

NOTICE

ANSM - Mis à jour le : 06/07/2017

Dénomination du médicament

**HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable
Ifosfamide**

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable xxx ?
3. Comment utiliser HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

AGENT ALKYLANT
MOUTARDE A L'AZOTE

(L. Antinéoplasique et immunomodulateur)

Ce médicament est un cytostatique, indiqué dans le traitement de certaines proliférations cellulaires.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable ?

N'utilisez jamais HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable :

- si vous devez recevoir une vaccination ANTIAMARILE (contre la fièvre jaune),
- si vos reins ne fonctionnent pas bien (insuffisance rénale sévère),
- si vous souffrez d'une infection urinaire aiguë, ou non contrôlée, ou ayant débuté depuis plus de 48 heures, d'une inflammation de la vessie avec saignements (cystite hémorragique) ou d'une diminution de la tonicité de la vessie (atonie vésicale), ou d'un blocage des voies urinaires (obstruction bilatérale des voies excrétrices urinaires),
- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'ifosfamide,
- si vous allaitez,
- si votre moelle osseuse ne fonctionne pas bien (insuffisance médullaire sévère, trouble sévère de la production des cellules souches sanguines) ou pas du tout (hypoplasie).

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Avertissements et précautions

Avant de débuter le traitement, votre médecin sera amené à pratiquer certains examens sanguins. Une surveillance régulière du bilan sanguin est nécessaire pendant toute la durée du traitement (avant chaque cycle) et à des intervalles réguliers adaptés.

Votre médecin peut être amené à vous prescrire certains médicaments pour prévenir ou guérir certains effets indésirables de Holoxan.

Vous devez prévenir votre médecin :

- Si vos reins fonctionnent mal, si vous avez subi une ablation du rein, si vous avez reçu préalablement des médicaments ayant un effet sur le rein, car ceci peut modifier l'action de Holoxan. En cas d'inflammation de la vessie avec saignement (cystite hémorragique), votre traitement par Holoxan sera interrompu jusqu'au retour à la normal. Afin de prévenir cet effet indésirable, il convient de s'hydrater régulièrement.
- Si vous présentez des maux de tête, si vous prenez des médicaments agissant sur le système nerveux, si votre foie fonctionne mal. Le risque de présenter une somnolence, des hallucinations est augmenté.
- Si vous constatez une fatigue plus importante, des infections fréquentes, des saignements plus importants que d'habitude après une blessure ou de la fièvre. La plupart des patients traités par Holoxan ont présenté une diminution importante des cellules sanguines. Il faut un certain temps avant que ceci ne se normalise après le traitement.
- Si vous présentez une affection cardiaque et si vous avez été traité auparavant par radiothérapie au niveau de la région cardiaque et/ou par un traitement incluant certains médicaments anticancéreux (les anthracyclines).
- Si vous êtes en âge d'avoir des enfants, que vous soyez femme ou homme, vous devez suivre une contraception efficace. Holoxan peut avoir des effets stérilisants parfois irréversibles. Par conséquent, il est conseillé :
 - aux femmes de vérifier par un test de grossesse l'absence de grossesse avant l'administration d'Holoxan et tout au long du traitement et de ne pas essayer de concevoir un enfant pendant le traitement et pendant 1 an après la fin de celui-ci.
 - aux hommes traités par Holoxan de prendre les dispositions nécessaires pour la conservation de sperme avant le traitement et de ne pas essayer de concevoir un enfant pendant le traitement et pendant 3 mois après la fin de celui-ci.
- Si vous présentez des métastases (localisations secondaires) au cerveau et/ou des symptômes cérébraux.
- Holoxan ne doit pas être administré si vos globules blancs et/ou vos plaquettes sont très bas à moins que son utilisation ne soit indispensable.
- En cas de fièvre associée à un taux anormalement bas des globules blancs dans le sang, une prévention par un traitement antibiotique et/ou antimycosique (agissant contre les champignons) doit vous être administrée.
- Pendant le traitement par Holoxan, soyez attentifs à la bonne santé de vos gencives, afin d'éviter la survenue d'ulcères dans la bouche (stomatites).

En cas de doute ne pas hésiter à demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Enfants et adolescents

Sans objet.

Autres médicaments et HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable

AFIN D'ÉVITER D'ÉVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MÉDICAMENTS, VEUILLEZ INDIQUER À VOTRE MÉDECIN OU À VOTRE PHARMACIEN SI VOUS PRENEZ OU AVEZ PRIS RÉCEMMENT UN AUTRE MÉDICAMENT, MEME S'IL S'AGIT D'UN MÉDICAMENT OBTENU SANS ORDONNANCE.

De même, avant toute nouvelle prescription de médicament, vous devez informer votre médecin que vous êtes traité par Holoxan.

Cette information est très importante, car la prise de certains médicaments en même temps que Holoxan peut renforcer ou diminuer leurs effets, et entraîner parfois de graves problèmes médicaux.

En particulier veuillez leur dire si vous avez pris les médicaments suivants :

- les médicaments utilisés pour liquéfier votre sang (antivitamines K) comme la warfarine,
- les vaccins vivants atténués (rougeole, rubéole, oreillons, poliomyélite, tuberculose, varicelle), (SAUF ANTIAMARILE contre-indiqué),
- les médicaments contre l'épilepsie (anticonvulsivants), comme la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone,

- les médicaments diminuant l'immunité (défense de l'organisme) tels que ciclosporine, tacrolimus,
- les médicaments susceptibles d'être toxiques pour le rein comme le cisplatine (anticancéreux), l'aciclovir (antiviral) ou l'amphotéricine B (antifongique),
- certains antiémétiques (aprepitant),
- certains médicaments anti-cancéreux (anthracyclines, vemurafenib).

HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable avec des aliments, boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse, allaitement et fertilité

Vous ne devez pas être enceinte pendant le traitement par HoloXan car ce médicament peut causer des lésions chez votre bébé. Informez votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez que vous pourriez être enceinte ou si vous essayez de devenir enceinte. Les patients des deux sexes en période d'activité génitale doivent suivre une contraception efficace pendant le traitement par HOLOXAN et pendant 1 an après l'arrêt du traitement pour les femmes et 3 mois après pour les hommes.

Les patients désirant procréer doivent être avertis du risque d'aménorrhée ou azoospermie parfois définitive, de ce fait il peut être envisagé une conservation du sperme ou des ovules.

En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est contre-indiqué.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicule et les utilisateurs de machine, sur les risques de somnolence attachée à l'emploi de ce médicament.

HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable contient :

Sans objet.

3. COMMENT UTILISER HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable ?

Posologie

La posologie de l'ifosfamide est fonction de l'indication thérapeutique.

Respecter la prescription de votre médecin.

L'ifosfamide est habituellement utilisé en association avec d'autres cytostatiques à des doses moyennes de 1,5 à 3 g/m²/jour par cycles courts de 3 à 5 jours renouvelables toutes les 3 à 4 semaines. La dose totale à rechercher est de 5 à 10 g/m²/cycle.

En perfusion continue de 24 heures, la posologie recommandée varie de 5 à 8 g/m²/jour maximum, à renouveler toutes les 3 à 4 semaines.

La voie d'administration habituelle est la perfusion intraveineuse, de 30 minutes à 8 heures, en doses fractionnées réparties sur plusieurs jours. Les fortes doses sont administrées en perfusion continue de 24 heures.

Il est possible d'administrer l'ifosfamide quotidiennement à doses faibles pendant 10 jours consécutifs.

Le médicament préalablement reconstitué dans l'eau pour préparations injectables est introduit dans le liquide de perfusion (soluté injectable isotonique de glucose ou de chlorure de sodium).

Dans tous les cas, la concentration de l'ifosfamide ne doit pas dépasser 4%. Il est recommandé d'associer systématiquement la prise d'Uromitexan et/ou d'assurer une hydratation suffisante.

D'autres voies peuvent être utilisées comme la voie intra-artérielle.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Sans objet.

Si vous avez utilisé plus de HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable que vous n'auriez dû

Sans objet.

Si vous oubliez d'utiliser HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable

Sans objet.

Si vous arrêtez d'utiliser HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, HoloXan est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet. Si vous présentez des effets indésirables, il est essentiel d'en informer votre médecin avant le traitement suivant :

- Les réactions cutanées au point d'injection sont rares.

- Certains cancers secondaires suite au traitement par Holoxan, ont été signalés, chez une petite proportion de patients.
- Une diminution des taux de sodium (hyponatrémie) ainsi qu'une rétention d'eau ont été rarement décrites.

Thorax :

Certains patients peuvent présenter des symptômes respiratoires comme une toux, un essoufflement évoluant rarement vers des problèmes respiratoires sévères.

Cerveau :

- A fortes doses, il existe également un risque que le produit affecte le cerveau (toxicité neurologique). Cela peut provoquer des somnolences, des états confusionnels, des désorientations, plus fréquents et plus intenses si vos reins ne fonctionnent pas bien (insuffisance rénale).
- Une atteinte du cerveau (encéphalopathie) peut survenir très fréquemment. Le symptôme le plus fréquent est la somnolence évoluant rarement jusqu'au coma. D'autres symptômes sont fréquemment associés : hallucinations et, plus rarement, des convulsions.

Cœur :

A très forte dose, il existe un risque de toxicité au niveau du cœur (troubles du rythme cardiaque ou très rarement un infarctus du myocarde).

Système digestif :

- Les patients peuvent souvent présenter des nausées associées ou non à des vomissements qui sont facilement prévenus ou supprimés par antiémétiques, pouvant aller jusqu'à la déshydratation. On peut aussi observer des pertes d'appétit, des diarrhées, des constipations, et rarement des ulcérations au niveau des lèvres ou aphtes buccaux (stomatites/mucosites) peuvent survenir.
- Une inflammation pancréatique peut rarement survenir.
- Des modifications de certains tests faits pour votre foie (anomalies transitoires de paramètres biologiques hépatiques) ont été rapportées dans de rares cas.

Peau et cheveux :

Les patients peuvent aussi présenter très souvent une chute des cheveux ou des poils (alopécie) généralement réversible, plus rarement des réactions de la peau ainsi qu'une sensibilité augmentée de la peau irradiée.

Système reproducteur :

Une absence de règles (aménorrhée) ou une absence de spermatozoïde dans le sperme (azoospermie) sont possibles et peuvent être définitives.

Système immunitaire :

- Un taux anormalement bas de certains globules blancs (neutropénie : diminution des granulocytes neutrophiles dans le sang) et rarement un taux anormalement bas des plaquettes (thrombopénie modérée) peuvent être observées : ils sont toujours spontanément réversibles après diminution de la posologie ou à l'arrêt du traitement. D'autres complications peuvent rarement survenir tel un taux anormalement bas d'hémoglobine (anémie), l'infection (liée à la diminution de production de certaines cellules sanguines). D'autres complications vasculaires pouvant être dues à une pathologie sous-jacente peuvent être augmentées sous chimiothérapie.
- Des réactions allergiques (hypersensibilité) ont été rarement rapportées avec des signes cliniques comme une éruption cutanée, fièvre, baisse de tension.
- Une fièvre peut survenir lors d'une diminution anormale d'un type particulier de globules blancs, associée à des infections.

Etat général :

- Le patient peut présenter une fatigue, une faiblesse, un malaise.
- Certains patients peuvent présenter une réaction au site d'injection.
- Des troubles visuels transitoires (vision floue essentiellement) peuvent survenir.

Système urinaire :

- Des cas d'inflammation de la vessie avec saignement (cystites hémorragiques) ont été observés chez certains patients.

- La présence de sang dans les urines après administration d'Holoxan est une complication très fréquente et qui dépend de la dose administrée. Holoxan peut induire des maladies du rein. Il peut également entraîner des troubles de l'élimination urinaire du sodium ou du potassium.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à <votre médecin> <ou> <,> <votre pharmacien> <ou à votre infirmier/ère>. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Avant reconstitution: à conserver à une température inférieure à 25°C.

Les solutions reconstituées ou diluées doivent être conservées 24 h entre +2°C et +8°C (au réfrigérateur). *Autres renseignements*

Pendant le transport et le stockage de l'HOLOXAN, il peut éventuellement se produire une coloration du produit en raison d'une température trop élevée. Il est facile de distinguer visuellement les flacons qui ont subi une altération: l'ifosfamide apparaît sous forme d'agglomérats de poudre jaunâtre ou de liquide visqueux incolore ou jaunâtre (habituellement sous forme de gouttelettes ou d'une phase continue).

Ne pas utiliser les flacons présentant une telle altération.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable

- La substance active est:

Ifosfamide 1 000 mg
Pour un flacon.

- Les autres composants sont: sans objet.

Qu'est-ce que HOLOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de poudre pour solution injectable. Boîte de 1, 5, 10 ou 50 flacon(s).

Les flacons sont emballés avec ou sans suremballage en plastique de protection. Le suremballage en plastique de protection n'entre pas en contact avec le médicament et offre une protection supplémentaire de transport, ce qui augmente la sécurité pour le personnel médical et pharmaceutique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

BAXTER S.A.S
IMMEUBLE BERLIOZ
4 BIS RUE DE LA REDOUTE
78280 GUYANCOURT

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

BAXTER S.A.S
IMMEUBLE BERLIOZ
4 BIS RUE DE LA REDOUTE
78280 GUYANCOURT

Fabricant

BAXTER ONCOLOGY GmbH
Kantstrasse 2
33790 HALLE / WESTFALEN

Allemagne

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

< {MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).