



2021. gada 21. jūnijs
EMA/219444/2021

Ifosfamīda šķīdumu sniegtie ieguvumi joprojām pārsniedz riskus

EMA Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC) 2021. gada 11. martā secināja, ka ieguvumi no ifosfamīda šķīdumiem infūzijām joprojām pārsniedz to radīto risku, ārstējot dažādu veidu vēzi, tostarp dažādus norobežotus audzējus un asins vēzi, piemēram, limfomu (balto asins šūnu vēzi).

PRAC pārskatīšanu sāka, jo divos nesenos pētījumos^{1,2} tika norādīts, ka encefalopātijas (smadzeņu traucējumu) risks, lietojot ifosfamīdu šķīduma formās, ir lielāks, nekā lietojot pulvera formu. Ifosfamīda izraisīta encefalopātija ir ļoti izplatīts, zināms risks un parasti ir atgriezeniska.

PRAC izvērtēja visus pieejamos datus un secināja, ka datu ierobežojumu dēļ nevar ne apstiprināt, ne izslēgt paaugstinātu encefalopātijas risku, lietojot ifosfamīdu kā šķīdumu. PRAC ieteica zāļu aprakstā esošo brīdinājumu par ifosfamīda izraisītu encefalopātiju atjaunināt ar jaunāko informāciju par šo blakusparādību, tostarp tās īpašībām un riska faktoriem, kā arī uzsvērt nepieciešamību rūpīgi novērot pacientus.

Uzņēmumiem, kas piedāvā tirgū ifosfamīdu kā šķīdumu, būs jāveic pētījumi par zāļu stabilitāti, lai noteiktu optimālus uzglabāšanas apstākļus.

Informācija pacientiem

- Encefalopātija (smadzeņu traucējumi) ir ļoti izplatīta, zināma ifosfamīda blakusparādība, un tā parasti ir atgriezeniska. Divi nesen veikti pētījumi liecina, ka ifosfamīda šķīdumu lietošana var palielināt šīs blakusparādības risku, salīdzinot ar pulvera formas lietošanu. Tomēr, padziļināti pārskatot visus pieejamos datus, nevarēja ne apstiprināt, ne izslēgt šo paaugstināto risku.
- Šo zāļu lietošanas instrukcija tiks atjaunināta ar jaunāko informāciju par faktoriem, kas var palielināt encefalopātijas risku, un par to, kā atpazīt šīs blakusparādības pazīmes.
- Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja jums rodas apjukums, miegainība, bezsamaņa, halucinācijas, delūzijas (maldīgi uzskati), redzes miglošanās, uztveres traucējumi (grūtības saprast maņu sniegto informāciju), kustību traucējumi, piemēram, muskuļu spazmas vai kontrakcijas, nemiers, lēnas vai neregulāras kustības, urīnpūšļa kontroles zudums un krampji (lēkmes).

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>



- Pirms ifosfamīdu saturošu zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja jūs iepriekš esat ārstēts ar citām pretvēža zālēm, ko sauc par cisplatīnu.
- Pastāstiet ārstam, ja esat lietojis zāles, kas ietekmē smadzenes, piemēram, zāles vemšanas un sliktas dūšas ārstēšanai vai profilaksei, miegazāles, opioīdu pretsāpju līdzekļus vai pretalerģijas zāles.
- Ja jums ir bažas par ārstēšanu, pārrunājiet tās ar ārstu.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

- Ifosfamīda lietošana var izraisīt encefalopātiju un citas neirotoksiskas izpausmes. Šīs zināmās, ļoti bieži sastopamās blakusparādības parasti ir atgriezeniskas.
- Pārskatot visus pieejamos datus par ifosfamīda izraisītu encefalopātiju, secināja, ka paaugstinātu encefalopātijas risku, lietojot ifosfamīdu kā šķīdumu, nevar ne apstiprināt, ne izslēgt datu ierobežojumu dēļ.
- Esošie brīdinājumi zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā (Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā) tiks pārskatīti, lai iekļautu šādu informāciju:
 - Ifosfamīda izraisīta CNS toksicitāte var parādīties dažu stundu līdz dažu dienu laikā pēc lietošanas un vairumā gadījumu pāriet 48 līdz 72 stundu laikā pēc ifosfamīda lietošanas pārtraukšanas. Ja attīstās CNS toksicitāte, ifosfamīda lietošana jāpārtrauc.
 - Rūpīgi jānovēro, vai pacientiem nerodas encefalopātijas simptomi, jo īpaši, ja pacientiem ir palielināts encefalopātijas risks. Simptomi var būt apjukums, miegainība, koma, halucinācijas, redzes miglošanās, psihotiska uzvedība, ekstrapiramidāli simptomi, urīna nesaturēšana un krampji.
 - Ņemiet vērā, ka CNS toksicitāte ir atkarīga no devas. Ar ifosfamīdu saistītās encefalopātijas riska faktori ir hipoalbuminēmija, pavājināta nieru funkcija, slikts vispārējais stāvoklis, iegurņa slimība un iepriekšēja vai vienlaicīga nefrotoksiska terapija, ietverot cisplatīnu.
 - Tā kā iespējama aditīva iedarbība, īpaši piesardzīgi jālieto zāles, kas iedarbojas uz CNS (piemēram, līdzekļi pret vemšanu, sedatīvie līdzekļi, narkotiskie līdzekļi vai antihistamīni), vai, ja nepieciešams, ifosfamīda izraisītas encefalopātijas gadījumā to lietošana ir jāpārtrauc.

Papildinformācija par zālēm

Ifosfamīdu lieto, lai ārstētu vairākus vēža veidus, tostarp dažādus norobežotus audzējus un limfomas. Tās tiek ievadītas vēnā un ir reģistrētas kā gatavs šķīdums, koncentrāts šķīduma pagatavošanai un pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai Vācijā un Francijā. Vairumā citu ES dalībvalstu tās ir pieejamas tikai kā pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

Vairāk par procedūru

Ifosfamīdu saturošo zāļu pārskatīšanu uzsāka pēc Francijas pieprasījuma saskaņā ar [Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu](#).

Pārskatīšanu veica Farmakovigilances riska novērtēšanas komiteja (*PRAC*), kas ir par cilvēkiem paredzēto zāļu drošuma jautājumu izvērtēšanu atbildīga komiteja un kas sagatavoja ieteikumu kopu. *PRAC* ieteikumus nosūtīja Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupai (*CMDh*), kas pieņēma savu nostāju. *CMDh* ir iestāde, kas pārstāv ES dalībvalstis,

Islandi, Lihtenšteinu un Norvēģiju. Tā ir atbildīga par drošības standartu harmonizēšanu zālēm, kas apstiprinātas ar nacionālajām procedūrām visā ES.

Tā kā *CMDh* nostāju pieņēma ar balsu vairākumu, to iesniedza Eiropas Komisijai, kas 2021. gada 21. jūnijā izdeva visās ES dalībvalstīs juridiski saistošu galīgo lēmumu.