



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Τρίτη, 21 Ιουνίου 2021
EMA/219444/2021

Τα οφέλη των διαλυμάτων ιφוסφαμίδης εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων

Στις 11 Μαρτίου 2021, η επιτροπή του EMA για την ασφάλεια των φαρμάκων (Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου PRAC) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη των διαλυμάτων έγχυσης που περιέχουν ιφוסφαμίδα εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά για τη θεραπεία διαφόρων τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων διαφόρων συμπαγών όγκων και καρκίνων του αίματος, όπως λεμφώματα (καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων).

Η επανεξέταση από την PRAC κινήθηκε διότι δύο πρόσφατες μελέτες^{1,2} κατέδειξαν ότι ο κίνδυνος εγκεφαλοπάθειας (διαταραχές του εγκεφάλου) με την ιφוסφαμίδα που παρέχεται σε μορφή διαλύματος είναι υψηλότερος από τον κίνδυνο που ενέχει η μορφή σκόνης. Η εγκεφαλοπάθεια που προκαλείται από την ιφוסφαμίδα είναι ένας πολύ συχνός, γνωστός κίνδυνος και είναι γενικά αναστρέψιμος.

Η PRAC εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλοπάθειας με τη χορήγηση ιφוסφαμίδης ως διαλύματος δεν μπορούσε να επιβεβαιωθεί ούτε να αποκλειστεί λόγω περιορισμένων στοιχείων. Η PRAC εισηγήθηκε την επικαιροποίηση της υφιστάμενης προειδοποίησης για την επαγόμενη από την ιφוסφαμίδα εγκεφαλοπάθεια στις πληροφορίες προϊόντος, με τις τελευταίες πληροφορίες για την εν λόγω ανεπιθύμητη ενέργεια, συμπεριλαμβανομένων των χαρακτηριστικών και των παραγόντων κινδύνου, καθώς και την επισήμανση της ανάγκης στενής παρακολούθησης των ασθενών.

Οι εταιρείες που διαθέτουν στην αγορά ιφוסφαμίδα ως διάλυμα θα πρέπει να διενεργούν μελέτες για τη διερεύνηση της σταθερότητας των φαρμάκων, προκειμένου να καθοριστούν οι βέλτιστες συνθήκες αποθήκευσης.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Η εγκεφαλοπάθεια (διαταραχές του εγκεφάλου) είναι μια πολύ συχνή, γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια της ιφוסφαμίδης και είναι γενικά αναστρέψιμη. Σύμφωνα με δύο πρόσφατες μελέτες, η χρήση διαλυμάτων ιφוסφαμίδης μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας σε σύγκριση με τη χρήση της σκόνης. Ωστόσο, μια εις βάθος επανεξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων δεν μπορούσε ούτε να επιβεβαιώσει ούτε να αποκλείσει αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο.

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>



- Το φύλλο οδηγιών χρήσης αυτών των φαρμάκων θα επικαιροποιηθεί με τις τελευταίες πληροφορίες σχετικά με τους παράγοντες που ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο εγκεφαλοπάθειας και τον τρόπο αναγνώρισης των ενδείξεων αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας.
- Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε σύγχυση, υπνηλία, απώλεια συνείδησης, ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις (λανθασμένες πεποιθήσεις), θαμπή όραση, διαταραχή αντίληψης (δυσκολία στην κατανόηση των πληροφοριών που παρέχονται από τις αισθήσεις), προβλήματα κίνησης όπως μυϊκούς σπασμούς ή συσπάσεις, ανησυχία, αργή ή ακανόνιστη κίνηση, απώλεια ελέγχου της ουροδόχου κύστης και σπασμούς (κρίσεις).
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το φάρμακο ιφוסφαμίδη εάν έχετε προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με άλλο αντικαρκινικό φάρμακο που ονομάζεται σισπλατίνη.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε λάβει φάρμακα που επηρεάζουν τον εγκέφαλο, όπως αυτά για την αντιμετώπιση ή την πρόληψη του εμέτου και της ναυτίας, υπνωτικά χάπια, οπιοειδή παυσίπονα ή αντιαλλεργικά φάρμακα.
- Εάν έχετε τυχόν ανησυχίες σχετικά με τη θεραπεία σας, θα πρέπει να τις συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Η χορήγηση ιφוסφαμίδης μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλοπάθεια και άλλες νευροτοξικές επιδράσεις. Αυτές οι γνωστές, πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι γενικά αναστρέψιμες.
- Από την εξέταση όλων των διαθέσιμων στοιχείων σχετικά με την προκαλούμενη από την ιφוסφαμίδη εγκεφαλοπάθεια προέκυψε ότι ο αυξημένος κίνδυνος εγκεφαλοπάθειας με τη χορήγηση ιφוסφαμίδης ως διαλύματος δεν μπορούσε ούτε να επιβεβαιωθεί ούτε να αποκλειστεί λόγω περιορισμένων στοιχείων.
- Οι υπάρχουσες προειδοποιήσεις στην παράγραφο 4.4 (Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση) της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος θα αναθεωρηθούν ώστε να περιλαμβάνουν τις ακόλουθες πληροφορίες:
 - Η τοξικότητα του ΚΝΣ που προκαλείται από την ιφוסφαμίδη μπορεί να εμφανιστεί λίγες ώρες έως λίγες ημέρες μετά τη χορήγηση και στις περισσότερες περιπτώσεις υποχωρεί εντός 48 έως 72 ωρών από τη διακοπή της ιφוסφαμίδης. Εάν αναπτυχθεί τοξικότητα στο ΚΝΣ, η χορήγηση ιφוסφαμίδης θα πρέπει να διακοπεί.
 - Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα εγκεφαλοπάθειας, ιδιαίτερα εάν οι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλοπάθειας. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν σύγχυση, υπνηλία, κώμα, ψευδαίσθηση, θαμπή όραση, ψυχωσική συμπεριφορά, εξωπυραμιδικά συμπτώματα, ακράτεια ούρων και επιληπτικές κρίσεις.
 - Η τοξικότητα στο ΚΝΣ φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη. Στους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της εγκεφαλοπάθειας που σχετίζεται με την ιφוסφαμίδη περιλαμβάνονται η υπολευκωματιναιμία, η νεφρική δυσλειτουργία, η πτωχή γενική κατάσταση, η πνευλική νόσος και προηγούμενες ή συγχρονιζόμενες νεφροτοξικές θεραπείες περιλαμβανομένης της σισπλατίνης.
 - Λόγω του ενδεχόμενου αθροιστικών επιδράσεων, τα φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ (όπως αντιεμετικά, κατασταλτικά, ναρκωτικά ή αντισταμινικά) πρέπει να χρησιμοποιούνται με ιδιαίτερη προσοχή ή, εάν είναι απαραίτητο, να διακόπτονται σε περίπτωση εγκεφαλοπάθειας επαγόμενης από ιφוסφαμίδη.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Η ιφოსφαμίδη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία διαφόρων μορφών καρκίνου, περιλαμβανομένων διαφόρων συμπαγών όγκων και λεμφωμάτων. Χορηγείται ενδοφλεβίως και έχει εγκριθεί ως έτοιμο διάλυμα, πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος και σκόνης για την παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, στη Γερμανία και τη Γαλλία. Στα περισσότερα άλλα κράτη μέλη της ΕΕ διατίθεται μόνο σε μορφή σκόνης για διάλυμα προς έγχυση.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Κατόπιν αιτήματος της Γαλλίας, κινήθηκε διαδικασία επανεξέτασης των φαρμάκων που περιέχουν ιφოსφαμίδη, σύμφωνα με το [άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ](#).

Η επανεξέταση διενεργήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), αρμόδια για την αξιολόγηση ζητημάτων ασφάλειας για τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία εισηγήθηκε μια δέσμη συστάσεων. Οι συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία – φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh), η οποία και διατύπωσε τη γνώμη της. Η CMDh είναι οργανισμός που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της ΕΕ, την Ισλανδία, το Λιχτενστάιν και τη Νορβηγία. Είναι υπεύθυνη για τη διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών στην ΕΕ.

Καθώς η θέση της CMDh εγκρίθηκε κατά πλειοψηφία, η θέση της CMDh διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία εξέδωσε οριστική, νομικά δεσμευτική απόφαση που ισχύει σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ στις 21 Ιουνίου 2021.