



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. jún 2021  
EMA/219444/2021

## Prínosy roztokov ifosfamidu naďalej prevyšujú riziká

Dňa 11. marca 2021 dospel Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) agentúry EMA k záveru, že prínosy infúzných roztokov s obsahom ifosfamidu naďalej prevyšujú riziká spojené s ich používaním pri liečbe rôznych druhov rakoviny vrátane rôznych solídnych nádorov a rakoviny krvi, napríklad lymfómov (rakoviny bielych krviniek).

Preskúmanie výborom PRAC sa začalo, pretože z dvoch nedávnych štúdií<sup>1,2</sup> vyplynulo, že riziko encefalopatie (porúch mozgu) v prípade ifosfamidu podávaného vo forme roztoku je vyššie ako v prípade podávania vo forme prášku. Encefalopatia vyvolaná ifosfamidom je veľmi časté a známe riziko a je vo všeobecnosti reverzibilná.

Výbor PRAC zvážil všetky dostupné údaje a dospel k záveru, že zvýšené riziko encefalopatie pri použití ifosfamidu vo forme roztoku nemožno vzhľadom na obmedzené údaje potvrdiť ani vylúčiť. Výbor PRAC odporučil, aby sa existujúce upozornenie na encefalopatiu vyvolanú ifosfamidom v informáciách o lieku aktualizovalo a zahrnuli sa doň najnovšie informácie o tomto vedľajšom účinku vrátane jeho charakteristík a rizikových faktorov, ako aj zdôraznenia potreby dôkladného monitorovania pacientov.

Spoločnosti, ktoré uvádzajú ifosfamid dodávaný ako roztok na trh, budú musieť vykonať štúdie skúmajúce stabilitu liekov s cieľom stanoviť optimálne podmienky uchovávania.

### Informácie pre pacientov

- Encefalopatia (poruchy mozgu) je veľmi častý známy vedľajší účinok ifosfamidu a je zvyčajne reverzibilná. Z dvoch nedávnych štúdií vyplýva, že používanie roztokov ifosfamidu môže zvýšiť riziko tohto vedľajšieho účinku v porovnaní s použitím práškovej formy. Hĺbkovým preskúmaním všetkých dostupných údajov však toto zvýšené riziko nebolo možné potvrdiť ani vylúčiť.
- Písomná informácia pre používateľa pre tieto lieky sa aktualizuje tak, aby obsahovala najnovšie informácie o faktoroch, ktoré môžu zvýšiť riziko encefalopatie a o tom, ako rozpoznať príznaky tohto vedľajšieho účinku.
- Ihneď informujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne zmätenosť, ospalosť, bezvedomie, halucinácie, bludy (mylné predstavy), rozmazané videnie, poruchy vnímania (problémy s pochopením informácií získaných prostredníctvom zmyslov), problémy s pohybom, napríklad

<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>



svalové kŕče alebo sťahy, nepokoj, pomalý alebo nepravidelný pohyb, strata kontroly močového mechúra a záchvaty (kŕče).

- Pred tým, ako vám bude podaný liek obsahujúci ifosfamid, informujte svojho lekára, ak ste boli v minulosti liečený iným liekom proti rakovine, ktorý sa nazýva cisplatina.
- Ak ste užívali lieky, ktoré ovplyvňujú mozog, napríklad lieky na liečbu alebo prevenciu vracania a nevoľnosti, tabletky na spanie, opioidové lieky proti bolesti alebo lieky proti alergii, povedzte to svojmu lekárovi.
- Ak máte akékoľvek obavy týkajúce sa liečby, mali by ste sa o nich porozprávať so svojim lekárom.

### **Informácie pre zdravotníckych pracovníkov**

- Podávanie ifosfamidu môže vyvolať encefalopatiu a iné neurotoxické účinky; tieto známe veľmi časté vedľajšie účinky sú zvyčajne reverzibilné.
- Na základe preskúmania všetkých dostupných údajov o encefalopatii vyvolanej ifosfamidom sa dospelo k záveru, že zvýšené riziko encefalopatie súvisiacej s ifosfamidom vo forme roztoku nebolo možné vzhľadom na obmedzené údaje potvrdiť ani vylúčiť.
- Existujúce upozornenia v časti 4.4 (Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní) súhrnu charakteristických vlastností lieku sa budú revidovať tak, aby obsahovali tieto informácie:
  - Toxicita CNS vyvolaná ifosfamidom sa môže objaviť do niekoľkých hodín až dní po jeho podaní a vo väčšine prípadov ustúpi do 48 až 72 hodín po vysadení ifosfamidu. Ak sa vyvinie toxicita CNS, podávanie ifosfamidu sa má ukončiť.
  - Pacienti sa majú pozorne sledovať z hľadiska výskytu symptómov encefalopatie, najmä tí, u ktorých existuje zvýšené riziko encefalopatie. Príznaky môžu zahŕňať zmätenosť, ospalosť, kómu, halucinácie, rozmazané videnie, psychotické správanie, extrapyramidálne príznaky, inkontinenciu moču a záchvaty.
  - Zdá sa, že toxicita CNS závisí od dávky. K rizikovým faktorom vzniku encefalopatie súvisiacej s ifosfamidom patrí hypoalbuminémia, porucha funkcie obličiek, slabá výkonnosť, ochorenie panvy a predchádzajúce alebo súbežné podávanie nefrotoxických liekov vrátane cisplatiny.
  - Z dôvodu možných dodatočných účinkov sa lieky pôsobiace na CNS (napríklad antiemetiká, sedatíva, narkotiká alebo antihistaminiká) musia používať s mimoriadnou opatrnosťou alebo, ak je to nutné, v prípade encefalopatie vyvolanej ifosfamidom sa musí ich podávanie prerušiť.

### **Ďalšie informácie o lieku**

Ifosfamid sa používa na liečbu niekoľkých druhov rakoviny vrátane rôznych solídnych nádorov a lymfómov. Podáva sa do žily a bol povolený ako pripravený roztok, koncentrát na prípravu roztoku a prášok na prípravu infúzneho roztoku v Nemecku a vo Francúzsku. Vo väčšine ostatných členských štátov EÚ je dostupný len vo forme prášku na infúzny roztok.

### **Ďalšie informácie o postupe**

Preskúmanie liekov obsahujúcich ifosfamid sa začalo na žiadosť Francúzska podľa [článku 31 smernice 2001/83/ES](#).

Preskúmanie uskutočnil Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC), ktorý zodpovedá za hodnotenie otázok bezpečnosti liekov na humánne použitie a ktorý vydal súbor odporúčaní.

Odporúčania výboru PRAC boli zaslané Koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMDh), ktorá prijala svoje stanovisko. Koordinačná skupina CMDh je orgán zastupujúci členské štáty EÚ, Island, Lichtenštajnsko a Nórsko. Zodpovedá za zaručenie harmonizácie bezpečnostných noriem pre lieky povolené vnútroštátnymi postupmi v celej EÚ.

Keďže CMDh prijala stanovisko väčšinou hlasov svojich členov, zaslala stanovisko Európskej komisii, ktorá 21. júna 2021 vydala konečné právne záväzné rozhodnutie platné vo všetkých členských štátoch EÚ.