



Mai 2010

## Vorikonazol, informasjonsskriv om leverbivirkninger

Pfizer har forpliktet seg overfor det Europeiske legemiddelbyrået (European Medicines Agency – EMA) til å sende ut informasjon rettet mot europeiske leger som respons på et økende antall rapporter på leverbivirkninger som har oppstått hos pasienter behandlet med vorikonazol (Vfend®). Intensjonen med dette informasjonsskrivet er å gi forskrivende leger veiledning i hvordan man skal håndtere disse pasientene.

Innholdet i dette skrevet har blitt gjennomgått av William W Hope, MD, Clinical Senior Lecturer, University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, Storbritannia.

### 1. Hva er forekomsten av leverbivirkninger sett med vorikonazol?

Vorikonazol er et nyere generasjon triazol som er et førstelinjemiddel i behandling av invasiv aspergillose og flere andre invasive soppinfeksjoner.<sup>1,2</sup> Det foreligger betydelig klinisk erfaring med vorikonazol etter at preparatet fikk markedsføringstillatelse i Europa i 2002.<sup>2</sup> Vorikonazol kan forårsake ulike kombinasjoner av unormale funn på leverfunksjonstester (LFT).<sup>3</sup> I en sikkerhetsovervåkningsstudie som ble utført i Frankrike i perioden 2002 til 2005 ser det ut til at flertallet av pasienter med forhøyede leververdier sekundært til administrering av vorikonazol er asymptotiske.<sup>4</sup> Mindre hyppig har man sett mer alvorlige manifestasjoner som klinisk hepatitt, kolestase og fulminant leversvikt. Leverreaksjoner kan opptre hos pasienter med alvorlige underliggende medisinske tilstander, så vel som hos pasienter uten andre identifiserbare risikofaktorer. De fleste tilfellene av unormale leververdier ble normalisert uavhengig av om vorikonazolbehandling ble opprettholdt, seponert eller om dosen ble justert.<sup>2</sup>

I det kliniske programmet med vorikonazol var den totale forekomst av klinisk signifikante unormale verdier for aminotransferase 13,4 % (200 av 1 493). Unormale leververdier kan være forbundet med høyere plasmakonsentrasjoner og/eller høyere doser vorikonazol.<sup>2</sup> I en retrospektiv analyse av data fra 10 terapeutiske fase-2 og fase-3 studier ble det ikke funnet noen statistisk signifikant sammenheng mellom plasmakonsentrasjoner av vorikonazol og unormale verdier av alaninaminotransferase (ALAT), men det ble identifisert statistisk signifikant sammenheng mellom plasmakonsentrasjon av vorikonazol og aspartataminotransferase (ASAT), alkalisk fosfatase (ALP) og forhøyet bilirubin.<sup>5</sup>

### 2. Hva er mekanismen for leverdysfunksjon forårsaket av vorikonazol?

Den eksakte mekanismen bak triazol-indusert leverskade er ikke kjent. Type leverskade som er sett inkluderer blandet hepatocellulær-kolestatisk, hepatocellulær, eller kolestatisk skade.<sup>3</sup>

### 3. Hvordan skal pasienter som behandles med vorikonazol monitoreres for levertoksisitet, og hva er egnet håndtering av disse tilfellene?

Leverfunksjonen bør måles hos alle pasienter (inklusive barn) ved behandlingsstart med vorikonazol. Videre bør leverfunksjonen monitoreres jevnlig hos pasienter som utvikler unormale leververdier under behandling med

vorikonazol.<sup>2</sup> Hyppighet av monitorering avhenger av det kliniske bildet. Pasientoppfølging bør inkludere laboratorievurdering av leverskade (spesielt leverfunksjonstester og bilirubin). Seponering av vorikonazol må vurderes hos pasienter som har kliniske symptomer forenlig med leverskade forårsaket av vorikonazol.<sup>2</sup>

Det bør gjøres en grundig vurdering av andre potensielle årsaker til forhøyede leververdier, inklusive annen samtidig legemiddelbruk og andre tilstander som ses hyppig hos pasienter som behandles med vorikonazol (f.eks. avstøtningsreaksjon).<sup>2</sup>

Forhøyet ALAT, ASAT eller ALP eller bilirubin kan være tegn på legemiddelindusert levertoksisitet dersom:<sup>6</sup>

- Leverskaden oppdages etter at legemidlet er introdusert;<sup>6</sup>
- Levertoksiske reaksjoner med vorikonazol ses innen 10 dager etter oppstart av behandling;<sup>3</sup>
- Andre årsaker til underliggende leversykdom er utelukket;<sup>6</sup>
- Forhøyede leververdier opptrer igjen ved gjentatt eksponering for legemidlet.<sup>6</sup>

Det er ikke nødvendig med dosejustering hos pasienter med akutt leverskade, påvist ved forhøyede leververdier (ALAT, ASAT) (men det anbefales fortsatt monitorering av leververdier for å oppdage ytterligere økning). Hos pasienter med mild til moderat levercirrhose (Child-Pugh A og B) som får vorikonazol er det anbefalt at standard startdose brukes, men at vedlikeholdsdosen halveres. Vorikonazol har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig kronisk levercirrhose (Child-Pugh C).<sup>2</sup> Vorikonazol skal kun brukes i slike tilfeller dersom den potensielle fordelen er større enn risikoen og konsekvensene av legemiddelindusert leverskade.<sup>2</sup>

#### 4. Hvor kan jeg finne mer informasjon om vorikonazol og egnet behandling?

Du kan finne preparatomtalen for vorikonazol på EMAs hjemmeside

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm>. Dersom du har behov for ytterligere informasjon eller materiell, vennligst kontakt Pfizer Medisinsk Informasjon, telefon 67 52 61 00.

Med vennlig hilsen



Yngve Mikkelsen  
Medisinsk direktør, M.D.  
Pfizer Norge

#### Referanser

1. Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, et al. ECIL-2 antifungal therapy guidelines, 2007, tilgjengelig på <http://www.eortc.be/services/unit/idg/documents/06.antifungaltherapy.pdf>, besøkt 16. desember 2009.
2. European summary of product characteristics, 2009, tilgjengelig på <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm>, besøkt 16. desember 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 vorikonazol: 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 vorikonazol 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.