



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. juni 2021
EMA/219444/2021

Fordelene ved ifosfamid-opløsninger opvejer fortsat risiciene

Den 11. marts 2021 konkluderede EMA's sikkerhedsudvalg (PRAC), at fordelene ved ifosfamid-opløsninger til infusion fortsat opvejer risiciene ved behandling af forskellige typer kræft, herunder forskellige solide tumorer og blodkræftsygdomme såsom lymfeknudekræft (kræft i de hvide blodlegemer).

PRAC-gennemgangen blev indledt, fordi to nylige studier^{1,2} tydede på, at risikoen for encefalopati (hjerneforstyrrelser) er højere med ifosfamid i opløsningsform end med ifosfamid i pulverform. Encefalopati forårsaget af ifosfamid er en meget almindelig, kendt risiko, som generelt er reversibel.

PRAC gennemgik alle foreliggende data og konkluderede, at en øget risiko for encefalopati ved anvendelse af ifosfamid i opløsningsform ikke kunne hverken bekræftes eller udelukkes grundet de begrænsede data. PRAC anbefalede, at den eksisterende advarsel i produktinformationen om encefalopati forårsaget af ifosfamid blev opdateret med den seneste information om denne bivirkning, herunder dens kendetegn og risikofaktorer, og en særlig understregning af behovet for at overvåge patienter tæt.

Virksomheder, der markedsfører ifosfamid-opløsninger, vil skulle gennemføre studier af lægemidlernes stabilitet for at fastslå de optimale opbevaringsforhold.

Information til patienter

- Encefalopati (hjerneforstyrrelser) er en meget almindelig, kendt bivirkning ved ifosfamid, som generelt er forbigående. To nylige studier tyder på, at brug af ifosfamid-opløsninger kan øge risikoen for denne bivirkning sammenlignet med ifosfamid i pulverform. En grundig gennemgang af alle de tilgængelige oplysninger kunne imidlertid hverken bekræfte eller udelukke denne øgede risiko.
- Indlægssedlen for disse lægemidler vil blive opdateret med den seneste information om faktorer, der kan øge risikoen for encefalopati, og hvordan man genkender tegn på denne bivirkning.
- Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker nogen af følgende symptomer: forvirring, søvnighed, bevidstløshed, hallucinationer, vrangforestillinger, sløret syn, perceptionsforstyrrelse (problemer

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>



med at bearbejde sanseindtryk), bevægelsesproblemer såsom muskelspasmer eller muskelsammentrækninger, rastløshed, langsom eller uregelmæssig bevægelse, tab af blærekontrol og anfald.

- Kontakt lægen, før du får et ifosfamid-lægemiddel, hvis du tidligere er blevet behandlet med et andet kræftlægemiddel kaldet cisplatin.
- Fortæl det til lægen, hvis du har taget lægemidler, der påvirker hjernen, som f.eks. lægemidler til behandling eller forebyggelse af opkastning og kvalme, sovepiller, opioide smertestillende midler eller allergilægemidler.
- Hvis du har nogen betænkeligheder ved din behandling, bør du drøfte dem med din læge.

Information til sundhedspersoner

- Administration af ifosfamid kan forårsage encefalopati og have andre neurotoksiske virkninger. Disse kendte, meget almindelige bivirkninger er generelt reversible.
- En gennemgang af alle foreliggende data om encefalopati forårsaget af ifosfamid konkluderede, at en øget risiko for encefalopati ved anvendelse af ifosfamid i opløsningsform ikke kunne hverken bekræftes eller udelukkes grundet de begrænsede data.
- De eksisterende advarsler i pkt. 4.4 (Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen) i produktresuméet vil blive revideret, så de indeholder følgende information:
 - CNS-toksicitet forårsaget af ifosfamid kan opstå inden for få timer til få dage efter administration og fortager sig i de fleste tilfælde inden for 48 til 72 timer efter seponering af ifosfamid. Hvis der udvikles CNS-toksicitet, bør administration af ifosfamid ophøre.
 - Patienter bør overvåges tæt for symptomer på encefalopati, navnlig hvis de har en øget risiko for encefalopati. Symptomerne kan omfatte konfusion, somnolens, coma, hallucinationer, sløret syn, psykotisk adfærd, ekstrapyramidale symptomer, urininkontinens og anfald.
 - CNS-toksicitet synes at være dosisafhængig. Risikofaktorer for udvikling af ifosfamid-associeret encefalopati omfatter hypoalbuminæmi, nyreinsufficiens, ringe performancestatus, underlivssygdom og tidligere eller samtidige nefrotoksiske behandlinger med cisplatin.
 - På grund af muligheden for additive genvirkninger skal lægemidler, der påvirker centralnervesystemet (såsom antiemetika, sedativa, narkotika eller antihistaminer), anvendes med særlig forsigtighed eller om nødvendigt seponeres i tilfælde af encefalopati ved brug af ifosfamid.

Yderligere information om lægemidlet

Ifosfamid anvendes til behandling af forskellige kræftsygdomme, herunder forskellige solide tumorer og lymfeknudekræft. Det gives i en vene og er godkendt som en brugsklar opløsning, et koncentrat til opløsning og et pulver til fremstilling af en infusionsvæske, opløsning, i Tyskland og Frankrig. I de fleste andre EU-medlemsstater fås det kun som pulver til infusionsvæske, opløsning.

Yderligere information om proceduren

Gennemgangen af ifosfamidholdige lægemidler blev indledt på anmodning af Frankrig i medfør af [artikel 31 i direktiv 2001/83/EF](#).

Gennemgangen blev foretaget af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC) — det ansvarlige udvalg for vurdering af sikkerhedsspørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker — som fremsatte et sæt anbefalinger. PRAC's anbefalinger blev overgivet til koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure — lægemidler til mennesker (CMDh), som vedtog sit standpunkt. CMDh er en lægemiddelmyndighed, der repræsenterer EU's medlemsstater samt Island, Liechtenstein og Norge. Den har ansvar for harmonisering af sikkerhedsnormerne for lægemidler, der godkendes ved nationale procedurer i EU.

Da CMDh's standpunkt blev vedtaget ved en flertalsafgørelse, blev det fremsendt til Europa-Kommissionen, som traf en endelig juridisk bindende afgørelse med gyldighed i alle EU's medlemsstater den 21. juni 2021.