

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

HOLOXAN, 500 mg süstelahuse pulber

HOLOXAN, 1 g süstelahuse pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Injektsioonisubstants viaalis sisaldab 500 mg või 1 g ifosfamiidi.

INN Ifosfamidum

## 3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Kopsu-, rinnanäärme-, emakakaela- ja munasarjakartsinoom, testise tuumorid, krooniline lümfoidne leukeemia, Hodgkini lümfoom, mitte-Hodgkini lümfoom, sarkoomid, pankrease kartsinoom.

Lapsed ja noorukid – vt lõik 5.1: Lapsed.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ifosfamiidi võivad manustada ainult arstid, kellel on selle ravimi kasutamisega kogemusi.

Annus tuleb määrata igale patsiendile individuaalselt. Annused ja ravi kestus ja/või ravikuuride vaheliste perioodide pikkus sõltub näidustusest, kombineeritud ravi skeemist, patsiendi üldisest tervises seisundist, elundite funktsioonist ning laboratoorsete analüüside tulemustest.

#### Manustamisviis

Enamiku näidustuste puhul kasutatavate annustamisskeemide juhend:

- a) 8...12 g/m<sup>2</sup> võrdsete päevaannustena üks kord päevas 3...5 päeva jooksul iga 2...4 nädala tagant;
- b) 5...6 g/m<sup>2</sup> (maksimaalselt 10 g) manustatuna 24-tunnise infusioonina iga 3...4 nädala tagant.

Annustamissagedus määratakse müelosupressiooni astme ja luuüdi funktsiooni piisavaks taastumiseks kuluva aja alusel. Tavaliselt tehakse neli ravikuuri, kuid on tehtud ka kuni seitse ravikuuri (neist kuus 24-tunniste infusioonidena). Retsidiivide puhul on kasutatud kordusravi.

Kombinatsioonis teiste sarnase toksilisusega ravimitega võib osutada vajalikuks annuse vähendamine või ravivabade perioodide pikendamine.

Manustamise ajal või kohe pärast seda peab patsient jooma või talle tuleb infundeerida piisaval hulgal vedelikku, et kiirendada diureesi urotoksilisuse riski vähendamiseks. Vt lõik 4.4.

Hemorraagilise tsüstiidi profülaktikaks tuleb ifosfamiidi kasutada koos mesnaga.

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt uurida ja veenduda, et neis ei esine tahkeid osakesi ega värvuse muutust.

Enne parenteraalset manustamist peab pulber olema täielikult lahustunud.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel võib olla vajalik annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

Ifosfamiid ja selle metaboliidid on dialüüsitavad. Dialüüsi vajavatel patsientidel tuleb kaaluda, milline on sobiv ajavahemik ifosfamiidi manustamise ja dialüüsi vahel.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksakahjustusega patsientidel võib olla vajalik annuse kohandamine (vt lõik 4.4).

Eakad

Üldiselt tuleb eakale patsiendile annust määrares olla ettevaatlik, sest eakatel on sagedamini maksa-, neeru- või südamefunktsioon halvenenud, esineb kaasuvaid haigusi või nad kasutavad teisi ravimeid. (Vt lõik 5.2)

### **4.3 Vastunäidustused**

HOLOXANI ei tohi kasutada järgmistel juhtudel:

- ülitundlikkus ifosfamiidi suhtes,
- vereloome raskekujuline häire (eriti patsientidel, keda on eelnevalt ravitud tsütotoksiliste ainetega või kiiritatud),
- aktiivne infektsioon,
- neerupuudulikkus (seerumi kreatiniinisaldus >120 µmol/l) ja/või kuseteede obstruktsioon,
- tsüstiit,
- rasedus,
- rinnaga toitmine.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Patsientide individuaalsed riskitegurid ifosfamiidi toksiliste toimete ja nende tüsistuste avaldumiseks võivad olla ravimi kasutamise vastunäidustused. Sellistes olukordades on vaja individuaalselt hinnata riske ja eeldatavat kasulikkust.

Sõltuvalt kõrvaltoimete tõsidusest võib olla vajalik annuse muutmine või ravi katkestamine.

HOIATUSED

#### Müelosupressioon, immunosupressioon, infektsioonid

Ravi ifosfamiidiga võib põhjustada müelosupressiooni ja immuunvastuse märgatavat pärssimist, mis võib viia raskete infektsioonide tekkeni. Ifosfamiidiga seoses on teatatud surmaga lõppenud müelosupressioonist.

Ifosfamiidist tingitud müelosupressioon võib põhjustada leukopeeniat, neutropeeniat, trombotsütopeeniat (millega kaasneb suurem verejooksude esinemise risk) ja aneemiat.

Tavaliselt järgneb ifosfamiidi manustamisele leukotsüütide arvu vähenemine. Leukotsüütide arv langeb madalaimale tasemele umbes teisel nädalal pärast ravimi manustamist. Seejärel hakkab leukotsüütide arv taas suurenema.

Raske müelosupressiooni ja immunosupressiooni teket on oodata eelkõige neil patsientidel, kes on varem saanud ja/või saavad samal ajal veel mõnda keemiaravi / hematotoksilisi ravimeid, immunosupressante ja/või kiiritusravi (vt lõik 4.5).

Vastava näidustuse olemasolul võib müelosupressioonist tingitud tüsistuste riski vähendamiseks ja/või kavandatud annustest kinnipidamise hõlbustamiseks kaaluda vereloomet stimuleerivate preparaatide (kolooniat stimuleerivad faktorid ja erütropoeesi stimuleerivad ravimid) kasutamist. Teavet võimalike koostoitmete kohta G-CSF-i ja GM-CSF-iga (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor, granulotsüütide makrofaagide kolooniat stimuleeriv faktor) vt lõik 4.5.

Müelosupressiooni risk sõltub annusest ja on suurem suure üksikannuse manustamisel kui fraksioneeritud annuste manustamisel.

Halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel on müelosupressiooni risk suurem.

Raske immunosupressioon on viinud raskete, mõnikord surmaga lõppevate infektsioonideni. Ifosfamiidiga seoses on teatatud infektsioonidest, nagu pneumooniad, samuti teised bakteriaalsed, seen-, viirus- ja parasiitinfektsioonid. Teatatud on ka sepsisest ja septilisest šokist.

Latentsed infektsioonid võivad reaktiveeruda. Ifosfamiidiga ravitud patsientidel on täheldatud erinevate viirusinfektsioonide reaktiveerumist.

Raviarsti äranägemisel võib neutroopenia teatud juhtudel olla näidustatud antimikroobne profülaktiline ravi.

Soovitav on jälgida hoolikalt verenäitajaid. Vere valgeliblede arvu, vereliistakute arvu ja hemoglobiinisalduse hindamiseks tuleb enne iga manustamiskorda ning sobivate ajavahemike järel pärast ravimi manustamist teha analüüsid.

#### Toksilisus kesknärvisüsteemile, neurotoksilisus

Ifosfamiidi manustamine võib põhjustada KNS-i toksilisust ja teisi neurotoksilisi toimeid, sealhulgas segasusseisundit, unisust, koomat, hallutsinatsioone, nägemise hägustumist, psühhootilist käitumist, ekstrapüramidaalsümptomeid, uriinipidamatust ja krampe (vt lõik 4.8).

Ifosfamiidi neurotoksilisus võib ilmned mõne tunni kuni mõne päeva jooksul pärast esimest manustamist ja enamikul juhtudel mööduvad nähud 48...72 tunni jooksul pärast ifosfamiidi manustamise lõpetamist. Sümptomid võivad püsida pikemat aega. On esinenud mittetäieliku taastumise juhtusid. On teatatud surmaga lõppenud KNS-i toksilisuse juhtudest.

On teatatud KNS-i toksilisuse taastekkest pärast mitut KNS-i sümptomiteta ravikuuri.

KNS-i toksilisust on täheldatud väga sageli ja see sõltub tõenäoliselt annusest.

Muud tõendatud või kirjanduses avaldatud neurotoksilisuse riskitegurid:

- neerutalitluse häire, seerumi suurenenud kreatiniinisaldus;
- vähenenud albumiinisaldus seerumis;
- maksatalitluse häire;
- vähenenud bilirubiini- ja hemoglobiinisaldus, vähenenud vere valgeliblede arv;
- atsidoos, vesinikkarbonaadi sisalduse vähenemine seerumis;
- elektrolüütide tasakaalu häired, hüponatreemia ja liigne ADH (vasopressiini) sekretsioon, veemürgistus, vähene vedeliku tarbimine;
- metastaasid ajus, varasem KNS-i haigus, aju kiiritamine;
- peaaju skleroos, perifeerne vaskulopaatia;
- kasvaja alakõhus, kõhupiirkonna mahtu suurendav haigus;
- halb üldseisund, vanem iga, noorem iga;
- rasvumine, naissugu, individuaalne eelsoodumus;

- koostoimed teiste ravimitega (nt aprepitant, CYP3A4 inhibiitorid), alkoholi, uimastite kuritarvitamine või varasem ravi tsisplatiiniga.

Neurotoksilisus avaldub sageli ka tuvastatavate riskiteguriteta patsientidel.

Kui tekib entsefalopaatia, tuleb ravi ifosfamiidiga katkestada.

Võimalike koostoimete tõttu tuleb KNS-ile toimivaid ravimeid (nt antiemeetikumid, rahustid, narkootilised ained või antihistamiinikumid) kasutada erilise ettevaatusega. Kui mainitud ravimite kasutamine on siiski hädavajalik, tuleb nende manustamine katkestada ifosfamiidist tingitud entsefalopaatia ilmnemisel.

### Nefro- ja urotoksilisus

Ifosfamiid on nii nefrotoksiline kui ka urotoksiline.

Glomerulaarset ja tubulaarset neerufunktsiooni tuleb hinnata ning kontrollida enne ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi lõppu.

Uriini sadet tuleb regulaarselt kontrollida erütrotsüütide leidumise ja teiste uro-/nefrotoksilisuse nähtude suhtes.

Soovitav on hoolikas seerumi ja uriini keemilise koostise kliiniline jälgimine, sealhulgas fosfori, kaaliumi ning teiste nefro- ja urotoksilisust määrata võimaldavate laboratoorsete parameetrite jälgimine.

### Nefrotoksilised toimed

On dokumenteeritud nefrotoksilisusest tingitud surmajuhtusid.

Ifosfamiidiga ravitud patsientidel on täheldatud neeruparenhüümi ja -tuubulite nekroosi.

Häired neerufunktsioonis (glomerulaarses ja tubulaarses) pärast ifosfamiidi manustamist on väga levinud (vt lõik 4.8). Avaldumine hõlmab glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemist ja seerumi kreatiniinisalduse suurenemist, proteinuuriat, ensümuuriat, silinduuriat, aminoatsiduuriat, fosfatuuriat, glükosuuriat ning ka neerutuubulite atsidoosi. Teatatud on ka Fanconi sündroomist, renaalsest rahhiidist ja kasvupeetusest lastel ning osteomalaatsiast täiskasvanutel.

Ifosfamiidiga seoses on teatatud SIADH-i meenutava (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom) sündroomi tekkest.

Neerutorukeste kahjustused võivad ilmneda ravi ajal ja mitu kuud või isegi aastaid pärast ravi lõpetamist.

Glomerulaarne või tubulaarne funktsioonihäire võib aja jooksul mööduda, püsida stabiilsena või süveneda kuude või aastate jooksul, isegi pärast ifosfamiidravi lõpetamist. On teatatud ifosfamiidiga ravimise tagajärjel välja kujunenud ägedast tubulaarsest nekroosist, ägedast neerupuudulikkusest ja kroonilisest neerupuudulikkusest (vt lõik 4.8).

Nefrotoksilisuse kliinilise avaldumise riski tõstavad näiteks:

- ifosfamiidi suured kumulatiivsed annused;
- olemasolev neerukahjustus;
- eelnev või samaaegne ravi potentsiaalselt nefrotoksiliste ravimitega;
- lastel noorem vanus (eriti lastel vanuses kuni umbes 5 aastat);
- nefronite vähenenud reserv, nagu neerukasvajatega patsientidel ja neil, kellel on neerusid kiiritatud või tehtud ühepoolne nefrektoomia.

Ifosfamiidiga ravimise riske ja eeldatavat kasulikkust tuleb hoolikalt kaaluda, kui kõne all on selle kasutamine olemasoleva neerukahjustusega või vähenenud nefronite arvuga patsientidel.

## Urotoksilised toimed

Ifosfamiidi manustamine on seotud urotoksiliste toimetega, mida on võimalik vähendada mesna profülaktilise kasutamisega.

Ifosfamiidi kasutamisega seoses on teatatud hemorraagilisest tsüstiidist, mille puhul on vajalik vereülekanne. Hemorraagilisest tsüstiidist on teatatud ka üksikannuse manustamise järel.

Hemorraagilise tsüstiidi risk sõltub annusest ja on suurem suurte üksikannuste kui fraksioneeritud annuste manustamisel.

Enne ravi alustamist tuleb tingimata välistada või kõrvaldada mis tahes takistused kuseteedes (vt lõik 4.3).

Manustamise ajal või kohe pärast seda peab patsient jooma või talle tuleb infundeerida piisaval hulgal vedelikku, et kiirendada diureesi urotoksilisuse riski vähendamiseks.

Hemorraagilise tsüstiidi profülaktikaks tuleb ifosfamiidi kasutada koos mesnaga.

Ifosfamiidi tuleb kasutada ettevaatusega – kui üldse – kuseteede aktiivsete infektsioonidega patsientidel.

Varasem või samaaegne põie kiiritamine või ravi busulfaaniga võivad suurendada hemorraagilise tsüstiidi riski.

Seoses tsüklofosfamiidide hulka kuuluva tsütotoksilise ravimi oksasafosforiiniga on teatatud järgmiste urotoksiliste toimete avaldumisest:

- hemorraagiline tsüstiit (sealhulgas haavandite ja nekroosiga rasked vormid), surmajuhud urotoksilisuse tõttu, samuti vajadus tsüstektomiaks fibroosi, verejooksu või sekundaarsete pahaloomuliste kasvajate tõttu;
- hematuuria, mis võib olla raske ja korduv; kuigi hematuuria taandub tavaliselt mõne päevaga pärast ravi lõppu, võib see ka püsima jääda;
- kuseteede ärritusnähud [nagu valulik urineerimine, tunne, et põis ei tühjene täielikult (jääkuriin), sage urineerimine, nüktuuria, uriinipidamatus], samuti põiefibroosi, põie mahu vähenemise, teleangiiektaasia ja kroonilise põie ärritusnähtude teke;
- püeliit ja uretriit.

## Kardiotoksilisus, kasutamine südamehaigusega patsientidel

On teateid ifosfamiidiga seotud surmaga lõppenud kardiotoksilisusest. Kardiotoksiliste toimete avaldumise risk sõltub annusest. See on suurem patsientidel, kes on varem saanud või saavad samaaegset ravi teiste kardiotoksiliste ravimitega või kiiritusravi südame piirkonnas, ja võimalik, et ka neerukahjustusega patsientidel.

Erilise ettevaatusega tuleb ifosfamiidi kasutada patsientidel, kellel on kardiotoksilisuse riskitegurid ja patsientidel, kellel on olemasolev südamehaigus. Ifosfamiidiga ravimise ajal täheldatud kardiotoksilisuse ilminguid vt lõik 4.8 ja sinna kuuluvad:

- supraventrikulaarsed või ventrikulaarsed arütmiaid, sh atriaalne/supraventrikulaarne tahhükardia, kodade virvendus, pulsita ventrikulaarne tahhükardia;
- langenud QRS-i voltaaž ja muutused ST-segmendis või T-sakis;
- toksiline kardiomiopaatia, mis viib südame paispuudulikkuse ja hüpotensioonini;
- perikardi efusioon, fibroosne perikardiit ja epikardi fibroos.

## Pulmonaalne toksilisus

On teateid hingamispuudulikkuseni viinud, aga ka surmaga lõppenud pulmonaalsest toksilisusest. Ifosfamiidraviga seoses on teatatud ka interstitsiaalsest pneumooniast ja kopsufibroosist. On teatatud ka teistest pulmonaalse toksilisuse vormidest.

### Teisesed pahaloomulised kasvajak

Nagu kõigi tsütotoksiliste ravimite kasutamise puhul, kaasneb ka ifosfamiidiga teiseste kasvajakate ja neile eelnevate seisundite tekkerisk. Teisesed pahaloomulised kasvajakad võivad tekkida mitu aastat pärast keemiaravi lõpetamist.

Müelodüsplastiliste muutuste ja progresseeruva kuni ägeda leukeemia risk on ifosfamiidi kasutamisel suurem (vt lõik 4.8). Pärast ainult ifosfamiidi või ifosfamiidi sisaldavate raviskeemide kasutamist on teatatud muudest pahaloomulistest kasvajakatest, nt lümfoom, kilpnäärmevähk ja sarkoomid.

Pahaloomulistest kasvajakatest on teatatud ka oksasafosforiinide hulka kuuluva tsütotoksilise aine tsüklofosfamiidiga üsasisese kokkupuute järel.

### Venooklusiivne maksahaigus

Ifosfamiidi kasutamisel keemiaravis on teatatud venooklusiivsest maksahaigusest, mis on teadaolevalt ka oksasafosforiinide hulka kuuluva tsütotoksilise aine tsüklofosfamiidi kasutamisega kaasnev tüsistus.

### Genotoksilisus

(Vt lõik 4.6)

### Toimed fertiilsusele:

(Vt lõik 4.6)

### Naispatsiendid

Ifosfamiidiga ravitud patsientidel on täheldatud amenorröad. Lisaks on oksasafosforiinide hulka kuuluva tsütotoksilise aine tsüklofosfamiidi kasutamisel teatatud oligomenorröast.

Vanematel naistel on suurem risk püsiva, keemiaravist tingitud amenorröa tekkimiseks.

Eelpuberteedieas ifosfamiidiga ravitud tüdrukutel võivad teisesed sootunnused areneda normaalselt ja menstruatsioonid võivad olla regulaarsed. Eelpuberteedieas ifosfamiidiga ravitud tüdrukud on hiljem rasestunud.

Tüdrukutel, kellel pärast ravi lõppu säilib munasarjade funktsioon, on suurem risk enneaegseks menopausiks.

### Meespatsiendid

Ifosfamiidiga ravitud meestel võib tekkida oligospermia või azospermia. Seksuaalfunktsiooni ja libiido kahjustumist nendel patsientidel üldiselt ei esine. Eelpuberteedieas ifosfamiidiga ravitud poistel võivad teisesed sootunnused areneda normaalselt, kuid esineda võib oligospermia või azospermia. Mõningal määral võib tekkida munandite atroofia.

Azospermia võib olla mõnedel patsientidel pöörduv, kuigi spermatoosoni taastumine võib toimuda alles mitu aastat pärast ravi lõpetamist. Ifosfamiidiga ravitud mehed on hiljem lapsi saanud.

### Anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid, ristuv tundlikkus

Ifosfamiidiga seoses on teatatud anafülaktilistest/anafülaktoidsetest reaktsioonidest.

On teatatud ristuvast tundlikkusest oksasafosforiinide hulka kuuluvate tsütotoksiliste ravimite vahel.

### Haavade paranemise halvenemine

Ifosfamiid võib takistada normaalset haava paranemist.

## ETTEVAATUSABINÕUD

### Alopeetsia

Alopeetsia on väga levinud ifosfamiidi annusest sõltuv kõrvaltoime.

Keemiaravist tingitud alopeetsia võib viia kiilaspäisuseni.

Juuksed võivad tagasi kasvada, kuigi nad võivad olla endisest erineva tekstuuri ja värviga.

### Iiveldus ja oksendamine

Ifosfamiidi manustamine võib põhjustada iiveldust ja oksendamist.

Tuleb arvestada kehtivaid juhiseid antiemeetikumide kasutamise kohta iivelduse ja oksendamise vältimiseks ning leevendamiseks.

Alkoholi tarbimine võib suurendada kemoteraapiast tingitud iiveldust ja oksendamist.

Tähtis on suuhügieen.

### Stomatiit

Ifosfamiidi manustamine võib põhjustada stomatiiti (suulimaskesta põletik).

Tuleb arvestada kehtivaid stomatiidi ennetamise ja leevendamise juhiseid.

### Paravenoosne manustamine

Ifosfamiidi tsütotoksiline toime avaldub pärast selle aktiveerimist, mis toimub peamiselt maksas. Seega on juhusliku paravenoosse manustamise korral koekahjustuse tekkerisk väike.

Ifosfamiidi juhusliku paravenoosse manustamise korral tuleb infusioon kohe katkestada, ekstravaskulaarne ifosfamiidilahus tuleb sama kanüüli kaudu aspireerida ja vajaduse korral võtta muud meetmed.

### Kasutamine neerukahjustusega patsientidel

Neerukahjustusega patsientidel, eriti neil, kellel on raske neerukahjustus ja neerude kaudu eritumine vähenenud, võib ifosfamiidi ja selle metaboliitide plasmakontsentratsioon suurened. See võib kaasa tuua suurenenud toksilisuse (nt neurotoksilisus, nefrotoksilisus, hematotoksilisus) ja seda tuleb sellistele patsientidele annuste määramisel arvestada.

### Kasutamine maksakahjustusega patsientidel

Maksakahjustus, eriti kui see on raske, võib olla seotud ifosfamiidi vähenenud aktiveerimisega. See võib vähendada ifosfamiidravi tõhusust.

Seerumi vähenenud albumiinisaldust ja maksakahjustust peetakse ka KNS-i toksilisuse väljakujunemise riskiteguriteks. Maksakahjustuse tõttu võib moodustuda rohkem metaboliiti, mille kohta arvatakse, et see põhjustab või aitab kaasa nii KNS-i toksilisuse kui ka nefrotoksilisuse tekkele. Seda tuleb arvestada annuse valimisel ja ravivastuse hindamisel valitud annusele.

## **4.5 Koostoimed ravimitega ja muud koostoimed**

Planeeritud koos- või järgemööda manustamine teiste ravimite või ravimeetoditega, mis võivad suurendada toksiliste toimete tõenäosust või raskust (farmakokineetiliste või farmakodünaamiliste

koostoimete kaudu), nõuab hoolikat individuaalset eeldatava kasulikkuse ja riskide hindamist. Patsiente, kes saavad sellist kombineeritud ravi, tuleb õigeaegse sekkumise huvides hoolikalt toksilisuse sümptomite suhtes jälgida.

Patsiente, keda ravitakse ifosfamiidi ja ravimitega, mis vähendavad selle aktiveerimist, tuleb jälgida terapeutilise efektiivsuse võimaliku vähenemise ja annuse kohandamise vajaduse suhtes.

Suurenenud hematotoksilisus ja/või immunosupressioon võivad tuleneda ifosfamiidi ja teiste ravimite koostoimest, näiteks:

- AKE-inhibiitorid võivad põhjustada leukopeeniat;
- karboplatiin;
- tsisplatiin;
- natalisumab.

Suurenenud kardiotoxilisus võib tuleneda ifosfamiidi koostoimest teiste ravimitega, näiteks:

- antratsükliinid;
- kiiritamine südame piirkonnas.

Suurenenud pulmonaalne toksilisus võib tuleneda ifosfamiidi koostoimest teiste ravimitega, näiteks:

- amiodaroon;
- G-CSF, GM-CSF (granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor, granulotsüütide-makrofaagide kolooniat stimuleeriv faktor).

Suurenenud nefrotoksilisus võib tuleneda ifosfamiidi koostoimest teiste ravimitega, näiteks:

- atsükloviir;
- aminoglükosiidid;
- amfoteritsiin B;
- karboplatiin;
- tsisplatiin.

Suurem risk hemorraagilise tsüstiidi tekkimiseks võib tuleneda ifosfamiidi koostoimest teiste ravimitega, näiteks:

- busulfaan;
- põie kiiritamine.

Aditiivsed toimed KNS-ile võivad tuleneda ifosfamiidi koostoimest teiste ravimitega, näiteks:

- antiemeetikumid;
- antihistamiinikumid;
- narkootilised ained;
- rahustid.

Inimese maksa ja maksaväliste mikrosomaalsete ensüümide indutseerijad (nt tsütokroom P450 ensüümid).

Võimalikku tsütotoxilisust ja muid toksilisi toimeid (sõltuvalt indutseeritud ensüümidest) avaldavate metaboliitide moodustumise suurenemist tuleb arvestada juhul, kui patsient on enne saanud või saab samal ajal selliseid ravimeid nagu:

- karbamasepiin;
- kortikosteroidid;
- rifampiin;
- fenobarbitaal;
- fenütoiin;
- naistepunaürt.

Vt ka aprepitandi kohta allpool.

CYP 3A4 inhibiitorid: ifosfamiidi vähenenud aktiveerimine ja metabolism võivad muuta ifosfamidravi tõhusust. CYP 3A4 pärssimine võib põhjustada ka ifosfamiidi KNS-i ja nefrotoksilisusega seotud metaboliidi suurenenud teket. CYP 3A4 inhibiitorid:

- ketokonasool;



- flukonasool;
- itrakonasool;
- sorafeniib.

Vt ka aprepitandi kohta allpool.

Aprepitant: on andmeid suuremast ifosfamiidi neurotoksilisusest patsientidel, kes said oksendamisvastast profülaktikat aprepitandiga, mis on nii CYP 3A4 indutseerija kui ka mõõdukas inhibiitor.

Dotsetakseel: on teatatud suurenenud gastrointestinaalsest toksilisusest ifosfamiidi manustamisel enne dotsetakseeli infusiooni.

Kumariini derivaadid: INR-i tõusust on teatatud patsientide puhul, kes saavad ifosfamiidi ja varfariini.

Vaktsiinid: ifosfamiidi immunosupressiivsete toimete tõttu on vaktsineerimisele oodata nõrgemat immuunvastust. Elusvaktsiinide kasutamine võib põhjustada vaktsiinist indutseeritud infektsiooni.

Tamoksifeen: tamoksifeeni ja keemiaravi kooskasutamine võib suurendada trombembooliliste tüsistuste riski.

Tsisplatiin: tsisplatiinist tingitud kuulmiskahjustust võib võimendada samaaegne ravi ifosfamiidiga (vt ka koostoimed eespool).

Irinotekaan: irinotekaani aktiivse metaboliidi moodustumine võib väheneda, kui irinotekaani manustatakse koos ifosfamiidiga.

Alkohol: mõnedel patsientidel võib alkohol suurendada ifosfamiidist tingitud iiveldust ja oksendamist.

Diabeedivastaste ravimite, näiteks sulfonüüluureate manustamine samal ajal ifosfamiidiga võib suurendada nende ravimite hüpopglükeemilist toimet.

Ifosfamiidi ja allopurinooli koostoime võib teoreetiliselt põhjustada tõsisemat luuüdi depressiooni.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Ifosfamiidi manustamine organogeneesi ajal on näidanud fetotoksilist toimet hiirtel, rottidel ja küülikutel ning seega võib ifosfamiid rasedatele manustamisel põhjustada lootekahjustusi. Ifosfamiidi kasutamise kohta inimestel raseduse ajal on ainult väga piiratud andmed. Pärast ifosfamiidi sisaldavate keemiaravi skeemide rakendamist raseduse ajal on täheldatud loote kasvupeetust ja vastsündinu aneemiat. Pärast kasutamist raseduse esimesel trimestril on teatatud mitme kaasasündinud hälbe esinemisest. Loomkatsete andmed oksasafosforiinide hulka kuuluva tsütotoksilise aine tsüklofosfamiidi kohta näitavad, et suurenenud risk tiinuse katkemiseks ja väärarendite tekkeks võib püsida ka pärast ravimi manustamise lõpetamist, kuni eksisteerivad ootsüüdid/folliikulid, mis puutusid ravimiga kokku mis tahes küpsemisfaasis.

Lisaks on inimeste puhul täheldatud, et kokkupuude tsüklofosfamiidiga võib põhjustada raseduse katkemist, väärarendeid (pärast kokkupuudet raseduse esimesel trimestril) ja toimeid vastsündinule, sealhulgas leukopeeniat, pantsütopeeniat, rasket luuüdi hüpoplaasiat ja gastroenteriiti.

Loomkatsete, inimeste juhtumiaruannete ja ravimi toimemehhanismi alusel ei ole soovitatav ifosfamiidi kasutamine raseduse ajal, eriti esimesel trimestril.

Igal üksikjuhul tuleb kaaluda ravi kasulikkust ja võimalikke riske lootele.

Kui ifosfamiidi kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub selle ravimi kasutamise ajal või pärast ravi, tuleb patsienti hoiatada võimaliku riski suhtes lootele.

##### Imetamine

Ifosfamiid eritub rinnapiima ja võib lapsel põhjustada neutropeeniat, trombotsütopeeniat, hemoglobiinisalduse vähenemist ja kõhulahtisust. Ifosfamiid on rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### Fertiilsus

Ifosfamiid häirib ovogeneesi ja spermatogeneesi. See võib põhjustada steriilsust mõlemast soost patsientidel. Ifosfamiid võib põhjustada mööduvat või püsivat amenorröad naistel ning oligospermiat ja azospermiat eelpuberteedieas poistel. Ifosfamiidiga ravitud mehi teavitatakse enne ravi võimalusest talletada ja hoida vastavates tingimustes varemtoodetud spermata.

#### Genotoksilisus

Ifosfamiid on genotoksiline ja mutageenne mehe ja naise sugurakkudele. Seega ei tohi ravi ajal ifosfamiidiga naised rasestuda ega mehed last eostada.

Mehed ei peaks last eostama kuni 6-12 kuud pärast ravi lõppu.

Seksuaalselt aktiivsed naised ja mehed peavad nimetatud ajavahemiku vältel kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid.

### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ifosfamiid võib mõjutada võimet juhtida autot või tegeleda liikuvate mehhanismidega. Vt lõik 4.4: *Toksilisus kesknärvisüsteemile, neurotoksilisus.*

### 4.8 Kõrvaltoimed

Allpool toodud kõrvaltoimed ja nende sagedus põhinevad publikatsioonidel, milles kirjeldatakse kliinilisi kogemusi ifosfamiidi fraksioneeritud annuste manustamisel koguanuses 4...12 g/m<sup>2</sup> ravikuuri jooksul.

Kõrvaltoimete esinemissagedus põhineb järgmisel skaalal: väga sage (≥ 1/10), sage (≥ 1/100... < 1/10), aeg-ajalt (≥ 1/1000... < 1/100), harv (≥ 1/10 000... < 1/1000), väga harv (< 1/10 000), teadmata (turustamisjärgsete kogemuste põhjal teatatud kõrvaltoimed).

MedDRA organsüsteemi klass (SOC)	Kõrvaltoime	Esinemissagedus Liik
<b>INFEKTSIOONID JA INFESTATSIOONID</b>	Infektsioon*	Sage
	Pneumoonia	Teadmata
	Sepsis (septiline šokk)**	Teadmata
<b>HEA-, PAHALOOMULISED JA TÄPSUSTAMATA KASVAJAD (SH TSÜSTID JA POLÜÜBID)</b>	Teisesed kasvaja	Teadmata
	Urotrakti kartsinoom	Teadmata
	Müelodüsplastiline sündroom	Teadmata
	Äge leukeemia***	Teadmata
	Äge lümfotsütaarne leukeemia**	Teadmata
	Lümfoom (mitte-Hodgkini lümfoom)	Teadmata
	Sarkoomid**	Teadmata
	Neerurakk-kartsinoom	Teadmata
	Kilpnäärmevähk	Teadmata
Olemasolevate pahaloolumuliste kasvaja progresseerumine*	Teadmata	
<b>VERE JA LÜMFISÜSTEEMI HÄIRED</b>	Leukopeenia <sup>1</sup> (kõik)	Väga sage
	Trombotsütopeenia <sup>2</sup> (kõik)	Väga sage
	Aneemia <sup>3</sup>	Väga sage
	Hematotoksilisus**	Teadmata
	Müelosupressioon****	Teadmata





	Pneumoonia** Kopsuõdeem** Pleura efusioon Bronhospasm Düspnoe Hüpoksia	Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata
	Köha	Teadmata
<b>SEEDETRAKTI HÄIRED</b>	Iiveldus/oksendamine Kõhulahtisus Stomatiit	Väga sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt
	Umboole-/pimesoolepõletik Koliit Enterokoliit Pankreatiit Iileus Seedetrakti verejooks Limaskesta haavandid Kõhukinnisus Kõhuvalu Süljevoolus	Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata
<b>MAKSA JA SAPITEEDE HÄIRED</b>	Hepatotoksilisus <sup>8</sup> Maksapuudulikkus** Fulminantne hepatiit** Venooklusiivne maksahaigus Värativeeni tromboos Tsütolüütiline hepatiit Kolestaas	Sage Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata
<b>NAHA JA NAHAALUSKOE KAHJUSTUSED</b>	Alopeetsia Dermatiit Papuloosne lööve	Väga sage Harv Harv
	Toksiline epidermaalne nekrolüüs Stevensi-Johnsoni sündroom Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom Kiiritusdermatiit Naha nekroos Näo turse Petehhiad Lööve Makulaarne lööve Sügelus Erüteem Naha hüperpigmentatsioon Hüperhidroos Küünte kahjustused	Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata
<b>LIHASTE, SKELETI JA SIDEKOE KAHJUSTUSED</b>	Rabdomüolüüs Osteomalaatsia Rahhiit Kasvupeetus Müalgia Artralgia Valu jäsemetes Lihastõmbused	Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata
<b>NEERU- JA KUSETEEDE HÄIRED</b>	Hemorraagiline tsüstiit Hematuuria Makrohematuuria Neeru düsfunktsioon <sup>10</sup>	Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage

	Neerustruktuuri kahjustus Fanconi sündroom Tubulointerstitsiaalne nefriit Nefrogeenne <i>diabetes insipidus</i> Fosfatuuria Aminoatsiduuria Polüuuria Enurees Jääkuriini tunne Äge neerupuudulikkus** Krooniline neerupuudulikkus**	Väga sage Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata
<b>REPRODUKTIIVSÜSTEEM I JA RINNANÄÄRMETE HÄIRED</b>	Viljatus Munasarjade puudulikkus Enneaegne menopaus Amenorröa Ovulatsioonihäire Azoospermia Oligospermia Vähenenud östrogeenisaldus veres Suurenenud gonadotropiinisaldus veres	Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata
<b>KAASASÜNDINUD, PEREKONDLIKUD JA GENEETILISED HÄIRED</b>	Loote kasvupeetus	Teadmata
<b>ÜLDISED HÄIRED JA MANUSTAMISKOHA REAKTSIOONID</b>	Flebiit <sup>11</sup> Neutropeeniline palavik <sup>12</sup> Väsimus Halb enesetunne Hulgiorganpuudulikkus** Üldise füüsilise seisundi halvenemine Süste-/infusioonikoha reaktsioonid***** Valu rinnus Ödeem Limaskesta põletik Valu Pürekxia Külmavärinad	Sage Sage Aeg-ajalt Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata Teadmata

\* sealhulgas ka latentse infektsiooni ägenemine, nt viirushepatiit, *pneumocystis jiroveci*, *herpes zoster*, *Strongyloides*, progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia ja muud viirus- ning seeninfektsioonid.

\*\* sh surmaga lõppenud

\*\*\* sh äge müeloidne leukeemia, äge promüelotsüütne leukeemia, äge lümfotsütaarne leukeemia\*;

\*\*\*\* luuüdi puudulikkusena avalduv müelosupressioon,

\*\*\*\*\* sh turse, põletik, valu, punetus, valulikkus, sügelus.

<sup>1</sup> Leukopeenia puhul on kõrvaltoimetest teatamisel kasutatud järgmisi termineid: neutropeenia, granulotsütopeenia, lümfopeenia ja pantsütopeenia. Neutropeenilise palaviku kohta vt altpoolt.

<sup>2</sup> Trombotsütopeenia võib tüsistuda ka verejooksuga. On teatatud surmaga lõppenud verejooksust.

<sup>3</sup> Sh kõrvaltoimete juhud, kus esines aneemia ja hemoglobiini/hematokriti vähenemine.

<sup>4</sup> On teatatud kooma ja surmaga lõppenud entsefalopaatiaist.

<sup>5</sup> Teadete kohaselt avaldus kesknärvisüsteemi toksilisus järgmiste nähtude ja sümptomitega: ebanormaalne käitumine, afektlabiilsus, agressioon, agitatsioon, ärevus, afaasia, asteenia, ataksia, tserebellaarne sündroom, ajufunktsiooni puudulikkus, kognitiivsed häired, kooma, segasus, kraniaalnärvide düsfunktsioon, teadvuse

halvenemine, depressioon, desorientatsioon, pearinglus, ebanormaalne elektroentsefalogramm, entsefalopaatia, emotsionaalne lamendumine, hallutsinatsioonid, peavalu, ideatsioon, letargia, mälu halvenemine, meeleolumuutused, motoorsed häired, lihasspasmid, müokloonus, ajutüve reflekside progresseeruv kadumine, psühhootiline reaktsioon, rahutus, somnolentsus, treemor, uriinipidamatus.

<sup>6</sup> Kardiotoksiliste toimetena teatati südame paispuudulikkusest, tahhükardiast, kopsuödeemist. On teatatud surmaga lõppenud juhtudest.

<sup>7</sup> On teatatud šokki ja surma põhjustanud hüpotensioonist.

<sup>8</sup> Hepatotoksilisuse teadetes nimetati maksaensüümide, nt seerumialaniini aminotransferaasi, seerumi aspartaadi aminotransferaasi, aluselise fosfataasi, gamma-glutamüüli transferaasi ja laktaadi dehüdrogenaasi sisalduse suurenemist, bilirubiinisalduse suurenemist, ikterust, hepatorenaalset sündroomi.

<sup>9</sup> Hemorraagilise tsüstiidi esinemissagedust hinnati hematuria esinemissageduse alusel. Hemorraagilise tsüstiidi puhul teatati muuhulgas ka sellistest sümptomitest nagu düsuuria ja pollakisuuria.

<sup>10</sup> Neerude düsfunktsioon avaldus teadete põhjal järgmiselt: neerupuudulikkus (sh äge neerupuudulikkus, pöördumatu neerupuudulikkus; teatatud on ka surmaga lõppenud juhtudest), seerumi kreatiniinisalduse suurenemine, ureeasisalduse suurenemine, BUN-i (*blood urea nitrogen*) suurenemine, kreatiini kliirensi vähenemine, metaboolne atsidoos, anuuria, oliguuria, glükosuuria, hüponatreemia, ureemia, kreatiini kliirensi suurenemine. Neerustruktuuri kahjustus avaldus teadete põhjal järgmiselt: äge tubulaarne nekroos, neeru parenhüümi kahjustus, ensümuuria, silinderuuria, proteiinuuria.

<sup>11</sup> Sh flebiidi juhud ja veeniseinte ärritusnähud.

<sup>12</sup> Neutropeenilise palaviku esinemissagedus: sh granulotsütopeenilise palaviku juhud.

## 4.9 Üleannustamine

Üleannustamise tõsiste tagajärgede hulka kuuluvad annusest sõltuvad toksilised toimed, nagu KNS-i toksilisus, nefrotoksilisus, müelosupressioon ja mukosiit. Vt lõik 4.4.

Üleannuse saanud patsiente tuleb hoolikalt jälgida toksiliste toimete avaldumise suhtes.

Spetsiifilist antidooti ifosfamiidile ei tunta.

Üleannustamise puhul tuleb kasutada toetavaid meetmeid, sealhulgas asjakohast parimat võimalikku ravi mis tahes samaaegse infektsiooni, müelosupressiooni või muude toksilisuse nähtude vastu, kui need peaksid ilmnenema.

Ifosfamiid, nagu ka ifosfamiidi metaboliidid on dialüüsitavad. Hemodialüüsi tuleb kaaluda juhtudel, kui tõsise üleannustamise tunnused ilmnevad varakult, eriti neerukahjustusega patsientidel.

Tsüstiidi profülaktika mesnaga võib olla kasulik üleannustamise urotoksiliste toimete vältimisel või piiramisel.

Avaldatud artiklid kirjeldavad metüleensinise nii õnnestunud kui ka ebaõnnestunud kasutamist ifosfamiidiga seotud entsefalopaatia ohjamisel.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: alküülivad ained, lämmastikulise ipriidi analoogid; ATC-kood L01AA06

Ifosfamiid on tsütostaatikum, mis kuulub oksasafosforiinide gruppi (tsüklofosfamiidi sünteetiline analoog).

Ifosfamiid on *in vitro* inaktiivne ja aktiveerub peamiselt maksa mikrosomaalsete ensüümide toimel. Aine hüdroksüülitakse oksasafosforiiniringi C-4 aatomi juures. Moodustuv esmane metaboliit 4-hüdroksüüfosfamiid on tasakaalus oma tautomeeri isoaldofosfamiidiga.

Ifosfamiidi tsütotoksiline toime põhineb selle alküülitud metaboliitide toimes DNA-sse. Peamised ründepunktid on DNA fosfodiesterid. Alküülamise tulemusena moodustuvad DNA ahelate

vahele kovalentsed sidemed ning rakutsükkel peatub premitootilises e  $G_2$  faasis. Tsütotoksiline efekt ei ole spetsiifiline rakutsükli faasile.

Ei ole välistatud ristresistentsus, eriti struktuurselt sarnaste tsütostaatikumidega nagu tsüklofosfamiid, aga samuti teiste alküleerivate ühenditega. Teisest küljest on näidatud, et kasvajakas, mis on peale tsüklofosfamiidravi retsidiveerunud või progresseerunud, võivad alluda ravile ifosfamiidiga.

### Lapsed

#### *Ewingi sarkoom*

Randomiseeritud kontrollitud uuringus, kus osales 518 Ewingi sarkoomiga patsienti (87% alla 17-aastased), randomiseeriti primitiivse neuroektodermaalse luukasvajaga või primitiivse luusarkoomiga patsiendid saama ifosfamiidi / etoposiidi vaheldumisi standardraviga või ainult standardravi. Neil, kellel ei olnud ravi alguses metastaase, oli statistiliselt oluline paranemine 5 aasta elumuses ifosfamiidi / etoposiidiga (69%) võrreldes ainult standardravi saanutega (54%). Üldine elumus 5 aasta möödudes oli 72% ifosfamiidi / etoposiidi grupis võrreldes 61% standardravi rühmaga. Mõlemas ravirühmas täheldati ühesugust toksilisust. Neil, kellel olid ravi alguses metastaasid, ei erinenud 5 aasta sündmustevaba elumus või oli üldine viieaasta elumus mõlemas ravirühmas sarnane.

Ühes randomiseeritud ifosfamiidi (VAIA raviskeemi) ja tsüklofosfamiidi (VACA raviskeem) võrdlusuuringus 155 standardse riskiga Ewingi sarkoomiga patsiendil (83% alla 19-aastased), ei leitud mingit erinevust sündmustevabas elumuses või üldises elumuses. Väiksem toksilisus ilmnis ifosfamiidi raviskeemis.

#### *Muud lastel esinevad vähid*

Ifosfamiidi on laialdaselt uuritud kontrollimata prospektiivsetes eksperimentaalsetes uuringutes lastel. Kasutatud on erinevaid annustamisstrateegiaid ja raviskeemide kombinatsioonid teiste kasvajakasvajate ravimitega. Uuritud on järgmisi lastel esinevaid vähkivõimalusi: rhabdomyosarkoomi, mitte-rhabdomyosarkoomi pehmetkoesarkoomi, sugurakkude kasvajakasvaid, osteosarkoomi, mitte-Hodgkini lümfoomi, Hodgkini tõbe, ägedat lümfoblastleukeemiat, neuroblastoomi, Wilmsi kasvajakasvaid, ja pahaloomulisi kesknärvisüsteemi kasvajakasvaid. On teatatud soodsatest osalistest ravivastustest, täielikest ravivastustest ja elumismääradest.

Kasutatud on ifosfamiidi erinevaid annustamisstrateegiaid ja raviskeemide koos teiste kasvajakasvajate ravimitega. Ravimi väljakirjutaja peaks konkreetse annuse, manustamisviisi ja annustamisstrateegia valimisel lähtuma konkreetse kasvajakasvaja puhul kasutatavatest keemiaravi strateegiast.

Tavaliselt on ifosfamiidi annus kasvajakasvajate ravimisel lastel  $0,8...3 \text{ g/m}^2$  ööpäevas 2...5 päeva jooksul, kusjuures keemiaravikuuri koguanne on  $4...12 \text{ g/m}^2$ .

Ifosfamiidi fraktsioneeritud manustamine toimub intravenoosse infusioonina 30 minuti kuni 2 tunni jooksul, sõltuvalt infusiooni mahust või ravijuhise soovist:

Kuseteede kaitse mesnaga on kohustuslik ifosfamiidi manustamise ajal, selle annus vastab 80...120% ifosfamiidile. Soovitav on teostada mesna infusiooni veel 12...48 tundi pärast ifosfamiidi infusiooni lõppemist. 20% kogu mesna annusest tuleb manustada i.v. alguses bolusena. Ifosfamiidi infusiooni ajal ja 24-48 tundi pärast ifosfamiidi manustamist on vaja tagada hüperhüdratsioon vähemalt  $3000 \text{ ml/m}^2$ .

Ravi ajal ifosfamiidiga, eriti kui tegemist on pikaajalise raviga, on vaja tagada piisav diurees ja kontrollida regulaarselt neerufunktsiooni. 5-aastased või nooremad lapsed võivad olla tundlikumad ifosfamiidist tingitud nefrotoksilisusele kui vanemad lapsed või täiskasvanud. Teatatud on rasket nefrotoksilisusest, mis põhjustab Fanconi sündroomi. Harva on teatatud progresseeruvast neerutorukete kahjustusest, mis põhjustab potentsiaalselt nõrgestavat hüpopofateemiat ja rahhiiti, kuid seda tuleb arvestada.

Andmed laste kohta randomiseeritud kontrollitud kliinilistest uuringutest on piiratud.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**



Ifosfamiid imendub manustamiskohast kiiresti. Ifosfamiidi aktiveerimine toimub peamiselt maksas mikrosomaalsete segafunktsiooniga oksüdaaside abil. Metaboliseeritud ifosfamiidi eritumine toimub peamiselt neerude kaudu. Poolväärtusaeg seerumis jääb vahemikku 4...8 tundi sõltuvalt annusest ja raviskeemist. Üle 80% ühekordsest ifosfamiidi annusest eritus uriiniga 24 tunni jooksul. Ligikaudu 80% annusest eritus lähteühendina. Märkimisväärseid koguseid muutumata kujul ifosfamiidi leiti tserebrospinaalvedelikust, mis on kooskõlas ravimi hea rasvlahustuvusega.

40...71-aastastel patsientidel läbi viidud uuring näitas, et eliminatsiooni poolväärtusaeg pikeneb vanuse kasvades. Ilmne poolväärtusaja pikenemine näib olevat seotud ifosfamiidi jaotusruumala suurenemisega seoses vanusega. Vanusega seoses ei täheldatud märkimisväärseid muutusi ei plasma totaalses kliirensis, renaalses ega mitterenaalses kliirensis. Ifosfamiid ja selle metaboliidid erituvad teadaolevalt peamiselt neerude kaudu ja toksiliste reaktsioonide risk ravimile võib olla suurem neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel. Et neerufunktsiooni halvenemist esineb tõenäolisemalt eakatel patsientidel, tuleb annuse valikul olla ettevaatlik ja kasu võib olla neerufunktsiooni jälgimisest.

### **5.3. Prekliinilised ohutusandmed**

#### *Äge toksilisus.*

LD<sub>50</sub> väärtused (intraperitoneaalselt) olid hiirtel vahemikus 520...760 mg/kg ja rottidel vahemikus 150...300 mg/kg. Korduval manustamisel täheldati rottidel toksilisuse nähtusid alates 100 mg/kg annustest.

#### *Krooniline toksilisus.*

Krooniline manustamine toksilistes annustes põhjustas kahjustusi lümfohematopoeetilises süsteemis, mao-sooletraktis, kusepöies, neerudes, maksas ja suguelundites.

#### *Mutageenne ja kartsinogeenne toime.*

Alküüliva ainenäib omab ifosfamiid genotoksilist toimet, põhjustades mutatsioonide tekkimist. Pikaajalised uuringud rottidel ja hiirtel on näidanud ka kartsinogeenset toimet.

#### *Reproduktsoonitoksilisus.*

Ifosfamiidil on embrüotoksiline ja teratogeenne toime. Teratogeenset toimet on täheldatud hiirtel, rottidel ja küülikutel annustes vahemikus 3...7,5 mg/kg.

#### *Genotoksilisus.*

Loomkatsete andmed oksasafosforiinide hulka kuuluva tsütotoksilise aine tsüklofosfamiidi kohta näitavad, et ootsüütide kokkupuude ravimiga follikulaarse arengu ajal võib vähendada pesastumiste ja eluvõimeliste tiinuste määra ning suurendada väärandite risk. Seda tuleb arvestada juhul, kui patsiendil on kavas pärast ravi ifosfamiidiga laps eostada või rasestuda. Folliikulite arengu täpne kestus inimesel ei ole teada, kuid see võib olla pikem kui 12 kuud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Puudub.

### **6.2 Sobimatus**

Bensüülalkoholi sisaldavad lahused võivad vähendada ifosfamiidi stabiilsust.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 4.2.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

5 aastat.

Valmislahus tuleb kohe ära kasutada. Ravimpreparaat ei sisalda säilitusaineid, seepärast ei ole lahuse mikrobioloogiline stabiilsus garanteeritud. Rangelt aseptilistes tingimustes valmistatud ifosfamiidi 4%-line lahus on toatemperatuuril keemiliselt stabiilne 7 päeva, kui lahustamiseks on kasutatud süsteveet, 0,9%-list naatriumkloriidilahust, glükoosi-/füsioloogilise lahuse segu või glükoosilahust. Rangelt aseptilistes tingimustes valmistatud ifosfamiidi ja mesna lahused on soovitatavates lahjendustes keemiliselt stabiilsed:

- (i) 0,9%-lise naatriumkloriidi- ja glükoosi-/füsioloogilise lahusega lahustatult üks nädal toatemperatuuril;
- (ii) süsteveega lahustatult üks nädal külmikus;
- (iii) 5%-lise glükoosilahusega lahustatult 24 tundi toatemperatuuril ja
- (iv) 0,9%-lise naatriumkloriidilahusega lahustatult 28 päeva toatemperatuuril.

#### 6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte säilitada temperatuuril üle +25 °C.

#### 6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

Tüüp I või III värvitu klaasist süsteviaal bromobutüülkummi korgiga ja metallkattega. Viaalid on üksikult pakendatud pappkarpi.

#### 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi <hävitamiseks ja käsitlemiseks>

Holoxan lahuse valmistamisel tuleb järgida tsütostaatiliste ainete käsitlemisjuhendit.

##### *Süstelahuse valmistamine*

Tähelepanu: kasutamiseks valmis Holoxan lahuse kontsentratsioon ei tohi ületada 4%.

4% kontsentratsiooniga isotoonilise lahuse valmistamiseks lahustada kuivaine süstevees järgmiselt: Holoxan 500 mg 13 ml-s ja Holoxan 1 g 25 ml-s. Kuivaine lahustub viaali kerge raputamise järgselt kuni 1 minuti jooksul. Kui pulber koheselt ei lahustu, tuleb lahust lasta seista mõni minut.

Infusiooniks soovitatakse valmis lahus lahustada 5% glükoosi, 0,9% NaCl või Ringeri lahuses.

250 ml lahust kasutada 30...60 minutit kestvaks infusiooniks ning 500 ml lahust ühe kuni kahe tunni jooksul. Suurte annuste Holoxani kasutamisel 24 tunni pidevinfusiooniks soovitatakse koguannus (nt. 5 g/m<sup>2</sup>) lahustada kolmes liitris 5% glükoosi või 0,9% Na Cl lahuses.

Mikrobioloogilistel põhjustel soovitatakse lahus kasutada koheselt pärast nende valmistamist. Kasutaja vastutab kõlblikkusaja ja säilitamistingimuste täitmise eest.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt uurida ja veenduda, et neis ei esine tahkeid osakesi ega värvuse muutust.

Enne parenteraalset manustamist peab pulber olema täielikult lahustunud.

Ifosfamiidi suurte annuste korduv intravenoosne manustamine on põhjustanud paikset ärritust.

Kui ifosfamiidi manustatakse intravenoosselt boolusena, on soovitatav suurendada mesna annust lastel, neil patsientidel, kelle uroteel võib olla kahjustatud eelneva ravi tõttu, samuti neil, kes ei ole piisavalt kaitstud mesna standardse annusega.

Vahelduval raviskeemil olevate patsientide vedelikutarbimine peaks olema vähemalt 2 liitrit 24 tunni jooksul. Et ifosfamiid võib avaldada antidiureetilist mõju, võib piisava uriinierituse tagamiseks vajalikuks osutada diureetikumi lisamine.

Uriin tuleb saata laboratoorseks analüüsiks enne ja pärast iga ravikuuri. Kogu ravi jooksul tuleb regulaarsete ajavahemike järel (võimaluse korral iga 4 tunni tagant) jälgida erituvat uriinihulka ning võimalikke proteiinuuria ja hematuuria tunnuseid. Patsiendile tuleb öelda, et ta teataks kõigist tsüstiidi tunnustest või sümptomitest. Patsientidel, kellel on mis tahes põhjusel põiepõletik, tuleb vältida ravi ifosfamiidiga nii kaua, kuni põletik on välja ravitud.

Kui leukotsüütide arv jääb alla  $4000/\text{mm}^3$  või trombotsüütide arv alla  $100\,000/\text{mm}^3$ , tuleb ravi ifosfamiidiga katkestada, kuni vererakkude normaalne arv on taastunud.

Ifosfamiidi käsitsemisel ja ettevalmistamisel tuleb alati järgida kehtivaid tsütotoksiliste ravimite ohutu käsitsemise juhiseid.

Juhuslikul kokkupuutel ifosfamiidiga võivad tekkida nahareaktsioonid.

Ifosfamiidi toksilisuse tõttu tuleb selle käsitsemisel järgida allpool toodud ettevaatusabinõusid.

Ravimit tohib lahustada ja manustada üksnes vastava ettevalmistuse saanud töötaja. Rasedad ja imetavad emad ei tohi ravimiga kokku puutuda.

Nõutav on kaitseriietuse, kaitseprillide, maskide ja ühekordseks kasutamiseks mõeldud polüvinüülkloriidist või lateksist kinnaste kandmine.

Preparaadi lahustamine peab toimuma selleks ettenähtud kohas (eelistatavalt laminaarkapis). Tööpind peab olema kaetud ühekordseks kasutamiseks mõeldud plastist aluspõhjaga imava paberiga. Juhuslikul kokkupuutel naha või silmadega tuleb aine kohe rohke veega maha loputada. Kui tegemist ei ole limaskestadega, tuleb seejärel kasutada seepi ja vett. Mahavoolanud aine eemaldatakse kuiva või niiske ühekordselt kasutatava käterätikuga.

Kogu jäätmematerjali hävitamisel tuleb olla ettevaatlik (süstlad, nõelad ja ühekordselt kasutatavad käterätikud jne). Kasutatud tarvikud tuleb panna vastavatesse turvakonteineritesse, mis on mõeldud hävitamiseks järelpõletiga varustatud kõrge temperatuuriga jäätmepõletusahjus.

Ravimi manustamiseelse lahjendamise juhiseid vaadake lõigust 4.2.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Baxter Oncology GmbH  
Kantstr.2  
33790 Halle  
Telefon: ++49 5201 7110

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

HOLOXAN 500 mg 182397  
HOLOXAN 1 g 182497

## **9. MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

12.12.1997/28.03.2013.

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2013