

21 giugno 2021
EMA/219444/2021

I benefici delle soluzioni contenenti ifosfamide continuano a essere superiori ai rischi

L'11 marzo 2021 il comitato per la sicurezza (PRAC) dell'EMA ha concluso che i benefici delle soluzioni per infusione contenenti ifosfamide continuano a essere superiori ai rischi nel trattamento di diversi tipi di cancro, tra cui vari tumori solidi e tumori del sangue come i linfomi (cancro dei globuli bianchi).

La revisione del PRAC è stata avviata in quanto da due recenti studi^{1,2} si poteva ritenere che il rischio di encefalopatia (disturbi cerebrali) con ifosfamide in soluzione fosse più elevato rispetto alla forma in polvere. L'encefalopatia indotta da ifosfamide è un rischio noto e molto comune ed è generalmente reversibile.

Il PRAC ha considerato tutti i dati disponibili e ha concluso che, a causa delle limitazioni dati, non è possibile confermare né escludere l'aumento del rischio di encefalopatia con ifosfamide in soluzione. Il PRAC ha raccomandato di aggiornare le avvertenze esistenti sull'encefalopatia indotta da ifosfamide nelle informazioni sul prodotto con i più recenti dati su questo effetto indesiderato, comprese le sue caratteristiche e i fattori di rischio, oltre a sottolineare la necessità di monitorare attentamente i pazienti.

Le aziende che commercializzano l'ifosfamide fornito come soluzione dovranno condurre studi sulla stabilità dei medicinali al fine di determinare le condizioni ottimali di conservazione.

Informazioni per i pazienti

- L'encefalopatia (disturbi cerebrali) è un effetto indesiderato noto e molto comune di ifosfamide ed è generalmente reversibile. Due recenti studi ritenevano che l'uso di soluzioni di ifosfamide possa aumentare il rischio di questo effetto indesiderato rispetto all'uso della polvere. Tuttavia, un esame approfondito di tutti i dati disponibili non ha confermato né escluso tale aumento del rischio.
- Il foglio illustrativo dei medicinali in questione sarà aggiornato con le informazioni più recenti sui fattori suscettibili di aumentare il rischio di encefalopatia e su come riconoscere i segni di tale effetto indesiderato.
- Informi immediatamente il medico se si manifestano confusione, sonnolenza, incoscienza, allucinazioni, idee deliranti (false convinzioni), visione offuscata, disturbo della percezione

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>



(difficoltà a comprendere le informazioni mediante i sensi), problemi di movimento come spasmi muscolari o contrazioni, irrequietezza, movimento lento o irregolare, perdita del controllo della vescica e crisi convulsive.

- Si rivolga al medico prima di ricevere un medicinale contenente ifosfamide in caso di precedente trattamento con un altro medicinale antitumorale denominato cisplatino.
- Informi il medico se ha assunto medicinali che agiscono sul cervello, come quelli per il trattamento o la prevenzione di vomito e nausea, sonniferi, antidolorifici oppioidi o medicinali per le allergie.
- In caso di dubbi sul trattamento, ne parli con il medico.

Informazioni per gli operatori sanitari

- La somministrazione di ifosfamide può causare encefalopatia e altri effetti neurotossici; questi effetti indesiderati noti e molto comuni sono generalmente reversibili.
- Un riesame di tutti i dati disponibili sull'encefalopatia indotta da ifosfamide ha concluso che non è possibile confermare né escludere l'aumento del rischio di encefalopatia con ifosfamide in soluzione a causa delle limitazioni dei dati.
- Le avvertenze esistenti nella sezione 4.4 (Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego) del riassunto delle caratteristiche del prodotto saranno riviste per includere le seguenti informazioni.
 - La tossicità a carico del sistema nervoso centrale (SNC) indotta da ifosfamide può manifestarsi entro poche ore o pochi giorni dalla somministrazione e nella maggior parte dei casi si risolve entro 48-72 ore dall'interruzione di ifosfamide. Se si sviluppa tossicità a carico del SNC, la somministrazione di ifosfamide deve essere interrotta.
 - I pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali sintomi di encefalopatia, in particolare se sono a maggior rischio di encefalopatia. I sintomi possono includere confusione, sonnolenza, coma, allucinazioni, visione offuscata, comportamento psicotico, sintomi extrapiramidali, incontinenza urinaria e convulsioni.
 - La tossicità a carico del SNC sembra dipendere dalla dose. I fattori di rischio che favoriscono lo sviluppo di encefalopatia associata a ifosfamide comprendono ipoalbuminemia, funzione renale compromessa, performance status basso, malattia pelvica e trattamenti nefrotossici precedenti o concomitanti, compreso cisplatino.
 - A causa dei potenziali effetti additivi, i medicinali che agiscono sul SNC (come antiemetici, sedativi, narcotici o antistaminici) devono essere usati con particolare cautela o, se necessario, sospesi in caso di encefalopatia indotta da ifosfamide.

Maggiori informazioni sul medicinale

Ifosfamide è usato per trattare diversi tipi di cancro, tra cui vari tumori solidi e linfomi. È somministrato in vena ed è stato autorizzato come soluzione pronta, concentrato per soluzione e polvere per preparare una soluzione per infusione in Germania e in Francia. Nella maggior parte degli altri Stati membri dell'UE è disponibile solo in polvere per soluzione per infusione.

Ulteriori informazioni sulla procedura

La revisione dei medicinali contenenti ifosfamide è stata avviata su richiesta della Francia, ai sensi dell'[articolo 31 della direttiva 2001/83/CE](#).

È stata effettuata dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), responsabile della valutazione degli aspetti concernenti la sicurezza dei medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano (CMDh), che ha adottato la sua posizione. Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia ed è responsabile di garantire standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati mediante procedure nazionali nell'UE.

Poiché la posizione del CMDh è stata adottata a maggioranza, è stata trasmessa alla Commissione europea, che il 21 giugno 2021 ha emesso una decisione definitiva giuridicamente vincolante applicabile in tutti gli Stati membri dell'UE.