılan ilaçlar (HOLOXAN almaktayken, bu ilaçların kan şekerinizi normaldekinden daha fazla düşürebileceğinden).
- Varfarin gibi kanı sulandırıcı ilaçlar. HOLOXAN ile birlikte kullanıldığında kanama riski artar.
- Aprepitant (bulantıya karşı kullanılan bir ilaç). HOLOXAN ile birlikte kullanıldığında sinir sistemi üzerine olan zararlı etkilerde artış olur.
- Mantarların yol açtığı enfeksiyonlara karşı kullanılan ketokonazol, flukonazol ve itrakanazol adlı ilaçlar ve bir kanser ilacı olan sorafenib, HOLOXAN ile birlikte kullanıldığında, HOLOXAN'ın etkinliğini değiştirebilir. Ayrıca, bu ilaçlar HOLOXAN'm sinir sistemi ve böbrekler üzerindeki zararlı etkilerinde artışa neden olabilir.
- Karaciğer enzimlerini uyarabilen aşağıdaki ilaçlar, HOLOXAN'm zararlı etkilerini artırabilir:
  - o Epilepsi (sara) hastalığının tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin)
  - o Rifampin (bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlara karşı kullanılan bir ilaç)
  - o Kortikosteroid (mikrobik olmayan iltihabi durumlarda kullanılan bir ilaç)
  - o Sarı kantaron (hafif depresyon durumlarında kullanılan bitkisel bir ilaç)

- HOLOXAN, klorpromazin (psikolojik bozuklukların tedavisinde kullanılan bir ilaç), triiyodotironin (hipotiroidizm denilen tiroid bezlerinin az çalışmasına neden olan hastalığın tedavisinde kullanılır) veya disülfiram (alkol bağımlılığını tedavi etmek için kullanılan bir ilaç) gibi aldehit dehidrojenaz inhibitörleri denen bir grup ilaç ile birlikte kullanıldığında etkinliği ve zararlı etkileri artar.
- Aşağıdaki ilaçlar HOLOXAN'ın kan üzerindeki zararlı etkilerini artırabilir ve/veya bağışıklık sistemi baskılanmasında artışa neden olabilir:
  - o ADE inhibitörleri (hipertansiyonu tedavi etmek için kullanılan bir ilaç grubu)
  - o Karboplatin (kanser tedavisinde kullanılan bir ilaç): Böbrek üzerine olan zararlı etkilerin artmasına neden olabilir.
  - o Sisplatin (kanser tedavisinde kullanılan bir ilaç): Sisplatine bağlı işitme kaybı, HOLOXAN ile birlikte tedavi sırasında daha da kötüleşebilir.
  - o Natalizumab (multipl skleroz denen bir sinir sistemi hastalığını tedavi etmek için kullanılan bir ilaç)
- Allopurinol (Gut (damla hastalığı) hastalığında kullanılan) ve hidroklorotiyazit (tansiyonu düşürmek veya vücutta biriken fazla suyu atmak için kullanılan bir ilaç) ile birlikte kullanıldığında kemik iliği üzerine olan zararlı etkilerde artışa neden olur.
- Aşağıdaki ilaçlar, birlikte uygulandığında HOLOXAN'ın böbrek üzerindeki zararlı etkilerini artırabilir:
  - o Sisplatin (kanser tedavisinde kullanılan bir ilaç)
  - o Asiklovir (virüslerle oluşan enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir ilaç)
  - o Aminoglikozitler (özellikle idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılan ve streptomisin, gentamisin, amikasin ve neomisin gibi ilaçları içeren bir çeşit antibiyotik grubu)
  - o Amfoterisin B (mantarların yol açtığı enfeksiyonlara karşı kullanılan bir ilaç)
  - o Karboplatin (kanser tedavisinde kullanılan bir ilaç)
- Aşağıdaki ilaçlar HOLOXAN ile birlikte uygulandığında sinir sistemi üzerindeki etkilerde artış olur ve HOLOXAN ile ilişkili ensefalopati (iltihabi olmayan beyin hastalığı) şüphesi varsa kullanılmamalıdır:
  - o Antiemetikler (kusmayı önlemek için kullanılan ilaçlar)
  - o Antihistaminikler (saman nezlesi ya da alerjik durumlarda kullanılan ilaçlar)

- Narkotikler (şiddetli ağrıları önlemek için kullanılan uyuşturucu cinsinden ağrı kesiciler)
- Nöroleptikler (başka şizofreni olmak üzere bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan psikotik ilaçlar)
- Sedatifler (rahatlatıcı olarak kullanılan ilaçlar)
- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (depresyon tedavisinde kullanılan bir ilaç grubu)
- Trisiklik antidepressanlar (depresyon tedavisinde kullanılan bir ilaç grubu)
- Aşağıdaki ilaç veya tedaviler HOLOXAN ile birlikte kullanılırsa kalp üzerinde zararlı etkiler oluşur:
  - Antrasiklinler (bleomisin, dokdorubisin, epirubisin ve mitomisin gibi kanser ilaçları)
  - Kalp bölgesine ışın tedavisi uygulanması
- Aşağıdaki ilaç veya tedaviler HOLOXAN ile birlikte kullanılırsa akciğerler üzerinde zararlı etkilerde artış olur:
  - Amiodaron (kalp atışlarını düzenlemek için kullanılan bir ilaç)
  - G-CSF, GM-CSF (bu hormonlar kemoterapi sonrası azalan akyuvar sayısını normalleştirmek için kullanılır)
- Aşağıdaki ilaç veya tedaviler HOLOXAN ile birlikte kullanılırsa hemorajik sistit (kanama ile birlikte seyreden mesane iltihabı) gelişme riskinde artışa neden olurlar:
  - Busulfan (bazı kan kanseri türlerinin tedavisinde kullanılan bir ilaç)
  - Mesaneye ışın tedavisi uygulanması

Aşağıdaki etkileşimler de mümkündür:

- HOLOXAN, süksametonyumun (anestezide kullanılan bir ilaç) kas gevşetici etkisini artırabilir
- HOLOXAN, cildin ışın tedavisine tepkisini artırabilir.
- HOLOXAN'ın immünsüpresif (bağışıklık sistemini zayıflatma) etkileri nedeniyle, uygulanan aşılar yetersiz cevap alınabilir. Canlı aşıların kullanımından kaynaklanan aşı kaynaklı enfeksiyonun HOLOXAN tedavisi ile birlikte olması beklenir.
- Dosetaksiel (kansere tedavisinde kullanılan bir ilaç) tedavisinden önce HOLOXAN uygulandığında mide ve barsak ile ilişkili zararlı etkiler olabilir.

- Tamoksifen (meme kanserinde kullanılan bir ilaç) ile birlikte uygulanması tromboemboli (pıhtı oluşması) riskinin artmasına neden olabilir.

Lütfen bu bilgilerin yakın zamana kadar kullandığınız ilaçlar için de geçerli olabileceğini unutmayın.

*Eğer reçeteli ya da reçetesiz herhangi bir ilacı su anda kullanıyorsanız veya son zamanlarda kullandıysanız lütfen doktorunuza veya eczacınıza bunlar hakkında bilgi veriniz.*

### **3. HOLOXAN nasıl kullanılır?**

#### **Uygun kullanım ve doz/uygulama sıklığı için talimatlar:**

HOLOXAN, size doktorunuz ya da hemşireniz tarafından uygulanacaktır.

Normal doz:

- Doz miktarınız çeşitli faktörlere bağlıdır:
  - o Sahip olduğunuz hastalık tipi
  - o Boyunuz ve kilonuz
  - o Genel sağlığınız
  - o Başka kanser önleyici ilaçlar veya radyoterapi almanız

HOLOXAN, genellikle bir dizi tedavi döngüsü olarak verilir. Bir döngüden sonra bir sonraki tedavi döngüsüne devam etmeden önce bir ara verilir (bu sırada HOLOXAN almazsınız).

HOLOXAN, mutajeniktir (genetik materyalde değişiklikler üretir) ve potansiyel olarak karaciğerde aktivasyondan sonra kanserojen (kansere neden olur) bir maddedir. Bu nedenle cilt ve mukoza zarlarıyla temastan kaçınılmalıdır.

Doktorunuz hastalığınıza bağlı olarak ilacınızın dozunu belirleyecek ve size uygulayacaktır.

#### **Uygulama yolu ve metodu:**

HOLOXAN, normalde büyük bir sıvı torbasına eklenecek ve toplardamarlarınızdan yavaş yavaş enjekte edilerek (akıtılarak) verilecektir. İlaçlı serumunuz el sırtınız veya kolunuzdaki damara ya da köprücük kemiğinin altındaki büyük damara takılan bir tüp aracılığıyla uygulanabilir. İlacınız doza bağlı olarak birkaç saatte, bazen birkaç günde, uygulanacaktır.

HOLOXAN sıklıkla diğer anti-kanser ilaçları veya radyoterapileri ile birlikte verilir.

**Değişik yaş grupları:****Yaşlılarda kullanım:**

Yaşlı hastalarda sıklıkla; karaciğer, böbrek, kalp veya diğer organların fonksiyonlarında azalma, eş zamanlı hastalıkların meydana gelmesi veya eş zamanlı tedavilere ihtiyaç duyma görülebilir. Bu nedenle ifosfamid bu hastalarda kullanılırken özellikle dikkatli olunmalıdır. Toksikite taramalarının artması gerekebilir ve olası bir doz ayarlaması ihtiyacı göz önünde bulundurulmalıdır.

**Özel kullanım durumları:****Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği (özellikle şiddetli böbrek yetmezliği) bulunan hastalarda böbreklerden atılımın azalmış olması nedeniyle, bu hastalarda doz ayarlanırken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği (özellikle şiddetli karaciğer yetmezliği) bulunan hastalarda ifosfamidin aktive edilmesinin azalması görülebilir. Bu durum ifosfamid tedavisinin etkinliğini değiştirebilir. Bu durum doz belirlenirken ve belirlenen doz değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır.

*Eğer HOLOXAN'ın etkisinin çok güçlü veya zayıf olduğuna dair bir izleniminiz var ise doktorunuz veya eczacınız ile konuşunuz.*

**Kullanmanız gerekenden daha fazla HOLOXAN kullandıysanız:**

İhtiyaç duyduğunuzdan daha fazla HOLOXAN verilme olasılığı pek yoktur, çünkü size deneyimli ve kalifiye personel tarafından verilecektir. Çok fazla verildiyse personel derhal enjeksiyonu durdurur.

*HOLOXAN'dan kullanmanız gerekenden fazlasını kullanmışsanız bir doktor veya eczacı ile konuşunuz.*

**HOLOXAN'ı kullanmayı unutursanız**

*Unutulan dozları dengelemek için çift doz almayınız.*

**HOLOXAN ile tedavi sonlandırıldığında oluşabilecek etkiler**

Bulunmamaktadır.

#### **4. Olası yan etkiler nelerdir?**

Tüm ilaçlar gibi, HOLOXAN'ın içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

HOLOXAN kanser hücrelerini öldürebilen, aynı zamanda normal hücrelere de saldıran bir ilaçtır. Bu nedenle birçok yan etkisi olabilir. Doktorunuz, kanserinizin sizin için olası herhangi bir yan etkiden daha fazla bir risk olduğunu düşünmediği sürece size HOLOXAN'ı reçete etmez. Doktorunuz sizi düzenli olarak kontrol edecek ve mümkün olduğunda yan etkileri tedavi edecektir.

**Asağıdakilerden biri olursa, HOLOXAN'ı kullanmayı durdurunuz ve DERHAL doktorunuza bildiriniz veya size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz:**

- Kendinizi çarpmadan çürük meydana gelmesi, kanamanın durmasının yavaşlaması ya da burnunuzun ya da diş etinizin kanaması. Bu, kanınızdaki trombosit seviyelerinin çok düşük olduğuna dair bir işaret olabilir.
- Beyaz kan hücresi sayınızın düşmesi - doktorunuz tedaviniz sırasında bunu düzenli olarak kontrol edecektir. Herhangi bir belirtiyeye neden olmaz, ancak enfeksiyon kapma olasılığınız artar. Enfeksiyonunuz olduğunu düşünüyorsanız (yüksek ateş, soğuk ve titreme ya da sıcak ve terli hissetmek ya da öksürme veya idrar yaparken yanma gibi herhangi bir enfeksiyon belirtisi), beyaz kan sayınızın olağandan daha düşük olduğunda antibiyotiklere ihtiyacınız olabilir.
- Çok soluk, uyuşuk ve yorgun olma. Bu düşük kırmızı kan hücrelerinin (anemi) bir işareti olabilir. Genellikle tedavi gerekmez, vücudunuz sonunda kan hücrelerini yerine koyar. Çok anemik iseniz, kan transfüzyonuna ihtiyacınız olabilir.
- Belirtileri arasında soluk kesilmesi, hırıltılı solunum, ciltte döküntü ile yüzde ve dudaklarda kaşıntı veya şişme bulunan alerjik reaksiyonlar (aşırı duyarlılık reaksiyonları) ve bu reaksiyonların şiddetlenerek ölümlü de sonuçlanabilecek şekilde soluk zorluğu ve şoka doğru ilerlemesi (anaflaktik reaksiyon)
- Tüm vücuda yeteri kadar kan ve oksijen gitmemesi sonucu gelişen dolaşım yetmezliği (şok)

- Solunum zorluğuna neden olabilen ve hayatı tehdit edebilen, yüzünüzde ve/veya boynunuzda ani şişme (anjiyoödem)
- Bağışıklık sisteminin baskılanması sonucu sık enfeksiyon geçirme (immuno-süpresyon)
- Kurdeşen (ürtiker)
- İdrarınızdaki kan, idrar çıkışınızda azalma veya ağrı varsa.
- Zihinsel durum değişiklikleri: Bazı insanlarda HOLOXAN beyin fonksiyonunu etkileyebilir. Bazen HOLOXAN hastaları tedavinin kendilerini etkilediğini anlamamaktadır ancak arkadaşlarımız ve aileniz değişimi fark edebilir. Aşağıdaki yan etkilerden herhangi biri meydana gelirse, doktorunuz HOLOXAN ile tedavinizi durduracaktır.
  - o Sersemlik
  - o Uyuşukluk
  - o Zaman-mekan bilincini kaybetme
  - o Gerginlik
  - o Depresyon
  - o Halüsinasyonlar
  - o Kollarda veya bacaklarda kas krampı
  - o Hızlı konuşma
  - o Kelimeleri tekrarlama
  - o Sakarlığın artması
  - o Bir göreve sabitlenmek
  - o Agresif davranış
  - o Nöbet geçirme
  - o Bayılma
- Bu yan etkilere ateş veya hızlı nabız eşlik edebilir.

Bunların hepsi çok ciddi yan etkilerdir.

Eğer bunlardan biri sizde mevcut ise, acil tıbbi müdahaleye veya hastaneye yatırılmanıza gerek olabilir.

Yan etkiler aşağıdaki kategorilerde gösterildiği şekilde sıralanmıştır:

Çok yaygın: 10 hastanın en az birinde görülebilir.

Yaygın: 10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir.

Yaygın olmayan: 100 hastanın birinden az, fakat 1.000 hastanın birinden fazla görülebilir.

Seyrek: 1.000 hastanın birinden az, fakat 10.000 hastanın birinden fazla görülebilir.

Çok seyrek: 10.000 hastanın birinden az görülebilir.

Bilinmiyor: Eldeki verilerden hareketle sıklık tahmin edilemiyor.

### **Çok yaygın:**

- Akyuvar sayısında azalma (lökositopeni<sup>1</sup>)
- Kanda platelet adı verilen hücre sayısında azalma (trombositopeni<sup>2</sup>)
- Alyuvar sayısında azalma (anemi<sup>3</sup>)
- Kan hücrelerinin üretiminde azalmayla sonuçlanan geçici veya kalıcı kemik iliği hasarı (miyelosüpresyon\*\*\*\*)
- Nötrofil denilen bir çeşit akyuvar sayısında azalma (nötropeni)
- Sinir sistemine zararlı etkilerin oluşması (MSS toksisitesi)
- İltihabi olmayan beyin hastalığı (ensefalopati)
- Uykusuzluk
- Bulantı ve kusma
- Saç kaybı (alopesi)
- Kanama ile birlikte seyreden mesane iltihabı (bazıları ölümcül olmak üzere hemorajik sistit<sup>9</sup>)
- İdrarda kan görülmesi (hematüri)
- İdrarda çıplak gözle görülen kan (makrohematüri)
- İdrarda çıplak gözle görülemeyen kan (mikrohematüri)
- Böbrek yetmezliği<sup>10</sup>
- Yapısal böbrek hasarı
- Ateş

### **Yaygın:**

- Enfeksiyon\*
- İştah kaybı
- Metabolizmadaki değişikliklere bağlı olarak kan pH düzeyinde düşme (metabolik asidoz)
- İltihabi olmayan böbrek hastalığı (nefropati)
- Böbrek hasarı
- Erkeklerde sperm üretimi (spermatogenez) bozukluğu
- Nötrofil sayısında azalma sonucu görülen ateş (nötropenik ateş<sup>12</sup>)
- Yorgunluk hissetme

### **Yaygın olmayan:**

- Pnömoni (akciğer enfeksiyonu)
- İkincil tümörler
- Üreter (idrar borusu) kanseri (üreteral karsinom)
- Kan üretimi bozukluğunun eşlik ettiği kemik iliği bozuklukları (miyelodisplastik sendrom)
- Bazı kan kanseri türleri (akut lösemi\*\*\*akut lenfatik lösemi\*\*)
- Halüsinasyon
- Psikotik depresyon
- Zaman-mekan bilincini kaybetme
- Gerginlik
- Bilinçte bulanıklık
- Uyku hali
- Unutkanlık
- Baş dönmesi
- Sinirlerin beyne ve beyinden, omurilikten vücudun kalan bölümlerine mesaj taşınması yetisinin hasar görmesi sonucu özellikle el ve ayaklarda olmak üzere güçsüzlük, uyuşma ve ağrı (periferik nöropati)
- Kalpte zararlı etkiler oluşması (kardiyotoksisite<sup>6</sup>)
- Kalp ritim bozuklukları (supraventriküler aritmi, supraventriküler ekstrasistol)
- Kalp yetmezliği\*\*
- Kanama riski
- İshal
- Ağız içi mukozasında iltihap (stomatit)
- Kabızlık
- Karaciğerde zararlı etkiler oluşması (epatotoksisite<sup>8</sup>)
- Karaciğer yetmezliği
- İdrar kaçırma
- Yumurtalık fonksiyon kaybı
- Adet dönemlerinin olmaması (amenore)
- Düşük kadınlık (östrojen) düzeyleri
- Yorgunluk

### **Seyrek:**

- Aşırı duyarlılık (hipersensitivite) reaksiyonları: Belirtileri arasında soluk kesilmesi, hırıltılı solunum, ciltte döküntü ile yüzde ve dudaklarda kaşıntı veya şişme bulunan alerjik reaksiyonlar
- Uygunsuz ADH salınımı sendromu (vücutta su tutan hormon olan ADH hormonunun fazla salgılanmasıyla ortaya çıkan ve kandaki sodyum düzeylerinin azalması başta olmak üzere bir çok problem yol açan bir hastalıktır).
- Kanda düşük sodyum seviyesi (hiponatremi)
- Vücutta su birikimi
- Beyincikle ilgili hastalık belirtileri (serebellar semptomlar)
- Görme bozuklukları
- Derinin iltihabi reaksiyonları (dermatit)
- Deriden kabarık, çoğunlukla kırmızı olmayan sivilce şeklinde döküntüler (papüler döküntü )
- Havale geçirme (konvülsiyon\*\*)
- Böbrekte süzme görevi yapan bazı tüpçüklerin bozukluğu (glomerüler böbrek fonksiyon bozukluğu )
- Bir tür böbrek hastalığı (tübüler asidoz)
- İdrarda normalden daha fazla protein olması (proteinüri)
- Semende sperm yokluğu (azospermi)
- Azalmış sperm sayısı (oligospermi)
- İdrarda aşırı miktarda aminoasit bulunması (hiperaminoasidüri)

### **Çok seyrek:**

- Şok (tüm vücuda yeteri kadar kan ve oksijen gitmemesi sonucu gelişen dolaşım yetmezliği)
- Kan potasyum düzeyinin normalin altında olması (hipokalemi)
- Bilinç kaybı (koma)
- Havale geçirme
- Periferik sinirlerin sistemik hasarı (polinöropati)
- Damar iltihabı (flebit<sup>11</sup>)
- Kronik akciğer hastalığı (kronik interstisyel pulmoner fibrozis)\*\*
- Akciğerin interstisyel iltihabi (interstisyel pnömoni)
- Akciğerde sıvı toplanması (akciğer ödemi\*\*)
- Pankreas iltihabı (pankreatit)

- Anormal kemik metabolizması (osteomalazi)
- D vitamini eksikliğinden kaynaklanan anormal kemik metabolizması (raşitizm)
- Böbrek emilim bozukluğu (Fanconi sendromu)
- Radyasyona karşı vücut reaksiyonunun artması

### **Bilinmiyor :**

- Septik şok\*\* (bir enfeksiyon nedeniyle tüm vücuda yeteri kadar kan ve oksijen gitmemesi sonucu gelişen dolaşım yetmezliği)
- Lenfosit denilen ve bağışıklığa karşı rol oynayan kan hücrelerinin kanseri (lenfomalar non-Hodgkin lenfoma)
- Bağ dokularında kanserleşme (sarkomlar\*\*)
- Böbrek kanseri (renal karsinomlar)
- Tiroid kanseri
- Altta yatan yaşamı tehdit edici hastalığın ilerlemesi\*
- Kan üzerinde zararlı etkiler oluşması (hematotoksisite\*\*)
- Lökosit sayısının eksikliği (agronülositoz)
- Vücuttaki küçük kan damarlarında yaygın olarak kan pıhtılarının oluşması (dissemine intravasküler koagülasyon)
- Kılcal damar kanaması sonucu anemi, böbrek yetmezliği ve trombositopeni gelişmesi(hemolitik-üremik sendrom)
- Bazı anemi (kanda alyuvarların azalmasına bağlı gelişen bir durum) türleri (hemolitik anemi, neonatal anemi)
- Methemoglobinemi (kanda alyuvarlara tutunan fakat oksijen taşıma yeteneği olmayan bir maddenin artması ve dokuların yeterince oksijen alamaması ile seyreden bir hastalık)
- Anjiyoödem\*\* (solunum zorluğuna neden olabilen ve hayatı tehdit edebilen, yüzde ve/veya boyunda ani şişme)
- Anafilaktik reaksiyon (aşırı duyarlılık reaksiyonlarının şiddetlenerek ölümle de sonuçlanabilecek şekilde soluk zorluğu ve şoka doğru ilerlemesi)
- İmmünoşüpresyon (bağışıklık sisteminin baskılanması sonucu sık enfeksiyon geçirme)
- Kurdeşen (ürtiker)
- Tümör lizis sendromu (büyük ya da çok hızlı büyüyen bir tümörün kemoterapi sonrası ya da kendi kendisini besleyemeyecek kadar büyümesi sonucunda oluşan hücre yıkımı ile, hücre içinde bulunan bir çok maddenin kan dolaşımına katılarak oluşturduğu bir durum)
- Kandaki düşük kalsiyum seviyeleri (hipokalsemi)

- Kandaki azalmış fosfat seviyeleri (hipofosfatemi)
- Artan kan şekeri (hiperglisemi)
- Aşırı susuzluk (polidipsi)
- Panik atak
- Katatoni (hareketsizlik ile karakterize psikiyatrik bir hastalık)
- Mani (aşırı neşe ve yüksek enerji ile seyreden psikiyatrik bir durum)
- Kalıcı düşünce bozukluğu (paranoya)
- Deliryum (dikkat ve hafızada bozulma durumu)
- Düşüncelerin yavaşlaması (bradifreni)
- Psikolojik olarak konuşma yetisini yitirmek (mutism)
- Mental durum değişiklikleri
- Otomatik olarak başkaları tarafından söylenenleri tekrarlama (ekolali)
- Anormal konuşkanlık (logore)
- Perseverasyon (hareket, kelime veya davranışların tekrar edilmesi)
- Hafıza bozukluğu (amnezi)
- Sinir dokusu hasarı (nörotoksisite)<sup>4,5</sup>
- Konuşma bozukluğu (dizartri)
- Uzun süren ve tekrarlayan havaleler geçirme (status epileptikus)
- Geri dönüşümlü posterior lökoensefalopati sendromu (ani tansiyon artışı ile birlikte baş ağrısı, bulantı, kusma, bilinç değişikliği, görme bozukluğu ve havale ile karakterize belirtilerden oluşan bir hastalık)
- Lökoensefalopati (beynin ak maddesini etkileyen bir bozukluk)
- Ekstrapiramidal bozukluklar (istemsiz veya kontrol edilemeyen hareketler, titreme ve kas kasmaları)
- İstemsiz kas hareketleri (asteriksis)
- Hareket bozuklukları
- Uyarıları algılama bozukluğu (dizestezi)
- Deri duyarlılığının azalması (hipoestezi)
- El, kol ve bacaklarda uyuşma, karıncalanma ve yanma hissi (parestezi)
- Sinir ağrısı (nöralji)
- Anormal yürüyüş
- Dışkı kaçırma (fokal inkontinans)
- Bulanık görme
- Göz yüzeyi ve göz kapağı içinin iltihabı (konjunktivit)

- Göz iritasyonu
- Sağırılık
- Duyma kaybı
- Baş dönmesi (vertigo)
- Kulak çınlaması (tinnitus)
- Kalp ritim bozuklukları (ventriküler taşikardi dahil aritmiler)\*\*
- Kalbin atrium (kulakçık) deneni bölgesinden kaynaklanan ritim bozuklukları (atriyal fibrilasyon, atriyal çarpıntı (flutter), prematür atriyal kasılma, erken atriyal kasılmalar)
- Yavaş kalp atış hızı (bradikardi)
- Kalp durması (kardiyak arrest\*\*)
- Kalp krizi
- Kalp yetmezliği (kardiyojenik şok)\*\*
- Sol dağ bloğu (kalpte sol tarafta, kalp ritmini oluşturan elektriksel ileti sisteminde oluşan bozukluk)
- Sağ dal bloğu (kalpte sağ tarafta, kalp ritmini oluşturan elektriksel ileti sisteminde oluşan bozukluk)
- Kalp zarı etrafında sıvı toplanması (perikardiyal effüzyon ve kalp tamponadı)
- Kalp kası kanaması (miyokardiyal kanama)
- Göğüs ağrısı (anjina pektoris)
- Kalp fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği kalp kası hastalığı (kardiyomiyopati, konjestif kardiyomiyopati)\*\*
- Kalp kasının iltihabı (miyokardit)\*\*
- Kalp zarının iltihabı (perikardit)
- Kalp krizi (miyokard enfarktüsü)
- Miyokardiyal depresyon (kalp kasının bir işlev bozukluğu)
- Kalp çarpıntıları
- Kalp kaslarının çalışmasında azalma (azalmış ejeksiyon fraksiyonu\*\*)
- Elektrokardiyogramda (kalpte meydana gelen elektriksel faaliyetin kaydedilmesi) değişiklikler (ST segmenti, T dalgası, QRS kompleksi)
- Toplardamarlarda oluşan pıhtının akciğerlere atılması (pulmoner embolizm)
- Toplardamarda pıhtıya bağlı tıkanıklık (venöz tromboz)
- Kapiler kaçış sendromu (kılcal damarlarla ilgili bir hastalık)
- Kan damarlarının hastalığı (vaskülit)
- Yüksek kan basıncı (hipertansiyon)

- Düşük kan basıncı (hipotansiyon)<sup>7</sup>
- Ateş basması
- Solunum yetmezliği\*\*
- Akut solunum sendromu\*\*
- Akciğer döngüsünde yüksek basınç (pulmoner hipertansiyon)\*\*
- Alerjik alveolit (bir çeşit akciğer iltihabı)
- Akciğer iltihabı(pnömonit)\*\*
- Akciğer çevresindeki sıvı miktarında artış (plevral effüzyon)
- Bronş kaslarının ani kasılması (bronkospazm)
- Nefes darlığı (dispne)
- Oksijen azlığı (hipoksi)
- Öksürük
- Tiflit (bağırsağın bir bölümünün iltihabı)
- Kolonun iltihabı (kolit)
- Enterokolit
- Bağırsak tıkanması (ileus)
- Sindirim sistemi kanaması
- Mukozal ülserasyon (mukozalarda yaralar)
- Karın ağrısı
- Tükürüğün aşırı artması
- Karaciğer yetmezliği
- Karaciğer ciddi iltihabı (fulminan hepatit)\*\*
- Veno-okluzif karaciğer hastalığı (karaciğer damarlarında tıkanıklıklar ile seyreden bir tür hastalık)
- Portal ven trombozu (bağırsaklardan karaciğere kan getiren ana toplardamarın pıhtı oluşması sonucu tıkanmasıdır)
- Karaciğer iltihabı (kolestatik ve sitolitik hepatit dahil hepatit)
- Safra kanalında safra akışının engellenmesi (kolestaz)
- İlerleyici kabarma ve cildin ayrılması ile karakterize ciddi ilaç advers reaksiyonu (toksik epidermal nekroliz)
- Ciltte ciddi alerjik ilaç reaksiyonu (Steven-Johnson Sendromu)
- El avuçlarının ve ayak tabanlarının acı verici kızarıklık ve şişkinliği (el-ayak sendromu, palmar-plantar eritrodisestezi sendromu)
- Radyasyona maruz kalan cilt bölgelerinde hasar

- Cilt nekrozu (ciltte doku ölümü)
- Şişmiş yüz
- Cilt lezyonları (peteşi)
- Döküntüler (maküler döküntü dahil)
- Kaşıntı
- Cilt kızarıklığı (eritem)
- Cilt renklenmesinde artış (hiperpigmentasyon)
- Olağan dışı aşırı terleme (hiperhidroz)
- Tırnak bozukluğu
- Kas liflerinde bozulma (rabdomiyoliz)
- Büyüme geriliği
- Kas ağrısı (miyalji)
- Eklem ağrısı (artralji)
- El, kol, ayak ve bacaklarda ağrı
- Kas seğirmesi
- Renal tübüllerin iltihabı (intersitisyel nefrit)
- Nnefrojenik diyabet insipidus (böbreklerin bir hormona duyarlılığını kaybetmesinden kaynaklanann, aşırı idrar çıkışı ile karakterize bir hastalık)
- İdrarda aşırı miktarda fosfat bulunması (fosfatüri)
- İdrarda artmış aminoasit çıkışı (aminoasidüri)
- Aşırı fazla miktarda idrara çıkma (poliüri)
- Çocuklarda altını ıslatma (enürezis)
- Mesanede idrar varmış hissi
- Böbrek yetmezliği (akut ve kronik)\*\*
- Kısırlık (infertilite)
- Erken menopoz
- Yumurtalık bozuklukları
- Kanda gonadotropin (üreme fonksiyonlarını düzenleyen hormon) yüksekliği
- Anne karnındaki bebeğin gelişme geriliği
- Genel rahatsızlık hissi
- Çoklu organ yetmezliği\*\*
- Genel fiziksel dengesizlik
- Enjeksiyon/infüzyon bölgesi reaksiyonları\*\*\*\*\*
- Göğüs ağrısı

- Vücutta su toplanması (ödem)
- Mukoz membranların iltihabı
- Ağrı
- Ateş
- Titremeler

\*viral hepatit (virüslerin yol açtığı karaciğer iltihabı), pneumocystis jiroveci (bağışıklığı baskılanmış kişilerde akciğer iltihabına yol açan bir mantar türü), herpes zoster (zona hastalığına yol açan bir virüs türü), strongyloides (bağışıklığı baskılanmış kişilerde enfeksiyonlara yol açan bir parazit türü), progresif multifokal lökoensefalopati (bağışıklığı baskılanmış kişilerde, bir virüsün neden olduğu beynin ak maddesinin iltihabı) ve diğer virüs ve mantar enfeksiyonları dahil olmak üzere gizli enfeksiyonların alevlenmesi dahil

\*\*ölümcül sonuçlar dahil

\*\*\*akut miyeloid lösemi, akut promyelositik lösemi ve akut lenfositik lösemi dahil kan kanseri türleri

\*\*\*\*kemik iliği yetmezliği olarak kendini gösteren miyelosupresyon (kemik iliği baskılanması)

\*\*\*\*\*şişme, iltihaplanma, ağrı, deride kızarma, hassasiyet, kaşıntı dahil

<sup>1</sup>Lökopeni (akyuvar sayısında azalma) için aşağıdaki yan etkiler bildirilmiştir:

Bazı akyuvar hücre tiplerinin azalması (nötropeni, granülositopeni, lenfopeni) ve tüm kan hücrelerinin azalması (pansitopeni). Nötropenik ateş (nötrofil sayısında azalma sonucu görülen ateş) için aşağıya bakınız.

<sup>2</sup>Trombositopeni (pıhtılaşma ile ilgili olan bir kan hücresi tipinde azalma) de kanamaya neden olabilir. Ölümcül sonuç ile kanama bildirilmiştir.

<sup>3</sup>Alyuvar sayısında azalma (anemi) ve hemoglobin (alyuvarlarda bulunan ve oksijenin taşınmasını sağlayan bir protein)/hematokritte alyuvar hücrelerinin oluşturduğu hacmin toplam kan hacmine oranı azalma olarak bildirilen vakaları içerir.

<sup>4</sup>Koma ve ölüm ile birlikte ensefalopati (iltihabi olmayan beyin hastalığı) bildirilmiştir.

<sup>5</sup>Sinir sistemi ile ilgili bozuklukların (nörotoksisite) aşağıdaki belirtilerle ortaya çıktığı bildirilmiştir:

Anormal davranış, etki değişkenliği, saldırganlık, ajitasyon (huzursuzluk), anksiyete (endişe hali), afazi (anlama ve konuşma bozukluğu), asteni (yorgunluk), ataksi (düzensiz hareketler), serebellar sendromu (beyincikle ilgili bir bozukluk), serebral fonksiyon eksikliği (beyin fonksiyonlarında eksiklik), bilişsel bozukluk (zeka ve düşünsel bozukluk), koma, konfüzyon durumu (bilinç bulanıklığı), kranial sinir disfonksiyonu (beyin sinirlerinin fonksiyonlarında bozulma), depresif bilinç durumu, depresyon, oryantasyon bozukluğu (zaman – mekan bilincini kaybetme), baş dönmesi, anormal elektroensefalogram (beyin filminde anormallik), ensefalopati (iltihabi olmayan beyin hastalığı), tekdüze duygulanım, halüsinasyonlar (olmayan nesnelere, görülmesi, işitilmesi ya da hissedilmesi), baş ağrısı, ideasyon (zihinde belli bir fikir veya düşünce oluşması), uyuşukluk, hafıza bozukluğu, ruh hali değişikliği, kas spazmları, hafıza kaybı, motor disfonksiyonu (hareket bozukluğu), psikotik reaksiyon (gerçeklikten uzaklaşma), huzursuzluk, somnolans (uyku hali), titreme, üriner inkontinans (idrar kaçırma)

<sup>6</sup>Kardiyotoksisite; konjestif kalp yetmezliği (kalbin yeteri kadar kan pompalayamaması), taşikardi (çarpıntı), pulmoner ödem (akciğerlerde sıvı birikmesi) olarak raporlanmıştır. Ölümcül sonuç bildirilmiştir.

<sup>7</sup>Şok ve ölümcül sonuçlara yol açan hipotansiyon (düşük tansiyon) bildirilmiştir.

<sup>8</sup>Hepatotoksisite; karaciğer enzimlerindeki (serum alanin aminotransferaz, serum aspartat aminotransferaz, alkalın fosfataz, gammaglutamiltransferaz ve laktat dehidrojenaz gibi) artışlar, bilirubin (karaciğer bozukluklarında artan bir madde) artışı, sarılık, hepatorenal sendromu (ilerlemiş karaciğer hastalarında görülen dolaşım ve böbrek fonksiyonlarında bozulma) olarak bildirilmiştir.

<sup>9</sup>Hemorajik sistitin (kanama ile birlikte seyreden mesane iltihabı) sıklığı, hematüri (idrarda kan görülmesi) sıklığına bağlı olarak tahmin edilir. Rapor edilen hemorajik sistit semptomları arasında dizüri (idrar yaparken ağrı) ve pollakiüri (sık idrara çıkma) mevcuttu.

<sup>10</sup>Böbrek fonksiyon bozukluğu şu şekilde ortaya çıkacak şekilde raporlanmıştır: böbrek yetmezliği (akut böbrek yetmezliği, geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği dahil; ölümcül sonuçlar bildirilmiştir), artmış serum kreatini (böbrek fonksiyonlarını ölçmek için kullanılan bir kan testi), artmış BUN (böbrek fonksiyonlarını ölçmek için kullanılan bir kan testi), azalmış kreatinin klirensi (böbrek fonksiyonlarını ölçmek için kullanılan bir kan testi), metabolik asidoz (kanda asit miktarının artması), anüri (idrar yapamama), oliguri (az idrar yapma), glikozüri (idrarda glikoz olması), hiponatremi (kanda sodyum düşüklüğü), üremi (kanda üre birikmesi), artmış kreatinin klerensi (böbrek fonksiyonlarını ölçmek için kullanılan bir kan testi). Böbrek yapısal hasarı şu şekilde ortaya çıkacak şekilde raporlanmıştır: akut tübüler nekroz (bir tür böbrek hastalığı), renal parankimal hasar (böbrek dokusunda hasar), böbrek hasarı sonucu enzimlerin, silindir denilen protein yapılarının ve proteinlerin idrarda görülmesi (enzimüri, silindirindüri, proteinüri).

<sup>11</sup>Flebit (toplardamar damar iltihabı) ve toplardamar duvarlarının tahriş olması olarak bildirilen vakaları içerir.

<sup>12</sup>Nötropenik ateşin (nötrofil sayısında azalma sonucu görülen ateş) sıklığı: granülositopenik ateş (granülosit denen bir akyuvar hücre sayısında azalma sonucu görülen ateş) olarak bildirilen vakaları içerir.

*Eğer bu kullanma talimatında bahsi geçmeyen herhangi bir yan etki ile karşılaşırsanız doktorunuzu veya eczacınızı bilgilendiriniz.*

### Yan etkilerin raporlanması

Kullanma talimatında yer alan veya almayan herhangi bir yan etki meydana gelmesi durumunda hekiminiz, eczacınız veya hemşireniz ile konuşunuz. Ayrıca karşılaştığınız yan etkileri [www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr) sitesinde yer alan “İlaç Yan Etki Bildirimi” ikonuna tıklayarak ya da 0 800 314 00 08 numaralı yan etki bildirim hattını arayarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildiriniz. Meydana gelen yan etkileri bildirerek kullanmakta olduğunuz ilacın güvenliliği hakkında daha fazla bilgi edinilmesine katkı sağlamış olacaksınız.

## **5. HOLOXAN’ın saklanması**

*HOLOXAN’ı çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.*

HOLOXAN 25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Çözücü ilavesi ile çözündürülerek hazırlanmış solüsyon hazırlandıktan sonra 24 saat içinde kullanılmalıdır (+8 °C'nin üzerinde muhafaza etmeyiniz).

**Son kullanma tarihiyle uyumlu olarak kullanınız.**

*Şişenin etiketindeki son kullanım tarihinden sonra HOLOXAN'ı kullanmayınız.*

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

Sitotoksik ve sitostatik beşeri tıbbi ürünlerin kullanımları sonucu boşalan iç ambalajlarının atıkları **TEHLİKELİ ATIKTIR** ve bu atıkların yönetimi 2/4/2015 tarihli ve 29314 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan Atık Yönetimi Yönetmeliğine göre yapılır.

**Ruhsat sahibi:** Baxter Turkey Renal Hizmetler A.Ş. Sarıyer/ İstanbul

**Üretim yeri:** Baxter Oncology GmbH Halle-Almanya

*Bu kullanma talimatı 29/04/2021 tarihinde onaylanmıştır.*