

**Plan zarządzania ryzykiem
Worykonazol**

| Problem dotyczący bezpieczeństwa | Rutynowe środki ograniczania ryzyka | Dodatkowe środki ograniczania ryzyka |
|---|--|---|
| Inne <i>nowotwory skóry</i> (inne niż rak kolczystokomórkowy skóry) | Brak | Nie zaproponowano |
| Zdarzenia związane z samobójstwem | Brak | Nie zaproponowano |
| Ważne brakujące informacje | | |
| <i>Stosowanie poza rejestracją</i> | Punkt 4.2 i 4.4 ChPL | Nie zaproponowano |
| Oporność | Punkt 5. ChPL | Nie zaproponowano |
| Stosowanie u dzieci poniżej 2. roku życia | Punkt 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2 ChPL | Nie zaproponowano |
| Stosowanie u pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (C wg Childa-Pugha) | Punkt 4.2 i 5.2 ChPL | Nie zaproponowano |
| Stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią | Punkt 4.6 i 5.3 ChPL | Nie zaproponowano |

VI. 2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Vopregin przeznaczone do publicznej informacji

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Inwazyjna aspergiloza

Aspergiloza jest to zakażenie spowodowane przez pewien rodzaj pleśni. Choroby będące następstwem tego zakażenia zwykle atakują układ oddechowy (na przykład płuca), ale objawy i ciężkość tych chorób mogą być bardzo zróżnicowane. U niektórych osób *Aspergillus* wywołuje reakcję alergiczną. U innych rozwija się zakażenie płuc o różnym nasileniu, od łagodnego po ciężkie. Najgroźniejsza postać aspergilozy, inwazyjna aspergiloza, występuje wtedy, gdy zakażenie rozszerza się na naczynia krwionośne i dalej się rozprzestrzenia.²

Kandydemia i ciężkie inwazyjne zakażenia *Candida*

Kandydoza jest to zakażenie spowodowane przez drożdżaka z rodzaju *Candida* (najczęściej *C. albicans*). Objawia się zmianami skórno-słuzówkowymi a czasami ogniskową infekcją w kilku miejscach. Objawy zależą od miejsca infekcji. Drożdżaki z rodzaju *Candida* odpowiadają za około 80% poważnych układowych infekcji grzybiczych i stanowią najczęstszą przyczynę infekcji grzybiczych u pacjentów z upośledzonym układem

Plan zarządzania ryzykiem Worykonazol

odpornościowym. Infekcje drożdżakowe należą do najczęstszych infekcji nabywanych w szpitalu.³

Groźne infekcje grzybicze spowodowane przez *Scedosporium* lub *Fusarium*

W okresie ostatnich kilkudziesięciu lat *Fusarium* i *Scedosporium* stały się ważnymi patogenami grzybiczymi, powodując istotną, dużą liczbę zgonów, zwłaszcza wśród chorych z upośledzonym układem odpornościowym. Te 2 infekcje grzybicze mają kilka biologicznych i klinicznych cech wspólnych, w szczególności cechują się bardzo wysoką śmiertelnością w wywoływanych przez siebie chorobach.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

W leczeniu inwazyjnej aspergilozy odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie był większy niż w przypadku amfoterycyny B (53% w porównaniu z 31%). Przeżycie przy stosowaniu worykonazolu było istotnie większe niż przy stosowaniu amfoterycyny B.¹

W kandydemii odsetek odpowiadających na leczenie worykonazolem był na koniec terapii taki sam jak w przypadku leku porównywanego (72%).¹

Pomyślny wynik leczenia obserwowano u 44% pacjentów z groźnymi, opornymi na leczenie infekcjami *Candida* (24 z 55). W większości tych przypadków (15 z 24) odpowiedź na leczenie była całkowita.¹

W leczeniu chorób wywołanych przez *Scedosporium* i *Fusarium* u 28 z 59 pacjentów uzyskano całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie.¹

W badaniu oceniającym profilaktykę u chorych po przeszczepieniu komórek macierzystych krwi pomyślne wyniki uzyskano u około 49% pacjentów otrzymujących worykonazol (109 z 224) w porównaniu z około 33% pacjentów, którzy otrzymywali itrakonazol (80 z 241).¹

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie ma odpowiednich danych na temat stosowania worykonazolu w profilaktyce inwazyjnych infekcji grzybiczych u pacjentów z chorobami wątroby, u dzieci i młodzieży lub u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

VI.2.4. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Ważne zidentyfikowane ryzyko

| Zagrożenie | Co wiadomo | Możliwość zapobiegania |
|--|--|--|
| Uszkodzenie wątroby przez substancje chemiczne (hepatotoksyczność) | Nawet u 1 na 100 pacjentów w czasie leczenia worykonazolem mogą wystąpić reakcje ze strony wątroby. Przypadki odczynów wątrobowych obserwowano głównie u chorych z ciężkimi stanami. | Na początku leczenia worykonazolem badania czynności wątroby należy wykonywać co najmniej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc terapii. Jeśli nie stwierdza się zmian, częstość kontroli można zmniejszyć |

**Plan zarządzania ryzykiem
Worykonazol**

| | | |
|---|--|---|
| | Przejściowe reakcje wątrobowe, w tym zapalenie wątroby i żółte zabarwienie skóry (żółtaczką) występowały u pacjentów bez żadnych innych stwierdzanych czynników ryzyka. | do 1 badania na miesiąc. Leczenie powinno trwać jak najkrócej. Jeśli parametry wątrobowe ulegną znacznemu zwiększeniu, stosowanie worykonazolu należy zakończyć. Zaburzenia czynności wątroby zwykle są odwracalne po przerwaniu leczenia. |
| Uszkodzenie nerwów obwodowych (neuropatia obwodowa) | Uszkodzenie nerwów obwodowych było opisywane jako niezbyt częsty (do 1 na 100 pacjentów) objaw niepożądany związany ze stosowaniem worykonazolu. Uszkodzenie nerwów powodowało utratę czucia w pewnym obszarze ciała, ból, mrowienie lub pieczenie rąk lub stóp. | Zarówno pacjenci jak i lekarze powinni monitorować wczesne objawy uszkodzenia nerwów. |
| Oparzenia słoneczne (fototoksyczność) | Oparzenia słoneczne mogą występować nawet u 1 na 100 pacjentów stosujących worykonazol. Częstość występowania oparzeń słonecznych jest większa u dzieci. | Zaleca się, aby wszyscy pacjenci, w tym dzieci, unikali bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne w czasie leczenia worykonazolem i stosowali takie środki ochrony, jak ubranie chroniące przed słońcem i preparat z filtrem przeciwsłonecznym o wysokim czynniku ochrony przed słońcem (sun protection factor; SPF). Jeśli wystąpią oparzenia słoneczne, pacjenta należy skierować do dermatologa. Należy rozważyć odstawienie worykonazolu. |

**Plan zarządzania ryzykiem
Worykonazol**

| | | |
|--|---|--|
| <p>Nierówne bicie serca lub nieprawidłowy zapis EKG (wydłużenie odstępu QTc i <i>torsade de pointes</i>)</p> | <p>Stosowanie worykonazolu wiązało się z wydłużeniem odstępu QTc w EKG. Opisywano rzadkie przypadki (do 1 na 1000) arytmii typu <i>torsade de pointes</i> u pacjentów stosujących worykonazol, u których obecne były takie czynniki ryzyka jak kardiotoksyczna chemioterapia w wywiadzie, kardiomiopatia, zmniejszone stężenia potasu we krwi, jednoczesne stosowanie leków przyczyniających się do wydłużenia odstępu QT.</p> | <p>Lekarz powinien zachować dużą ostrożność w czasie leczenia pacjentów zagrożonych zwiększonym ryzykiem zaburzeń rytmu serca.</p> |
| <p>Nowotwór skóry [rak kolczystokomórkowy skóry, jedna z głównych postaci raka skóry]</p> | <p>Istnieją doniesienia o występowaniu (z nieznaną częstością) raka skóry (rak kolczystokomórkowy skóry) u chorych leczonych worykonazolem przez długie okresy czasu. Dokładny mechanizm rozwoju raka kolczysto komórkowego skóry nie jest jeszcze znany. Pewną rolę jednak mogą odgrywać oparzenia słoneczne. Jeśli wystąpią oparzenia słoneczne pacjenta należy skierować do dermatologa i rozważyć odstawienie worykonazolu.</p> | <p>Należy edukować pacjentów, aby w czasie leczenia worykonazolem unikali intensywnej lub przedłużonej bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne i stosowali środki ochrony, takie jak ubranie chroniące przed słońcem i preparaty z filtrem przeciwsłonecznym o wysokim SPF. Jeśli wystąpią oparzenia słoneczne pacjenta należy skierować do dermatologa. Należy rozważyć odstawienie worykonazolu. Ocena dermatologiczna powinna być regularnie powtarzana. Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, że przy długoterminowym stosowaniu worykonazolu może rozwinąć się rak skóry.</p> |

**Plan zarządzania ryzykiem
Worykonazol**

| | | |
|---|---|--|
| Zaburzenia widzenia Wpływ na wzrok (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego) i inne problemy związane ze wzrokiem | Zaburzenia widzenia mogą występować z częstością do 1 na 10 pacjentów. U chorych może występować zmieniona/nasilona percepcja wzorkowa, nieostre widzenie, zmiany widzenia kolorów. | Nie ma możliwości zapobiegania. Zaburzenia widzenia są przemijające i całkowicie odwracalne. |
|---|---|--|

Ważne potencjalne ryzyko

| Zagrożenie | Co wiadomo (w tym powód, dla którego uznano to za potencjalne zagrożenie) |
|--|---|
| Leczenie przez dłuższy czas | Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, że przy długim stosowaniu worykonazolu może rozwinąć się rak skóry. Przewlekła ekspozycja (ponad 6 miesięcy) wymaga starannej oceny. Lekarze powinni więc rozważyć potrzebę ograniczenia ekspozycji na worykonazol. |
| Inne nowotwory skóry (inne niż rak kolczystokomórkowy skóry) | Brak informacji |
| Zdarzenia związane z samobójstwem | Brak informacji |

Brakujące informacje

| | |
|---|---|
| Stosowanie poza zatwierdzonymi wskazaniami | Nie ma wystarczających danych na temat ochronnego lub profilaktycznego stosowania w inwazyjnych infekcjach grzybiczych. ⁵ Zaleca się, aby jeśli wystąpią objawy niepożądane związane z leczeniem, nie stosować worykonazolu. |
| Oporność (zdolność drobnoustrojów do przeciwstawienia się działaniu worykonazolu) | Nie ma wystarczających danych na temat oporności worykonazolu na niektóre gatunki grzybów. |
| Stosowanie u dzieci poniżej 2. roku życia | Nie ma wystarczających danych na temat dawkowania worykonazolu u pacjentów poniżej 2. roku życia. |
| Stosowanie u pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (C wg Childa-Pugha) | Worykonazol nie był badany u pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (C wg Childa-Pugha). |

**Plan zarządzania ryzykiem
Worykonazol**

| | |
|--|---|
| (marskość wątroby) | |
| Stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią | Nie ma odpowiednich informacji na temat stosowania worykonazolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność reprodukcyjną. Nie należy stosować worykonazolu, jeśli kobieta jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę. Nie wiadomo, czy worykonazol wydziela się do mleka kobiecego. |

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Dodatkowe środki ograniczania ryzyka obejmują przekazywanie pracownikom opieki zdrowotnej i pacjentom informacji na temat bezpieczeństwa, dotyczących ważnych znanych zagrożeń, takich jak ryzyko wystąpienia fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i wątrobowej toksyczności worykonazolu.

Do dodatkowych środków ograniczania ryzyka fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i toksyczności wątrobowej w związku z leczeniem worykonazolem należą:

- Lista kontrolna dla pracowników opieki zdrowotnej dotycząca fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i toksyczności wątrobowej;
- Broszura ‘Pytania i Odpowiedzi’ dla pracowników opieki zdrowotnej dotycząca fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i toksyczności wątrobowej;
- Karta ostrzegająca pacjentów przed fototoksycznością i rakiem kolczystokomórkowym skóry.

Środki ograniczania ryzyka

Broszura ‘Pytania i Odpowiedzi’ dla pracowników opieki zdrowotnej dotycząca fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i toksyczności wątrobowej;

- Informuje pracowników opieki zdrowotnej o ryzyku fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i toksyczności wątrobowej związanym ze stosowaniem worykonazolu.
- Przekazuje pracownikom opieki zdrowotnej aktualne zalecenia monitorowania i postępowania w przypadku tych zagrożeń.
- Przypomina pracownikom opieki zdrowotnej o korzystaniu z listy kontrolnej i karty ostrzegającej pacjentów

Lista kontrolna dla pracowników opieki zdrowotnej dotycząca fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i toksyczności wątrobowej;

- Przypomina pracownikom opieki zdrowotnej o ryzyku fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i toksyczności wątrobowej, opisywanym przy stosowaniu worykonazolu.
- Przekazuje pracownikom opieki zdrowotnej aktualne zalecenia monitorowania i postępowania w przypadku tych zagrożeń.
- Przypomina pracownikom opieki zdrowotnej, aby rozmawiali u pacjentami/opiekunami

**Plan zarządzania ryzykiem
Worykonazol**

pacjentów o ryzyku fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i toksyczności wątrobowej, o tym, na co zwracać uwagę oraz w jaki sposób i kiedy zwracać się po natychmiastową pomoc.

- Przypomina pracownikom opieki zdrowotnej, aby przekazywali pacjentom kartę ostrzegającą pacjentów.

Karta ostrzegająca pacjentów przed fototoksycznością i rakiem kolczystokomórkowym skóry:

- Przypomina pacjentom o ryzyku fototoksyczności i raka kolczystokomórkowego skóry.
- Przypomina pacjentom kiedy i jak zgłaszać odpowiednie objawy fototoksyczności i raka skóry
- Przypomina pacjentom, aby podejmowali odpowiednie środki w celu zmniejszenia ryzyka reakcji skórnych i kolczysto komórkowego raka skóry (poprzez unikanie bezpośredniej ekspozycji na światło słoneczne, stosowanie preparatów z filtrem przeciwsłonecznym i ubrania chroniącego przed słońcem) i informowali pracowników opieki zdrowotnej, jeśli wystąpią u nich istotne zmiany skórne.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po dopuszczeniu do obrotu (jeśli dotyczy)

Żadne badania porejestracyjne nie są planowane.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w palnie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy