



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 iunie 2021  
EMA/219444/2021

## Beneficiile soluțiilor de ifosfamidă continuă să depășească riscurile

La 11 martie 2021, comitetul pentru siguranța medicamentelor al EMA (PRAC) a concluzionat că beneficiile soluțiilor perfuzabile de ifosfamidă depășesc în continuare riscurile în tratamentul diferitelor tipuri de cancer, inclusiv al diferitelor tumori solide și cancere ale sângelui, precum limfoame (cancere ale globulelor albe).

Evaluarea PRAC a fost inițiată deoarece două studii recente<sup>1,2</sup> au sugerat că riscul de encefalopatie (tulburări cerebrale) asociat cu ifosfamida sub formă de soluție este mai mare decât cel asociat cu ifosfamida sub formă de pulbere. Encefalopatia indusă de ifosfamidă este un risc cunoscut foarte frecvent și este în general reversibilă.

PRAC a analizat toate datele disponibile și a concluzionat că riscul crescut de encefalopatie asociat cu ifosfamida sub formă de soluție nu putea fi nici confirmat, nici exclus din cauza limitărilor datelor. PRAC a recomandat ca atenționarea existentă privind encefalopatia indusă de ifosfamidă din informațiile referitoare la produs să fie actualizată cu cele mai recente informații privind această reacție adversă, inclusiv cu caracteristicile și factorii de risc, și să sublinieze necesitatea de a monitoriza îndeaproape pacienții.

Comaniile care comercializează ifosfamidă sub formă de soluție vor trebui să efectueze studii care să investigheze stabilitatea medicamentelor pentru a stabili condițiile optime de depozitare.

### Informații pentru pacienți

- Encefalopatia (tulburările cerebrale) este o reacție adversă cunoscută foarte frecventă la ifosfamidă și este în general reversibilă. Două studii recente au sugerat că utilizarea soluțiilor de ifosfamidă poate crește riscul acestei reacții adverse în comparație cu utilizarea ifosfamidei sub formă de pulbere. Cu toate acestea, o evaluare aprofundată a tuturor datelor disponibile nu a putut nici să confirme, nici să excludă acest risc crescut.
- Prospectul pentru aceste medicamente va fi actualizat cu cele mai recente informații privind factorii care pot mări riscul de encefalopatie și modul de recunoaștere a semnelor acestei reacții adverse.

<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>

**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](http://www.ema.europa.eu/how-to-find-us)

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

An agency of the European Union



- Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați stări de confuzie, somnolență, pierderea cunoștinței, halucinații, iluzii (percepții false), vedere încețoșată, tulburări de percepție (dificultăți în înțelegerea informațiilor furnizate prin intermediul simțurilor), probleme de mobilitate, cum ar fi spasme sau contracții musculare, neliniște, mișcări lente sau neregulate, pierderea controlului vezicii urinare și convulsii (crize convulsive).
- Înainte de a vi se administra ifosfamidă, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă ați urmat în trecut un tratament cu alt medicament împotriva cancerului, numit cisplatină.
- Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă ați luat medicamente care afectează creierul, cum ar fi medicamente pentru tratarea sau prevenirea vărsăturilor și a grețurilor, somnifere, analgezice opioide sau antialergice.
- Dacă aveți motive de îngrijorare în legătură cu tratamentul dumneavoastră, trebuie să le discutați cu medicul dumneavoastră.

### **Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății**

- Administrarea de ifosfamidă poate cauza encefalopatie și alte efecte neurotoxice; aceste reacții adverse cunoscute foarte frecvente sunt în general reversibile.
- O evaluare a tuturor datelor disponibile privind encefalopatia indusă de ifosfamidă a concluzionat că riscul crescut de encefalopatie asociat cu ifosfamida sub formă de soluție nu putea fi nici confirmat, nici exclus din cauza limitărilor datelor.
- Atenționările existente la punctul 4.4 (Atenționări și precauții speciale pentru utilizare) din rezumatul caracteristicilor produsului vor fi revizuite pentru a include următoarele informații:
  - Toxicitatea SNC indusă de ifosfamidă poate apărea în decurs de câteva ore până la câteva zile de la administrare și, în majoritatea cazurilor, dispare în decurs de 48 până la 72 de ore de la întreruperea administrării ifosfamidei. Dacă apare toxicitate la nivelul SNC, trebuie oprită administrarea ifosfamidei.
  - Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea simptomelor de encefalopatie, în special dacă pacienții prezintă risc crescut de encefalopatie. Simptomele pot include confuzie, somnolență, comă, halucinații, vedere încețoșată, comportament psihotic, simptome extrapiramidale, incontinență urinară și convulsii.
  - Toxicitatea SNC pare să fie dependentă de doză. Factorii de risc pentru apariția encefalopatiei asociate ifosfamidei includ hipoalbuminemie, insuficiență renală, scor de performanță scăzut, patologii pelvine și tratamente nefrotoxice anterioare sau concomitente care au inclus cisplatină.
  - Din cauza potențialului de efecte aditive, medicamentele cu acțiune la nivelul SNC (cum ar fi antiemetice, sedative, narcotice sau antihistaminice) trebuie utilizate cu deosebită precauție sau, dacă este necesar, administrarea lor trebuie oprită în cazul encefalopatiei induse de ifosfamidă.

### **Informații suplimentare despre medicament**

Ifosfamida se utilizează pentru tratarea mai multor tipuri de cancer, inclusiv diferite tumori solide și limfoame. Se administrează intravenos și este autorizată sub formă de soluție gata preparată, de concentrat pentru soluție și de pulbere pentru prepararea unei soluții perfuzabile în Germania și Franța.

În majoritatea celorlalte state membre ale UE este disponibil numai sub formă de pulbere pentru soluție perfuzabilă.

### **Informații suplimentare despre procedură**

Evaluarea medicamentelor care conțin ifosfamidă a fost inițiată la cererea Franței, în temeiul [articolului 31 din Directiva 2014/46/CE](#).

Evaluarea a fost realizată de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC), comitetul responsabil pentru evaluarea aspectelor privind siguranța medicamentelor de uz uman, care a formulat o serie de recomandări. Recomandările PRAC au fost transmise Grupului de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – Medicamente de uz uman (CMDh), care a adoptat o poziție. CMDh este un organism care reprezintă statele membre ale UE, precum și Islanda, Liechtenstein și Norvegia, și care răspunde de asigurarea unor standarde de siguranță armonizate pentru medicamentele autorizate prin proceduri naționale pe întreg teritoriul UE.

Întrucât poziția CMDh a fost adoptată cu majoritate de voturi, aceasta a fost transmisă Comisiei Europene, care a emis o decizie definitivă, obligatorie din punct de vedere juridic și aplicabilă în toate statele membre ale UE, la 21 iunie 2021.