

Anexo I
Lista de medicamentos autorizados e apresentações

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome do Medicamento	DCI e Dosagem (por unidade)	Forma Farmacêutica	Via de Administração
FRANÇA	Eg Labo Laboratoires Eurogenerics	Ifosfamida Eg	Ifosfamida 40mg/ml	Solução para perfusão	Via Intravenosa
ALEMANHA	Stadapharm GmbH	Ifo-Cell	Ifosfamida 200mg/ml	Concentrado para solução para perfusão	Via Intravenosa
ALEMANHA	Stadapharm GmbH	Ifo-Cell N	Ifosfamida 40mg/ml	Solução para perfusão	Via Intravenosa
ALEMANHA	Stadapharm GmbH	Ifo-Cell N 2000	Ifosfamida 40mg/ml	Solução para perfusão	Via Intravenosa

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Alguns estudos epidemiológicos sugeriram um risco aumentado de encefalopatia induzida por ifosfamida (EII) com ifosfamida EG solução para perfusão em comparação com ifosfamida pó para solução (Holoxan) (Hillaire-Buys, 2019; Chambord, 2019)^{1,2}. A autoridade nacional competente francesa (ANSM) considerou que os dados disponíveis não permitem excluir um possível aumento semelhante para outras formulações de solução (ou seja, soluções e concentrados para soluções).

Por conseguinte, em 28 de fevereiro de 2020, a ANSM iniciou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações *supra* na relação benefício-risco das soluções contendo ifosfamida e que emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado destes produtos devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

O PRAC adotou uma recomendação em 11 de março de 2021, que foi em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.º-K da Diretiva 2001/83/CE.

O âmbito deste procedimento é limitado a soluções e concentrados para soluções, a seguir referidas pela sua designação comum «soluções».

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

A ifosfamida é um agente alquilante citotóxico. A ifosfamida é um pró-fármaco, convertido no metabolito ativo mostarda de ifosfamida no fígado por hidroxilação do CYP450. Os produtos que contêm ifosfamida são indicados em monoterapia ou em associação com outros agentes no tratamento de várias doenças malignas em crianças e adultos.

Os produtos que contêm ifosfamida estão autorizados na UE como pó para reconstituição e como solução ou concentrado para solução para perfusão. As formulações de solução estão apenas autorizadas na Alemanha (IFO-cell e IFO-cell N) e em França (Ifosfamide EG). A encefalopatia é uma reação adversa bem conhecida da ifosfamida, e as frequências relatadas na literatura variam entre 10-30 %.

Ao considerar todos os dados submetidos pelos titulares da AIM em relação ao risco de EII associado aos seus produtos, incluindo os aspetos de qualidade e toxicologia, bem como os dados disponíveis na EudraVigilance, na literatura e de estudos anteriores realizados em França para investigar esta questão, o PRAC considerou que não se pode confirmar nem excluir a existência de um aumento do risco de EII com as soluções em comparação com as formulações em pó. Com efeito, embora vários estudos sugiram um aumento do risco de EII com o medicamento Ifosfamide EG em comparação com Holoxan, as limitações dos conjuntos de dados não permitem excluir outras possíveis razões para esses resultados. Além disso, uma análise da qualidade dos medicamentos não permitiu identificar diferenças que pudessem explicar o aumento do risco sugerido nos estudos epidemiológicos, nem diferenças relevantes entre as soluções em França e na Alemanha. Tendo em conta os dados inconclusivos, o PRAC considerou que não era possível dar indicações específicas aos profissionais de saúde a este respeito.

O PRAC observou que as medidas de minimização do risco de rotina não eram consistentes nas diferentes informações do medicamento. Tendo em conta toda a informação disponível sobre a toxicidade desta substância ativa para o SNC, o PRAC considerou que as advertências existentes devem ser revistas como relevantes para refletir os sintomas a vigiar, nomeadamente o facto de esta

¹ Chambord J, Henny F, Salleron J, et al. Ifosfamide-induced encephalopathy: Brand-name (Holoxan) vs generic formulation (Ifosfamide EG) J Clin Pharm Ther, 44 (2019), pp. 372-380

² Hillaire-Buys D, Mousset M, Allouchery M, et al. Liquid formulation of ifosfamide increased risk of encephalopathy: A case-control study in a paediatric population. Therapies, 2019 Oct 28

toxicidade se poder manifestar entre algumas horas e alguns dias após a administração. Deve também ser indicado que, se surgir toxicidade no sistema nervoso central (SNC), a administração de ifosfamida deve ser interrompida e, embora os sintomas possam persistir durante períodos de tempo mais longos, na maioria dos casos resolvem-se no prazo de 48 a 72 horas após a interrupção. No entanto, em alguns casos, a recuperação não foi completa e também foram notificados casos fatais. Deve ser indicado que a toxicidade no SNC parece ser dependente da dose. Os fatores de risco também devem ser revistos para refletir apenas os que foram confirmados em vários estudos independentes: hipoalbuminemia, função renal diminuída, mau desempenho, doença pélvica e tratamentos nefrotóxicos prévios ou concomitantes, incluindo cisplatina. Não existe evidência sólida que sustente uma associação com aprepitant, no entanto, os profissionais de saúde também devem ser avisados de que, devido à possibilidade de 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 EII. Por último, os profissionais de saúde devem ser aconselhados a monitorizar atentamente os doentes quanto aos sintomas de EII e avisados de que o azul de metileno pode ser considerado para o tratamento e a profilaxia das encefalopatias associadas à ifosfamida.

O PRAC ponderou se seriam úteis atividades adicionais de farmacovigilância para gerar dados que permitam elucidar esta questão. Contudo, tendo em conta o tamanho global da população exposta à ifosfamida e a sua heterogeneidade, considera-se improvável que outros estudos gerem dados com robustez suficiente para refutar ou confirmar definitivamente um risco diferencial.

Observou-se, no entanto, que foram registados resultados fora das especificações nos estudos de pior caso (não menos de 19 meses após a libertação e um dia em solução diluída), pelo que o titular da AIM deve realizar estudos de estabilidade em uso e apresentar os resultados às Autoridades Nacionais Competentes relevantes para avaliação dentro do prazo acordado. Devem ser propostas atualizações da informação do medicamento de acordo com os resultados dos estudos.

O PRAC concluiu que a relação benefício-risco das soluções de ifosfamida permanece favorável, desde que as alterações à informação do medicamento acordadas sejam implementadas e que os titulares da AIM realizem estudos de estabilidade em uso e submetam os resultados às Autoridades Nacionais Competentes relevantes para avaliação dentro do prazo acordado.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância, relativamente às soluções contendo ifosfamida (ver anexo I).
- O PRAC reviu a totalidade dos dados fornecidos pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado por escrito e durante uma explicação oral relativa ao risco de encefalopatia induzida por ifosfamida com os seus medicamentos, bem como os dados disponíveis na EudraVigilance, na literatura e de estudos realizados em França para investigar esta questão.
- Embora alguns estudos retrospectivos sugiram um aumento do risco de encefalopatias em doentes tratados com soluções contendo ifosfamida em comparação com a formulação em pó, o PRAC considera que esse aumento do risco com as formulações de solução não pode ser confirmado nem excluído.
- O PRAC considera ainda que, para que o risco conhecido de encefalopatia induzida por ifosfamida seja adequadamente minimizado, as advertências existentes devem ser revistas de modo a ter em conta as últimas informações disponíveis no que respeita às características, aos

fatores de risco associados e ao possível tratamento, bem como a necessidade de os doentes serem atentamente monitorizados.

- Tendo em conta os resultados fora das especificações observados nos chamados estudos de pior caso, o PRAC recomenda, como condição para as autorizações de introdução no mercado, que o titular da AIM realize estudos de estabilidade em uso e submeta os resultados às Autoridades Nacionais Competentes relevantes para avaliação dentro do prazo acordado.

Face ao acima exposto, o Comité considera que a relação benefício-risco de soluções contendo ifosfamida permanece favorável, sob reserva das condições acordadas para as autorizações de introdução no mercado e tendo em consideração as alterações à informação do medicamento acordadas.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de soluções contendo ifosfamida.

Posição do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Consequentemente, o CMDh considera que a relação risco-benefício das soluções contendo ifosfamida permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento e das condições anteriormente descritas.

Por conseguinte, o CMDh recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado para as soluções contendo ifosfamida.

Anexo III

Alterações às secções relevantes da informação do medicamento

Nota:

Estas alterações às secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do folheto informativo são resultado do procedimento de arbitragem.

As informações do medicamento podem ser posteriormente atualizadas pelas autoridades competentes dos Estados-Membros, em concordância com o Estado-Membro de Referência, de acordo com os procedimentos estabelecidos no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/EC.

[Para todos os medicamentos mencionados no Anexo I, a informação do medicamento existente deve ser alterada (inserção, substituição ou remoção do texto conforme apropriado) para refletir a redação acordada, tal como abaixo descrita]

Resumo das Características do Medicamento

[...]

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

[A advertência deve ser revista de acordo com o descrito abaixo]

Encefalopatia e toxicidade SNC

A administração de ifosfamida pode causar encefalopatia e outros efeitos neurotóxicos.

Uma toxicidade no SNC induzida por ifosfamida pode manifestar-se dentro de algumas horas a alguns dias após a administração e, na maioria dos casos, resolve-se dentro de 48 a 72 horas após a interrupção da ifosfamida. Os sintomas podem persistir por longos períodos de tempo. Ocasionalmente, a recuperação tem sido incompleta. Foi relatada toxicidade fatal do SNC. Se ocorrer toxicidade do SNC, a administração de ifosfamida deve ser descontinuada.

Os sintomas podem ser os seguintes: confusão, sonolência, coma, alucinação, visão turva, comportamento psicótico, sintomas extrapiramidais, incontinência urinária e convulsões.

A toxicidade do SNC parece ser dependente da dose. Os fatores de risco para o desenvolvimento de encefalopatia associada à ifosfamida incluem hipoalbuminemia, função renal insuficiente, desempenho deficiente, doença pélvica e tratamentos nefrotóxicos anteriores ou concomitantes, incluindo cisplatina.

Devido ao potencial de efeitos aditivos, os medicamentos que atuam no SNC (como antieméticos, sedativos, narcóticos ou anti-histamínicos) devem ser usados com especial cuidado ou, se necessário, descontinuados em caso de encefalopatia induzida por ifosfamida.

Os doentes tratados com <Nome do Medicamento> devem ser monitorizados de perto quanto a sintomas de encefalopatias, em particular se os doentes apresentarem risco aumentado para encefalopatias.

O uso de azul de metileno pode ser considerado para o tratamento e profilaxia de encefalopatias associadas à ifosfamida.

[As informações contraditórias sobre o risco de encefalopatia e toxicidade do SNC incluídas noutras seções devem ser removidas.]

[Para outras secções, relembramos os titulares de AIM da obrigação de manter atualizadas as informações do medicamento, de acordo com o artigo 23.º da Diretiva 2001/83 / CE, incluindo em linha com as informações incluídas na informação do medicamento do medicamento de referência.]

[...]

Folheto Informativo

[...]

2. O que precisa de saber antes de tomar < Nome do medicamento >

[As advertências abaixo devem ser inseridas nesta seção. É de notar que as informações sobre o comprometimento da função renal já estão refletidas.]

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de tomar <Nome do medicamento>

[...]

- Se recebeu ou faz tratamento com cisplatina antes ou durante o tratamento com ifosfamida

[...]

Ifosfamida pode ter efeito tóxico no cérebro e na medula espinal e causar encefalopatia (doença cerebral não inflamatória). Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes sintomas, que podem ser sinais de toxicidade do cérebro e da medula espinal:

- confusão, sonolência, inconsciência / coma, alucinação / ilusão, visão turva, distúrbios de percepção, sintomas extrapiramidais (como espasmos contínuos, contrações musculares, inquietação motora, lentidão de movimento, movimentos irregulares), falta de controle sobre a urina e convulsões.

O seu médico ou enfermeiro pode monitorizá-lo quanto a sinais e sintomas de toxicidade do cérebro e da medula espinal.

[...]

Outros medicamentos e < Nome do medicamento >

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe-os se tomou os seguintes medicamentos:

[...]

- medicamentos com efeito no cérebro, como aqueles contra vômitos e náuseas, pílulas para dormir, certos analgésicos (opioides) ou medicamentos para alergia.

Anexo IV
Condições relativas à Autorização de Introdução no Mercado

Condições relativas à(s) Autorização(ões) de Introdução no Mercado

Os titulares das autorizações de introdução no mercado devem satisfazer, no prazo indicado, as condições a seguir indicadas, e as autoridades competentes devem garantir o cumprimento do seguinte:

Condição	Data
Os titulares da AIM devem realizar estudos de estabilidade em uso e apresentar os resultados às Autoridades Nacionais Competentes relevantes para avaliação até:	30 de setembro de 2021