



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. června 2021
EMA/219444/2021

Přínosy roztoků obsahujících ifosfamid nadále převyšují rizika

Dne 11. března 2021 dospěl bezpečnostní výbor (výbor PRAC) agentury EMA k závěru, že přínosy infuzních roztoků obsahujících ifosfamid nadále převyšují jejich rizika v rámci léčby různých druhů nádorových onemocnění, včetně různých solidních nádorů a nádorových onemocnění krve, jako jsou lymfomy (nádorová onemocnění bílých krvinek).

Přezkum výboru PRAC byl zahájen, protože dvě nedávné studie^{1,2} naznačily, že riziko encefalopatie (onemocnění mozku) je u ifosfamidu vyšší ve formě roztoku než ve formě prášku. Encefalopatie vyvolaná ifosfamidem je velmi časté, známé riziko, které je obvykle reverzibilní.

Výbor PRAC zvážil všechny dostupné údaje a dospěl k závěru, že zvýšené riziko encefalopatie v souvislosti s ifosfamidem dodávaným ve formě roztoku nelze vzhledem k omezeným údajům potvrdit ani vyloučit. Výbor PRAC doporučil, aby stávající upozornění v informacích o přípravku týkající se encefalopatie vyvolané ifosfamidem bylo aktualizováno, aby zahrnovalo nejnovější informace o tomto nežádoucím účinku, včetně jeho charakteristik a rizikových faktorů, a rovněž aby poukázalo na nutnost pečlivého sledování pacientů.

Společnosti, které ifosfamid dodávají na trh ve formě roztoku, budou povinny provést studie stability dotčených léčivých přípravků s cílem stanovit optimální podmínky uchovávání.

Informace pro pacienty

- Encefalopatie (onemocnění mozku) je velmi častý, známý nežádoucí účinek ifosfamidu, který je obvykle reverzibilní. Dvě nedávné studie naznačily, že používání ifosfamidu ve formě roztoku může ve srovnání s jeho používáním ve formě prášku zvýšit riziko tohoto nežádoucího účinku. Na základě podrobného přezkumu všech dostupných údajů však zvýšené riziko nebylo možné potvrdit ani vyloučit.
- Příbalová informace pro dotčené léčivé přípravky bude aktualizována, aby zahrnovala nejnovější informace o faktorech, které mohou zvýšit riziko encefalopatie, a informovala o tom, jak rozpoznat známky tohoto nežádoucího účinku.

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>



- Okamžitě informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte zmatenost, spavost, bezvědomí, halucinace, bludy (falešné představy), rozmazané vidění, poruchu vnímání (potíže s porozuměním informacím zprostředkovaným smysly), problémy s pohybem, jako jsou svalové křeče nebo kontrakce, neklid, pomalý nebo neobvyklý pohyb, ztrátu kontroly nad močovým měchýřem či epileptické záchvaty.
- Pokud jste byl(a) v minulosti léčen(a) jiným protinádorovým léčivem zvaným cisplatina, poraďte se se svým lékařem, než Vám bude přípravek obsahující ifosfamid podán.
- Informujte svého lékaře, pokud jste užíval(a) léky, které mají vliv na mozek, jako jsou léky k léčbě nebo prevenci zvracení a nauzey (pocitu na zvracení), prášky na spaní, opioidní léky proti bolesti nebo léky proti alergiím.
- Máte-li jakékoli obavy ohledně své léčby, poraďte se se svým lékařem.

Informace pro zdravotnické pracovníky

- Podávání ifosfamidu může způsobit encefalopatii a mít další neurotoxické účinky. Tyto známé, velmi časté nežádoucí účinky jsou obvykle reverzibilní.
- Z přezkumu všech dostupných údajů o encefalopatii vyvolané ifosfamidem vyplynulo, že vzhledem k omezeným údajům nelze zvýšené riziko encefalopatie v souvislosti s ifosfamidem ve formě roztoku potvrdit ani vyloučit.
- Stávající upozornění v bodě 4.4 (Zvláštní upozornění a opatření pro použití) souhrnu údajů o přípravku budou revidována, aby zahrnovala tyto informace:
 - Toxicita pro centrální nervový systém vyvolaná ifosfamidem se může objevit do několika hodin až dnů po podání ifosfamidu a ve většině případů odezní do 48 až 72 hodin po jeho vysazení. Pokud se rozvine toxicita pro centrální nervový systém, ifosfamid by měl být vysazen.
 - Je nutné pečlivě sledovat, zda se u pacientů nevyskytnou příznaky encefalopatie, zejména pokud u nich existuje zvýšené riziko encefalopatie. Příznaky mohou zahrnovat zmatenost, somnolenci, kóma, halucinace, rozmazané vidění, psychotické chování, extrapyramidové příznaky, močovou inkontinenci a epileptické záchvaty.
 - Zdá se, že toxicita pro centrální nervový systém závisí na dávce. Mezi rizikové faktory rozvoje encefalopatie v souvislosti s ifosfamidem patří hypoalbuminemie, porucha funkce ledvin, špatný výkonnostní stav, onemocnění pánve a předchozí nebo současná léčba nefrotoxickými přípravky zahrnujícími cisplatinu.
 - Vzhledem k možným aditivním účinkům musí být léčivé přípravky, které působí na centrální nervový systém (jako jsou antiemetika, sedativa, narkotika nebo antihistaminika), používány se zvláštní opatrností nebo, pokud je to v případě rozvoje encefalopatie vyvolané ifosfamidem nutné, vysazen.

Další informace o léčivu

Ifosfamid se používá k léčbě několika nádorových onemocnění, včetně různých solidních nádorů a lymfomů. Podává se do žíly. Ve formě hotového roztoku, koncentrátu pro roztok a prášku pro přípravu infuzního roztoku je registrován v Německu a ve Francii. Ve většině dalších členských států EU je k dispozici pouze ve formě prášku pro přípravu infuzního roztoku.

Další informace o přezkumu

Přezkum léčivých přípravků obsahujících ifosfamid byl zahájen na žádost Francie podle [článku 31 směrnice 2001/83/ES](#).

Přezkum provedl Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC), výbor zodpovědný za hodnocení otázek bezpečnosti u humánních léčivých přípravků, který vydal soubor doporučení. Doporučení výboru PRAC byla zaslána koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh), která přijala své stanovisko. Skupina CMDh je subjekt zastupující členské státy EU a rovněž Island, Lichtenštejnsko a Norsko. Zodpovídá za zajištění harmonizovaných bezpečnostních norem pro léčivé přípravky schválené vnitrostátními postupy v celé EU.

Jakmile skupina CMDh přijala stanovisko většinou hlasů, zaslala jej Evropské komisi, která dne 21. června 2021 vydala konečné právně závazné rozhodnutí platné ve všech členských státech EU.