



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 juni 2021
EMA/219444/2021

Nytan med ifosfamidlösningar fortsätter att vara större än riskerna

Den 11 mars 2021 drog EMA:s säkerhetskommitté (PRAC) slutsatsen att nytan med ifosfamidlösningar för infusion fortsätter att vara större än riskerna vid behandling av olika typer av cancer, bland annat olika solida tumörer och blodcancerformer, såsom lymfom (cancer i de vita blodkropparna).

PRAC:s granskning inleddes eftersom två nyligen genomförda studier^{1,2} tydde på att risken för encefalopati (hjärnsjukdom) med ifosfamid som lösning är högre än med pulverformen. Ifosfamidinducerad encefalopati är en mycket vanlig, känd risk och är i allmänhet reversibel.

PRAC beaktade alla tillgängliga data och drog slutsatsen att en ökad risk för encefalopati med ifosfamid som lösning varken kunde bekräftas eller uteslutas på grund av begränsade data. PRAC rekommenderade att den befintliga varningen om ifosfamidinducerad encefalopati i produktinformationen bör uppdateras med den senaste informationen om denna biverkning, bland annat dess egenskaper och riskfaktorer, samt att behovet av att noga övervaka patienterna bör betonas.

Företag som marknadsför ifosfamid som lösning kommer att behöva utföra studier av läkemedlets stabilitet för att fastställa de optimala förvaringsförhållandena.

Information till patienter

- Encefalopati (hjärnsjukdom) är en mycket vanlig, känd biverkning av ifosfamid och är i allmänhet reversibel. Två nyligen genomförda studier har visat att användning av ifosfamidlösningar kan öka risken för denna biverkning jämfört med pulverformen. En ingående granskning av alla tillgängliga data kunde dock varken bekräfta eller utesluta denna ökade risk.
- Bipacksedeln för dessa läkemedel kommer att uppdateras med den senaste informationen om faktorer som kan öka risken för encefalopati och hur man känner igen tecken på denna biverkning.
- Tala omedelbart om för läkaren om du upplever förvirring, sömnhet, medvetlöshet, hallucinationer, vanföreställningar, dimsyn, perceptionsstörning (svårighet att tolka information

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>



från sinnen), rörelseproblem såsom muskelspasmer eller muskelkontraktioner, rastlöshet, långsamma eller oregelbundna rörelser, förlust av kontrollen över urinblåsan och anfall.

- Tala med läkare innan du får ett läkemedel med ifosfamid om du tidigare har fått behandling med cancerläkemedlet cisplatin.
- Tala om för läkaren om du har tagit läkemedel som påverkar hjärnan, såsom läkemedel för att behandla eller förebygga kräkning och illamående, sömnmedel, smärtstillande medel med opioider eller allergiläkemedel.
- Om du har några funderingar kring din behandling bör du diskutera dem med din läkare.

Information till hälso- och sjukvårdspersonal

- Administrering av ifosfamid kan orsaka encefalopati och andra neurotoxiska effekter; dessa kända, mycket vanliga biverkningar är i allmänhet reversibla.
- Vid en granskning av alla tillgängliga data om ifosfamidinducerad encefalopati drogs slutsatsen att en ökad risk för encefalopati med ifosfamid som lösning varken kunde bekräftas eller uteslutas på grund av begränsade data.
- De befintliga varningarna i avsnitt 4.4 (Varningar och försiktighet) i produktresumén kommer att ändras så att följande information inkluderas:
 - Ifosfamidinducerad CNS-toxicitet kan uppträda inom några timmar till några dagar efter administrering och försvinner i de flesta fall inom 48 till 72 timmar efter att ifosfamid satts ut. Om CNS-toxicitet utvecklas ska administreringen av ifosfamid avbrytas.
 - Patienterna bör noga övervakas avseende symtom på encefalopati, särskilt om de löper ökad risk för encefalopati. Symtomen kan omfatta förvirring, somnolens, koma, hallucinationer, dimsyn, psykotiskt beteende, extrapyramidala symtom, urininkontinens och anfall.
 - CNS-toxiciteten förefaller vara dosberoende. Riskfaktorer för utveckling av ifosfamidassocierad encefalopati inkluderar hypoalbuminemi, nedsatt njurfunktion, dålig allmänstatus, bäckensjukdom och tidigare eller samtidiga nefrotoxiska behandlingar inklusive cisplatin.
 - På grund av risken för additiva effekter måste läkemedel som verkar på CNS (t.ex. antiemetika, sedativa, narkotiska preparat och antihistaminer) användas med särskild försiktighet eller, om detta krävs, sättas ut vid ifosfamidinducerad encefalopati.

Mer om läkemedlet

Ifosfamid används för att behandla flera cancerformer, däribland olika solida tumörer och lymfom. Det ges i en ven och har godkänts som en färdig lösning, ett koncentrat till lösning och ett pulver för att bereda en infusionsvätska, lösning i Tyskland och Frankrike. I de flesta andra EU-medlemsstater finns det bara som pulver till infusionsvätska, lösning.

Mer om förfarandet

Granskningen av läkemedel innehållande ifosfamid inleddes på begäran av Frankrike, enligt [artikel 31 i direktiv 2001/83/EG](#).

Granskningen genomfördes av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC), den kommitté som ansvarar för bedömning av säkerhetsfrågor för humanläkemedel, som lämnade en rad rekommendationer. PRAC:s rekommendationer lämnades in till samordningsgruppen

för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMDh), som antog sin ståndpunkt. CMDh är ett organ som företräder EU:s medlemsstater samt Island, Liechtenstein och Norge. Det ansvarar för säkerställandet av harmoniserade säkerhetsnormer för läkemedel som har godkänts via nationella förfaranden inom hela EU.

Eftersom CMDh:s ståndpunkt antogs med majoritet översändes ståndpunkten till Europeiska kommissionen, som den 21 juni 2021 utfärdade ett slutligt rättsligt bindande beslut som gäller i alla EU:s medlemsstater.