



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 czerwca 2021 r.
EMA/219444/2021

Korzyści ze stosowania roztworów ifosfamidu nadal przewyższają ryzyko

W dniu 11 marca 2021 r. komitet ds. bezpieczeństwa EMA (PRAC) stwierdził, że korzyści ze stosowania roztworów ifosfamidu do infuzji nadal przewyższają ryzyko w leczeniu różnych rodzajów nowotworów, w tym różnych guzów litych i nowotworów krwi, takich jak chłoniaki (rak krwinek białych).

Ocenę PRAC rozpoczęto, ponieważ dwa ostatnie badania^{1,2} sugerują, że ryzyko encefalopatii (zaburzeń mózgu) związane z ifosfamidem podawanym w postaci roztworu jest wyższe niż w przypadku postaci proszku. Encefalopatia wywołana przez ifosfamid jest bardzo częstym, znanym ryzykiem i jest na ogół odwracalna.

PRAC uwzględnił wszystkie dostępne dane i stwierdził, że zwiększone ryzyko encefalopatii związane z ifosfamidem podawanym w postaci roztworu nie może zostać ani potwierdzone, ani wykluczone ze względu na ograniczenia danych. PRAC zalecił uzupełnienie istniejącego ostrzeżenia dotyczącego encefalopatii indukowanej ifosfamidem w drukach informacyjnych o najnowsze informacje na temat tego działania niepożądanego, w tym jego charakterystykę i czynniki ryzyka, a także podkreślenie potrzeby ścisłego monitorowania pacjentów.

Firmy wprowadzające do obrotu ifosfamid w postaci roztworu będą musiały przeprowadzić badania stabilności leków w celu ustalenia optymalnych warunków przechowywania.

Informacje dla pacjentów

- Encefalopatia (zaburzenia mózgu) jest bardzo częstym, znanym działaniem niepożądanym ifosfamidu i jest na ogół odwracalna. Dwa ostatnie badania sugerują, że stosowanie roztworów ifosfamidu może zwiększać ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego w porównaniu ze stosowaniem leku w postaci proszku. Dogłębna analiza wszystkich dostępnych danych nie mogła jednak potwierdzić ani wykluczyć tego zwiększonego ryzyka.
- Ulotka dołączona do opakowania tych leków zostanie uzupełniona o najnowsze informacje na temat czynników, które mogą zwiększać ryzyko encefalopatii oraz sposobów rozpoznawania objawów tego działania niepożądanego.

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>



- Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia dezorientacji, senności, utraty przytomności, omamów, urojeń (fałszywych przekonań), niewyraźnego widzenia, zaburzeń percepcji (trudności w zrozumieniu informacji przekazywanych za pomocą zmysłów), problemów z poruszaniem, takich jak kurcze lub skurcze mięśni, niepokój, powolne lub nieregularne ruchy, utrata kontroli nad pęcherzem oraz napady drgawkowe (drgawki).
- Przed otrzymaniem leku zawierającego ifosfamid należy omówić to z lekarzem, jeśli pacjent był wcześniej leczony innym lekiem przeciwnowotworowym o nazwie cisplatyna.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjął leki wpływające na mózg, takie jak leki stosowane w leczeniu wymiotów i nudności lub zapobieganiu im, tabletki nasenne, opioidowe leki przeciwbólowe lub leki alergiczne.
- W przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących leczenia należy zwrócić się do lekarza.

Informacje dla pracowników opieki zdrowotnej

- Podanie ifosfamidu może powodować encefalopatię i inne działania neurotoksyczne; te znane, bardzo częste działania niepożądane są na ogół odwracalne.
- Na podstawie przeglądu wszystkich dostępnych danych dotyczących encefalopatii indukowanej ifosfamidem stwierdzono, że nie można potwierdzić ani wykluczyć podwyższonego ryzyka encefalopatii po zastosowaniu ifosfamidu w postaci roztworu ze względu na ograniczenia danych.
- Istniejące ostrzeżenia w punkcie 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) Charakterystyki Produktu Leczniczego zostaną zmienione w celu uwzględnienia następujących informacji:
 - Toksyczne działanie ifosfamidu na OUN może wystąpić w ciągu kilku godzin do kilku dni po podaniu, i w większości przypadków ustępuje w ciągu 48 do 72 godzin po przerwaniu podawania ifosfamidu. W przypadku wystąpienia działania toksycznego na OUN należy przerwać podawanie ifosfamidu.
 - Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem objawów encefalopatii, zwłaszcza jeśli występuje u nich zwiększone ryzyko encefalopatii. Objawy mogą obejmować splątanie, senność, śpiączkę, omamy, niewyraźne widzenie, zachowania psychotyczne, objawy pozapiramidowe, nietrzymanie moczu i drgawki.
 - Działanie toksyczne na OUN prawdopodobnie zależy od dawki. Czynniki ryzyka rozwoju encefalopatii związanej z ifosfamidem obejmują hipoalbuminemię, zaburzenia czynności nerek, zły stan sprawności, chorobę narządów miednicy oraz wcześniejsze lub jednocześnie stosowane leki nefrotoksyczne, w tym cisplatinę.
 - Ze względu na potencjalne działanie addytywne leki działające na OUN (takie jak leki przeciwwymiotne, środki uspokajające, środki odurzające lub leki przeciwhistaminowe) muszą być stosowane ze szczególną ostrożnością lub, w razie potrzeby, należy zaprzestać ich stosowania w przypadku encefalopatii indukowanej ifosfamidem.

Więcej informacji o leku

Ifosfamid stosuje się w leczeniu kilku nowotworów, w tym różnych guzów litych i chłoniaków. Lek podaje się dożylnie i dopuszczono go do obrotu w Niemczech i we Francji jako roztwór gotowy, koncentrat do sporządzania roztworu oraz proszek do sporządzania roztworu do infuzji. W większości

pozostałych państw członkowskich UE lek jest dostępny wyłącznie w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji.

Więcej informacji o procedurze

Procedurę ponownej oceny leków zawierających ifosfamid wszczęto na wniosek Francji zgodnie z [art. 31 dyrektywy 2001/83/WE](#).

Przeprowadził ją Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, który wydał zbiór zaleceń. Zalecenia PRAC zostały przesłane do grupy koordynacyjnej ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej – produkty stosowane u ludzi (CMDh), która przyjęła stanowisko w tej sprawie. CMDh to organ reprezentujący państwa członkowskie UE oraz Islandię, Liechtenstein i Norwegię. Jest on odpowiedzialny za ujednoczenie standardów bezpieczeństwa w odniesieniu do leków dopuszczonych do obrotu w drodze procedur krajowych w całej UE.

Ponieważ stanowisko CMDh przyjęto większością głosów, zostało ono przekazane do Komisji Europejskiej, która w dniu 21 czerwca 2021 r. wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję, mającą zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.