



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. junij 2021  
EMA/219444/2021

## Koristi raztopin ifosfamida še vedno odtehtajo tveganja

Odbor agencije EMA za varnost (PRAC) je 11. marca 2021 zaključil, da koristi raztopin za infundiranje, ki vsebujejo ifosfamid, pri zdravljenju različnih vrst raka, vključno z različnimi čvrstimi tumorji in vrstami krvnega raka, kot so limfomi (rak belih krvnih celic), še vedno odtehtajo tveganja, povezana z njimi.

Pregled je odbor PRAC začel, ker sta dve nedavni študiji<sup>1,2</sup> pokazali, da je tveganje za encefalopatijo (obolenje možganov), povezano z ifosfamidom, ki se dobavlja v obliki raztopine, večje kot pri ifosfamidu v obliki praška. Encefalopatija, ki jo povzroča ifosfamid, je zelo pogosta, znano tveganje in je na splošno reverzibilna.

Odbor PRAC je proučil vse razpoložljive podatke in zaključil, da povečanega tveganja za encefalopatijo zaradi ifosfamida v obliki raztopine ni mogoče ne potrditi ne izključiti zaradi pomanjkljivih podatkov. Odbor PRAC je priporočil, da je treba obstoječe opozorilo o encefalopatiji, povzročeni z ifosfamidom, dopolniti z najnovejšimi informacijami o tem neželenem učinku, vključno z njegovimi značilnostmi in dejavniki tveganja, ter poudariti potrebo po pozornem spremljanju bolnikov.

Podjetja, ki tržijo ifosfamid, ki se dobavlja v obliki raztopine, bodo morala izvesti študije, v katerih bodo preučila stabilnost zdravila, da bi določila optimalne pogoje shranjevanja.

### Informacije za bolnike

- Encefalopatija (obolenje možganov) je zelo pogost, znan neželeni učinek ifosfamida in je na splošno reverzibilna. Dve nedavni študiji sta pokazali, da lahko uporaba raztopin, ki vsebujejo ifosfamid, poveča tveganje za ta neželeni učinek v primerjavi z uporabo ifosfamida v obliki praška. Vendar pa poglobljen pregled vseh razpoložljivih podatkov ni mogel ne potrditi ne izključiti tega povečanega tveganja.
- Navodilo za uporabo teh zdravil bo dopolnjeno z najnovejšimi informacijami o dejavniki, ki lahko povečajo tveganje za encefalopatijo, in o tem, kako prepoznati znake tega neželenega učinka.
- Nemudoma obvestite svojega zdravnika, če se pojavijo zmedenost, zaspanost, nezavest, halucinacije, blodnje (zmotna prepričanja), zamegljen vid, motnje zaznavanja (težave pri

<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>

**Official address** Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

**Address for visits and deliveries** Refer to [www.ema.europa.eu/how-to-find-us](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

**Send us a question** Go to [www.ema.europa.eu/contact](http://www.ema.europa.eu/contact) **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



razumevanju informacij, pridobljenih s čutili), težave pri gibanju, kot so mišični krči ali krčenje, nemir, počasno ali nepravilno gibanje, izguba nadzora nad mokrenjem in epileptični napadi (krči).

- Če ste se predhodno zdravili z drugim zdravilom za zdravljenje raka, imenovanim cisplatin, se pred prejemom zdravila ifosfamid posvetujte z zdravnikom.
- Obvestite svojega zdravnika, če ste jemali zdravila, ki vplivajo na možgane, kot so zdravila za zdravljenje ali preprečevanje bruhanja in slabosti, uspavalne tablete, opioidna protibolečinska zdravila ali zdravila proti alergiji.
- Če imate kakršna koli vprašanja glede zdravljenja, se posvetujte z zdravnikom.

### **Informacije za zdravstvene delavce**

- Dajanje ifosfamida lahko povzroči encefalopatijo in druge nevrotoksične učinke; ti znani, zelo pogosti neželeni učinki pa so na splošno reverzibilni.
- Pregled vseh razpoložljivih podatkov o encefalopatiji, povzročeni z ifosfamidom, je pokazal, da povečanega tveganja za encefalopatijo, ki jo vsebuje ifosfamid v obliki raztopine, ni mogoče ne potrditi ne izključiti zaradi pomanjkljivih podatkov.
- Obstoječa opozorila v poglavju 4.4 (Posebna opozorila in previdnostni ukrepi) povzetka glavnih značilnosti zdravila bodo dopolnjena tako, da bodo vključevala naslednje informacije:
  - Toksičnost za centralni živčni sistem, ki jo povzroča ifosfamid, se lahko pojavi v nekaj urah do nekaj dneh po uporabi zdravila in v večini primerov izzveni v 48 do 72 urah po prekinitvi zdravljenja z ifosfamidom. Če se razvije toksičnost za centralni živčni sistem, je treba dajanje ifosfamida prekiniti.
  - Bolnike je treba skrbno spremljati glede simptomov encefalopatije, zlasti če so izpostavljeni povečanemu tveganju za encefalopatijo. Simptomi lahko vključujejo zmedenost, zaspanost, komo, halucinacije, zamegljen vid, psihotično vedenje, ekstrapiramidne simptome, urinsko inkontinenco in epileptične napade.
  - Kaže, da je toksičnost za centralni živčni sistem odvisna od odmerka. Dejavniki tveganja za razvoj encefalopatije, povezane z ifosfamidom, vključujejo hipoalbuminemijo, okvarjeno delovanje ledvic, slab rezultat telesne zmogljivosti, medenično bolezen in predhodno ali sočasno nefrotoksično zdravljenje, vključno s cisplatinom.
  - Zaradi možnih dodatnih učinkov je treba zdravila, ki delujejo na centralni živčni sistem (kot so antiemetiki, sedativi, narkotiki ali antihistaminiki), uporabljati še posebno previdno oziroma zdravljenje z njimi v primeru encefalopatije, ki jo povzroča ifosfamid, po potrebi prekiniti.

### **Več o zdravilu**

Ifosfamid se uporablja za zdravljenje več vrst raka, vključno z različnimi čvrstimi tumorji in limfomi. Daje se v veno in je bilo odobreno kot pripravljena raztopina, koncentrat za pripravo raztopine in prašek za pripravo raztopine za infundiranje v Nemčiji in Franciji. V večini drugih držav članic je na voljo samo v obliki praška za raztopino za infundiranje.

### **Več o postopku**

Pregled zdravil, ki vsebujejo ifosfamid, se je začel na zahtevo Francije v skladu s [členom 31 Direktive 2001/83/ES](#).

Pregled je opravil Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), ki je odgovoren za presojo varnostnih vprašanj o zdravilih za uporabo v humani medicini, in podal več priporočil. Priporočila odbora PRAC so bila poslana Skupini za usklajevanje za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (skupini CMDh), ki je sprejela svoje stališče. Skupina CMDh je organ, ki zastopa države članice EU ter Islandijo, Lihtenštajn in Norveško. Odgovorna je za zagotavljanje enotnih varnostnih standardov za zdravila, ki so v EU odobrena po nacionalnih postopkih.

Ker je skupina CMDh svoje stališče sprejela z večino glasov, je bilo poslano Evropski komisiji, ki je 21. junija 2021 izdala končni pravno zavezujoči sklep, ki velja za vse države članice EU.