



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. lipnja 2021.  
EMA/219444/2021

## Koristi od otopina ifosfamida i dalje nadmašuju rizike

Odbor EMA-e za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) zaključio je 11. ožujka 2021. da koristi od otopina ifosfamida za infuziju i dalje nadmašuju rizike u liječenju različitih vrsta raka, među kojima i raznih solidnih tumora te vrsta raka krvi kao što su limfomi (rak bijelih krvnih stanica).

PRAC je pokrenuo postupak ocjene jer su dva novija ispitivanja<sup>1,2</sup> upućivala na to da je rizik od encefalopatije (poremećaja mozga) prilikom primjene ifosfamida isporučenog u obliku otopine veći od rizika prilikom njegove primjene u obliku praška. Encefalopatija uzrokovana ifosfamidom poznat je rizik koji se vrlo često javlja te je bolest uglavnom reverzibilna.

PRAC je razmotrio sve dostupne podatke i zaključio da se povećan rizik od encefalopatije uzrokovane primjenom ifosfamida isporučenog u obliku otopine ne može potvrditi ni isključiti zbog ograničenja u podacima. PRAC je preporučio da se postojeće upozorenje o encefalopatiji uzrokovanoj ifosfamidom u informacijama o lijeku treba nadopuniti najnovijim informacijama o toj nuspojavi, uključujući njezina svojstva i čimbenike rizika te istaknuti potrebu za pomnim praćenjem bolesnika.

Tvrtke koje stavljaju u promet ifosfamid isporučen u obliku otopine morat će provesti ispitivanja stabilnosti lijekova kako bi se uspostavili optimalni uvjeti skladištenja.

### Informacije za bolesnike

- Encefalopatija (poremećaji funkcije mozga) vrlo je česta i poznata nuspojava ifosfamida te je uglavnom reverzibilna. Dva nedavna ispitivanja upućivala su na to da primjena otopina ifosfamida može povećati rizik od nastanka te nuspojave u usporedbi s primjenom ifosfamida u obliku praška. Međutim, detaljnim pregledom svih dostupnih podataka taj se povećani rizik nije mogao ni potvrditi ni isključiti.
- Uputa o lijeku za te lijekove nadopunit će se najnovijim informacijama o čimbenicima koji mogu povećati rizik od encefalopatije i načinu prepoznavanja znakova te nuspojave.
- Odmah obavijestite liječnika ako osjetite smetenost, pospanost, nesvjesticu, halucinacije, iluzije (pogrešna vjerovanja), zamućen vid, poremećaj percepcije (poteškoće u razumijevanju informacija

<sup>1</sup> 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>

<sup>2</sup> 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>



dobivenih osjetilima), probleme s kretanjem kao što su mišićni grčevi ili kontrakcije, nemir, sporo ili nepravilno kretanje, gubitak kontrole mjehura i napadaje.

- Obratite se svojem liječniku prije nego što primite lijek ifosfamid ako ste se prethodno liječili cisplatinom, drugim lijekom protiv raka.
- Obavijestite svojeg liječnika ako ste uzimali lijekove koji djeluju na mozak, kao što su lijekovi za liječenje ili sprječavanje povraćanja i mučnine, tablete za spavanje, opioide protiv bolova ili lijekove protiv alergije.
- Ako ste zabrinuti u pogledu liječenja, o tome trebate razgovarati sa svojim liječnikom.

### **Informacije za zdravstvene radnike**

- Primjena ifosfamida može uzrokovati encefalopatiju i druge neurotoksične nuspojave. Te poznate i vrlo česte nuspojave uglavnom su reverzibilne.
- Pregledom svih dostupnih podataka o encefalopatiji uzrokovanoj ifosfamidom zaključeno je da se povećani rizik od encefalopatije prilikom primjene ifosfamida isporučenog u obliku otopine ne može potvrditi ni isključiti zbog ograničenja u podacima.
- Postojeća upozorenja u dijelu 4.4. (Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi) sažetka opisa svojstava lijeka revidirat će se kako bi se uvrstile sljedeće informacije:
  - Toksičnost za središnji živčani sustav (SŽS) uzrokovana ifosfamidom može se pojaviti unutar nekoliko sati do nekoliko dana nakon primjene i u većini slučajeva nestaje u roku od 48 sati do 72 sata nakon prekida primjene ifosfamida. Ako se razvije toksičnost za SŽS, potrebno je prekinuti primjenu ifosfamida.
  - Bolesnike je potrebno pomno pratiti radi utvrđivanja simptoma encefalopatije, posebno ako su izloženi povećanom riziku od encefalopatije. Simptomi mogu uključivati smetenost, somnolenciju, komu, halucinacije, zamućen vid, psihotično ponašanje, ekstrapiramidalne simptome, urinarnu inkontinenciju i napadaje.
  - Čini se da toksičnost za SŽS ovisi o dozi. Čimbenici rizika za razvoj encefalopatije povezane s ifosfamidom uključuju hipoalbuminemiju, oštećenje funkcije bubrega, slabo funkcionalno stanje, bolest zdjelice te prethodna ili istodobna liječenja nefrotoksičnim lijekovima, uključujući cisplatin.
  - Zbog mogućih aditivnih učinaka, lijekovi koji djeluju na SŽS (kao što su antiemetici, sedativi, narkotici ili antihistaminici) moraju se primjenjivati s posebnim oprezom ili po potrebi prekinuti njihovu primjenu u slučaju encefalopatije uzrokovane ifosfamidom.

### **Više o lijeku**

Ifosfamid se primjenjuje za liječenje nekoliko vrsta raka, uključujući razne solidne tumore i limfome. Daje se u venu te je odobren u obliku gotove otopine, koncentrata za otopinu i praška za pripremu otopine za infuziju u Njemačkoj i Francuskoj. U većini drugih država članica EU-a dostupan je samo kao prašak za otopinu za infuziju.

### **Više o postupku**

Ocjenjivanje lijekova koji sadrže ifosfamid pokrenuto je na zahtjev Francuske u skladu s [člankom 31. Direktive 2001/83/EZ](#).

Ocjenjivanje je proveo Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC), odbor odgovoran za ocjenu sigurnosnih pitanja u pogledu lijekova za humanu uporabu, koji je iznio niz preporuka. Preporuke PRAC-a poslane su Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) koja je donijela svoje stajalište. CMDh je tijelo koje zastupa države članice EU-a te Island, Lihtenštajn i Norvešku. Odgovorno je za osiguravanje usklađenih sigurnosnih standarda za lijekove odobrene putem nacionalnih postupaka diljem EU-a.

Budući da je CMDh-ovo stajalište usvojeno većinom glasova, ono je poslano Europskoj komisiji koja je 21. lipnja 2021. donijela konačnu, pravno obvezujuću odluku primjenjivu u svim državama članicama EU-a.