

---

# RISKINHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

## VORICONAZOLE ORION 50 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT VORICONAZOLE ORION 200 MG KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT

ORION CORPORATION

**PÄIVÄMÄÄRÄ: 12-06-2015, VERSIO 1**

---

### VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

#### VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

##### Valmisteen käyttöaiheet:

Invasiiviset sieni-infektiot ovat erilaisten sienilajien aiheuttamia vakavia infektioita, jotka ovat usein henkeä uhkaavia. Yleisimmät invasiiviset sieni-infektiot ovat invasiivinen kandidiaasi, aspergilloosi ja kryptokokkoosi. Invasiivisten sieni-infektioiden ilmaantuvuus on lisääntynyt merkittävästi kahden viime vuosikymmenen aikana riskiryhmiin kuuluvien potilaiden määrän suurentuessa kaiken aikaa. Kuolleisuus invasiiviseen sieni-infektioon on 50 % potilailla, joilla on neutropenia ja *Candida*-infektio. Kuolleisuus voi olla lähemmäs 100 % silloin, kun kyseessä invasiivinen aspergilloosi, *Fusarium*-sienen aiheuttama infektio tai *Trichosporon*-hiivasienen aiheuttama infektio.

Invasiivista sieni-infektiota on vaikeaa diagnosoida varhain ja tarkasti ja siten hoitaa asianmukaisin sienilääkkein. Siksi kuolleisuus invasiivisiin sieni-infektioihin on suuri. Tavanomaisten mikrobiologisten tutkimusten herkkyys (suora mikroskopointi ja hengitystienäytteiden viljely) on vähäinen, ja tällaiset tutkimukset paljastavat invasiivisen sieni-infektion vasta, kun se on jo edennyt pitkälle. Positiivinen viljelytulos ei myöskään kerro, onko kyse kolonisaatiosta vai kontaminaatiosta.

Sieni-infektioiden lisääntymiseen osaltaan merkittävästi vaikuttavia tekijöitä ovat vahvojen syöpälääkitysten (kemoterapioiden) lisääntynyt käyttö, kantasolusiirtojen lisääntyminen, sieni-infektioiden estolääkitysten laaja käyttö, elinsiirtopotilaiden lisääntyminen ja HIV-infektioiden lisääntyminen.

#### VI.2.2 Yhteenvedo hoidon hyödyistä

Vorikonatsoli on flukonatsolin triatsolijohdos, jolla on vahva laajakirjoinen teho seuraavia vastaan: sienet (myös rihmasienet), *Aspergillus*-, *Fusarium*-, *Scedosporium*- ja flukonatsolille vastustuskykyisen *Candida albicans* -sienen aiheuttamat vakavat infektiot sekä muut flukonatsolille vastustuskykyiset *Candida*-lajit (esim. *Candida krusei*). Vorikonatsolia käytetään potilaille, joilla on paheneva, mahdollisesti henkeä uhkaava sieni-infektio. Jos kyseessä on lapsi (2 – < 12 v) tai alle 50 kiloa painava 12–14-vuotias nuori, hoito on suositeltavaa aloittaa laskimoon. Lääkkeen antoa suun kautta harkitaan vasta, kun potilaan tila on silmin havaittavasti parantunut merkittävästi.

#### VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Vorikonatsolin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Vorikonatsolin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole saatavana riittävästi tietoa. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta. Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Vorikonatsolin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu. Imetys pitää lopettaa, kun vorikonatsolihoito aloitetaan.

VI.2.4 Yhteenvedo turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Tärkeät tunnistetut riskit		
Riski	Mitä tiedetään	Enkäistävyys
Turvallisuushuoli maallikkokielellä ( <i>lääketieteellinen termi</i> )	Tiivistelmä maallikkokielellä	Voiko riskiä pienentää tai lieventää ja miten
Maksavaurio ( <i>maksatoksisuus</i> )	Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu melko harvoin vakavia maksareaktioita vorikonatsolihoiton aikana (mukaan lukien kliininen maksatulehdus, sappitukos ja äkillinen ja voimakasoireinen maksan vajaatoiminta, mukaan lukien kuolemaan johtava). Ohimeneviä maksareaktioita, kuten maksatulehduksia ja keltaisuutta, on esiintynyt potilailla, joilla ei ole muita tunnistettavia riskitekijöitä. Maksan toimintahäiriöt ovat yleensä korjaantuneet, kun hoito on lopetettu.	Kyllä. Sekä lasten että aikuisten maksan toimintaa on seurattava. Käytännössä maksan toimintaa on seurattava laboratoriotestein (etenkin ASAT ja ALAT) vorikonatsolihoitoa aloitettaessa sekä ainakin viikoittain ensimmäisen hoitokuukauden ajan. Jos maksan toimintakokeiden arvot nousevat ilmeisen korkeiksi, vorikonatsolihoito pitää keskeyttää, ellei lääkärin arvio potilaalle hoidosta koituvista hyödyistä ja riskeistä anna aihetta käytön jatkamiselle.
Sydänsähkökäyrässä näkyvä QT-ajan piteneminen, mikä aiheuttaa viiveen sydämen repolarisaatiossa ( <i>QTc-ajan piteneminen</i> )	Vorikonatsolia pitää antaa varoen potilaalle, jolla on mahdollisesti sydämen rytmihäiriöille herkistävä tila, kuten <ul style="list-style-type: none"> <li>- synnynnäinen tai hankittu pidentynyt QT-aika</li> <li>- sydänlihassairaus, erityisesti jos potilaalla on sydämen vajaatoimintaa</li> <li>- sinusbradykardia</li> <li>- oireisia sydämen rytmihäiriöitä jo entuudestaan</li> <li>- samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään pidentävän QT-aikaa.</li> </ul> Vorikonatsolia ei saa antaa samanaikaisesti CYP3A4-substraattien, terfenadiinin, astemitsolin, sisapridin, pimotsidin eikä kinidiinin kanssa.	Lääkärillä on oltava tieto potilaan muista lääkityksistä. Potilas on tutkittava elektrolyytitasapainon häiriöiden, kuten hypokalemian, hypomagnesemian ja hypokalsemian, varalta sekä ennen vorikonatsolihoiton aloittamista että sen aikana, ja häiriöt on korjattava tarvittaessa.
Näköhäiriöt ( <i>näkökykyyn liittyvät tapahtumat [mukaan lukien näköhermon tulehdus, papilledeema ja muut näköhäiriöt]</i> )	Pitkittyneitä näkökykyyn kohdistuneita haittavaikutuksia, mukaan lukien näön sumenemista, näköhermon tulehdusta ja papilledeemaa, on ilmoitettu. Vorikonatsolihoitoon liittyvät näköhäiriöt olivat hyvin yleisiä kliinisissä tutkimuksissa.	Vorikonatsoli voi aiheuttaa näön sumenemista tai epämiellyttävää valoherkkyyttä. Tällaisista oireista on kerrottava lääkärille.  Jos oireita ilmenee, potilaan ei pidä ajaa autoa eikä käyttää mitään työkaluja tai koneita.

Tärkeät tunnistetut riskit		
Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Turvallisuushuoli maallikkokielellä ( <i>lääketieteellinen termi</i> )	Tiivistelmä maallikkokielellä	Voiko riskiä pienentää tai lieventää ja miten
	Tällaiset näköhäiriöt olivat ohimeneviä ja täysin palautuvia, suurin osa hävisi itsestään 60 minuutissa, eikä selvästi havaittavia merkittäviä pitkäaikaisvaikutuksia näkökykyyn havaittu.	
Kemiallinen ihoärsytys, jonka valoaltistus laukaisee (valoherkkyyden muoto) ( <i>fototoksisuus</i> )	Vorikonatsoliin on liittynyt fototoksisuutta sekä lapsilla että aikuisilla. Vauriot ovat tyypillisiä fototoksiselle mekanismille: kivulias punoitus, joka rajoittuu valolle altistuneisiin ihoalueisiin (ei kutise, ei leviä). Jälkiseurauksena voi useiden kuukausien jälkeen ilmetä pigmenttivaurioita, kuten pigmenttiläiskiä ja pisamia.	Kyllä, välttämällä voimakasta tai pitkäkestoista altistusta suoralle auringonvalolle vorikonatsoliinohoidon aikana ja käyttämällä suojaavaa vaateetusta ja korkean suojakertoimen (SPF) aurinkovoidetta. Fototoksisten reaktioiden ilmetessä on neuvoteltava useiden eri alojen asiantuntijoiden kanssa ja annettava potilaalle lähete ihotautien erikoislääkärille. Vorikonatsoliinohoidon lopettamista on harkittava.
Hermovaurio tai -sairaus, joka voi vaikuttaa aistimuksiin, liikkumiseen ja terveyden muihin osa-alueisiin ( <i>perifeerinen neuropatia</i> )	Perifeerinen neuropatia on harvinainen hättäväikutus, jota on kuitenkin ilmoitettu invasiivisten sieni-infektioiden kiireellisessä hoidossa. Se ilmenee polttavana kipuna, kihelmöintinä, puutumisena, kosketusherkkyytenä ja heikkoutena.	Potilas on tutkittava neuropatian suhteen pitkäaikaista triatsolihoitoa aloitettaessa sekä säännöllisesti tällaisen hoidon aikana. Oireiden muiden vaihtoehtoisten aiheuttajien varhainen havaitseminen ja poissulku ovat tärkeitä, jotta mahdollisesti palautumattomia oireita voidaan estää etenemästä. Vorikonatsolihoitoa potilaalleen antavan lääkärin on oltava tietoinen tästä yhteydestä ja seurattava potilasta tämän mahdollisesti toimintakykyä heikentävän ja vakavan hättäväikutuksen suhteen.
Ihosityöpätyyppi ( <i>levyepiteelikarsinooma, SCC</i> )	Ihon levyepiteelikarsinoomaa on ilmoitettu potilailla, joista osalla on ilmoitettu aiempia fototoksisuusreaktioita. Vorikonatsolin määräämisessä on noudatettava erityisiä varotoimia vorikonatsolin fototoksisuuden vuoksi. Ensin on selvitettävä potilaan ihotyyppi auringossa palamisen suhteen ja mahdolliset	Kyllä, välttämällä auringonvalolle altistumista vorikonatsoliinohoidon aikana ja käyttämällä suojaavaa vaateetusta ja korkean suojakertoimen aurinkovoidetta. Fototoksisten reaktioiden ilmetessä on neuvoteltava ihotautien erikoislääkärin kanssa. Lääkärin on tarkistettava iho usein ja perusteellisesti syövän

Tärkeät tunnistetut riskit		
Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Turvallisuushuoli maallikkokielellä (lääketieteellinen termi)	Tiivistelmä maallikkokielellä	Voiko riskiä pienentää tai lieventää ja miten
	aiemmat ihosairaudet. Toiseksi, iho on ehdottomasti suojattava valolta. Koska hoito voi aiheuttaa levyepiteelikarsinooman ja mahdollisesti melanooman, ihotautien erikoislääkärin on tutkittava ja arvioitava kaikki ilmenevät fototoksisuuden oireet. Mahdollisia pitkäaikaisia vaurioita on tarkkailtava erityisseurannassa, ja syöpää epäiltäessä tällaisista vaurioista on otettava kirurginen näyte kudostutkimusta varten.	esivaurioiden havaitsemiseksi ja hoitamiseksi mahdollisimman varhain.

#### Tärkeät mahdolliset riskit

Tärkeät mahdolliset riskit	
Riski	Mitä tiedetään
Ihosyövät (muut kuin levyepiteelikarsinooma)	Syöpää edeltäviä ihovaurioita voi ilmetä etenkin pitkäaikaisen vorikonatsolihoiton aikana. Jos pitkäaikainen altistus (hoito tai estohoito) kestää yli 180 vuorokautta (6 kuukautta), hyöty-riskitasapainoa on arvioitava huolellisesti.
Itsemurhaan liittyvät tapahtumat	Tuotetiedoissa luetellaan vorikonatsolihoitoon liittyviä lääkkeen aiheuttamia psyykkisiä haittavaikutuksia, kuten masennus, aistiharhat, ahdistuneisuus, unettomuus, kiihtyneisyys ja sekavuus. Itsemurhaan liittyviä tapahtumia on yhdistetty vorikonatsolin käyttöön harvemmin. Spontaanisti ilmoitettuja tapahtumia ovat "itsemurhayritys", "itsemurha-ajatukset" ja "toteutettu itsemurha".

#### Puuttuvat tiedot

Puuttuvat tiedot	
Riski	Mitä tiedetään
Vaikutukset raskauteen	Vorikonatsolin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole saatavana riittävästi tietoa. Lisääntymistä koskevissa tutkimuksissa vorikonatsoli osoittautui teratogeeniseksi rotilla ja embryotoksiseksi kaneilla samoilla systeemisillä altistuksilla kuin saadaan ihmisille käytetyillä hoitoannoksilla. Rotilla pre- ja postnataalikehitystä koskevassa tutkimuksessa, jossa käytettiin pienempiä altistuksia kuin saadaan ihmisille käytetyillä hoitoannoksilla, vorikonatsoli pitkitti tiineyttä ja synnytystä ja aiheutti dystokiaa ja siitä johtuvia emokuolemia sekä heikensi poikasten perinataalista eloonjäämistä. Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Vorikonatsolia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei hoidosta saatava hyöty äidille ole selvästi suurempi kuin sikiölle mahdollisesti koituva haitta. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Puuttuvat tiedot	
Riski	Mitä tiedetään
	Vorikonatsolin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu. Imetys pitää lopettaa, kun vorikonatsolihoito aloitetaan. Eläinkokeessa ei todettu vaikutuksia uros- ja naarasrottien hedelmällisyyteen.
Lääkkeen myyntiluvasta poikkeava käyttö (off label -käyttö)	Hoitoa tulee antaa mahdollisimman lyhyen aikaa potilaan kliinisen ja sieniin kohdistuvan (mykologisen) vasteen mukaan. Jos pitkäaikainen vorikonatsolialtistus kestää yli 180 vuorokautta (6 kuukautta), hyöty-riskitasapainoa on arvioitava huolellisesti.  Vorikonatsolia voidaan käyttää myyntiluvasta poikkeavasti myös HIV-infektion aiheuttamien muiden opportunististen infektioiden estoon ja hoitoon.
Vaikutukset lapsiin	Vorikonatsolin turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu, eikä suosituksia annostuksesta voida antaa. Vorikonatsoli on tarkoitettu vähintään 2-vuotiaiden lasten hoitoon. Sekä lasten että aikuisten maksan toimintaa on seurattava.
Vastustuskyky (resistenssi)	<i>Candida</i> -, <i>Aspergillus</i> -, <i>Scedosporium</i> - ja <i>Fusarium</i> -lajien vastustuskyvyn kehittymistä vorikonatsolille ei ole riittävästi tutkittu <i>in vitro</i> -olosuhteissa. Ei tiedetä, kuinka usein eri sienet, joiden hoitoon vorikonatsoli on tarkoitettu, muuttuvat sille vastustuskykyisiksi. Yksittäiset sienet, joiden herkkyden flukonatsolia tai itrakonatsolia kohtaan on osoitettu heikentyneen, saattavat muuttua vähemmän herkiksi myös vorikonatsolille. Tämä viittaa mahdolliseen ristiresistenssiin näiden atsolilääkkeiden välillä. Ristiresistenssin merkitystä ja kliinistä lopputulosta ei ole täysin kuvattu. Kliinisisä tapauksissa, joissa osoitetaan ristiresistenssi atsolille, voidaan tarvita vaihtoehtoisia sienilääkitystä.

#### VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Lääkkeen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

Tämän lääkkeen turvalliseen ja tehokkaaseen käyttöön liittyy erityisehtoja ja rajoituksia (riskien minimoinnin lisätoimia).

Tällaisia lisätoimia seuraavien riskien minimoimiseksi ovat:

- Fototoksisuus ja ihosyöpätyyppi (ihon levyepiteelikarsinoma)

Riskien minimoinnin lisätoimet
Nämä toimet auttavat terveydenhuollon ammattilaisia ymmärtämään Voriconazole Orion -valmisteiden käyttötarkoitukset ja tiedostamaan vorikonatsolin tärkeät tunnistetut riskit: fototoksisuus, ihon levyepiteelikarsinoma. Toimet ohjeistavat, miten tällaisia riskejä vähennetään ja hoidetaan, sekä antavat tietoa saatavilla olevista muista työkaluista, joiden avulla riskeistä voi kertoa potilaille ja muistuttaa heitä riskeistä.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tärkeimmät riskien minimoinnin lisätoimet lyhyesti <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vorikonatsoliin liittyy fototoksisuuden ja ihon levyepiteelikarsinoman riski. Siksi on tärkeää noudattaa tuotetiedoissa ilmoitettuja varotoimia, joilla fototoksisilta reaktioilta voidaan suojautua, sekä seurata potilasta levyepiteelikarsinoman suhteen. Jos fototoksisia reaktioita ilmenee, anna potilaalle lähete ihotautien erikoislääkärille ja harkitse vorikonatsolihoiton lopettamista.</li> <li>- Jos vorikonatsolihoitoa jatketaan fototoksisesta reaktiosta huolimatta, iho on tarkistettava usein ja perusteellisesti syöpää edeltävien vaurioiden havaitsemiseksi ja hoitamiseksi mahdollisimman varhain. Lopeta vorikonatsolihoito, jos potilaalla todetaan syöpää edeltäviä ihovaurioita tai levyepiteelikarsinoma.</li> </ul> </li> </ul>
Ihosyöpätyyppi (ihon levyepiteelikarsinoma) Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille Tavoite ja perustelut Potilaiden ja terveydenhuollon ammattilaisten tulee tiedostaa ihon levyepiteelikarsinoman riski ja tämän riskin asianmukaiseen käsittelyyn liittyvät toimenpiteet levyepiteelikarsinoman ilmaantumisen ja vaikeusasteen minimoimiseksi. Ehdotetut toimet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoitaville lääkäreille ja apteekkeille annetaan terveydenhuollon ammattilaiselle tarkoitettuja koulutusmateriaaleja, joissa kerrotaan <ul style="list-style-type: none"> <li>- tuotetietojen sisältämät varotoimet, jotka koskevat fototoksisilta reaktioilta suojautumista ja potilaan seurantaan ihon levyepiteelikarsinoman varalta</li> <li>- milloin potilaalle on annettava lähete ihotautien erikoislääkärille</li> <li>- milloin hoito on lopetettava.</li> </ul> </li> <li>• Suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävä tiedote ennen valmisteen markkinoille tuloa (myyntiluvan haltijan lääketurvatieote)</li> <li>• Potilaskortti, jossa kerrotaan potilaalle levyepiteelikarsinoman riskistä ja tarvittavista toimenpiteistä.</li> </ul>

- Maksahaitat (maksatoksisuus)

Riskien minimoinnin lisätoimet
Nämä toimet auttavat terveydenhuollon ammattilaisia ymmärtämään Voriconazole Orion -valmisteiden käyttötarkoitukset ja tiedostamaan vorikonatsolin tärkeät tunnistetut riskit: maksahaitat. Toimet ohjeistavat, miten tällaisia riskejä vähennetään ja hoidetaan, sekä antavat tietoa saatavilla olevista muista työkaluista, joiden avulla riskeistä voi kertoa potilaille ja muistuttaa heitä riskeistä.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tärkeimmät riskien minimoinnin lisätoimet lyhyesti  Vorikonatsoliin liittyy maksatoksisuuden riski. Tuotetietojen ohjetta maksatoiminnan seurannasta on muutettu. Ohjeen noudattaminen on tärkeää.</li> </ul>
Maksahaitat (maksatoksisuus) Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille Tavoite ja perustelut Potilaiden ja terveydenhuollon ammattilaisten tulee tiedostaa maksatoksisuuden riski ja tämän riskin asianmukaiseen käsittelyyn liittyvät toimenpiteet maksatoksisuuden ilmaantumisen ja vaikeusasteen minimoimiseksi. Ehdotetut toimet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hoitaville lääkäreille ja apteekkeille annetaan terveydenhuollon ammattilaiselle tarkoitettuja koulutusmateriaaleja, joissa kerrotaan <ul style="list-style-type: none"> <li>- maksatoksisuuden seuranta-aiheisuus</li> <li>- milloin hoito on lopetettava.</li> </ul> </li> <li>• Suoraan terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävä tiedote ennen valmisteen markkinoille tuloa (myyntiluvan haltijan lääketurvatieote)</li> </ul>

*VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen*

Ei oleellinen.

*VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä*

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti