



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2021. június 21.
EMA/219444/2021

Az ifoszfamid oldatok előnyei továbbra is meghaladják a kockázatokat

2021. március 11-én az EMA biztonsági bizottsága (PRAC) arra a következtetésre jutott, hogy az ifoszfamid oldatos infúziók előnyei továbbra is meghaladják a kockázatokat a különböző típusú daganatos betegségek – többek között különböző szolid tumorok és vérképzőszervi daganatok, például a lymphomák (a fehérvérsejtek daganatos betegsége) – kezelésében.

Azért került sor a PRAC általi felülvizsgálatra, mert két közelmúltbeli vizsgálat^{1,2} arra utalt, hogy az oldat formájában forgalmazott ifoszfamid esetében magasabb az encephalopathia (agyi rendellenességek) kockázata, mint a por esetében. Az ifoszfamid által indukált encephalopathia nagyon gyakori, ismert kockázat, és általában reverzibilis.

A PRAC megvizsgálta az összes rendelkezésre álló adatot és arra a következtetésre jutott, hogy az encephalopathia megnövekedett kockázata az oldat formájában kapható ifoszfamid esetén az adatokkal kapcsolatos korlátok miatt se nem igazolható, se nem zárható ki. A PRAC azt javasolta, hogy az ifoszfamid által indukált encephalopathiára vonatkozó, meglévő figyelmeztetést frissítsék a kísérőiratokban az erre a mellékhatásra vonatkozó legfrissebb információkkal, beleértve annak jellemzőit és kockázati tényezőit, valamint hangsúlyozzák a betegek szoros monitorozásának szükségességét.

Az ifoszfamidot oldatként forgalmazó vállalatoknak vizsgálatokat kell végezniük a gyógyszerek stabilitására vonatkozóan az optimális tárolási körülmények megállapítása érdekében.

Tájékoztató a betegek számára

- Az enkefalopátia (agyi rendellenességek) az ifoszfamid nagyon gyakori, ismert mellékhatása, és általában visszafordítható. Két közelmúltbeli vizsgálat arra utalt, hogy az ifoszfamid oldatok alkalmazása a por forma alkalmazásához képest növelheti ezen mellékhatás kockázatát. Az összes rendelkezésre álló adat alapos felülvizsgálata azonban nem tudta megerősíteni vagy kizárni ezt a megnövekedett kockázatot.

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>



- Az ilyen gyógyszerek betegtájékoztatóját a legfrissebb, az enkefalopátia kockázatát esetlegesen növelő tényezőkkel és az ezen mellékhatás jeleinek felismerésével kapcsolatos információkkal fogják frissíteni.
- Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha zavartságot, álmoságot, eszméletlenséget, hallucinációkat, téveszméket, homályos látást, észlelési zavart (az érzékszervek által közvetített információk megértésének nehézsége), mozgással kapcsolatos problémákat, például izomgörcsöket vagy -összehúzóásokat, nyugtalanságot, lassú vagy rendszertelen mozgást, a húgyhólyag kontrolljának elvesztését vagy görcsöket tapasztal.
- Beszéljen kezelőorvosával, mielőtt ifoszfamid tartalmú gyógyszert kapna, ha korábban már részesült egy másik, ciszplatin nevű daganatellenes gyógyszerrel végzett kezelésben.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az agyra ható, például a hányás és hányinger kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszereket, altatókat, opioid fájdalomcsillapítókat vagy allergia elleni gyógyszereket szed.
- Amennyiben aggályai merülnek fel a kezeléssel kapcsolatban, beszélje meg azokat kezelőorvosával.

Tájékoztató az egészségügyi szakemberek számára

- Az ifoszfamid alkalmazása encephalopathiát és egyéb neurotoxikus hatásokat okozhat; ezek az ismert, nagyon gyakori mellékhatások általában reverzibilisek.
- Az ifoszfamid által kiváltott encephalopathiára vonatkozóan rendelkezésre álló összes adat áttekintése arra enged következtetni, hogy az encephalopathia megnövekedett kockázata az oldat formájában kapható ifoszfamid esetén az adatokkal kapcsolatos korlátok miatt se nem igazolható, se nem zárható ki.
- Az alkalmazási előírás 4.4 pontjában (Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések) jelenleg szereplő figyelmeztetéseket felül fogják vizsgálni, hogy azok tartalmazzák a következő információkat:
 - A beadást követő néhány órán – pár napon belül ifoszfamid által kiváltott központi idegrendszeri toxicitás jelentkezhetsz, amely a legtöbb esetben az ifoszfamid abbahagyását követő 48–72 órán belül megszűnik. Ha központi idegrendszeri toxicitás alakul ki, az ifoszfamid alkalmazását abba kell hagyni.
 - A betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani az encephalopathia tüneteit illetően, különösen ha a betegeknél fokozott az encephalopathia kockázata. A tünetek közé tartozhat a zavartság, aluszékonyság, kóma, hallucináció, homályos látás, pszichotikus viselkedés, extrapyramidalis tünetek, vizelet inkontinencia és a görcsrohamok.
 - Úgy tűnik, hogy a központi idegrendszeri toxicitás dóziszfüggő. Az ifoszfamiddal összefüggő encephalopathia kialakulásának kockázati tényezői közé tartozik a hypoalbuminaemia, a károsodott vesefunkció, a rossz teljesítménystátusz, a kismedencei betegség és a korábbi vagy egyidejű nefrotoxikus kezelések, beleértve a ciszplatinnal történő kezelést is.
 - Az összeadódó hatások lehetősége miatt a központi idegrendszerre ható gyógyszereket (mint például a hányáscsillapítókat, nyugtatókat, narkotikumokat vagy antihisztaminokat) különös elővigyázatossággal kell alkalmazni, illetve ha szükséges, ifoszfamid által kiváltott encephalopathia jelentkezése esetén fel kell függeszteni alkalmazásukat.

További információk a gyógyszerőről

Az ifoszfamidot számos daganatos betegség, többek között különféle szolid daganatok és lymphomák kezelésére alkalmazzák. A gyógyszert vénába adják, és Németországban és Franciaországban már engedélyezték kész oldatként, oldatos koncentrátumként és oldatos infúzió készítésére szolgáló poroként. A legtöbb uniós tagállamban kizárólag oldatos infúzió készítésére szolgáló por formájában kapható.

További információ az eljárásról

Az ifoszfamidot tartalmazó gyógyszerek felülvizsgálata iránt Franciaország nyújtott be kérelmet a [2001/83/EK irányelv 31. cikke](#) alapján.

A felülvizsgálatot a farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottság (PRAC), az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel kapcsolatos biztonságossági kérdések értékeléséért felelős bizottság végezte, amely egy sor ajánlást adott ki. A PRAC ajánlásait továbbították az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó kölcsönös elismerési és decentralizált eljárásokkal foglalkozó koordinációs csoportnak (CMDh), amely elfogadta álláspontját. A CMDh egy, az Európai Unió (EU) tagállamait, valamint Izlandot, Liechtensteint és Norvégiát képviselő testület. Az EU-ban nemzeti eljárásokon keresztül engedélyezett gyógyszerek harmonizált biztonsági színvonalának biztosításáért felelős.

Mivel a CMDh az álláspontot többségi határozattal fogadta el, a CMDh álláspontját megküldték az Európai Bizottságnak, amely 2021. június 21-én az Európai Unió minden tagállamában érvényes, végleges, jogilag kötelező határozatot adott ki.