

Voriconazole Fresenius Kabi 200 mg pulver till infusionsvätska, lösning 3.6.2015, version 3.0

OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

Vorikonazol är ett svampdödande läkemedel. Det används till vuxna och minst 2 år gamla barn för behandling av följande sjukdomar:

- invasiv aspergillos (en typ av svampinfektion som orsakas av Aspergillus)
- candidemi (en typ av svampinfektion som orsakas av Candida) hos patienter utan neutropeni (patienter med normalt antal vita blodkroppar)
- allvarliga Candidainfektioner när svampen är resistent mot flukonazol (ett annat svampläkemedel)
- allvarliga svampinfektioner som orsakas av Scedosporium eller Fusarium (två skilda typer av svamper).

Vorikonazol är avsett för patienter med försämrande och möjligen livshotande svampinfektioner.

Som profylax mot invasiv svampinfektion till patienter som genomgått hög risk allogen hematopoietiskt stamcellstransplantation.

Detta läkemedel kan endast fås på recept.

Läkemedlet används för behandling av många olika patientgrupper (barn och vuxna i olika åldrar), och därför saknas det epidemiologisk data över förekomsten av indikationer (behandling av många olika typer av svampinfektioner) och grundsjukdomar.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

Behandling med vorikonazol har studerats vid behandling av många olika svampinfektioner, såsom invasiv aspergillos, candidemi, allvarlig okänslig candidainfektion (okänslig betyder att behandlingen inte har haft effekt på infektionen), scedosporios och fusarios. Vorikonazol har också studerats på 285 barn.

I studier över behandling med vorikonazol vid invasiv aspergillos fanns 277 patienter med försvagat immunsystem med i studierna. Vorikonazol jämfördes med amfotericin B (ett annat svampläkemedel).

I studierna över behandling med vorikonazol vid candidemi jämfördes vorikonazol med behandling med amfotericin B åtföljt av flukonazol hos 370 patienter.

Vorikonazol har också studerats hos 55 patienter med allvarlig okänslig candidainfektion, hos 38 patienter med scedosporios och 21 patienter med fusarios.

De flesta patienter som behandlades med vorikonazol för dessa sällsynta sjukdomar, hade inte tålt eller svarat på tidigare behandling med andra svampmedel.

De viktigaste effektmåttet i alla studier var antalet patienter som svarade fullständigt eller delvis på behandlingen.

Vid invasiv aspergillos, var andelen patienter som svarade på behandlingen högre för vorikonazol än för amfotericin B (53 % mot 31 %). Överlevnadstalet för patienter som behandlats med vorikonazol var betydligt mycket högre än för patienter som behandlats med amfotericin B.

Vid candidemi var procentenheten för patienter som svarat på behandling med vorikonazol den samma som för patienterna som svarat på behandling med ett jämförelsepreparat (72 %).

Av patienter med allvarlig okänslig candidainfektion kunde man hos 44 % se ett framgångsrikt slutresultat (24 av 55 patienter). Hos största delen av dessa patienter (15 av 24 patienter), var behandlingssvaret fullständigt.

VI.2.3 Okänt gällande behandlingsnyttan

Ej relevant.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
Levertoxicitet	<p>I kliniska prövningar har sällsynta fall av allvarliga leverreaktioner förekommit under behandling med vorikonazol (inkluderat klinisk leverinflammation, gallstas och häftig leversvikt, även med dödlig utgång).</p> <p>Fall av leverreaktioner har noterats främst hos patienter med allvarliga underliggande medicinska tillstånd (framför allt blodcancer). Övergående leverreaktioner, inklusive leverinflammation och gulsot har inträffat hos patienter utan andra identifierade riskfaktorer. Nedsatt leverfunktion har vanligtvis varit återgående vid utsättande av behandlingen.</p>	<p>Patienter som får vorikonazol måste kontrolleras noga med avseende på levertoxicitet. Den kliniska hanteringen bör inkludera laboratorieutvärdering av leverfunktionen (specifikt ASAT och ALAT) när behandlingen inleds och minst en gång i veckan under den första behandlingsmånaden. Behandlingstiden bör vara så kort som möjligt, men om man utifrån risk-nyttabedömning beslutar att fortsätta behandlingen kan övervakningsfrekvensen minskas till en gång i månaden om det inte förekommer några förändringar i leverfunktionsvärdena.</p> <p>Vid påtagligt förhöjda leverfunktionsvärden bör behandlingen med vorikonazol sättas ut såvida inte den medicinska bedömningen av risk/nyttaförhållandet för patienten motiverar fortsatt användning.</p> <p>Leverfunktionen ska övervakas hos såväl barn som vuxna.</p> <p>Detta har förklarats i checklistan för sjuk- och hälsovårdspersonal i avsnittet, viktig information gällande vorikonazol och övervakning av leverfunktionen.</p>
QTc-förlängning	<p>Vorikonazol kan påverka hjärtats elektriska aktivitet på ett sätt som kallas QT/QTc-förlängning och torsades de</p>	<p>Ja, vorikonazol ska administreras med försiktighet till patienter med kardiomyopati, oregelbunden hjärtarytm,</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
	<p>pointes. Denna effekt kan ses som en förändring i elektrokardiogrammet (EKG). I sällsynta fall kan läkemedel med sådan effekt på EKG orsaka störningar i hjärtrytmen som kan leda till yrsel, snabb eller långsam puls eller svimning.</p>	<p>långsam puls eller en EKG-avvikelse som kallas långt QTc-syndrom. Observation av EKG rekommenderas för dessa patienter. Vorikonazol ska administreras med försiktighet också till patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet. Om det dessutom föreligger en risk att vorikonazol ökar plasmanivåerna av substanser som metaboliseras av CYP3A4 isoenzymer (vissa antihistaminer, kinidin, cisaprid, pimozid), är samtidig administrering kontraindicerad.</p>
<p>Biverkningar på synen (inklusive optikusneurit, papillödem och andra synstörningar)</p>	<p>I kliniska studier är synstörningar relaterade till behandling med vorikonazol mycket vanliga. Hos ca 21 % av försökspersonerna förekom förändringar/förbättringar av synupplevelse, dimsyn, färgseende eller ljusskygghet både vid korttids- och långtidsbehandling. Dessa synstörningar var övergående och fullständigt tillbakagående. Merparten gick spontant över inom 60 minuter och inga kliniskt signifikanta långtidseffekter av synen observerades. Det fanns belägg för att de mildras vid upprepad dosering av vorikonazol. Synstörningarna var vanligtvis lindriga, resulterade sällan i avbrytande av behandlingen och sattes inte i samband med långtidseffekter. Synstörningar kan tänkas ha ett samband med högre plasmakoncentrationer och/eller doser.</p> <p>Verkningsmekanismen är oklar, men reaktionen sker med stor sannolikhet i näthinnan. I en studie på friska frivilliga personer över vorikonazols inverkan på näthinnefunktionen, orsakade vorikonazol en minskning av elektoretinogram</p>	<p>Patienter med synstörningar ska tala med sin läkare. Patienter ska dessutom undvika riskfyllda aktiviteter såsom att köra bil eller hantera maskiner om man upplever dessa symtom.</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
	<p>(ERG)-vågornas amplitud. ERG mäter elektriska strömmar i näthinnan. Någon förändring av ERG efter 29 dagars behandling noterades inte och samtliga förändringar var helt reversibla efter utsättande av vorikonazol.</p> <p>Förekomst av långvariga synförändringar har rapporterats efter marknadsintroduktionen.</p>	
Fototoxicitet	<p>Fototoxicitet är en känd biverkning vid behandling med vorikonazol. Frekvensen av fototoxiska reaktioner är vanligare hos barn. Eftersom utveckling till skivepitelcancer har rapporterats, krävs strikta ljusskyddande åtgärder i denna patientpopulation. För barn som drabbas av fotoåldringsskador, såsom pigmentfläckar på huden eller fräknar, rekommenderas undvikande av solljus och dermatologisk uppföljning även efter avslutad behandling.</p>	<p>Ja, det rekommenderas att alla patienter inklusive barn undviker starkt eller lång exponering för direkt solljus under behandling med vorikonazol och använder skyddande kläder och solkräm med hög solskyddsfaktor.</p> <p>Detta förklaras i checklistan för sjuk- och hälsovårdspersonal.</p> <p>Patienten får dessutom ett patientkort med påminnelse om behovet av dermatologisk utvärdering.</p>
Perifer neuropati	<p>Perifer neuropati (PN) är en nervskada eller nervsjukdom, som kan försvaga känseln, rörelseförmågan, körtel- eller organfunktionen eller hälsan beroende på vilka nerver som drabbats.</p> <p>Perifer neuropati är en känd biverkning på nervsystemet, vid behandling med vorikonazol.</p>	<p>Ja, patienter med långtidsbehandling med vorikonazol borde undersökas med avseende på neuropati före behandlingen och regelbundet efter att behandlingen inletts. Tidig upptäckt och uteslutande av alternativa orsaker är viktigt för att förhindra framskridande av eventuellt irreversibla symptom.</p>
Skivepitelcancer i huden (SCC)	<p>Skivepitelcancer är cancer i en viss sorts epitelceller, skivepitelcellerna. Dessa celler utgör den största delen av hudens epidermis och denna cancer är en av de viktigaste formerna av hudcancer.</p> <p>Det har rapporterats hos patienter som behandlats med vorikonazol, av vilka vissa tidigare har rapporterat fototoxiska reaktioner. Den underliggande mekanism har ännu inte etablerats.</p>	<p>Om fototoxiska reaktioner inträffar bör tvärvetenskaplig konsultation sökas och patienten bör remitteras till en dermatolog.</p> <p>Utsättning av vorikonazol bör övervägas. Dermatologisk utvärdering bör ske systematiskt och regelbundet.</p> <p>Vid fortsatt användning av vorikonazol trots fototoxicitetsrelaterade hudförändringar bör observation av förstadier till hudcancer</p>

Risk	Vad är känt	Förebyggbarhet
		<p>observeras och behandling insätts i ett tidigt skede.</p> <p>Behandling med vorikonazol bör avslutas om förstadier till hudcancer eller tecken på skivepitelcancer observeras.</p> <p>Detta har förklarats i checklistan för sjuk- och hälsovårdspersonal.</p> <p>Patienten får dessutom ett patientkort med påminnelse om behovet av dermatologisk utvärdering.</p>

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (även orsak varför det anses vara en eventuell risk)
Hudcancer (icke-skivepitelcancer i huden)	<p>Vorikonazol har associerats med fototoxicitet och pseudoporfyri. I kliniska studier var det vanligt med hudreaktioner hos patienter som behandlades med vorikonazol men dessa patienter hade allvarliga grundsjukdomar och fick flera läkemedel samtidigt. Majoriteten av hudutslagen var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad. Patienter har sällan utvecklat allvarliga hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och erytema multiforme, under behandling med vorikonazol.</p> <p>Det finns rapporterat att fototoxicitet och skivepitelcancer i huden har förknippats med långtidsbehandling med vorikonazol.</p>
Självordsrelaterade händelser	<p>Vorikonazol metaboliseras via, och inhiberar aktiviteten av cytokrom P450 isoenzym, CYP2C19, CYP2C9, och CYP3A4. Inhibitorer eller inducerare av dessa isoenzym kan öka eller minska koncentrationerna av vorikonazol i plasma och det är möjligt att vorikonazol ökar plasmakoncentrationerna av sådana substanser som metaboliseras av dessa CYP450 isoenzym. Det rekommenderas att läsa om interaktionerna i produktresumén där de uppräknas i följande ordning: de som är kontraindicerade, de som kräver dosjustering och noggrann klinisk och/eller biologisk observation och slutligen de som inte har någon betydande farmakokinetisk interaktion men som kan vara av kliniskt intresse inom detta behandlingsområde.</p>

Information som saknas

Risk	Vad är känt
Effekter på graviditet	<p>Det saknas adekvata data för användning av vorikonazol till gravida kvinnor.</p> <p>Djurstudier har visat reproduktiv toxicitet. Den möjliga risken för människor är okänd.</p> <p>Vorikonazol ska inte användas under graviditet om inte nyttan för modern klart överväger den potentiella risken för fostret. Utsöndringen av vorikonazol i modersmjölken har inte studerats. Amningen ska upphöra vid inledandet av behandlingen med vorikonazol.</p> <p>I djurstudier har ingen försämring avseende fertiliteten demonstrerats.</p>
Effekter på barn	<p>Säkerhet och effekt av vorikonazol hos barnpatienter under åldern 2 år har inte etablerats. Vorikonazol ska inte administreras till barn under 2 års ålder.</p> <p>Användning till barnpatienter i åldern 2 – < 12 år med lever- eller njursvikt har inte studerats.</p> <p>Det rekommenderas att läsa produktresumén före förskrivning av vorikonazol till barn och ungdomar.</p> <p>Vorikonazol är avsett för barnpatienter i åldern 2 år eller över. Leverfunktionen ska observeras hos barn. Om ett 2 – < 12 år gammalt barn har absorptionsstörning och om kroppsvikten i relation till barnets ålder är låg kan biotillgängligheten vara låg. I detta fall rekommenderas intravenös administrering av vorikonazol.</p> <p>Förebyggande behandling ska inledas på transplantationsdagen och det kan fortsätta i upp till 100 dagar efter operationen. Den förebyggande behandlingen ska vara så kort som möjligt beroende på risken för att utveckla invasiv svampinfektion definierad på basen av neutropeni eller immunosuppression. Behandlingen får endast fortsätta i 180 dagar efter transplantationen om immunosuppression eller Transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) fortsätter.</p> <p>Om patienten, särskilt ett barn har risk för akut pankreatit (t.ex. nyligen genomgången kemoterapi, hematopetisk stamcellstransplantation [HSCT]), ska personen observeras noggrant under behandlingen med vorikonazol. I en sådan situation kan observation av serumamylas eller lipas övervägas.</p> <p>Förekomsten av fototoxiska reaktioner är högre hos barnpatienter. Utveckling av skivepitelcarcinom har rapporterats som följd av fototoxiska reaktioner, och därför ska barnpatienter noga skyddas mot överdrivet ljus.</p> <p>Om barnet får fotoåldringsskador såsom pigmentfläckar eller fräcknar, rekommenderas det att man skyddar huden från solljus.</p>

Risk	Vad är känt
	Uppföljning hos hudläkare rekommenderas också efter att behandlingen avslutats.
Off label-förskrivning	Det finns inga data avseende off-label användning.
Motståndskraft (resistans)	Stammar som vanligen är involverade i infektioner hos människor är <i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> och <i>C. krusei</i> , som vid behandling med vorikonazol vanligen uppvisar MIC-värden under 1 mg/l.

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.

Nedan finns tilläggsåtgärder för riskminimering av levertoxicitet, skivepitelcancer och fototoxicitet:

- Checklista över fototoxicitet, skivepitelcancer och levertoxicitet till sjuk- och hälsovårdspersonal
- En broschyr med "Frågor och svar" om fototoxicitet, skivepitelcancer och levertoxicitet för sjuk- och hälsovårdspersonal
- Patientkort för skivepitelcancer

Dessa tilläggsåtgärder för riskminimering gäller följande risker:

fototoxicitet, skivepitelcancer och levertoxicitet.

Checklista för sjuk- och hälsovårdspersonal

Mål och grunder

Sjuk- och hälsovårdspersonalen ska bedöma risken för uppkomst av fototoxicitet, skivepitelcancer och levertoxicitet och informerar patienten om det, innan behandling med Voriconazole Fresenius Kabi förskrivs. Sjuk- och hälsovårdspersonalen bör påminnas om, att om fototoxicitet uppkommer ska patienten observeras noga och skickas för regelbundna kontroller till en hudläkare, för att minimera risken för utvecklingen av skivepitelcancer på huden. Patientens leverfunktion ska också observeras när behandlingen med Voriconazole Fresenius Kabi inleds och regelbundet under hela behandlingen.

Föreslagna åtgärder

- En checklista för sjuk- och hälsovårdspersonal distribueras till läkare som förskriver läkemedlet.
- Sjuk- och hälsovårdspersonal uppmanas att fylla i checklistan för var patient som får behandling med Voriconazole Fresenius Kabi.

En broschyr med "Frågor och svar" till sjuk- och hälsovårdspersonal

Mål och grunder

Broschyren innehåller information till sjuk- och hälsovårdspersonal

- om vad Voriconazole Fresenius Kabi används till och hur det ska användas
- om de viktigaste kända riskerna för fototoxicitet, skivepitelcancer och levertoxicitet vid behandling med Voriconazole Fresenius Kabi, biverkningar samt hur man kan minimera och behandla dem
- om andra tillgängliga metoder för att informera och påminna patienten om dessa risker
- för att förse patienten med viktig information om läkemedlets säkerhet.

Föreslagna åtgärder

En broschyr med "Frågor och svar" om fototoxicitet, skivepitelcancer och levertoxicitet för sjuk- och hälsovårdspersonal ska distribueras till förskrivande läkare.

Patientkort för skivepitelcancer

Mål och grunder

Kortet hjälper till att påminna patienter om behovet av regelbundna dermatologiska undersökningar (om fotoxiska reaktioner uppkommer och behandlingen med Voriconazole Fresenius Kabi inte avbryts). Det uppmanar också patienten att rapportera om fotoxiska symtom, som ökar risken för skivepitelcancer på huden.

Därtill påminns patienterna om att:

- undvika att utsätta sig för solljus
- använda skyddskläder och tillräckligt med solkräm med hög solskyddsfaktor
- tala om för läkaren om de bränner sig i solen eller får svåra hudreaktioner

Föreslagna åtgärder

- Patientkortet ska distribueras till förskrivande läkare.
- Sjuk- och hälsovårdspersonalen uppmuntras att fylla i detaljerna över var patient som får behandling med Voriconazole Fresenius Kabi i patientkortet.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Ej relevant.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

Ej relevant.