



Dátum 23.06.2010

Lt29_10-05_(VFEND hepatic information bulletin_V8 2)_update.doc

Vec: Informačná správa o hepatálnych nežiaducich účinkoch po vorikonazole

Vážený pán doktor / Vážená pani doktorka,

vzhľadom na narastajúci počet hlásení hepatálnych nežiaducich účinkov u pacientov užívajúcich vorikonazol (Vfend[®]) sa spoločnosť Pfizer zaviazala Európskej liekovej agentúre (EMA) uskutočniť edukačné aktivity zamerané na európskych lekárov. Cieľom tejto správy je poskytnúť lekárom predpisujúcim liek návod, ako postupovať u týchto pacientov.

Obsah tohto návodu nezávisle preskúmal MUDr. William W Hope, pracujúci ako klinický odborný asistent na pracovisku Univerzity v Manchestri, Manchester Academic Health Science Centre, vo Veľkej Británii.

1. Aký je výskyt hepatálnych prejavov po vorikonazole?

Vorikonazol je triazolový liek novej generácie používaný ako prvolíniová liečba invazívnej aspergilózy a mnohých ďalších invazívnych mykóz.^{1,2} Od vydania rozhodnutia o registrácii vorikonazolu v Európe v roku 2002 sa získalo množstvo klinických skúseností.² Vorikonazol môže spôsobiť rôzne abnormálne odchýlky pečňových testov. Výsledky štúdie vykonanej vo Francúzsku v priebehu rokov 2002 až 2005 zameranej na otázky farmakovigilancie naznačili, že väčšina pacientov so zvýšenými hodnotami pečňových testov po podávaní vorikonazolu je asymptomatických.⁴ V zriedkavejších prípadoch je možné pozorovať závažnejšie prejavy, ako sú napr. klinicky manifestná hepatitída, cholestáza a fulminantné hepatálne zlyhanie. Hepatálne reakcie sa môžu objaviť u pacientov so závažnými sprievodnými stavmi, ako aj u jedincov bez ďalších identifikovateľných rizikových faktorov. Väčšina abnormálnych odchýlok pečňových testov sa upravila bez ohľadu na to, či sa pokračovalo v liečbe vorikonazolom, či sa liečba ukončila alebo zmenila dávka.²

V programe klinického sledovania vorikonazolu bol celkový výskyt klinicky významného zvýšenia aminotransferáz 13,4 % (200 z 1 493). Abnormálne hodnoty pečňových testov môžu súvisieť so zvýšenými plazmatickými koncentráciami a/alebo dávkami vorikonazolu.² Retrospektívna analýza údajov z 10 terapeutických štúdií 2. a 3. fázy nepreukázala štatisticky významný vzťah medzi plazmatickými koncentráciami vorikonazolu a abnormálnymi hodnotami alanínaminotransferázy (ALT); zistili sa však štatisticky významné súvislosti medzi plazmatickými koncentráciami vorikonazolu a zvýšenými hodnotami aspartátaminotransferázy (AST), alkalickéj fosfatázy (ALP) a bilirubínu.⁵

2. Aký je mechanizmus hepatálnej dysfunkcie vyvolanej vorikonazolom?

Presný mechanizmus hepatálneho poškodenia vyvolaného triazolovými liekmi nie je známy. Pozorované formy poškodenia pečene zahŕňali zmiešané hepatocelulárne-cholestatické, hepatocelulárne alebo cholestatické poškodenia.³

3. Ako sa majú monitorovať pacienti užívajúci vorikonazol na prejavy hepatotoxicity a ako postupovať v týchto prípadoch?

U všetkých pacientov (vrátane detí) sa musia na začiatku liečby vorikonazolom stanoviť hodnoty pečeňových testov. Okrem toho sa hodnoty pečeňových testov musia pravidelne sledovať u pacientov, u ktorých došlo k abnormálnym odchýlkam pečeňových testov počas liečby vorikonazolom.² Frekvencia sledovania závisí od klinického obrazu. Starostlivosť o pacienta musí zahŕňať laboratórne stanovenie hepatálneho poškodenia (predovšetkým hodnôt pečeňových testov a bilirubínu). U pacientov s klinickými príznakmi a prejavmi vorikonazolom navodeného hepatálneho poškodenia sa dôrazne odporúča zväziť ukončenie liečby vorikonazolom.²

Starostlivo sa musia zväziť všetky ostatné možné príčiny zvýšených pečeňových testov, vrátane súbežnej liečby a ďalších stavov, ktoré sa často vyskytujú u pacientov užívajúcich vorikonazol (napr. reakcia štepu voči hostiteľovi "graft vs. host disease").²

Zvýšené hodnoty ALT, AST, ALP alebo bilirubínu v sére môžu byť znamením hepatotoxicity navodenej liekom, ak:⁶

- sa pečeňové poškodenie prejaví po začatí podávania lieku;⁶
- sa hepatotoxické reakcie po vorikonazole často pozorujú počas prvých 10 dní liečby;³
- sa vylúčia iné príčiny prebiehajúceho ochorenia pečene;⁶
- k opakovanému zvýšeniu hepatálnych testov došlo s opakovanou expozíciou lieku.⁶

Použitie u pacientov s poruchou funkcie pečene: U pacientov s akútnym hepatálnym poškodením prejavujúcim sa zvýšením pečeňových testov (ALT, AST) nie je potrebná úprava dávky (ale odporúča sa pokračovať v monitorovaní pečeňových testov kvôli prípadnému ďalšiemu zvyšovaniu ich hodnôt). U pacientov s ľahkou až stredne ťažkou cirhózou pečene (Child-Pugh A a B) užívajúcich vorikonazol, sa odporúča použiť štandardné nasycovacie dávky, ale udržiavacie dávky sa musia znížiť na polovicu. U pacientov s ťažkou chronickou cirhózou pečene (Child-Pugh C) sa vorikonazol neskúmal.² V tomto prípade sa má vorikonazol použiť len vtedy, ak potenciálne výhody prevyšujú riziko a následky liekom vyvolaného poškodenia pečene.²

4. Kde môžem nájsť viac informácií o vorikonazole a správnej starostlivosti o pacientov?


Súhrn charakteristických vlastností vorikonazolu môžete nájsť na internetovej stránke EMA, na <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm>.


Ak potrebujete ďalšie informácie a materiály, kontaktujte, prosím, Medicínske oddelenie spoločnosti Pfizer na telefónnom čísle +421-2-3355 5500.

5. Hlásenie podozrení na nežiaduci účinok

Lekár je povinný hlásiť držiteľovi rozhodnutia o registrácii každé podozrenie na závažnú nežiaducu udalosť v súvislosti s liečbou Vfendom. Informácie o nežiaducich udalostiach oznámte na Oddelenie bezpečnosti: Ing. Silvia Vantrubová (+421-907 807 103) alebo Mgr. Lubomíra Andrisová (+421-905 962 228).

S pozdravom,


MUDr. Zita Lukáčová
Medicínsky poradca
Pfizer Luxembourg SARL, o.z., SR


MUDr. Daniela Farkašová
Medicínsky riaditeľ
Pfizer Luxembourg SARL, o.z., SR

Referencie

1. Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, et al. ECIL-2 antifungal therapy guidelines, 2007, dostupné na <http://www.eortc.be/services/unit/idg/documents/06.antifungalthrapy.pdf>, od 16.12.2009.
2. Súhrn charakteristických vlastností lieku schválený EMA, 2009, dostupný na <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm>, od 16.12.2009.
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.