



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23 April 2021
EMA/219444/2021

I benefici delle soluzioni contenenti ifosfamide continuano a superare i rischi

Nella riunione dell'11 Marzo 2021, il Comitato per la Sicurezza dell'EMA (PRAC) ha concluso che i benefici dei medicinali contenenti ifosfamide in soluzione per infusione, utilizzati nel trattamento di diversi tipi di cancro, inclusi vari tumori solidi e tumori del sangue come i linfomi (cancro dei globuli bianchi), continuano a superare i rischi.

La revisione del PRAC era stata avviata perché due recenti studi^{1,2}, avevano suggerito che il rischio di encefalopatia (disturbi cerebrali) con ifosfamide fornita in soluzione fosse maggiore 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 l'aumento del rischio di encefalopatia con ifosfamide fornita in soluzione non poteva essere né confermato né escluso, a causa delle limitazioni dei dati. Il PRAC ha raccomandato di aggiornare le attuali avvertenze sull'encefalopatia indotta da ifosfamide presenti nelle informazioni del prodotto con le più recenti informazioni su questo effetto indesiderato, comprese le sue caratteristiche e i fattori di rischio, oltre a sottolineare la necessità di monitorare attentamente i pazienti.

Alle aziende che commercializzano l'ifosfamide fornita in soluzione sarà richiesto di effettuare studi per verificare la stabilità dei prodotti medicinali, al fine di stabilire le condizioni di conservazione ottimali.

Informazioni per i pazienti

- L'encefalopatia (disturbi cerebrali) è un effetto indesiderato molto comune e noto dell'ifosfamide ed è generalmente reversibile. Due studi recenti hanno suggerito che l'uso di soluzioni di ifosfamide può aumentare il rischio di questo effetto indesiderato rispetto all'uso della polvere. Tuttavia, una revisione approfondita di tutti i dati disponibili non ha potuto né confermare né escludere questo aumento del rischio.
- Il foglio illustrativo di questi medicinali sarà aggiornato con le informazioni più recenti sui fattori che possono aumentare il rischio di encefalopatia e su come riconoscere i segni di questo effetto indesiderato.

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



- Informi immediatamente il medico se si manifestano confusione, sonnolenza, incoscienza, allucinazioni, visioni (false convinzioni), visione offuscata, disturbi della percezione (difficoltà a comprendere le informazioni trasmesse attraverso gli organi di senso), problemi di movimento come spasmi o contrazioni muscolari, irrequietezza, lentezza o movimenti irregolari, perdita di controllo della vescica e convulsioni (scosse).
- Si rivolga al medico prima che le venga somministrato un medicinale contenente ifosfamide se è stato precedentemente trattato con un altro medicinale antitumorale chiamato cisplatino.
- Informi il medico se ha assunto medicinali che agiscono sul cervello, come quelli per il trattamento o la prevenzione del vomito e della nausea, sonniferi, antidolorifici oppioidi o medicinali per l'allergia.
- In caso di dubbi sul trattamento, è necessario discuterne con il suo 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.
- Una revisione di tutti i dati disponibili sull'encefalopatia indotta da ifosfamide ha concluso che l'aumento del rischio di encefalopatia con ifosfamide fornita in soluzione non può essere né confermato né escluso a causa delle limitazioni dei dati.
- Le attuali avvertenze presenti nella sezione 4.4 (Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso) del riassunto delle caratteristiche del prodotto saranno riviste per includere le seguenti informazioni:
 - La tossicità a carico del Sistema Nervoso Centrale (SNC) indotta dall'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 i sintomi di encefalopatia, in particolare se i pazienti 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 sul SNC sembra essere dose-dipendente. I fattori di rischio favorevoli allo sviluppo di encefalopatia associata a ifosfamide comprendono ipoalbuminemia, funzionalità renale compromessa, performance status basso, malattia pelvica e trattamenti nefrotossici precedenti o concomitanti, incluso 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, interrotti in caso di encefalopatia indotta da ifosfamide.

Maggiori informazioni sul medicinale

Ifosfamide è usata per trattare diversi tumori, inclusi vari tumori solidi e linfomi. Viene somministrata in vena ed è autorizzata come soluzione pronta, concentrato per soluzione e polvere per soluzione per

infusione in Germania e Francia. Nella maggior parte degli altri Stati membri dell'UE è disponibile solo come polvere per soluzione per infusione.

Maggiori informazioni sulla procedura

La revisione dei medicinali contenenti ifosfamide era stata avviata su richiesta della Francia, ai sensi [dell'Articolo 31 della Direttiva 2001/83/EC](#).

La revisione era stata condotta dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione dei problemi di sicurezza dei medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni. Le raccomandazioni del PRAC sono state inoltrate al Gruppo di Coordinamento per le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrate –settore umano (CMDh), che ha adottato il proprio parere. Il CMDh è un organo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, nonché l'Islanda, il Liechtenstein e la Norvegia. È responsabile per garantire norme di sicurezza armonizzate per i medicinali autorizzati tramite procedure nazionali in tutta l'UE.

Poiché la posizione del CMDh è stata adottata a maggioranza, la posizione del CMDh sarà ora inviata alla Commissione Europea, che a tempo debito prenderà una decisione giuridicamente vincolante a livello dell'UE.