



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. Juni 2021  
EMA/219444/2021

## Der Nutzen von Ifosfamidlösungen überwiegt weiterhin gegenüber den Risiken

Am 11. März 2021 gelangte der Sicherheitsausschuss der EMA (PRAC) zu dem Schluss, dass der Nutzen von Ifosfamid-Infusionslösungen bei der Behandlung verschiedener Krebsarten, einschließlich verschiedener solider Tumoren und Blutkrebsarten wie Lymphome (Krebs der weißen Blutkörperchen), weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt.

Die Überprüfung durch den PRAC wurde eingeleitet, weil zwei aktuelle Studien<sup>1,2</sup> darauf hindeuteten, dass das Risiko einer Enzephalopathie (Erkrankungen des Gehirns) bei in Lösungsformen geliefertem Ifosfamid höher ist als bei der Pulverform. Die ifosfamidinduzierte Enzephalopathie ist ein sehr häufig vorkommendes, bekanntes Risiko und im Allgemeinen reversibel.

Der PRAC berücksichtigte alle verfügbaren Daten und gelangte zu dem Schluss, dass ein erhöhtes Risiko für Enzephalopathie im Zusammenhang mit als Lösung gegebenen Ifosfamid aufgrund von Einschränkungen der Daten weder bestätigt noch ausgeschlossen werden konnte. Der PRAC empfahl, den bestehenden Warnhinweis zu ifosfamidinduzierter Enzephalopathie in der Produktinformation um die neuesten Informationen zu dieser Nebenwirkung, einschließlich ihrer Merkmale und Risikofaktoren, zu aktualisieren und auf die Notwendigkeit einer engmaschigen Überwachung der Patienten hinzuweisen.

Unternehmen, die als Lösung bereitgestelltes Ifosfamid in Verkehr bringen, werden aufgefordert, Studien zur Untersuchung der Stabilität der Arzneimittel durchzuführen, um die optimalen Lagerungsbedingungen festzulegen.

### Informationen für Patienten

- Enzephalopathie (Hirnerkrankungen) ist eine sehr häufige bekannte Nebenwirkung von Ifosfamid und ist im Allgemeinen reversibel. Zwei aktuelle Studien legen nahe, dass die Anwendung von Ifosfamidlösungen das Risiko dieser Nebenwirkung im Vergleich zur Anwendung der Pulverform erhöhen kann. Eine eingehende Überprüfung aller verfügbaren Daten konnte dieses erhöhte Risiko jedoch weder bestätigen noch ausschließen.

---

<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>



- Die Packungsbeilage dieser Arzneimittel wird mit den neuesten Informationen über Faktoren, die das Risiko einer Enzephalopathie erhöhen können, und darüber, wie Anzeichen dieser Nebenwirkung zu erkennen sind, aktualisiert.
- Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Bewusstlosigkeit, Halluzinationen, Wahnvorstellungen, verschwommenes Sehen, Störungen der Wahrnehmung (Schwierigkeiten, die durch die Sinne vermittelten Informationen zu verstehen), Probleme mit der Bewegung wie Muskelkrämpfe oder Kontraktionen, Ruhelosigkeit, langsame oder unregelmäßige Bewegung, Verlust der Blasenkontrolle und Anfälle auftreten.
- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Ihnen Ifosfamid gegeben wird, wenn Sie zuvor bereits mit einem anderen Krebsarzneimittel, Cisplatin, behandelt worden sind.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel eingenommen haben, die das Gehirn beeinflussen, wie solche zur Behandlung oder Vorbeugung von Erbrechen und Übelkeit, Schlaftabletten, Opioid-Schmerzmittel oder Allergiemittel.
- Wenn Sie Bedenken bezüglich Ihrer Behandlung haben, sollten Sie diese mit Ihrem Arzt besprechen.

### **Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe**

- Die Anwendung von Ifosfamid kann eine Enzephalopathie und andere neurotoxische Wirkungen hervorrufen; diese bekannten, sehr häufigen Nebenwirkungen sind im Allgemeinen reversibel.
- Eine Überprüfung aller verfügbaren Daten zur ifosfamidinduzierten Enzephalopathie kam zu dem Schluss, dass ein erhöhtes Risiko für eine Enzephalopathie bei als Lösung geliefertem Ifosfamid aufgrund von Einschränkungen in den Daten weder bestätigt noch ausgeschlossen werden konnte.
- Die bestehenden Warnhinweise in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels werden überarbeitet und fortan die folgenden Informationen enthalten:
  - Ifosfamidinduzierte ZNS-Toxizität kann innerhalb weniger Stunden bis weniger Tage nach der Anwendung auftreten und klingt in den meisten Fällen innerhalb von 48 bis 72 Stunden nach Absetzen von Ifosfamid wieder ab. Wenn sich eine ZNS-Toxizität entwickelt, sollte Ifosfamid abgesetzt werden.
  - Die Patienten sollten engmaschig auf Symptome einer Enzephalopathie überwacht werden, insbesondere wenn bei ihnen ein erhöhtes Risiko für eine Enzephalopathie besteht. Die Symptome können Verwirrtheit, Somnolenz, Koma, Halluzinationen, verschwommenes Sehen, psychotisches Verhalten, extrapyramidale Symptome, Harninkontinenz und Krampfanfälle umfassen.
  - Die ZNS-Toxizität scheint dosisabhängig zu sein. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer ifosfamidassoziierten Enzephalopathie gehören Hypoalbuminämie, eingeschränkte Nierenfunktion, schlechter Allgemeinzustand, Beckenkrankheit und frühere oder begleitende nephrotoxische Behandlungen, einschließlich Cisplatin.
  - Aufgrund der Möglichkeit additiver Effekte müssen Arzneimittel, die auf das ZNS wirken (wie Antiemetika, Sedativa, Narkotika oder Antihistaminika) mit besonderer Vorsicht angewendet werden oder, falls erforderlich, im Falle einer ifosfamidinduzierten Enzephalopathie abgesetzt werden.

## **Weitere Informationen über das Arzneimittel**

Ifosfamid wird zur Behandlung verschiedener Krebsarten, einschließlich verschiedener solider Tumoren und Lymphome, angewendet. Es wird in eine Vene gegeben und wurde in Deutschland und Frankreich als Fertiglösung, Konzentrat zur Herstellung einer Lösung und Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung zugelassen. In den meisten anderen EU-Mitgliedstaaten ist es nur als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung erhältlich.

## **Weitere Informationen zum Verfahren**

Die Überprüfung ifosfamidhaltiger Arzneimittel wurde auf Antrag Frankreichs gemäß [Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG](#) eingeleitet.

Die Überprüfung erfolgte durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), dem für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss der EMA, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach. Die Empfehlungen des PRAC wurden an die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) weitergeleitet, die ihre Position annahm. Die CMDh ist ein im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätiges Gremium, das die Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU), Island, Liechtenstein und Norwegen repräsentiert. Sie ist für die Harmonisierung der Sicherheitsstandards für Arzneimittel zuständig, die über nationale Verfahren in den EU-Mitgliedstaaten zugelassen sind.

Da die Position der CMDh durch Mehrheitsbeschluss angenommen worden war, wurde sie an die Europäische Kommission weitergeleitet, die am 21. Juni 2021 einen endgültigen, in allen EU-Mitgliedstaaten rechtsverbindlichen Beschluss erließ.