
OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VORICONAZOLE ORION 50 MG FILMDRAGERADE TABLETTER VORICONAZOLE ORION 200 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

ORION CORPORATION

DATUM: 12-06-2015, VERSION 1

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Översikt av sjukdomsförekomst

Terapeutiska indikationer:

Invasiva svampinfektioner är allvarliga och ofta livshotande infektioner som orsakas av ett antal svamparter. De vanligaste invasiva svampinfektionerna är invasiv candidos, aspergillos och kryptokockos. Förekomstfrekvensen av invasiva svampinfektioner har ökat märkbart under de senaste två decennierna, samtidigt som grupperna med riskpatienter har fortsatt att växa. Dödligheten p.g.a. invasiva svampinfektioner hos personer med neutropeni är 50 % vid en *Candida*-infektion och dödligheten kan närma sig 100 % då när det är fråga om invasiv aspergillos, fusarios (svampinfektion som orsakas av fusarium), eller trikosporonos (svampinfektion som orsakats av trikosporon).

Det är svårt att i tidigt skede upptäcka och ställa exakt diagnos och därmed inleda ändamålsenlig behandling med svampläkemedel, vilket leder till hög dödlighet hos patienter med invasiv svampinfektion. Traditionella mikrobiologiska studier (direkt mikroskop och odling av respiratoriska prover) har låg känslighet och avslöjar den invasiva svampinfektionen först i ett sent stadium. Positiva bakteriekulturer kan dessutom inte särskilja om det är fråga om kolonisation eller kontamination.

Ökad användning av aggressiv kemoterapi, en ökande mängd stamcelltransplantationer, en vitt utbredd användning av antimykotiskt profylax, ökande mängd mottagare av organtransplantat och stigande antal HIV-infektioner är de största faktorerna som medverkar till en ökad förekomst av svampinfektioner.

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Vorikonazol är ett triazolderivat av flukonazol med potent bredspektrumaktivitet mot svampar, inklusive filamentösa svampar, allvarliga infektioner orsakade av *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* och flukonazolresistanta *Candida albicans* och andra flukonazolresistanta *Candida*-stammar, så som *Candida krusei*. Vorikonazol är avsett för patienter med progressiva och möjligen livshotande svampinfektioner. Till barn (i åldern 2 – < 12 år) och ungdomar (12–14 år) med en kroppsvikt under 50 kg rekommenderas inledning med intravenös behandling. Först efter att en tydlig klinisk förbättring har inträffat kan oral administrering övervägas.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Säkerhet och effektivitet har inte etablerats hos barnpatienter under 2 års ålder.

Det finns ingen adekvat data tillgänglig för användningen av vorikonazol till gravida kvinnor. I djurstudier har man kunnat påvisa reproduktiv toxicitet. De eventuella riskerna för människor är okända. Utsöndringen av vorikonazol i modersmjölk har inte studerats. Amningen ska avbrytas när behandlingen med vorikonazol inleds.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Viktiga kända risker		
Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Säkerhetsrisker på vardagligt språk (<i>medicinsk term</i>)	Kort sammanfattning på vardagligt språk	Om risken kan minimeras eller lindras och hur det görs
Leverskada (<i>hepatisk toxicitet</i>)	I kliniska prövningar har mindre vanliga fall av allvarliga leverreaktioner förekommit under behandling med vorikonazol (inklusive klinisk hepatit, kolestas och fulminant leversvikt, även med dödlig utgång). Övergående leverreaktioner, såsom hepatit (leverinflammation) och gulsot har inträffat hos patienter utan andra identifierade riskfaktorer. Nedsatt leverfunktion har vanligtvis varit reversibelt vid utsättande av behandlingen.	Ja. Övervakning av leverfunktionen ska göras hos både barn och vuxna. Den kliniska behandlingen bör inkludera laboratorietvärdering av leverfunktionen (särskilt ASAT och ALAT) vid inledandet av vorikonazolbehandlingen och minst en gång i veckan under den första månaden av behandlingen. Om leverfunktionsvärdena stiger påtagligt ska vorikonazol sättas ut, såvida inte den medicinska bedömningen av risk-nyttaförhållandet för patienten motiverar fortsatt användning.
Förlängning av QT-intervallet på elektrokardiogram som leder till försenad repolarisation i hjärtat (<i>QTc förlängning</i>)	Voriconazole ska användas med försiktighet till patienter med vissa proarytmiska tillstånd, såsom <ul style="list-style-type: none"> - medfödd eller förvärvad QT-förlängning - kardiomyopati, förknippad framförallt med hjärtsvikt - sinusbradykardi - existerande symtomgivande arytmier - samtidig behandling med läkemedel som man vet förlänger QTc intervallet. Samtidig administration av CYP3A4 substrat, terfenadin, astemizol, cisaprid, pimozid eller kinidin är kontraindicerat.	Läkaren ska vara medveten om andra läkemedel som administreras till patienten. Elektrolytrubbningar så som hypokalemi, hypomagnesemi och hypokalcemi ska följas upp och korrigeras vid behov, innan man påbörjar samt under behandlingen med vorikonazol.
Förändringar i synen (<i>synbiverkningar [inklusive optikusneurit, papillödem och andra synstörningar]</i>)	Det har förekommit rapporter med ihållande synbiverkningar såsom dimsyn, optikusneurit och papillödem. I kliniska studier var synstörningar förknippade med vorikonazolbehandling mycket vanliga. Synstörningarna var övergående och fullständigt reversibla, merparten gick spontant över inom 60 minuter	Vorikonazol kan orsaka dimsyn eller obekvämlig ljuskänslighet. Läkaren ska informeras om detta uppkommer. Vid sådan påverkan ska patienten inte köra bil eller använda verktyg eller maskiner.

Viktiga kända risker		
Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Säkerhetsrisker på vardagligt språk (<i>medicinsk term</i>)	Kort sammanfattning på vardagligt språk	Om risken kan minimeras eller lindras och hur det görs
	och inga kliniskt betydande långtidseffekter på synen observerades.	
En hudreaktion mot ljus som orsakats på kemisk väg (en sorts fotosensitivitet) (<i>foto toxicitet</i>)	Vorikonazol har förknippats med fototoxicitet hos både barn och vuxna. Skadorna är typiska för en fototoxisk mekanism: smärtsamma hudutslag som begränsar sig till ljusexponerade hudområden (utan klåda eller utbredning) som efter flere månader leder till pigmentära förändringar så som lentiginer (leverfläckar) och efelider (fräknar).	Ja, genom att undvika intensiv eller utdragen exponering för direkt solljus under vorikonazolbehandlingen och genom att skydda huden med kläder och solkräm med hög solskyddsfaktor (SFP). Om fototoxiska reaktioner uppkommer ska tvärmedicinsk hjälp sökas och patienten ska hänvisas till en dermatolog. Utsättande av vorikonazolbehandlingen bör övervägas.
Skador eller sjukdomar som påverkar nerverna, med möjliga effekter på känsel, rörelser och andra aspekter av hälsan (<i>perifer neuropati</i>)	Perifer neuropati är en sällsynt men befintlig biverkning av triazolbehandling vid akut behandling av invasiva svampinfektioner. Det visar sig som brännande smärta, stickningar, domningar, beröringskänslighet och svaghet.	Patienter som ska få långtidsbehandling med triazol bör ha genomgått en neuropatisk normallägesbedömning före behandlingen inleds och efter inledandet regelbundet utförda utvärderingskontroller. Tidig upptäckt och uteslutande av alternativa orsaker är viktigt för att förhindra att eventuella oåtervändsbara symtom framskrider. Den ansvariga läkaren ska vara medveten om dessa samband och noggrant observera sina patienter för att upptäcka denna möjligen invalidiserande och allvarliga biverkning under vorikonazolbehandlingen.
En typ av hudcancer (<i>skivepitelcancer i huden</i>)	Uppkomst av skivepitelcancer i huden har rapporterats hos patienter, av vilka några har rapporterat om fototoxiska reaktioner tidigare. Förskrivning av vorikonazol ska göras med särskild försiktighet på grund av dess fototoxicitet. Först ska patientens hudfototyp och dermatologiska historia dokumenteras, för det andra är skyddsåtgärder mot ljus obligatoriska och slutligen med tanke på förekomstfrekvensen	Ja, genom att undvika exponering för solljus under vorikonazolbehandlingen och genom att använda skyddande kläder och solkräm med hög solskyddsfaktor. Om fototoxiska reaktioner uppkommer ska en dermatolog konsulteras. Läkaren ska undersöka huden både ofta och grundligt för att upptäcka och kunna behandla förstadier till cancer i ett så tidigt skede som möjligt.

Viktiga kända risker		
Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Säkerhetsrisker på vardagligt språk (<i>medicinsk term</i>)	Kort sammanfattning på vardagligt språk	Om risken kan minimeras eller lindras och hur det görs
	för skivepitelcancer och för sannolikheten för melanom, ska alla tecken på fototoxicitet noteras och utvärderas av en dermatolog, och vilken som helst kronisk förändring ska genomgå specialiserad uppföljning med kirurgisk provbitstagning och histologisk dokumentation, om malignitet misstänks.	

Viktiga eventuella risker

Viktiga eventuella risker	
Risk	Vad är känt
Hudcancer (icke-skivepitelcancer i huden)	Premaligna hudförändringar kan förekomma särskilt under långtidsbehandling med vorikonazol. Långvarig utsatthet (behandling eller förebyggande behandling) under mer än 180 dagar (6 månader) kräver en noggrann bedömning av risk-nyttabalansen.
Självordsrelaterade händelser	Psykiska biverkningar så som depression, hallucinationer, ångest, sömnlöshet, agitation och förvirringstillstånd i samband med vorikonazolbehandling finns angivna i profuktinformationen. Det är mindre vanligt att självordsrelaterade händelser förknippas med vorikonazol användning. Det finns spontana rapporter på "självordsförsök", "självordsstankar" och "fullbordat självord".

Återstående information

Återstående information	
Risk	Vad är känt
Effekter under graviditet	<p>Det saknas adekvata data för användning av vorikonazol till gravida kvinnor. I studier gällande förökning visade sig vorikonazol vara teratogent hos råttor och embryotoxiskt hos kanin vid samma systemiska exponering som man får hos människa vid terapeutiska doser. I en pre- och postnatal utvecklingsstudie på råttor vid exponering lägre än man får hos människa med terapeutiska doser, förlängde vorikonazol dräktighetstiden och förlossningsarbetet, och orsakade förlossningssvårigheter med mödradödlighet som följd och sänkt överlevnad kring förlossningen för ungarna. Den möjliga risken för människor är okänd. Vorikonazol ska inte användas under graviditet om inte nyttan för modern klart överväger den potentiella risken för fostret. Kvinnor i fertil ålder ska alltid använda en effektiv preventivmetod under behandlingen.</p> <p>Utsöndringen av vorikonazol i modersmjölken har inte studerats. Amningen ska upphöra vid inledandet av behandlingen med vorikonazol. I djurstudier på han- och honråttor har ingen försämring avseende fertiliteten demonstrerats.</p>

Återstående information	
Risk	Vad är känt
Off label-föreskrivning	Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt beroende på patientens kliniska och mykologiska svar. Långvarig exponering för vorikonazol under mer än 180 dagar (6 månader) kräver en noggrann bedömning av risk-nyttabalansen. Vorikonazol kan även användas som off label-föreskrivning för att förebygga och behandla andra opportunistiska infektioner relaterade till HIV infektion.
Effekter på barn	Säkerhet och effekt av vorikonazol hos barnpatienter under åldern 2 år har inte etablerats och det finns inga rekommendationer för dosering i denna åldersgrupp. Vorikonazol är avsett för barnpatienter från 2 års ålder. Leverfunktionen ska observeras både hos barn och vuxna.
Motståndskraft (resistans)	Utveckling av resistans mot vorikonazol, <i>in vitro</i> , har inte studerats mot svamparterna <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Scedosporium</i> och <i>Fusarium</i> . Frekvensen för resistansutveckling mot olika typer av svamp angivna i detta läkemedels indikationer, är okänd. Svamporganismer som uppvisar mindre känslighet för flukonazol eller itrakonazol kan också visa mindre känslighet för vorikonazol, vilket skulle antyda att korsresistans kan förekomma bland dessa azoler. Relevansen mellan korsresistans och kliniskt resultat har inte ännu karakteriserats. I kliniska fall där man kan påvisa korsresistans mellan azoler kan det krävas en alternativ antimykotisk behandling.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln kan hittas på Fimeas webbplats www.fimea.fi.

Detta läkemedel har speciella villkor eller begränsningar (ytterligare riskminimeringsåtgärder) för en säker och effektiv användning.

Ytterligare riskminimeringsåtgärder för följande risker är:

- Fototoxicitet och en typ av hudcancer (skivepitelcancer i huden)

Ytterligare riskminimeringsåtgärder
Dessa åtgärder ska hjälpa sjuk- och hälsovårdspersonal att förstå vad man använder Voriconazole Orion till samt informera om de viktigaste kända riskerna för fototoxicitet och skivepitelcancer i huden på grund av vorikonazol. Hur riskerna ska minskas och behandlas samt ge information om vilka andra redskap som finns tillgängliga för att informera och påminna patienten om dessa risker.
<ul style="list-style-type: none"> • Sammanfattning av de huvudsakliga tilläggsåtgärderna för minimering av risker <ul style="list-style-type: none"> - Vorikonazol förknippas med risk för fototoxicitet och skivepitelcancer i huden. Det är därför viktigt att följa instruktionerna för varsamhet angående fototoxiska reaktioner och observation av skivepitelcancer i huden som ges i produktinformationen. Om fototoxiska reaktioner förekommer ska patienten hänvisas till en dermatolog för konsultation och det ska övervägas om ett avbrytande av vorikonazolbehandlingen är nödvändigt. - Om vorikonazolbehandlingen fortsätter trots en fototoxisk reaktion ska huden undersökas ofta

och grundligt för att upptäcka och kunna behandla precancerösa förändringar så fort som möjligt. Avbryt vorikonazolbehandlingen om hudförändringar som tyder på förstadier till cancer eller skivepitelcancer i huden upptäcks.

En typ av hudcancer (skivepitelcancer i huden)

Utbildning för sjuk- och hälsovårdspersonal och patientundervisning

Mål och motivering

Att få patienterna samt sjuk- och hälsovårdspersonalen att förstå risken för uppkomsten av skivepitelcancer i huden och de procedurer som är förknippade med lämplig behandling för att minimera dess förekomst och allvarlighetsgrad.

Förslag på handlingar:

- Utbildningsmaterial för sjuk- och hälsovårdspersonal till förskrivande läkare och apotek med råd angående:
 - försiktighetsåtgärder för fototoxiska reaktioner och observation av skivepitelcancer i huden som ges i produktinformationen
 - när det är nödvändigt att hänvisa patienten till en dermatolog för konsultation
 - när behandlingen ska avbrytas.
- Direkt kommunikation till hälso- och sjukvårdspersonal (direktadresserat informationsbrev) före produkten lanseras.
- Patientinformationskort som ska informera patienterna om riskerna för skivepitelcancer i huden och de åtgärder som ska vidtas.

- Levertoxicitet (Hepatisk toxicitet)

Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Dessa åtgärder ska hjälpa sjuk- och hälsovårdspersonal att förstå vad man använder Voriconazole Orion till samt informera om de viktigaste kända riskerna för leverbiverkningar. Hur riskerna ska minskas och behandlas samt ge information om vilka andra redskap som finns tillgängliga för att informera och påminna patienten om dessa risker.

- Sammanfattning av de huvudsakliga tilläggsåtgärderna för minimisering av risker
Vorikonazol är förknippat med risk för levertoxicitet. Råden för hur man observerar leverfunktionen har ändrats i produktinformationen. Det är också viktigt att följa dessa råd.

Levertoxicitet (Hepatisk toxicitet)

Utbildning för sjuk- och hälsovårdspersonal och patienterundervisning

Mål och motivering

Att få patienterna samt sjuk- och hälsovårdspersonalen att förstå risken för uppkomsten av hepatisk toxicitet uppkommer och de procedurer som är förknippade med lämplig behandling för att minimera dess förekomst och allvarlighetsgrad.

Förslag på handlingar:

- Utbildningsmaterial för sjuk- och hälsovårdspersonal till förskrivande läkare och apotek med råd angående:
 - frekvensen för observation av hepatisk toxicitet
 - när behandlingen ska avbrytas.
- Direkt kommunikation till hälso- och sjukvårdspersonal (direktadresserat informationsbrev) före produkten lanseras.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Ej relevant.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplan

Versionnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning