



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 юни 2021 г.
EMA/219444/2021

Ползите от ифосфамид-съдържащите разтвори продължават да превишават рисковете.

На 11 март 2021 г. Комитетът за безопасност на ЕМА (PRAC) заключи, че ползите от инфузионните разтвори с ифосфамид продължават да превишават рисковете за лечение на различни видове ракови заболявания, включително различни солидни тумори и ракови заболявания на кръвта, като лимфоми (рак на белите кръвни клетки).

PRAC започна преразглеждане, тъй като две неотдавнашни проучвания^{1,2} предполагат, че рискът от енцефалопатия (мозъчни разстройства) с ифосфамид, доставян във форми за разтвор, е по-висок, отколкото при прахообразната форма. Индуцираната от ифосфамид енцефалопатия е много често срещан, известен риск и обикновено е обратима.

PRAC взе предвид всички налични данни и заключи, че повишеният риск от енцефалопатия при ифосфамид, доставян като разтвор, не може нито да бъде потвърден, нито изключен поради ограничения в данните. PRAC препоръчва съществуващото предупреждение за индуцирана от ифосфамид енцефалопатия в информацията за продукта да бъде актуализирано с последната информация относно тази нежелана реакция, включително нейните характеристики и рискови фактори, както и да се подчертае необходимостта от внимателно наблюдение на пациентите.

Фирмите, които предлагат на пазара ифосфамид, доставен като разтвор, ще трябва да проведат проучвания, изследващи стабилността на лекарствата, за да установят оптимални условия на съхранение.

Информация за пациентите

- Енцефалопатията (мозъчни разстройства) е много честа, известна нежелана реакция към ифосфамид и обикновено е обратима. Две неотдавнашни проучвания предполагат, че употребата на разтворите с ифосфамид може да увеличи риска от тази нежелана лекарствена реакция в сравнение с употребата на праха. Задълбоченият преглед на всички налични данни обаче не може нито да потвърди, нито да изключи този повишен риск.

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>

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



- Листовката на тези лекарства ще бъде актуализирана с най-новата информация за факторите, които могат да увеличат риска от енцефалопатия и как да разпознаят признаците на тази нежелана реакция.
- Незабавно уведомете Вашия лекар, ако усетите объркване, сънливост, безсъзнание, халюцинации, делюзии (неверни представи), замъглено зрение, нарушение на възприятията (трудности при разбирането на информацията, предоставяна от сетивата), проблеми с движението, като мускулни спазми или контракции, безпокойство, бавно или нередовно движение, загуба на контрол на пикочния мехур и гърчове (припадъци).
- Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложено лекарство, съдържащо ифосфамид, ако преди това сте лекувани с друго противораково лекарство, наречено цисплатин.
- Информирайте Вашия лекар, ако сте приемали лекарства, които влияят на мозъка, например такива за лечение или превенция на повръщане и гадене, таблетки за сън, опиоидни болкоуспокояващи или алергични лекарства.
- Ако имате някакви притеснения относно Вашето лечение, трябва да ги обсъдите с Вашия лекар.

Информация за медицинските специалисти

- Приложението на ифосфамид може да причини енцефалопатия и други невротоксични ефекти; тези известни, много чести нежелани реакции обикновено са обратими.
- Прегледът на всички налични данни за индуцирана от ифосфамид енцефалопатия заключи, че повишеният риск от енцефалопатия с ифосфамид, доставян като разтвор, не може нито да бъде потвърден, нито изключен поради ограничения в данните.
- Съществуващите предупреждения в точка 4.4 („Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“) от кратката характеристика на продукта ще бъдат преразгледани, за да включат следната информация:
 - Индуцираната от ифосфамид токсичност на ЦНС може да се прояви в рамките на няколко часа до няколко дни след приложението и в повечето случаи отшумява в рамките на 48 до 72 часа след спиране на ифосфамид. Ако се развие токсичност за ЦНС, приложението на ифосфамид трябва да бъде спряно.
 - Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за симптоми на енцефалопатия, особено ако са с повишен риск от енцефалопатия. Симптомите могат да включват обърканост, сънливост, кома, халюцинации, замъглено виждане, психотично поведение, екстрапирамидални симптоми, уринарна инконтиненция и гърчове.
 - Токсичността за ЦНС изглежда зависи от дозата. Рисковите фактори за развитието на енцефалопатия, свързана с ифосфамид, включват хипоалбуминемия, нарушена бъбречна функция, състояние на затруднено функциониране, заболяване на таза и предишни или съпътстващи лечения, причиняващи нефротоксичност, включително цисплатин.
 - Поради възможността за натрупващи се ефекти, лекарствата, действащи върху ЦНС (като антиеметици, седативи, наркотични вещества или антихистамини), трябва да се използват с особено внимание или, ако е необходимо, да бъдат спрени в случай на индуцирана от ифосфамид енцефалопатия.

Повече за лекарството

Ифосфамид се използва за лечение на няколко вида рак, включително различни солидни тумори и лимфоми. Прилага се във вена и е разрешен за употреба като готов разтвор, концентрат за разтвор и прах за приготвяне на инфузионен разтвор в Германия и Франция. В повечето други държави — членки на ЕС, лекарството се предлага само под формата на прах за инфузионен разтвор.

Повече за процедурата

Преразглеждането на лекарствата, съдържащи ифосфамид, започва по искане на Франция съгласно [член 31 от Директива 2001/83/ЕО](#).

Първоначално прегледът е проведен от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC), комитетът отговорен за оценката на въпросите, свързани с безопасността на лекарствата за хуманна употреба, който изготвя набор от препоръки. Препоръките на PRAC са изпратени до Координационната група за взаимно признаване и децентрализирани процедури — лекарствени продукти за хуманна употреба (CMDh), която приема неговото становище. CMDh е представителен орган на държавите — членки на ЕС, както и на Исландия, Лихтенщайн и Норвегия. Отговорен е за осигуряване на хармонизирани стандарти за безопасност за лекарствата, разрешени чрез национални процедури в ЕС.

Тъй като становището на CMDh е прието с мнозинство чрез гласуване, становището на CMDh е изпратено на Европейската комисия, която на 21 юни 2021 г. издаде окончателно правно обвързващо решение, приложимо във всички държави — членки на ЕС.