

**Prilog II.**  
**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Epidemiološka ispitivanja upućuju na povećani rizik od encefalopatije uzrokovane ifosfamidom (engl. *ifosfamide-induced encephalopathy* (IIE)) kod primjene otopine za infuziju Ifosfamide EG u usporedbi s praškom ifosfamida za otopinu (HoloXan) (Hillaire-Buys, 2019.; Chambord, 2019.)<sup>1,2</sup>. Francusko nacionalno nadležno tijelo (ANSM) smatra da, prema dostupnim podacima, nije moguće isključiti moguće slično povećanje za druge formulacije otopine (odnosno otopine i koncentrate za otopine).

ANSM je stoga 28. veljače 2020. pokrenuo postupak upućivanja sukladno članku 31.

Direktive 2001/83/EZ na temelju podataka o farmakovigilanciji te je od PRAC-a zatražio procjenu učinka prethodno navedenih zabrinutosti o omjeru koristi i rizika za otopine koje sadrže ifosfamid i izdavanje preporuke o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili ukinuti.

PRAC je 11. ožujka 2021. donio preporuku koju je zatim razmatrao CMDh u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

Opseg ovog postupka ograničen je na otopine i koncentrate za otopine, koji se dalje u tekstu zajednički nazivaju otopinama.

### Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Ifosfamid je citotoksični alkilirajući agens. Ifosfamid je prolijek, koji se pretvara u aktivni metabolit ifosfamidni iperit u jetri hidrosilacijom citokroma CYP450. Proizvodi koji sadrže ifosfamid indicirani su kao monoterapijski agens ili u kombinaciji s drugim agensima za liječenje niza zloćudnih bolesti u djece i odraslih.

Proizvodi koji sadrže ifosfamid odobreni su u EU-u u obliku praška za rekonstituciju i kao otopina ili koncentrat za otopinu za infuziju. Formulacije otopine odobrene su samo u Njemačkoj (IFO-Cell i IFO-Cell N) i u Francuskoj (Ifosfamide EG). Encefalopatija je dobro poznata nuspojava ifosfamida, a učestalosti prijavljene u literaturi u rasponu su od 10 do 30 %.

Kada se uzmu u obzir svi podatci koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet u vezi s rizikom od IIE-a koji predstavljaju njihovi proizvodi, među ostalim s obzirom na kvalitetu i toksikologiju, kao i podatci dostupni u sustavu EudraVigilance, u literaturi i iz prethodnih ispitivanja provedenih u Francuskoj kako bi se istražilo to pitanje, PRAC smatra da postoji povećani rizik od IIE-a kod primjene otopina u usporedbi s formulacijama praška koji se ne može ni potvrditi ni isključiti. Iako nekoliko ispitivanja upućuje na povećani rizik od IIE-a kod primjene lijeka Ifosfamide EG u usporedbi s lijekom HoloXan, zbog ograničenja skupova podataka nije moguće isključiti ostale moguće razloge za te rezultate. Nadalje, pregledom kvalitete lijekova nisu utvrđene razlike kojima bi se mogao objasniti povećani rizik na koji upućuju epidemiološka ispitivanja, kao ni relevantne razlike između otopina u Francuskoj i Njemačkoj. Budući da podatci nisu jasni, PRAC smatra da u tom pogledu nije moguće pružiti konkretne savjete zdravstvenim radnicima.

PRAC je primijetio da su rutinske mjere za smanjenje rizika sadržane u različitim informacijama o lijeku nedosljedne. Uzimajući u obzir sve dostupne informacije o toksičnosti za središnji živčani sustav (SŽS) kod primjene ove djelatne tvari, PRAC smatra da je potrebno izmijeniti postojeća upozorenja kako je to relevantno kako bi sadržavala simptome na koje valja obratiti pozornost, činjenicu da ova toksičnost može postati vidljiva u roku od nekoliko sati do nekoliko dana nakon primjene. Također je potrebno savjetovati da je, u slučaju razvoja toksičnosti za SŽS, nužno prekinuti primjenu ifosfamida

<sup>1</sup> Chambord J, Henny F, Salleron J, et al. Ifosfamide-induced encephalopathy: Brand-name (HoloXan) vs generic formulation (Ifosfamide EG) J Clin Pharm Ther, 44 (2019), pp. 372-380

<sup>2</sup> Hillaire-Buys D, Mousset M, Allouchery M, et al. Liquid formulation of ifosfamide increased risk of encephalopathy: A case-control study in a paediatric population. Therapies, 2019 Oct 28

te da, iako se simptomi mogu zadržati dulje vrijeme, toksičnost u većini slučajeva nestaje u roku od 48 sati do 72 sata nakon prekida primjene lijeka. Međutim, u nekoliko je slučajeva oporavak bio nepotpun, a prijavljeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom. Potrebno je navesti da se čini da toksičnost za SŽS ovisi o dozi. Također je potrebno izmijeniti čimbenike rizika kako bi odražavali samo one koji su potvrđeni u nekoliko neovisnih ispitivanja: hipoalbuminemiju, oštećenje funkcije bubrega, slabo funkcionalno stanje, bolest zdjelice te prethodne ili istodobne primjene nefrotoksičnih lijekova, uključujući cisplatin. Ne postoje čvrsti dokazi o povezanosti s aprepitantom; međutim, zdravstvene radnike također je potrebno upozoriti da se, s obzirom na potencijal za kumulativno djelovanje, lijekovi koji djeluju na SŽS (kao što su antiemetici, sedativi, narkotici ili antihistaminici) moraju primjenjivati s osobitim oprezom ili, ako je to nužno, u slučaju IIE-a njihovu primjenu potrebno je prekinuti. Konačno, zdravstvene radnike treba savjetovati da pažljivo prate bolesnike kako bi uočili simptome IIE-a te da se za liječenje i profilaksu encefalopatija povezanih s ifosfamidom može razmotriti primjena metilenskog modrila.

PRAC je razmotrio korist od dodatnih farmakovigilancijskih aktivnosti za dobivanje podataka kojima bi se moglo razjasniti ovo pitanje. Međutim, s obzirom na ukupnu veličinu populacije izložene ifosfamid u te njezinu heterogenost, smatra se da nije vjerojatno da će se daljnjim ispitivanjima dobiti podatci dovoljno pouzdani da se njima konačno opovrgne ili potvrdi diferencijalni rizik.

Međutim, primijećeno je da su u ispitivanjima s najgorim mogućim scenarijem (najranije 19 mjeseci od otpuštanja i dan u razrijeđenoj otopini) zabilježeni rezultati izvan granica specifikacije, zbog čega nositelj odobrenja za stavljanje u promet mora provesti ispitivanja stabilnosti u primjeni i u dogovorenom roku dostaviti rezultate relevantnim nacionalnim nadležnim tijelima radi procjene. Ažuriranje informacija o proizvodu potrebno je predložiti u skladu s rezultatima ispitivanja.

PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika otopina ifosfamida ostaje povoljan pod uvjetom da se provedu dogovorene izmjene informacija o lijeku te pod uvjetom da nositelji odobrenja za stavljanje u promet provedu ispitivanja stabilnosti u primjeni i da u dogovorenom roku dostave rezultate relevantnim nacionalnim nadležnim tijelima radi procjene.

### **Razlozi za preporuku PRAC-a**

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak proveden sukladno članku 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju podataka iz farmakovigilancije za otopine koje sadrže ifosfamid (vidjeti Prilog I.).
- PRAC je pregledao sve podatke koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet u pisanom obliku te tijekom usmenog obrazloženja u pogledu rizika od encefalopatije uzrokovane ifosfamidom povezanog s njihovim proizvodima, kao i podatke dostupne u sustavu EudraVigilance, u literaturi te podatke iz ispitivanja provedenih u Francuskoj u svrhu istraživanja ovog pitanja.
- Iako neka retrospektivna ispitivanja upućuju na povećani rizik od encefalopatija u bolesnika liječenih otopinama koje sadrže ifosfamid u usporedbi s formulacijom praška, PRAC smatra da se takav povećani rizik kod formulacija otopine ne može ni potvrditi ni isključiti.
- Nadalje, PRAC smatra da, kako bi se poznati rizik od encefalopatije uzrokovane ifosfamidom primjereno sveo na najmanju moguću mjeru, potrebno je izmijeniti postojeća upozorenja radi uzimanja u obzir najnovijih informacija u pogledu značajki, povezanih čimbenika rizika i mogućeg liječenja, kao i potrebe za pomnim praćenjem bolesnika.
- S obzirom na uočene rezultate izvan granica specifikacija u takozvanim ispitivanjima s najgorim mogućim scenarijem, PRAC kao uvjet za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet preporučuje da nositelj odobrenja za stavljanje u promet provede ispitivanja stabilnosti u

primjeni te u dogovorenom roku dostavi rezultate relevantnim nacionalnim nadležnim tijelima radi procjene.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da je omjer koristi i rizika za otopine koje sadrže ifosfamid i dalje povoljan, uz pridržavanje dogovorenih uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet te uzimajući u obzir dogovorene izmjene informacija o lijeku.

Posljedično tome, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet otopina koje sadrže ifosfamid.

### **Stajalište CMDh-a**

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Slijedom toga, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika otopina koje sadrže ifosfamid i dalje povoljan, uz izmjene informacija o lijeku i pod prethodno opisanim uvjetima.

CMDh stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet za otopine koje sadrže ifosfamid.