



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 juni 2021
EMA/219444/2021

De voordelen van oplossingen die ifosfamide bevatten blijven opwegen tegen de risico's

Op 11 maart 2021 concludeerde het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het EMA dat de voordelen van oplossingen voor infusie die ifosfamide bevatten nog steeds opwegen tegen de risico's ervan bij de behandeling van verschillende soorten kanker, waaronder diverse vaste tumoren en bloedkanker zoals lymfomen (kanker van de witte bloedcellen).

De beoordeling van het PRAC werd gestart omdat twee recente onderzoeken^{1,2} erop wezen dat het risico op encefalopathie (hersenaandoeningen) bij gebruik van ifosfamide in de vorm van een oplossing hoger is dan bij gebruik van de poedervorm. Door ifosfamide geïnduceerde encefalopathie is een zeer vaak voorkomend, bekend risico en is over het algemeen reversibel.

Het PRAC bestudeerde alle beschikbare gegevens en concludeerde dat een verhoogd risico op encefalopathie bij gebruik van ifosfamide die als oplossing werd geleverd, vanwege de beperkte gegevens noch kon worden bevestigd noch kon worden uitgesloten. Het PRAC deed de aanbeveling de bestaande waarschuwing over door ifosfamide geïnduceerde encefalopathie in de productinformatie te actualiseren met de meest recente informatie over deze bijwerking, met inbegrip van de kenmerken en risicofactoren ervan, en te benadrukken dat patiënten nauwlettend moeten worden gevolgd.

Bedrijven die ifosfamide in de handel brengen dat als oplossing wordt geleverd, zullen onderzoek moeten doen naar de stabiliteit van de geneesmiddelen om optimale opslagvoorwaarden vast te stellen.

Informatie voor patiënten

- Encefalopathie (hersenaandoening) is een zeer vaak voorkomende, bekende bijwerking van ifosfamide en is over het algemeen reversibel. Twee recente onderzoeken hebben erop gewezen dat het gebruik van ifosfamide-oplossingen het risico op deze bijwerking kan verhogen ten opzichte van het gebruik van de poedervorm. Bij een grondige evaluatie van alle beschikbare gegevens kon dit verhoogde risico echter noch worden bevestigd noch worden uitgesloten.

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>



- De bijsluiter voor deze geneesmiddelen zal worden bijgewerkt met de meest recente informatie over factoren die het risico op encefalopathie kunnen verhogen en over hoe tekenen van deze bijwerking kunnen worden herkend.
- Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u last krijgt van verwardheid, slaperigheid, bewusteloosheid, hallucinaties, wanen (overtuigingen gebaseerd op onjuiste waarneming), wazig zien, waarnemingsstoornis (moeite om de informatie te begrijpen die via de zintuigen wordt geleverd), bewegingsproblemen zoals spierspasmen of -contracties, rusteloosheid, langzame of onregelmatige beweging, verlies van de controle over de blaas en epileptische aanvallen (stuipen).
- Neem contact op met uw arts voordat u dit middel krijgt toegediend als u eerder behandeld bent met een ander middel tegen kanker genaamd cisplatine.
- Vertel het uw arts als u geneesmiddelen hebt gebruikt die de hersenen beïnvloeden, zoals middelen voor het behandelen of voorkomen van braken en misselijkheid, slaappillen, opioïde pijnstillers of allergische geneesmiddelen.
- Neem contact op met uw arts als u zich zorgen maakt over uw behandeling.

Informatie voor professionele zorgverleners

- De toediening van ifosfamide kan encefalopathie en andere neurotoxische effecten veroorzaken; deze bekende, zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn doorgaans reversibel.
- Uit een beoordeling van alle beschikbare gegevens over door ifosfamide geïnduceerde encefalopathie werd geconcludeerd dat een verhoogd risico op encefalopathie bij gebruik van ifosfamide in de vorm van een oplossing vanwege de beperkte gegevens noch kon worden bevestigd noch kon worden uitgesloten.
- De bestaande waarschuwingen in rubriek 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik) van de samenvatting van de productkenmerken worden gewijzigd door opname van de volgende informatie:
 - Door ifosfamide geïnduceerde CZS-toxiciteit kan optreden binnen enkele uren tot enkele dagen na toediening en verdwijnt in de meeste gevallen binnen 48 tot 72 uur na stopzetting van de toediening van ifosfamide. Als CZS-toxiciteit optreedt, moet de toediening van ifosfamide worden stopgezet.
 - Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op symptomen van encefalopathie, met name als patiënten een verhoogd risico op encefalopathie lopen. Mogelijke symptomen zijn verwardheid, slaperigheid, coma, hallucinatie, wazig zien, psychotisch gedrag, extrapiramidale symptomen, urine-incontinentie en epileptische aanvallen.
 - De CZS-toxiciteit lijkt dosisafhankelijk te zijn. Risicofactoren voor de ontwikkeling van met ifosfamide geassocieerde encefalopathie zijn hypoalbuminemie, verminderde nierfunctie, slechte prestatiestatus, bekkenziekte en eerdere of gelijktijdige nefrotoxische behandelingen, waaronder met cisplatine.
 - Vanwege de kans op additieve effecten moeten geneesmiddelen die op het CZS inwerken (zoals anti-emetica, sedativa, narcotica of antihistaminica) met bijzondere voorzichtigheid worden gebruikt of, indien nodig, worden stopgezet in geval van door ifosfamide geïnduceerde encefalopathie.

Meer over het geneesmiddel

Ifosfamide wordt gebruikt voor de behandeling van verschillende vormen van kanker, waaronder diverse vaste tumoren en lymfomen. Het middel wordt toegediend in een ader en is goedgekeurd als kant-en-klare oplossing, een concentraat voor oplossing en een poeder voor bereiding van een oplossing voor infusie in Duitsland en Frankrijk. In de meeste andere EU-lidstaten is het alleen verkrijgbaar in de vorm van poeder voor oplossing voor infusie.

Meer over de procedure

De beoordeling van geneesmiddelen die ifosfamide bevatten werd op verzoek van Frankrijk in gang gezet krachtens [artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EC](#).

De beoordeling werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het PRAC deed een aantal aanbevelingen. De aanbevelingen van het PRAC werden toegezonden aan de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)), die zijn standpunt bepaalde. De CMD(h) is een orgaan waarin de lidstaten van de EU alsook IJsland, Liechtenstein en Noorwegen vertegenwoordigd zijn. De CMD(h) is verantwoordelijk voor het waarborgen van geharmoniseerde veiligheidsnormen in de hele EU voor geneesmiddelen die zijn toegelaten via nationale procedures.

Aangezien het standpunt van de CMD(h) met meerderheid van stemmen werd vastgesteld, werd het toegezonden aan de Europese Commissie, die op 21 juni 2021 een definitief juridisch bindend besluit heeft genomen dat in alle EU-lidstaten van toepassing is.