



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 de junho de 2021
EMA/219444/2021

Os benefícios das soluções de ifosfamida continuam a ser superiores aos riscos.

Em 11 de março de 2021, o comité de segurança da EMA (PRAC) concluiu que os benefícios das soluções para perfusão de ifosfamida continuam a ser superiores aos seus riscos no tratamento de diferentes tipos de cancro, incluindo vários tumores sólidos e cancros no sangue, como os linfomas (cancro dos glóbulos brancos).

A revisão do PRAC foi iniciada porque dois estudos recentes^{1,2} sugeriram que o risco de encefalopatia (doenças cerebrais) com ifosfamida fornecida em formas de solução é superior ao da forma em pó. A encefalopatia induzida por ifosfamida é um risco muito comum e conhecido, sendo geralmente reversível.

O PRAC considerou todos os dados disponíveis e concluiu que não era possível confirmar ou excluir um risco aumentado de encefalopatia com ifosfamida fornecida como solução devido a limitações nos dados. O PRAC recomendou que a advertência existente na informação do medicamento relativa à encefalopatia induzida por ifosfamida deve ser atualizada com a informação mais recente sobre este efeito secundário, incluindo as suas características e fatores de risco, bem como salientando a necessidade de monitorizar atentamente os doentes.

As empresas que comercializam ifosfamida fornecida como solução terão de realizar estudos que investiguem a estabilidade dos medicamentos para estabelecer as condições ideais de armazenamento.

Informações para os doentes

- A encefalopatia (perturbações cerebrais) é um efeito secundário conhecido muito frequente da ifosfamida e é geralmente reversível. Dois estudos recentes sugeriram que a utilização de soluções de ifosfamida pode aumentar o risco deste efeito secundário em comparação com a utilização da forma em pó. No entanto, uma análise aprofundada de todos os dados disponíveis não pôde confirmar nem excluir este risco aumentado.
- O folheto informativo destes medicamentos será atualizado com as informações mais recentes sobre os fatores que podem aumentar o risco de encefalopatia e sobre como reconhecer sinais deste efeito secundário.

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



- Informe imediatamente o seu médico se sentir confusão, sonolência, perda de consciência, alucinações, delírios (crenças falsas), visão turva, perturbações da percepção (dificuldade em compreender as informações fornecidas através dos sentidos), problemas de movimento, tais como espasmos ou contrações musculares, agitação, movimento lento ou irregular, perda de controlo da bexiga e convulsões.
- Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado um medicamento com ifosfamida se já teve tratamento com outro medicamento contra o cancro denominado cisplatina.
- Informe o seu médico se tiver tomado medicamentos que afetam o cérebro, tais como medicamentos para tratar ou prevenir vômitos e náuseas, comprimidos para dormir, analgésicos opioides ou medicamentos alérgicos.
- Se tiver quaisquer preocupações sobre o seu tratamento, deve discuti-las com o seu médico.

Informações para os profissionais de saúde

- A administração de ifosfamida pode causar encefalopatia e outros efeitos neurotóxicos; estes efeitos secundários conhecidos e muito frequentes são geralmente reversíveis.
- Uma revisão de todos os dados disponíveis sobre a encefalopatia induzida por ifosfamida concluiu que não foi possível confirmar ou excluir um risco aumentado de encefalopatia com ifosfamida fornecida como solução devido a limitações nos dados.
- As advertências existentes na secção 4.4 (Advertências e precauções especiais de utilização) do Resumo das Características do Medicamento serão revistas de modo a incluírem as seguintes informações:
 - A toxicidade no SNC induzida pela ifosfamida pode surgir dentro de algumas horas a alguns dias após a administração e, na maioria dos casos, resolver-se no prazo de 48 a 72 horas após a descontinuação da ifosfamida. Em caso de desenvolvimento de toxicidade no SNC, a administração de ifosfamida deve ser interrompida.
 - Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto a sintomas de encefalopatia, em particular se o risco de encefalopatia for aumentado. Os sintomas podem incluir confusão, sonolência, coma, alucinações, visão turva, comportamento psicótico, sintomas extrapiramidais, incontinência urinária e convulsões.
 - A toxicidade no SNC parece depender da dose. Os fatores de risco para o desenvolvimento de encefalopatia associada à ifosfamida incluem hipoalbuminemia, insuficiência renal, mau desempenho, doença pélvica e tratamentos nefrotóxicos prévios ou concomitantes, incluindo cisplatina.
 - Devido ao potencial para efeitos aditivos, os medicamentos que atuam no SNC (tais como antieméticos, sedativos, narcóticos ou anti-histamínicos) devem ser utilizados com especial precaução ou, se necessário, devem ser descontinuados em caso de encefalopatia induzida por ifosfamida.

Informações adicionais sobre o medicamento

A ifosfamida é utilizada para tratar vários cancros, incluindo vários tumores sólidos e linfomas. É administrado numa veia e foi autorizado como solução pronta a usar, concentrado para solução e pó para preparação de uma solução para perfusão na Alemanha e em França. Na maioria dos outros Estados-Membros da UE, só está disponível na forma de pó para solução para perfusão.

Informações adicionais acerca do procedimento

A revisão dos medicamentos que contêm ifosfamida foi iniciada a pedido de França, nos termos do [artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE](#).

A revisão foi realizada pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), o Comité responsável pela avaliação das questões de segurança para os medicamentos para uso humano, que formulou um conjunto de recomendações. As recomendações do PRAC foram enviadas para o Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado – medicamentos para uso humano (CMDh), o qual adotou uma posição. O CMDh é um órgão representativo dos Estados-Membros da UE, bem como da Islândia, do Listenstaine e da Noruega. É responsável por garantir a harmonização das normas de segurança para os medicamentos autorizados por meio dos procedimentos nacionais em toda a UE.

Uma vez que a posição do CMDh foi adotada por voto de maioria, a posição do CMDh foi enviada para a Comissão Europeia, a qual emitiu uma decisão final juridicamente vinculativa, aplicável em todos os Estados-Membros da UE, em 21 de junho de 2021.