



21. juuni 2021
EMA/219444/2021

Ifosfamiidilahuste kasulikkus ületab endiselt riske

11. märtsil 2021 järeldas EMA ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ifosfamiidi infusioonilahuste kasulikkus on eri liiki vähkkasvajate, sealhulgas mitmesuguste soliidtuumorite ja verevähkide, näiteks lümfoomide (leukotsüütide ehk vere valgeliblede vähk) ravis jätkuvalt suurem kui kaasnevad riskid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee alustas läbivaatamist põhjusel, et kahes hiljutises uuringus^{1,2} oletati, et entsefalopaatia risk (peaaju häired) on lahusena turustaval ifosfamiidil suurem kui pulbri ravimvormil. Ifosfamiidist tingitud entsefalopaatia on väga sage teadaolev risk ja üldiselt pöörduv.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas kõiki kättesaadavaid andmeid ja järeldas, et lahusena turustatava ifosfamiidiga kaasnevad entsefalopaatia suurenenud riski ei saa andmete piiratuse tõttu kinnitada ega välistada. Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas, et ravimiteabes tuleb ajakohastada olemasolevat hoiatust ifosfamiidi põhjustatud entsefalopaatia kohta selle kõrvaltoime uusima teabega, sealhulgas selle omaduste ja riskitegurite kohta, ning rõhutada vajadust patsiente hoolikalt jälgida.

Lahusena turustatava ifosfamiidi turustajatelt nõutakse stabiilsusuuringute tegemist, et leida optimaalsed säilitustingimused.

Patsientide teave

- Entsefalopaatia (peaaju häired) on ifosfamiidi väga sage teadaolev kõrvalnäht, mis on üldiselt pöörduv. Kaks hiljutist uuringut on viidanud, et ifosfamiidilahuste kasutamine võib suurendada selle kõrvaltoime riski võrreldes pulbri kasutamisega. Kõikide kättesaadavate andmete põhjalik analüüs ei kinnitanud ega välistanud seda suurenenud riski.
- Nende ravimite pakendi infolehte uuendatakse uusima teabega entsefalopaatia riski suurendavatest teguritest ja kuidas ära tunda selle kõrvaltoime nähte.
- Teatage kohe oma arstile, kui teil esineb segasus, unisus, teadvuskaotus, hallutsinatsioonid, luulud, nägemise ähmastumine, tajuhäired (meelelunditega saadud teabe mõistmise raskused), liikumisprobleemid, näiteks lihasespasmid või -kokkutõmbed, rahutus, aeglane või korrapäratu liikumine, kusepõie kontrolli kaotamine ja epilepsiahood.

¹ Hillaire-Buys D, Mousset M, Allouchery M, et al. Liquid formulation of ifosfamide increased risk of encephalopathy: A case-control study in a pediatric population. Therapies [Online]. 2019
<https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.08.001>

² Chambord J, Henny F, Salleron J, et al. Ifosfamide-induced encephalopathy: Brand-name (HOLOXAN®) vs generic formulation (IFOSFAMIDE EG®). J Clin Pharm Ther. 2019;44:372–380. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12823>



- Enne ifosfamiidi sisaldava ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga, kui olete varem saanud ravi tsisplatiiniga.
- Teatage oma arstile, kui olete võtnud peaaegu mõjutavaid ravimeid, näiteks ravimeid oksendamise ja iivelduse raviks või ennetamiseks, unetablette, opioidvaluvaigisteid või allergiaravimeid.
- Kui teil on raviga seoses küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Tervishoiutöötajate teave

- Ifosfamiidi manustamine võib põhjustada entsefalopaatiat ja muid neurotoksilisi toimeid, mille teadaolevad väga sagedad kõrvalnähud on üldiselt pöörduvad.
- Kõigi olemasolevate andmete läbivaatamisel ifosfamiidi põhjustatud entsefalopaatiat kohta järeldati, et lahusena turustatava ifosfamiidiga seotud entsefalopaatiat suurenenud riski ei saa andmete piiratuse tõttu kinnitada ega välistada.
- Olemasolevad hoiatused ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.4 („Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“) vaadatakse läbi, et lisada järgmine teave.
 - Ifosfamiidist tingitud toksilisus kesknärvisüsteemile võib ilmned a mõne tunni kuni mõne ööpäeva jooksul pärast manustamist ja möödub enamasti 48...72 tunni jooksul alates ifosfamiidi manustamise lõpetamisest. Kui tekib kesknärvisüsteemi toksilisus, tuleb ifosfamiidi manustamine lõpetada.
 - Patsiente tuleb hoolikalt jälgida entsefalopaatiat sümptomite suhtes, eriti kui esineb suurem entsefalopaatiat risk. Sümptomid võivad olla näiteks segasus, unisus, kooma, hallutsinatsioonid, nägemise ähmastumine, psühhootiline käitumine, ekstrapüramidaalsümptomid, uriinipidamatus ja epilepsiahood.
 - Kesknärvisüsteemitoksilisus näib sõltuvat annusest. Ifosfamiidiga seotud entsefalopaatiat tekke riskitegurid on hüpoalbumineemia, neerufunktsiooni kahjustus, halb füüsiline seisund, vaagnahaigus ning varasem või samaaegne nefrotoksiline ravi, sealhulgas tsisplatiin.
 - Võimaliku aditiivse toime tõttu tuleb kesknärvisüsteemi mõjutavaid ravimeid (nt antiemeetikumid, sedatiivid, narkootikumid või antihistamiinid) kasutada eriti ettevaatlikult või vajaduse korral ravi lõpetada ifosfamiidist tingitud entsefalopaatiat korral.

Ravimi lisateave

Ifosfamiidi kasutatakse mitme vähiliigi, sealhulgas mitmesuguste soliidtuumorite ja lümfoomide raviks. Seda manustatakse veeni ja see on heaks kiidetud valmislahuse, lahuse kontsentradi ja infusioonilahuse pulbrina Saksamaal ja Prantsusmaal. Enamikus teistes ELi liikmesriikides turustatakse seda ainult infusioonilahuse pulbrina.

Menetluse lisateave

Ifosfamiidi sisaldavate ravimite läbivaatamine algatati Prantsusmaa taotlusel vastavalt [direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 31](#).

Teabe vaatas läbi inimravimite ohutusprobleemide hindamise eest vastutav ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee, kes koostas soovitusel. Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel saadeti inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühmale, kes võttis vastu seisukoha. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja

detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on Euroopa Liidu liikmesriike ning Islandit, Liechtensteini ja Norrat esindav organ, mis vastutab ühtlustatud ohutusstandardite tagamise eest ravimitele, mis on saanud Euroopa Liidus müügiloo riiklike menetluste kaudu.

Et inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm võttis seisukoha vastu häälteenamusega, edastati see Euroopa Komisjonile, kes tegi 21. juunil 2021 lõpliku õiguslikult siduva otsuse, mida kohaldatakse kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides.