



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. kesäkuuta 2021  
EMA/219444/2021

## Ifosfamidiliuosten hyödyt ovat edelleen niiden riskejä suuremmat

Euroopan lääkeviraston lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) totesi 11. maaliskuuta 2021, että ifosfamidia sisältävien infuusioliuosten hyödyt ovat edelleen niiden riskejä suuremmat erityyppisten syöpien hoidossa, mukaan lukien erilaiset kiinteät kasvaimet ja verisyövät, kuten lymfoomat (valkoisten verisolujen syöpä).

PRAC:n arviointi aloitettiin, koska kahden vastikään tehdyn tutkimuksen<sup>1,2</sup> mukaan enkefalopatian (aivosairaus) riski on liuksena annetulla ifosfamidivalmisteella kuiva-aineena annettua valmistetta suurempi. Ifosfamidin aiheuttama enkefalopatia on hyvin yleinen ja tunnettu riski, joka on yleensä palautuva.

PRAC arvioi kaikki saatavilla olevat tiedot ja totesi, että liuksena annettavaan ifosfamidiin liittyvää suurentunutta enkefalopatian riskiä ei voitu vahvistaa eikä sulkea pois tietojen puutteellisuuden vuoksi. PRAC suositteli, että valmistetiedoissa olevaa varoitusta ifosfamidin aiheuttamasta enkefalopatiasta on päivitettävä lisäämällä siihen uusimmat tiedot tästä haittavaikutuksesta, sen ominaispiirteistä ja riskitekijöistä, ja korostamalla tarvetta seurata potilaita tiiviisti.

Liuksena annettavaa ifosfamidia markkinoivien yritysten on tehtävä tutkimuksia, joissa selvitetään lääkkeiden säilyvyyttä optimaalisten säilytysolosuhteiden määrittämiseksi.

### Tietoa potilaille

- Enkefalopatia (aivosairaus) on ifosfamidin hyvin yleinen ja tunnettu haittavaikutus, joka on yleensä palautuva. Kahden hiljattain tehdyn tutkimuksen mukaan ifosfamidiliuosten käyttö saattaa lisätä tämän haittavaikutuksen riskiä kuiva-aineen käyttöön verrattuna. Kaikkien saatavilla olevien tietojen perusteellisessa tarkastelussa ei kuitenkaan voitu vahvistaa eikä sulkea pois tätä suurentunutta riskiä.
- Näiden lääkkeiden pakkausselostetta päivitetään uusimmilla tiedoilla tekijöistä, jotka voivat suurentaa enkefalopatian riskiä, ja siitä, miten tämän haittavaikutuksen merkit voi tunnistaa.
- Ota välittömästi yhteyttä hoitavaan lääkäriin, jos sinulla ilmenee sekavuutta, uneliaisuutta, tajuttomuutta, aistiharhoja, harhaluuloja, näön hämärtymistä, havaintohäiriöitä (vaikeus

<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



ymmärtää aistien välittämää tietoa), liikkeisiin liittyviä ongelmia, kuten lihasspasmeja tai -kouristuksia, levottomuutta, liikkeiden hidastumista tai muuttumista epäsäännöllisiksi, virtsarakon hallinnan menetystä ja kouristuskohtauksia.

- Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan ifosfamidivalmistetta, jos olet aiemmin saanut hoitoa toisella, sisplatiiniksi kutsutulla syöpälääkkeellä.
- Kerro lääkärille, jos olet käyttänyt aivojen toimintaan vaikuttavia lääkkeitä, kuten oksentelun ja pahoinvoinnin hoitoon ja ehkäisyyn käytettäviä lääkkeitä, unilääkkeitä, opioidikipulääkkeitä tai allergialääkkeitä.
- Jos sinulla on kysyttävää hoidostasi, käänny lääkärin puoleen.

### **Tietoja terveydenhuollon ammattilaisille**

- Ifosfamidi voi aiheuttaa enkefalopatiaa, ja sillä voi olla myös muita neurotoksisia vaikutuksia. Nämä haittavaikutukset tunnetaan hyvin, ne ovat hyvin yleisiä ja yleensä palautuvia.
- Ifosfamidin aiheuttamasta enkefalopatiasta saatavilla olevien tietojen arvioinnin perusteella todettiin, että tietojen puutteellisuuden vuoksi liuksena annettuun ifosfamidiin liittyvää suurentunutta enkefalopatian riskiä ei voitu vahvistaa eikä sulkea pois.
- Valmisteyhteenvedon kohdassa 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet) olevia varoituksia muutetaan siten, että niihin sisällytetään seuraavat tiedot:
  - Muutaman tunnin tai muutaman päivän kuluttua lääkkeen antamisesta voi ilmetä ifosfamidin aiheuttamaa keskushermoston toksisuutta, joka useimmissa tapauksissa häviää 48–72 tunnin kuluessa ifosfamidin käytön lopettamisesta. Jos keskushermoston toksisuutta ilmenee, ifosfamidin anto on lopetettava.
  - Potilaita on seurattava tiiviisti enkefalopatian oireiden varalta erityisesti, jos heillä on sen suurentunut riski. Oireita voivat olla sekavuus, uneliaisuus, kooma, aistiharhat, näön hämärtyminen, psykoottinen käyttäytyminen, ekstrapyramidaalioireet, virtsankarkailu ja kouristuskohtaukset.
  - On viitteitä siitä, että keskushermoston toksisuus on annosriippuvaista. Ifosfamidiin liittyvän enkefalopatian kehittymisen riskitekijöitä ovat hypoalbuminemia, heikentynyt munuaistoiminta, heikentynyt suorituskyky, lantion alueen sairaus ja aiemmat tai samanaikaiset nefrotoksisella lääkityksellä annettavat hoidot, sisplatiinilla annettava hoito mukaan lukien.
  - Mahdollisten additiivisten vaikutusten vuoksi keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä (kuten pahoinvointilääkkeitä, sedatiiveja, narkoottisia aineita tai antihistamiineja) on käytettävä erityisen varovasti tai tarvittaessa niiden käyttö on lopetettava, jos potilaalla ilmenee ifosfamidin aiheuttama enkefalopatia.

### **Lisätietoa lääkevalmisteesta**

Ifosfamidilla hoidetaan useita syöpiä, kuten erilaisia kiinteitä kasvaimia ja lymfoomia. Valmiste annetaan laskimoon, ja se on hyväksytty käyttöön Saksassa ja Ranskassa valmiina liuksena, konsentraattina liuosta varten ja kuiva-aineena infuusioliuoksen valmistamista varten. Useimmissa muissa EU:n jäsenvaltioissa sitä on saatavana vain infuusiokuiva-aineena liuosta varten.

## Lisätietoa menettelystä

Ifosfamidia sisältävien lääkkeiden arviointi aloitettiin Ranskan pyynnöstä [direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan](#) nojalla.

Arvioinnin teki lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC), joka vastaa ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden turvallisuuden arvioinnista. PRAC antoi asiasta joukon suosituksia. PRAC:n suositukset lähetettiin tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmälle (CMDh, ihmislääkevalmisteet), joka antoi lausuntonsa. CMDh on elin, joka edustaa EU:n jäsenvaltioita sekä Islantia, Liechtensteinia ja Norjaa. Sen tehtävänä on varmistaa yhdenmukaiset turvallisuusstandardit lääkevalmisteille, jotka on hyväksytty kansallisilla menettelyillä EU:ssa.

Koska CMDh:n kanta hyväksyttiin enemmistöpäätöksellä, se lähetettiin Euroopan komissioon, joka teki asiasta oikeudellisesti sitovan ja kaikkiin EU:n jäsenvaltioihin sovellettavan lopullisen päätöksen 21. kesäkuuta 2021.