



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2021 m. birželio 21 d.  
EMA/219444/2021

## Ifosfamido tirpalų nauda išlieka didesnė už jų keliamą riziką

2021 m. kovo 11 d. Europos vaistų agentūros (EMA) Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) priėjo prie išvados, kad pagal įvairių rūšių vėžio, įskaitant įvairius solidinius navikus ir kraujo vėžinius susirgimus, pvz., limfomas (baltųjų kraujo ląstelių vėžį), gydymo indikaciją vartojamų ifosfamido infuzinių tirpalų nauda tebėra didesnė už jų keliamą riziką.

Peržiūra PRAC pradėta, nes, remiantis dviem neseniai atliktais tyrimais<sup>1,2</sup>, vartojant tirpalo forma tiekiamą ifosfamidą, kyla didesnė encefalopatijos (galvos smegenų sutrikimų) rizika, nei vartojant šį vaistą miltelių forma. Ifosfamido sukeliama encefalopatija yra labai dažnas žinomas riziką keliantis reiškinys, kuris paprastai yra grįžtamas.

PRAC apsvarstė visus turimus duomenis ir priėjo prie išvados, kad dėl turimų duomenų trūkumų negalima nei patvirtinti, nei atmesti padidėjusios encefalopatijos rizikos galimybės vartojant tirpalo forma tiekiamą ifosfamidą. PRAC rekomendavo atnaujinti preparato informaciniuose dokumentuose pateiktą įspėjimą dėl ifosfamido sukeltos encefalopatijos, į juos įtraukiant naujausią informaciją apie šį šalutinį poveikį, įskaitant jo charakteristikas ir rizikos veiksnius, taip pat atkreipiant dėmesį į tai, kad reikia atidžiai stebėti pacientus.

Bendrovės, prekiaujančios tirpalo forma tiekiamu ifosfamidu, turės atlikti vaistų stabilumo tyrimus optimalioms laikymo sąlygoms nustatyti.

### Informacija pacientams

- Encefalopatija (galvos smegenų sutrikimai) yra labai dažnas žinomas ifosfamido šalutinis poveikis, kuris paprastai yra grįžtamas. Remiantis dviem neseniai atliktais tyrimais, vartojant ifosfamido tirpalus, šio šalutinio poveikio rizika gali būti didesnė, nei vartojant šį vaistą miltelių forma. Tačiau atlikus išsamią visų turimų duomenų peržiūrą, nebuvo galima nei patvirtinti, nei atmesti šios padidėjusios rizikos galimybės.
- Šių vaistų pakuotės lapelis bus atnaujintas, į jį įtraukiant naujausią informaciją apie veiksnius, dėl kurių gali padidėti encefalopatijos rizika, ir apie tai, kaip atpažinti šio šalutinio poveikio požymius.

<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>



- Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jeigu Jums pasireikštų sumišimas, mieguistumas, sąmonės praradimas, haliucinacijos, kliesediai (tikėjimas, kad vyksta tai, ko iš tikrųjų nėra), miglotas matymas, suvokimo sutrikimas (kai sunku suprasti informaciją, gaunamą per jutimo organus), judėjimo sutrikimai, pvz., raumenų spazmai arba susitraukimai, nerimavimas, sulėtėję arba nereguliarūs judesiai, negalėjimas kontroliuoti šlapimo pūslės ir traukuliai (priepuoliai).
- Pasitarkite su savo gydytoju prieš Jums sulašinant vaistinio preparato su ifosfamidu, jeigu anksčiau Jums buvo taikomas gydymas kitu vaistu nuo vėžio, vadinamu cisplatinu.
- Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate vaistus, veikiančius galvos smegenis, pvz., vaistus, kurie vartojami siekiant išvengti vėmimo ir pykinimo arba juos nuslopinti, taip pat migdomuosius vaistus, opioidinius skausmą malšinančius vaistus ar vaistus nuo alergijos.
- Jeigu iškiltų abejonių dėl Jums taikomo gydymo, pasitarkite su savo gydytoju.

### **Informacija sveikatos priežiūros specialistams**

- Ifosfamido infuzija gali sukelti encefalopatiją ir kitokį neurotoksinį poveikį; šie žinomi labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai paprastai yra grįžtami.
- Peržiūrėjus visus turimus duomenis apie ifosfamido sukeliamą encefalopatiją, prieita prie išvados, kad dėl turimų duomenų trūkumų negalima nei patvirtinti, nei atmesti padidėjusios encefalopatijos rizikos galimybės vartojant tirpalo forma tiekiamą ifosfamidą.
- Šiuo metu preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyriuje („Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“) pateikti įspėjimai bus pataisyti, į juos įtraukiant toliau nurodytą informaciją.
  - Ifosfamido sukeltas toksinis poveikis centrinei nervų sistemai (CNS) gali pasireikšti per kelias valandas arba per kelias paras po vaisto infuzijos ir dauguma atvejų praeina per 48–72 valandas po ifosfamido vartojimo nutraukimo. Pasireiškus toksiniam poveikiui CNS, ifosfamido vartojimą reikia nutraukti.
  - Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia encefalopatijos simptomai, ypač jei jiems kyla didesnė encefalopatijos rizika. Encefalopatija gali pasireikšti sumišimu, mieguistumu, koma, haliucinacijomis, miglotu matymu, psichoziniu elgesiu, ekstrapiramidiniais simptomais, šlapimo nelaikymu ir traukuliais.
  - Atrodo, kad toksinis poveikis CNS priklauso nuo vaisto dozės. Su ifosfamidu siejamos encefalopatijos išsivystymo rizikos veiksniai yra hipoalbuminemija, sutrikusi inkstų funkcija, prasta fizinė būklė, dubens srities liga ir anksčiau taikytas arba tuo pat metu taikomas gydymas nefrotoksiškais vaistais, įskaitant cisplatiną.
  - Dėl galimo adityvaus poveikio, pasireiškus ifosfamido sukeliama encefalopatijai, CNS veikiantys vaistai (kaip antai antiemetikai, raminamieji, narkotikai arba antihistamininiai vaistai) turi būti vartojami ypač atsargiai arba, esant būtinybei, jų vartojimas turi būti nutrauktas.

### **Daugiau informacijos apie vaistą**

Ifosfamidą gydomi kelių rūšių vėžiniai susirgimai, įskaitant įvairius solidinius navikus ir limfomas. Šis vaistas leidžiamas į veną ir yra įregistruotas Vokietijoje ir Prancūzijoje kaip paruoštas naudoti tirpalas, koncentratas tirpalui ir milteliai infuziniam tirpalui ruošti. Daugumoje kitų ES valstybių narių jis tiekiamas tik miltelių infuziniam tirpalui forma.

## **Daugiau informacijos apie procedūrą**

Vaistų, kurių sudėtyje yra ifosfamido, peržiūra buvo pradėta Prancūzijos prašymu, vadovaujantis [Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu](#).

Peržiūrą atliko Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) – komitetas, atsakingas už žmonėms skirtų vaistų saugumo klausimų vertinimą, – kuris parengė kelias rekomendacijas. PRAC rekomendacijos buvo nusiųstos Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupei (CMD(h)), kuri priėmė savo nuomonę. CMD(h) – tai institucija, atstovaujanti ES valstybių narių, taip pat Islandijos, Lichtenšteino ir Norvegijos interesams. Ji užtikrina, kad visoje ES vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis įregistruotiems vaistams būtų taikomi suderinti saugumo standartai.

Kadangi CMD(h) nuomonė buvo priimta balsų dauguma, ji buvo nusiųsta Europos Komisijai, kuri 2021 m. birželio 21 d. paskelbė visose ES valstybėse narėse taikytiną teisiškai privalomą galutinį sprendimą.