



U Zagrebu, 13. siječnja 2011.

Kratki pregled hepatalnih nuspojava povezanih s primjenom vorikonazola
Vfend® tablete 50 mg
Vfend® tablete 200 mg
Vfend® 200 mg prašak za otopinu za infuziju
Vfend® 40 mg/ml prašak za oralnu suspenziju

Poštovana kolegice/ poštovani kolega,

Pfizer u suradnji s Agencijom za lijekove i medicinske proizvode želi Vas obavijestiti o sve većem broju prijava hepatalnih nuspojava koje se javljaju u bolesnika koji uzimaju vorikonazol (Vfend®). Svrha ovog izvještaja je ponuditi liječnicima, koji ga propisuju, smjernice o postupanju s ovim bolesnicima.

Sadržaj ovih smjernica neovisno je pregledao i evaluirao William W Hope, dr.med., viši klinički predavač sa Sveučilišta u Manchesteru (Manchester Academic Health Science Centre, Velika Britanija).

1. Kolika je incidencija učinaka na jetru uočenih pri primjeni vorikonazola?

Vorikonazol je novija generacija triazola te predstavlja prvu liniju u liječenju invazivne aspergiloze i brojnih drugih invazivnih gljivičnih infekcija.^{1,2} Postoji bogato kliničko iskustvo s vorikonazolom nakon odobrenja za stavljanje u promet u Europi 2002.god.² Vorikonazol može uzrokovati različite abnormalnosti testova jetrene funkcije.³ Farmakovigilancijska studija provedena u Francuskoj između 2002. i 2005. pokazala je da je većina bolesnika s povišenim vrijednostima testova jetrene funkcije nakon primjene vorikonazola bila bez simptoma.⁴ Manje često bile su opažene ozbiljnije manifestacije, kao što su klinički hepatitis, kolestaza i fulminantno zatajenje jetre. Jetrene reakcije mogu se pojaviti u bolesnika s teškom osnovnom bolešću, kao i u onih bez drugih utvrđenih čimbenika rizika. Abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije su se u većini slučajeva normalizirale, bez obzira na to je li se nastavilo s primjenom vorikonazola ili je ona prekinuta, odnosno je li došlo do promjene doze.²

U kliničkom programu vorikonazola, ukupna incidencija klinički značajno povišenih vrijednosti aminotransferaze iznosila je 13,4% (200 od 1493). Abnormalne vrijednosti testova jetrene funkcije mogu se povezati s višim koncentracijama u plazmi i/ili dozama vorikonazola.² Retrospektivna analiza podataka iz 10 ispitivanja terapijske faze 2 i 3 nije utvrdila statistički značajnu povezanost između koncentracija vorikonazola u plazmi i abnormalnih vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT), dok je statistički značajna povezanost utvrđena između koncentracija vorikonazola u plazmi i povišenja vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST), alkalne fosfataze (ALP) i bilirubina.⁵

2. Koji je mehanizam poremećaja funkcije jetre izazvanog vorikonazolom?

Točan mehanizam oštećenja jetre izazvanog triazolom nije poznat. Opažena oštećenja jetre uključivala su kombinaciju hepatocelularno-kolestatskog, hepatocelularnog ili kolestatskog oštećenja.³

3. Kako treba pratiti hepatotoksičnost u bolesnika koji dobivaju vorikonazol i koji je odgovarajući postupak u tim slučajevima?

Svim bolesnicima (uključujući i djecu), na početku terapije vorikonazolom treba napraviti testove jetrene funkcije. Nadalje, u bolesnika u kojih se utvrde abnormalni testovi jetrene funkcije tijekom primjene vorikonazola, potrebno potom redovito pratiti njihove vrijednosti.² Učestalost praćenja ovisi o kliničkom kontekstu. Zbrinjavanje bolesnika treba uključivati laboratorijsku procjenu oštećenja jetre (posebno vrijednosti testova jetrene funkcije i bilirubina). Treba ozbiljno razmotriti prestanak primjene vorikonazola u bolesnika s kliničkim znakovima i simptomima koji ukazuju na oštećenje jetre izazvano vorikonazolom.²

Posebno treba obratiti pozornost na druge moguće uzroke povišenih vrijednosti testova jetrene funkcije, uključujući i istovremenu primjenu drugih lijekova te druga često prisutna stanja u bolesnika koji dobivaju vorikonazol (npr. reakcija transplantata protiv primatelja).²

Povišene vrijednosti ALT, AST ili ALP ili bilirubina u serumu mogu ukazivati na hepatotoksičnost izazvanu lijekovima ako:⁶

- dođe do oštećenje jetre nakon početka primjene lijeka,⁶
- hepatotoksične reakcije pri primjeni vorikonazola često se javljaju u prvih 10 dana terapije,³
- su drugi uzroci bolesti jetre isključeni,⁶
- povišene vrijednosti testova jetrene funkcije ponavljaju se pri ponovnoj izloženosti lijeku.⁶

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s akutnim oštećenjem jetre koje se očituje povišenim vrijednostima testova jetrene funkcije (ALT, AST) (ali se preporučuje kontinuirano praćenje vrijednosti testova jetrene funkcije u svrhu otkrivanja daljnjih povišenja). U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh A i B) koji uzimaju vorikonazol, preporuča se primjena uobičajenih početnih doza lijeka, ali dozu održavanja treba prepoloviti. Vorikonazol nije ispitivan kod bolesnika s teškom kroničnom cirozom jetre (Child-Pugh C).² U ovoj situaciji, vorikonazol se smije primijeniti samo ako moguće koristi prevladavaju moguće rizike i posljedice oštećenja jetre izazvanog lijekom.²

4. Gdje mogu pronaći više informacija o vorikonazolu i odgovarajućem postupku s bolesnicima?

Odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka za vorikonazol (Vfend®) možete pronaći na web-stranici Hrvatske Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), www.halmed.hr. Ako trebate dodatne informacije i materijale, molimo Vas da kontaktirate Pfizer Croatia d.o.o. (Odgovorna osoba za medicinske informacije, dr Davorka Sekulić, tel. 01/3908 784).

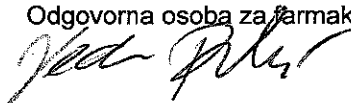
POZIV NA PRIJAVLJIVANJE NUSPOJAVA

Molimo Vas da sve opažene nuspojave, sukladno Zakonu o lijekovima (NN 71/07 i 45/09) i Pravilniku o farmakovigilanciji (NN 125/09) prijavite Agenciji za lijekove i medicinske proizvode. Prijave je moguće poslati poštom (Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb), telefaksom (01/4884-110) ili elektronskom poštom u Word formatu (nuspojave@halmed.hr).

Srdačan pozdrav,

Dr. Vedran Đukić

Odgovorna osoba za farmakovigilanciju



Literatura

1. Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, et al. ECIL-2 antifungal therapy guidelines, 2007, available at <http://www.eortc.be/services/unit/idg/documents/06.antifungaltherapy.pdf>, accessed 16 December 2009.
2. European summary of product characteristics, 2009, available at <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm>, accessed 16 December 2009.
3. Song JC, Deresinski S. Hepatotoxicity of antifungal agents. *Curr Opin Investig Drugs* 2005;6:170–7.
4. Eiden C, Peyrière H, Cociglio M, et al. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Ann Pharmacother* 2007;41:755–63.
5. Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, Troke P, Wood N. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentration and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol* 2006;46:235–43.
6. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731–9.