



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 juin 2021
EMA/219444/2021

Les bénéfices des solutions d'ifosfamide restent supérieurs à leurs risques

Le 11 mars 2021, le comité de sécurité de l'EMA (PRAC) a conclu que les bénéfices des solutions d'ifosfamide pour perfusion restaient supérieurs à leurs risques dans le traitement de différents types de cancers, notamment de diverses tumeurs solides et divers cancers du sang tels que les lymphomes (cancer des globules blancs).

L'examen du PRAC a été déclenché parce que deux études récentes^{1,2} suggéraient que le risque d'encéphalopathie (troubles cérébraux) était plus élevé avec l'ifosfamide en solution qu'avec l'ifosfamide en poudre. L'encéphalopathie à l'ifosfamide est un risque très fréquent, connu et généralement réversible.

Le PRAC a examiné toutes les données disponibles et a conclu qu'un risque accru d'encéphalopathie à l'ifosfamide en solution ne pouvait être ni confirmé ni exclu en raison des données limitées. Le PRAC a recommandé que la mise en garde existante sur l'encéphalopathie à l'ifosfamide, contenue dans les informations sur le produit, soit mise à jour avec les dernières informations sur cet effet indésirable, y compris ses caractéristiques et ses facteurs de risque, et qu'elle mette en évidence la nécessité de surveiller étroitement les patients.

Les sociétés qui commercialisent de l'ifosfamide en solution seront tenues de réaliser des études portant sur la stabilité des médicaments afin de déterminer les conditions optimales de stockage.

Informations à l'intention des patients

- L'encéphalopathie (troubles cérébraux) est un effet indésirable très fréquent et connu de l'ifosfamide et est généralement réversible. Deux études récentes ont suggéré que l'utilisation de solutions d'ifosfamide pouvait augmenter le risque de cet effet indésirable par rapport à l'utilisation de l'ifosfamide en poudre. Toutefois, un examen approfondi de toutes les données disponibles n'a permis ni de confirmer ni d'exclure ce risque accru.
- La notice de ces médicaments sera mise à jour avec les dernières informations sur les facteurs pouvant accroître le risque d'encéphalopathie et sur la manière de reconnaître les signes de cet effet indésirable.

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>

Official address Domenico Scarlattilaan 6 • 1083 HS Amsterdam • The Netherlands

Address for visits and deliveries Refer to www.ema.europa.eu/how-to-find-us

Send us a question Go to www.ema.europa.eu/contact **Telephone** +31 (0)88 781 6000

An agency of the European Union



- Informez immédiatement votre médecin si vous connaissez des périodes de confusion, des pertes de conscience, si vous êtes sujet à la somnolence, si vous avez des hallucinations, des délires (perceptions erronées), une vision trouble, des troubles de la perception (difficulté à comprendre les informations perçues par les sens), des problèmes de motricité tels que des spasmes ou des contractions musculaires, si vous souffrez d'agitation, de motricité lente ou irrégulière, d'incontinence urinaire et de convulsions (crises d'épilepsie).
- Si vous avez déjà été traité par un autre médicament anticancéreux appelé cisplatine, parlez-en à votre médecin avant que celui-ci ne vous administre de l'ifosfamide.
- Informez votre médecin si vous avez pris des médicaments qui affectent le cerveau, tels que ceux destinés à traiter ou à prévenir les vomissements et les nausées, des somnifères, des analgésiques opioïdes ou des médicaments contre les allergies.
- Si vous avez des inquiétudes au sujet de votre traitement, vous devriez en discuter avec votre médecin.

Informations à l'intention des professionnels de santé

- L'administration d'ifosfamide peut provoquer une encéphalopathie et d'autres effets neurotoxiques; ces effets indésirables connus et très fréquents sont généralement réversibles.
- Un examen de toutes les données disponibles sur l'encéphalopathie à l'ifosfamide a conduit à la conclusion qu'un risque accru d'encéphalopathie à l'ifosfamide en solution ne pouvait être ni confirmé ni exclu en raison des données limitées.
- Les mises en garde figurant dans la rubrique 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) du résumé des caractéristiques du produit seront révisées pour inclure les informations suivantes:
 - La toxicité pour le SNC induite par l'ifosfamide peut apparaître quelques heures à quelques jours après l'administration et disparaît dans la plupart des cas dans les 48 à 72 heures suivant l'arrêt de la prise d'ifosfamide. En cas de toxicité pour le SNC, l'administration d'ifosfamide doit être interrompue.
 - L'apparition de symptômes d'encéphalopathie doit être étroitement surveillée, en particulier chez les patients présentant un risque accru d'encéphalopathie. Les symptômes peuvent inclure confusion, somnolence, coma, hallucinations, vision trouble, comportement psychotique, symptômes extrapyramidaux, incontinence urinaire et convulsions.
 - La toxicité pour le SNC semble dépendre de la dose. Les facteurs de risque d'encéphalopathie à l'ifosfamide comprennent hypoalbuminémie, insuffisance rénale, faible indice de performance, maladie pelvienne et utilisation antérieure ou concomitante de néphrotoxiques tels que le cisplatine.
 - En raison de la possibilité d'effets additifs, les médicaments agissant sur le SNC (tels que les antiémétiques, les sédatifs, les narcotiques ou les antihistaminiques) doivent être utilisés avec une prudence particulière et leur utilisation doit, si nécessaire, être interrompue en cas d'encéphalopathie à l'ifosfamide.

Plus d'informations sur le médicament

L'ifosfamide est indiqué dans le traitement de plusieurs cancers, notamment diverses tumeurs solides et lymphomes. Il est administré dans une veine et est autorisé en Allemagne et en France sous forme

de solution prête à l'emploi, de solution à diluer et de poudre pour solution pour perfusion. Dans la plupart des autres États membres de l'UE, il n'est disponible qu'en poudre pour solution pour perfusion.

Informations complémentaires sur la procédure

L'examen des médicaments contenant de l'ifosfamide a débuté à la demande de la France, au titre de [l'article 31 de la directive 2001/83/CE](#).

L'examen a été réalisé par le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui est le Comité responsable de l'évaluation des questions de sécurité liées aux médicaments à usage humain. Il a émis un ensemble de recommandations. Les recommandations du PRAC ont été transmises au groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée – médicaments à usage humain (CMDh), qui a adopté son avis. Le CMDh est un organe représentatif des États membres de l'UE, ainsi que de l'Islande, du Liechtenstein et de la Norvège. Il veille à l'harmonisation des normes de sécurité pour les médicaments autorisés dans le cadre de procédures nationales au sein de l'UE.

L'avis du CMDh ayant été adopté à la majorité des voix, il a été transmis à la Commission européenne, qui a émis une décision finale juridiquement contraignante applicable dans tous les États membres de l'UE, le 21 juin 2021.