

## VI.A.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Voriconazole Genoptim przeznaczone do publicznej wiadomości

### VI.A.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

#### Wskazania terapeutyczne

**Inwazyjne zakażenia grzybicze** to ciężkie infekcje wywoływane przez różne gatunki grzybów, często zagrażające życiu. Do najczęstszych inwazyjnych zakażeń grzybiczych zalicza się kandydozę, aspergilozę i kryptokokozę. Występowanie inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) znacząco wzrosło w ciągu dwóch ostatnich dekad, czemu towarzyszy stały wzrost populacji zagrożonych pacjentów. Śmiertelność spowodowana inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi wśród chorych z neutropenią wynosi 50% u chorych zakażonych *Candida*, a może zbliżyć się do 100% w przypadku chorych z aspergilozą, fuzariozą lub trychosporozą.

Wczesna i precyzyjna diagnoza, a następnie zastosowanie odpowiedniej terapii przeciwgrzybiczej sprawiają trudność, co prowadzi do wysokiej śmiertelności chorych z IZG. Standardowe badania mikrobiologiczne (bezpośrednie oględziny pod mikroskopem oraz posiew materiału pobranego z dróg oddechowych) charakteryzują się niską czułością, i dają wynik dodatni dopiero w późnym stadium IZG. Ponadto posiew z wynikiem dodatnim nie pozwala rozróżnić pomiędzy kolonizacją a zanieczyszczeniem,

Coraz powszechniejsze stosowanie agresywnej chemoterapii, wzrastająca liczba przeszczepów komórek macierzystych, powszechne stosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej, wzrastająca liczba biorców przeszczepów organów oraz pojawienie się zakażeń ludzkim wirusem upośledzenia odporności to główne czynniki przyczyniające się do wzrastającej liczby infekcji grzybiczych.

### VI.A.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Worykonazol to triazolowa pochodna flukonazolu o szerokim spektrum silnego działania na grzyby, w tym grzyby strzępkowe, ciężkie zakażenia wywołane przez *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* jak również oporny na działanie fukonazolu *Candida albicans* i pozostałe odporne na działanie fukonazolu *Candida spp*, na przykład *Candida krusei*. Worykonazol jest przeznaczony dla chorych z pogarszającymi się, a nawet zagrażającymi życiu zakażeniami grzybiczymi. W przypadku dzieci (od 2 do <12 lat) i młodych nastolatków o niskiej masie ciała (od 12 do 14 lat i masie ciała <50 kg) zaleca się rozpoczęcie terapii od podawania doustnego, a podawanie doustne należy rozważyć dopiero po wystąpieniu istotnej poprawy klinicznej.

### VI.A.2.3 Niewiadome aspekty związane z korzyściami z leczenia

Bezpieczeństwo i skuteczność u chorych dzieci w wieku poniżej dwóch lat nie zostały określone.

Brak wystarczających informacji na temat zastosowania worykonazolu u ciężarnych kobiet. Wyniki badań na zwierzętach wskazywały na działanie toksyczne na rozrodczość. Potencjalne

---

ryzyko dla ludzi jest nieznanne. Nie badano przenikania worykonazolu do mleka matki. Po rozpoczęciu terapii worykonazolem należy przerwać karmienie piersią.

#### VI.A.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

##### Ważne zidentyfikowane zagrożenia

Ważne zidentyfikowane zagrożenia		
Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
<b>Zagrożenia dla bezpieczeństwa w języku potocznym</b> <i>(termin medyczny)</i>	<b>Krótkie podsumowanie w języku potocznym</b>	<b>Czy ryzyko można zminimalizować lub ograniczyć, i w jaki sposób</b>
Chorzy, u których stwierdzono alergię na worykonazol, inne azole lub substancje pomocnicze zawarte w produkcie leczniczym <i>(Nadwrażliwość na substancję aktywną, inne azole lub dowolną substancję pomocniczą)</i>	Podczas stosowania worykonazolu zgłaszano reakcje alergiczne (czasem poważne) obejmujące rozległą wysypkę z pęcherzami i łuszczenie skóry.	Tak, poprzez przerwanie leczenia i natychmiastową konsultację z lekarzem
Uszkodzenie wątroby <i>(Działanie toksyczne na wątrobę)</i>	Podczas badań klinicznych leczenia worykonazolem występowały rzadkie przypadki ciężkich reakcji wątrobowych (w tym kliniczne zapalenie wątroby, cholestaza i ostre zapalenie wątroby, w tym zgon) U chorych, u których nie stwierdzono innych identyfikowalnych czynników ryzyka, wystąpiły przejściowe reakcje wątrobowe, w tym zapalenie wątroby i żółtaczka. Zaburzenia czynności wątroby zazwyczaj ustępowały po przerwaniu leczenia.	Tak. Monitorowanie czynności wątroby należy prowadzić zarówno u dzieci jak i u dorosłych. Postępowanie kliniczne powinno obejmować laboratoryjną ocenę czynności wątroby (zwłaszcza ocenę aktywności enzymów wątrobowych: AST (aminotransferaza asparaginowa) i ALT (aminotransferaza alaninowa)) na początku leczenia worykonazolem, i przynajmniej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc leczenia. W przypadku, gdy wystąpi znaczący wzrost wskaźników wątrobowych, należy przerwać podawanie

		worykonazolu, chyba, że medyczna ocena stosunku ryzyka terapii do korzyści z niej płynących dla chorego uzasadnia dalsze stosowanie.
Wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie, powodujące opóźnioną repolaryzację serca (wydłużenie QT)	Należy zachować ostrożność przy podawaniu worykonazolu chorym ze schorzeniami, które potencjalnie mogą powodować arytmie, na przykład <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wrodzone lub nabyte wydłużenie QT</li> <li>• Kardiomiopatia, w szczególności w przypadku niewydolności serca</li> <li>• Bradykardia zatokowa</li> <li>• Występujące arytmie objawowe</li> <li>• Jednoczesne przyjmowanie produktu leczniczego o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT.</li> </ul> Przeciwwskazaniem jest jednoczesne podawanie substratów CYP3A4, terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu lub chinidyny.	Lekarze powinni wiedzieć, jakie inne produkty lecznicze przyjmuje chory. Przed rozpoczęciem terapii worykonazolem oraz w jej trakcie należy monitorować zaburzenia elektrolityczne, takie, jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia.
Zmiany widzenia (Zaburzenia związane ze wzrokiem (w tym rozmycie obrazu, zapalenie nerwu wzrokowego oraz tarcza zastoinowa)	Zgłaszano utrzymujące się długo działania niepożądane związane z widzeniem, w tym rozmycie obrazu, zapalenie nerwu wzrokowego oraz tarczę zastoinową. Podczas badań klinicznych zaburzenia widzenia związane z terapią worykonazolem były bardzo częste. Takie zaburzenia widzenia były przejściowe i w pełni odwracalne, a większość z nich ustępowała samoistnie w ciągu 60 minut i nie obserwowano żadnego istotnego klinicznie długiego wpływu na widzenie.	Worykonazol może powodować nieostre widzenie lub nieprzyjemną wrażliwość na światło. W trakcie występowania działań niepożądanych nie prowadzić pojazdów i nie obsługiwać żadnych narzędzi ani maszyn. W takim przypadku należy poinformować lekarza. Zazwyczaj zaburzenia widzenia są przejściowe i w pełni odwracalne, a większość z nich ustępuje samoistnie w ciągu 60 minut.
Chemicznie wywołane podrażnienie skóry pod wpływem światła (rodzaj	Działanie worykonazolu wiązano z fototoksycznością zarówno u dzieci jak i u dorosłych. Zmiany	Tak, poprzez unikanie intensywnego lub długiego narażenia na bezpośrednie

<p>wrażliwości na działanie światła. (<i>Fototoksyczność</i>)</p>	<p>są typowe dla mechanizmu fototoksyczności: bolesne zaczerwienienie ograniczone do obszaru skóry narażonej na działanie światła (bez świądu czy rozlania), po czym po kilku miesiącach występują następne zmiany pigmentacyjne, na przykład plamy soczewicowate czy piegi.</p>	<p>działanie promieniowania słonecznego w czasie terapii worykonazolem oraz przez stosowanie środków takich, jak odzież ochronna i kremy z filtrem o wysokim współczynniku ochrony (SPF). W razie wystąpienia reakcji fototoksycznych, niezbędna jest wielodyscyplinarna pomoc lekarska, a chorego należy skierować do dermatologa. Należy rozważyć przerwanie terapii worykonazolem.</p>
<p>Uszkodzenie nerwów lub schorzenia obejmujące nerwy, które mogą wpływać na odczuwanie, ruch i inne aspekty zdrowotne. (<i>Neuropatia obwodowa</i>)</p>	<p>Neuropatię obwodową zalicza się do rzadkich, ale zgłaszanych działań niepożądanych terapii triazolami w trakcie leczenia ostrych stanów inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Do jej objawów zalicza się piekący ból, świąd, odrętwienie, wrażliwość na dotyk i osłabienie.</p>	<p>Chorzy rozpoczynający długie leczenie triazolami powinni przejść badanie wstępne pod kątem neuropatii przed rozpoczęciem terapii, a następnie być poddawani regularnej weryfikacji. Wczesne wykrywanie i wykluczenie przyczyn alternatywnych ma istotne znaczenie dla zapobiegania postępom potencjalnie nieodwracalnych objawów. Lekarze podający chorym worykonazol powinni pamiętać o tym związku i ściśle monitorować swoich pacjentów pod kątem tego ciężkiego działania niepożądanego, potencjalnie prowadzącego do utraty sprawności.</p>
<p>Rodzaj nowotworu skóry (<i>Rak kolczystokomórkowy skóry (squamous cell carcinoma of the skin-SCC)</i>)</p>	<p>Zgłaszano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry u chorych, z których część wcześniej zgłaszała reakcje fototoksyczne. Ze względu na jego fototoksyczność, należy zachować środki ostrożności przy zapisywaniu worykonazolu. Po pierwsze, należy udokumentować</p>	<p>Tak, poprzez unikanie narażenia na działanie promieniowania słonecznego podczas przyjmowania worykonazolu oraz noszenie odzieży ochronnej i stosowanie kremów ochronnych z wysokim filtrem. W przypadku</p>

	fototyp i wcześniejsze schorzenia dermatologiczne pacjenta; po drugie obowiązkowe jest stosowanie zabezpieczenia przed działaniem światła; wreszcie, biorąc pod uwagę występowanie raka kolczystokomórkowego, jak również możliwość wystąpienia czerniaka, wszelkie objawy fototoksyczności muszą być potwierdzone i ocenione przez dermatologa, a przewlekłe zmiany skórne muszą być monitorowane specjalistycznie, z chirurgicznym pobraniem próbek i dokumentacją histologiczną przy podejrzeniu złośliwych zmian.	wystąpienia reakcji fototoksycznych skorzystać z porady dermatologa. Lekarz powinien często i dokładnie sprawdzać skórę, aby jak najszybciej wykryć i leczyć zmiany przednowotworowe.
--	---	---

Ważne możliwe zagrożenia	
Zagrożenie	Co wiadomo (Z podaniem przyczyn, dlaczego jest to uznawane za potencjalne zagrożenie)
Chorzy z czynnikami ryzyka ostrego zapalenia trzustki.	Chorzy, zwłaszcza dzieci, z czynnikami ryzyka ostrego zapalenia trzustki (np. niedawna chemoterapia, przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT – ang. Hematopoietic stem cell transplantation)), należy ściśle monitorować podczas leczenia worykonazolem. Przy takiej sytuacji klinicznej można rozważyć monitorowanie poziomu amylazy lub lipazy w surowicy.
Zespół Stevensa-Johnsona	Podczas leczenia worykonazolem zgłaszano występowanie przypadków złuszcających reakcji skórnych, na przykład zespołu Stevensa-Johnsona (nieczęste), toksycznej nekrolizy naskórka (rzadkie) oraz rumienia wielopostaciowego (rzadkie). Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka należy traktować jako odmienne diagnozy w przypadku, gdy u chorych rozwiną się grypopodobne objawy zwiastunowe (gorączka, złe samopoczucie, katar, bóle w klatce piersiowej, wymioty, ból gardła, kaszel, biegunka, ból głowy, bóle mięśni i stawów). W przypadku, gdy u chorego wystąpią złuszcające reakcje skórne, należy przerwać terapię worykonazolem.
Rozwój szczepów opornych	Rozwój lekooporności na działanie worykonazolu nie był wystarczająco przebadany in vitro dla gatunków <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Scedosporium</i> i <i>Fusarium</i> . Nie jest znana częstotliwość, z jaką lekooporność dla tego leku rozwija się u różnych grzybów. Izolaty grzybów przejawiających obniżoną podatność na działanie flukonazolu lub itraconazolu mogą również

	charakteryzować się obniżoną podatnością na działanie worykonazolu sugerując, że dla tych azoli może występować oporność krzyżowa. Istotność oporności krzyżowej dla klinicznych wyników terapii nie została w pełni scharakteryzowana. Przypadki kliniczne stwierdzenia oporności krzyżowej na działanie azoli mogą wymagać zastosowania innej terapii przeciwgrzybiczej.
Nowotwory skóry (inne niż SCC)	Mogą wystąpić przednowotworowe zmiany skórne, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii worykonazolem. Długoterminowe narażenie (leczenie lub profilaktyka), przekraczające 180 dni (6 miesięcy) wymaga starannej oceny korzyści i zagrożeń płynących z terapii.
Przypadki samobójstw	W nieczęstych przypadkach terapię worykonazolem wiązano z samobójstwem. Dostępne są pojedyncze zgłoszenia „prób samobójczych“, „myśli samobójczych“ oraz „dokonanych samobójstw“. Obecnie wyłącznie amerykańska Charakterystyka Produktu Leczniczego oraz monografia produktu wspominają o przypadkach samobójstw.
Stosowanie niezgodnie z zaleceniami (zwłaszcza w przypadku stosowania profilaktycznego i długoterminowego, tj. działanie toksyczne na wątrobę, fototoksyczność i nowotwory skóry)	Terapia powinna być jak najkrótsza, uzależniona od reakcji klinicznej i mykologicznej u chorego. Długoterminowe narażenie na działanie worykonazolu, przekraczające 180 dni (6 miesięcy) wymaga starannej oceny korzyści i zagrożeń płynących z terapii. W przypadku długoterminowej terapii worykonazolem zgłaszano następujące poważne działania niepożądane: Zgłaszano występowanie <u>raka kolczystokomórkowego skóry (SCC)</u> u chorych, z których część wcześniej zgłaszała reakcje fototoksyczne. W razie wystąpienia reakcji fototoksycznych, niezbędna jest wielodyscyplinarna pomoc lekarska, a chorego należy skierować do dermatologa. Należy rozważyć przerwanie terapii worykonazolem i zastosowanie innych środków o działaniu przeciwgrzybiczym. Systematycznie i regularnie należy przeprowadzać ocenę dermatologiczną w przypadku kontynuowania terapii worykonazolem pomimo wystąpienia zmian związanych z fototoksycznością, co pozwoli na wczesne wykrycie i leczenie zmian przednowotworowych. W przypadku stwierdzenia przednowotworowych zmian skórnych lub raka płaskonabłonkowego należy przerwać leczenie worykonazolem. Ponadto worykonazol może również być stosowany „niezgodnie ze wskazaniami“ w celu zapobiegania i leczenia innych zakażeń oportunistycznych w przypadku zarażenia HIV.

**Istotne brakujące informacje**

Zagrożenie	Co wiadomo
Stosowanie worykonazolu w czasie ciąży oraz u	Brak wystarczających informacji na temat zastosowania worykonazolu u ciężarnych kobiet. W trakcie badań nad

kobiet w wieku rozrodczym	rozrodczością wykazano teratogenne działanie worykonazolu u szczura oraz działanie toksyczne na embriony u królika w przypadku ustrojowego narażenia odpowiadającego narażeniu u człowieka po podaniu dawek terapeutycznych. W badaniu obejmującym okres prenatalny i poporodowy u szczura przy narażeniu na dawki niższe niż osiągnęte u człowieka po podaniu dawek leczniczych worykonazol wydłużał okres ciąży i porodu oraz powodował trudny poród, którego skutkiem była śmiertelność matek oraz obniżona przeżywalność okołoporodowa potomstwa. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Worykonazolu nie można stosować w trakcie ciąży, za wyjątkiem sytuacji, gdy korzyści płynące z terapii dla matki wyraźnie przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym zawsze muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia.
Stosowanie przez kobiety w okresie laktacji	Nie badano przenikania worykonazolu do mleka matki. Po rozpoczęciu terapii worykonazolem należy przerwać karmienie piersią. W badaniach nad zwierzętami nie wykazano działania upośledzającego płodność zarówno u samców jak i u samic.
Bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci poniżej 2 roku życia	Bezpieczeństwo i skuteczność u chorych dzieci w wieku poniżej dwóch lat nie zostały określone i nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawkowania. Zaleca się podawanie worykonazolu dzieciom w wieku dwóch lat i starszym. Monitorowanie czynności wątroby należy prowadzić zarówno u dzieci jak i u dorosłych.

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

Z niniejszym produktem leczniczym wiążą się określone warunki i ograniczenia (dodatkowe środki minimalizujące ryzyko) pozwalające na jego bezpieczne i efektywne stosowanie.

Rzeczony dodatkowe środki minimalizujące ryzyko dotyczą następujących zagrożeń:

- **Rodzaj nowotworu skóry (Rak kolczystokomórkowy skóry)**

<b>Środki minimalizujące zagrożenie</b>
Środki te pozwolą pracownikowi służby zdrowia zrozumieć, w jakim celu stosuje się [worykonazol], jak również zapoznać się z istotnymi zidentyfikowanymi zagrożeniami związanymi z worykonazolem, obejmującymi fototoksyczność i raka kolczystokomórkowego skóry oraz w jaki sposób można je ograniczać i jak postępować w takich przypadkach, i z jakich innych narzędzi może skorzystać w celu poinformowania chorego o tych zagrożeniach i przypominania mu o nich.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sumaryczny opis głównych dodatkowych środków minimalizujących ryzyko <ul style="list-style-type: none"> <li>– Worykonazol wiąże się z ryzykiem wystąpienia fototoksyczności i raka kolczystokomórkowego skóry (SCC). Zatem istotne znaczenie ma przestrzeganie zaleceń dotyczących środków chroniących przed reakcjami fototoksyczności oraz monitorowania pod kątem SCC, omówionych w ulotce produktu. W przypadku wystąpienia reakcji</li> </ul> </li> </ul>

**Środki minimalizujące zagrożenie**

fototoksycznej chorego należy skierować do dermatologa i rozważyć przerwanie leczenia worykonazolem.

- W przypadku kontynuowania terapii worykonazolem pomimo reakcji fototoksycznej, należy często i dokładnie sprawdzać skórę, aby jak najszybciej wykryć i leczyć zmiany przednowotworowe. Przerwać leczenie worykonazolem w przypadku wykrycia zmian przednowotworowych lub SCC.

Rodzaj nowotworu skóry (Rak płaskonabłonkowy skóry)

Edukacja pracowników służby zdrowia i chorych

Cel i uzasadnienie

Chorzy i pracownicy służby zdrowia muszą rozumieć ryzyko wystąpienia raka płaskonabłonkowego skóry oraz procedury związane z odpowiednim zarządzaniem tym ryzykiem w celu zminimalizowania jego występowania i nasilenia.

Proponowane działanie:

- Dostarczenie materiałów edukacyjnych pracownikom służby zdrowia dla lekarzy i farmaceutów przepisujących lek, zawierających zalecenia dotyczące:
  - ✓ środków chroniących przed reakcjami fototoksyczności oraz monitorowania pod kątem SCC, omówione w ulotce produktu
  - ✓ kiedy powinni skierować chorego do dermatologa
  - ✓ kiedy należy przerwać leczenie
- Informacje skierowane bezpośrednio do lekarza przed wdrożeniem (list adresowany do lekarza).
- Karta informacji dla chorego będzie informować chorego o ryzyku wystąpienia SCC oraz o działaniach, jakie powinien podejmować

- **Toksyczny wpływ na wątrobę (działanie toksyczne na wątrobę)**

**Środki minimalizujące zagrożenie**

Środki te pozwolą pracownikowi służby zdrowia zrozumieć, w jakim celu stosuje się [worykonazol], jak również zapoznać się z istotnymi zidentyfikowanymi zagrożeniami związanymi z worykonazolem, obejmującymi działanie toksyczne na wątrobę oraz w jaki sposób można je ograniczać i jak postępować w takich przypadkach, i z jakich innych narzędzi może skorzystać w celu poinformowania chorego o tych zagrożeniach i przypominania mu o nich.

- Sumaryczny opis głównych dodatkowych środków minimalizujących ryzyko

Z worykonazolem wiąże się ryzyko działania toksycznego na wątrobę. Zweryfikowano zalecenia dotyczące monitorowania funkcji wątroby zawarte w charakterystyce produktu leczniczego. Ważne jest przestrzeganie tych zaleceń.

Toksyczność dla wątroby (działanie toksyczne na wątrobę)

Edukacja pracowników służby zdrowia i chorych

Cel i uzasadnienie

Chorzy i pracownicy służby zdrowia muszą rozumieć ryzyko wystąpienia działania toksycznego na wątrobę oraz procedury związane z odpowiednim zarządzaniem tym ryzykiem w celu zminimalizowania jego występowania i nasilenia.

Proponowane działanie:

- Dostarczenie materiałów edukacyjnych pracownikom służby zdrowia dla lekarzy i



### Środki minimalizujące zagrożenie

farmaceutów przepisujących lek, zawierających zalecenia dotyczące:

- ✓ Częstość monitorowania działania toksycznego na wątrobę.
- ✓ Kiedy należy przerwać leczenie.
- Informacje skierowane bezpośrednio do lekarza przed wdrożeniem (list adresowany do lekarza).

### VI.A.2.6 Przewidywany plan rozwoju po dopuszczeniu do obrotu

Nie dotyczy

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych z planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

---

## **VI.B.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Voriconazole Genoptim przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.B.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

#### **Wskazania terapeutyczne**

*Inwazyjne zakażenia grzybicze* to ciężkie infekcje wywoływane przez różne gatunki grzybów, często zagrażające życiu. Do najczęstszych inwazyjnych zakażeń grzybiczych zalicza się kandydozę, aspergilozę i kryptokokozę. Występowanie inwazyjnych zakażeń grzybiczych (IZG) znacząco wzrosło w ciągu dwóch ostatnich dekad, wraz z ciągłym wzrostem populacji zagrożonych pacjentów. Śmiertelność spowodowana inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi wśród chorych z neutropenią wynosi 50% u chorych zakażonych *Candida*, a może zbliżyć się do 100% w przypadku chorych z aspergilozą, fuzariozą lub trychosporozą.

Wczesna i precyzyjna diagnoza, a następnie zastosowanie odpowiedniej terapii przeciwgrzybiczej sprawiają trudność, co prowadzi do wysokiej śmiertelności chorych z IZG. Standardowe badania mikrobiologiczne (bezpośrednie oględziny pod mikroskopem oraz posiew materiału pobranego z dróg oddechowych) charakteryzuje się niską czułością, i daje wynik dodatni dopiero w późnym stadium IZG. Ponadto hodowla z wynikiem dodatnim nie pozwala rozróżnić pomiędzy kolonizacją a zanieczyszczeniem,

Coraz powszechniejsze stosowanie agresywnej chemoterapii, wzrastająca liczba przeszczepów komórek macierzystych, powszechne stosowanie profilaktyki przeciwgrzybiczej, wzrastająca liczba biorców przeszczepów organów oraz pojawienie się zakażeń wirusem upośledzenia odporności u ludzi to główne czynniki przyczyniające się do wzrastającej liczby infekcji grzybiczych.

### **VI.B.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Worykonazol to triazolowa pochodna flukonazolu o szerokim spektrum silnego działania na grzyby, w tym grzyby strzępkowe, ciężkie zakażenia wywołane przez *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* jak również oporny na działanie fukonazolu *Candida albicans* i pozostałe odporne na działanie fukonazolu *Candida spp*, na przykład *Candida krusei*. Worykonazol jest przeznaczony dla chorych z pogarszającymi się, a nawet zagrażającymi życiu zakażeniami grzybiczymi.

### **VI.B.2.3 Niewiadome aspekty związane z korzyściami z leczenia**

Bezpieczeństwo i skuteczność u chorych dzieci w wieku poniżej dwóch lat nie zostały określone.

Brak wystarczających informacji na temat zastosowania worykonazolu u ciężarnych kobiet. Wyniki badań na zwierzętach wskazywały na działanie toksyczne na rozrodczość. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Nie badano przenikania worykonazolu do mleka matki. Po rozpoczęciu terapii worykonazolem należy przerwać karmienie piersią.

---

## VI.B.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

## Ważne zidentyfikowane zagrożenia

Ważne zidentyfikowane zagrożenia		
Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
<b>Zagrożenia dla bezpieczeństwa w języku potocznym</b> <i>(termin medyczny)</i>	<b>Krótkie podsumowanie w języku potocznym</b>	<b>Czy ryzyko można zminimalizować lub ograniczyć, i w jaki sposób</b>
Chorzy, u których stwierdzono alergię na worykonazol, inne azole lub substancje pomocnicze zawarte w produkcie leczniczym <i>(Nadwrażliwość na substancję czynną, inne azole lub dowolną substancję pomocniczą)</i>	Podczas stosowania worykonazolu zgłaszano reakcje alergiczne (czasem poważne) obejmujące rozległą wysypkę z pęcherzami i łuszczenie skóry.	Tak, poprzez przerwanie leczenia i natychmiastową konsultację z lekarzem
Uszkodzenie wątroby <i>(Działanie toksyczne na wątrobę)</i>	Podczas badań klinicznych występowały rzadkie przypadki ciężkich reakcji wątrobowych podczas leczenia worykonazolem (w tym kliniczne zapalenie wątroby, cholestaza i ostre zapalenie wątroby, w tym zgon) U chorych, u których nie stwierdzono innych identyfikowalnych czynników ryzyka, wystąpiły przejściowe reakcje wątrobowe, w tym zapalenie wątroby i żółtaczka. Zaburzenia czynności wątroby zazwyczaj były odwracalne po przerwaniu leczenia.	Tak. Monitorowanie czynności wątroby należy prowadzić zarówno u dzieci jak i u dorosłych. Postępowanie kliniczne powinno obejmować laboratoryjną ocenę czynności wątroby (zwłaszcza ocenę aktywności enzymów wątrobowych: AST (aminotransferaza asparaginowa) i ALT (aminotransferaza alaninowa)) na początku leczenia worykonazolem, i przynajmniej raz w tygodniu przez pierwszy miesiąc leczenia. W przypadku, gdy wystąpi znaczący wzrost wskaźników czynności wątroby, należy przerwać podawanie worykonazolu, chyba, że medyczna ocena

		stosunku ryzyka terapii do korzyści z niej płynących dla chorego uzasadnia dalsze stosowanie.
Wydłużenie odstępu QT na elektrokardiogramie, powodujące opóźnioną repolaryzację serca (wydłużenie QT)	Należy zachować ostrożność przy podawaniu worykonazolu chorym ze schorzeniami, które potencjalnie mogą powodować arytmie, na przykład <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wrodzone lub nabyte wydłużenie QT</li> <li>• Kardiomiopatia, w szczególności w przypadku niewydolności serca</li> <li>• Bradykardia zatokowa</li> <li>• Występujące arytmie objawowe</li> <li>• Jednoczesne przyjmowanie produktu leczniczego o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT.</li> </ul> Przeciwwskazaniem jest jednoczesne podawanie substratów CYP3A4, terfenadyny, astemizolu, cyzaprydu, pimozydu lub chinidyny.	Lekarze powinni wiedzieć, jakie inne produkty lecznicze przyjmuje chory. Przed rozpoczęciem terapii worykonazolem oraz w jej trakcie należy monitorować zaburzenia elektrolityczne, takie, jak hipokaliemia, hipomagnezemia i hipokalcemia.
Zmiany widzenia (Zaburzenia związane ze wzrokiem (w tym rozmycie obrazu, zapalenie nerwu wzrokowego oraz tarczy zastoinowa)	Zgłaszano utrzymujące się długo działania niepożądane związane z widzeniem, w tym rozmycie obrazu, zapalenie nerwu wzrokowego oraz tarczę zastoinową. Podczas badań klinicznych zaburzenia wzroku związane z terapią worykonazolem były bardzo częste. Takie zaburzenia widzenia były przejściowe i w pełni odwracalne, a większość z nich ustępowała samoistnie w ciągu 60 minut i nie obserwowano żadnego istotnego klinicznie długiego wpływu na widzenie.	Worykonazol może powodować nieostre widzenie lub nieprzyjemną wrażliwość na światło. W trakcie występowania działań niepożądanych nie prowadzić pojazdów i nie obsługiwać żadnych narzędzi ani maszyn. W takim przypadku należy poinformować lekarza. Zazwyczaj zaburzenia widzenia są przejściowe i w pełni odwracalne, a większość z nich ustępuje samoistnie w ciągu 60 minut.
Chemicznie wywołane podrażnienie skóry pod wpływem światła (rodzaj wrażliwości na działanie	Działanie worykonazolu wiązano z fototoksycznością zarówno u dzieci jak i u dorosłych. Zmiany są typowe dla mechanizmu	Tak, poprzez unikanie intensywnego lub długiego narażenia na bezpośrednie działanie promieniowania

<p>światła. (<i>Fototoksyczność</i>)</p>	<p>fototoksyczności: bolesne zaczerwienienie ograniczone do obszaru skóry narażonej na działanie światła (bez świądu czy rozlania), po czym po kilku miesiącach występują następowe zmiany pigmentacyjne, na przykład plamy soczewicowate czy piegi.</p>	<p>słonecznego w czasie terapii worykonazolem oraz przez stosowanie środków takich, jak odzież ochronna i kremy z filtrem o wysokim współczynniku ochrony (SPF). W razie wystąpienia reakcji fototoksycznych, niezbędna jest wielodyscyplinarna pomoc lekarska, a chorego należy skierować do dermatologa. Należy rozważyć przerwanie terapii worykonazolem.</p>
<p>Uszkodzenie nerwów lub schorzenia obejmujące nerwy, które mogą wpływać na odczuwanie, ruch i inne aspekty zdrowotne. (<i>Neuropatia obwodowa</i>)</p>	<p>Neuropatią obwodową zalicza się do rzadkich, ale zgłaszanych działań niepożądanych terapii triazolami w trakcie leczenia ostrych stanów inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Do jej objawów zalicza się piekący ból, świąd, odrętwienie, wrażliwość na dotyk i osłabienie.</p>	<p>Chorzy rozpoczynający długie leczenie triazolami powinni przejść badanie wstępne pod kątem neuropatii przed rozpoczęciem terapii, a następnie być poddawani regularnej weryfikacji. Wczesne wykrywanie i wykluczenie przyczyn alternatywnych ma istotne znaczenie dla zapobiegania postępom potencjalnie nieodwracalnych objawów. Lekarze leczący chorych worykonazolem powinni pamiętać o tym związku i ściśle monitorować swoich pacjentów pod kątem tego ciężkiego działania niepożądanego, potencjalnie prowadzącego do utraty sprawności.</p>
<p>Rodzaj nowotworu skóry (<i>Rak kolczystokomórkowy skóry (squamous cell carcinoma of the skin-SCC)</i>)</p>	<p>Zgłaszano występowanie raka kolczystokomórkowego skóry u chorych, z których część wcześniej zgłaszała reakcje fototoksyczne. Ze względu na jego fototoksyczność, należy zachować środki ostrożności przy zapisywaniu worykonazolu. Po pierwsze, należy udokumentować fototyp i wcześniejsze schorzenia</p>	<p>Tak, poprzez unikanie narażenia na działanie promieniowania słonecznego podczas przyjmowania worykonazolu oraz noszenie odzieży ochronnej i stosowanie kremów ochronnych z wysokim filtrem. W przypadku wystąpienia reakcji</p>

	dermatologiczne pacjenta; po drugie obowiązkowe jest stosowanie zabezpieczenia przed działaniem światła; wreszcie, biorąc pod uwagę występowanie rakakolczystokomórkowego, jak również możliwość wystąpienia czerniaka, wszelkie objawy fototoksyczności muszą być potwierdzone i ocenione przez dermatologa, a przewlekłe zmiany skórne muszą być monitorowane specjalistycznie, z chirurgicznym pobraniem próbek i dokumentacją histologiczną przy podejrzeniu złośliwych zmian.	fototoksycznych skorzystać z porady dermatologa. Lekarz powinien często i dokładnie sprawdzać skórę, aby jak najszybciej wykryć i leczyć zmiany przednowotworowe.
--	--	---

<b>Ważne możliwe zagrożenia</b>	
<b>Zagrożenie</b>	<b>Co wiadomo (Z podaniem przyczyn, dlaczego jest to uznawane za potencjalne zagrożenie)</b>
Chorzy z czynnikami ryzyka ostrego zapalenia trzustki.	Chorzy, zwłaszcza dzieci, z czynnikami ryzyka ostrego zapalenia trzustki (np. niedawna chemoterapia, przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT – ang. Hematopoietic stem cell transplantation)), należy ściśle monitorować podczas leczenia worykonazolem. Przy takiej sytuacji klinicznej można rozważyć monitorowanie poziomu amylazy lub lipazy w surowicy.
Zespół Stevensa-Johnsona	Podczas leczenia worykonazolem zgłaszano występowanie przypadków złuszcających reakcji skórnych, na przykład zespołu Stevensa-Johnsona (nieczęste), toksycznej nekrolizy naskórka (rzadkie) oraz rumienia wielopostaciowego (rzadkie). Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka należy rozważać jako odmienne diagnozy w przypadku, gdy u chorych rozwiną się grypopodobne objawy zwiastunowe (gorączka, złe samopoczucie, katar, bóle w klatce piersiowej, wymioty, ból gardła, kaszel, biegunka, ból głowy, bóle mięśni i stawów). W przypadku, gdy u chorego wystąpią złuszcające reakcje skórne, należy przerwać terapię worykonazolem.
Rozwój szczepów opornych	Rozwój lekooporności na działanie worykonazolu nie był wystarczająco przebadany in vitro dla gatunków <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Scedosporium</i> i <i>Fusarium</i> . Nie jest znana częstotliwość, z jaką lekooporność dla tego leku rozwija się u różnych grzybów. Izolaty grzybów przejawiających obniżoną podatność na działanie flukonazolu lub itraconazolu mogą również charakteryzować się obniżoną podatnością na działanie worykonazolu sugerując, że dla tych azoli może występować

	oporność krzyżowa. Istotność oporności krzyżowej dla skutków klinicznych terapii nie została w pełni scharakteryzowana. Przypadki kliniczne stwierdzenia oporności krzyżowej na działanie azoli mogą wymagać zastosowania innej terapii przeciwgrzybiczej.
Nowotwory skóry (inne niż SCC)	Mogą wystąpić przednowotworowe zmiany skórne, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii worykonazolem. Długoterminowe narażenie (leczenie lub profilaktyka), przekraczające 180 dni (6 miesięcy) wymaga starannej oceny korzyści i zagrożeń płynących z terapii.
Przypadki samobójstw	W nieczęstych przypadkach terapię worykonazolem wiązano z samobójstwem. Dostępne są pojedyncze zgłoszenia „prób samobójczych“, „myśli samobójczych“ oraz „dokonanych samobójstw“. Obecnie wyłącznie amerykańska Charakterystyka Produktu Leczniczego oraz monografia produktu wspominają o przypadkach samobójstw.
Stosowanie niezgodnie z zaleceniami (zwłaszcza w przypadku stosowania profilaktycznego i długoterminowego, tj. działanie toksyczne na wątrobę, fototoksyczność i nowotwory skóry)	Terapia powinna być jak najkrótsza, uzależniona od reakcji klinicznej i mykologicznej u chorego. Długoterminowe narażenie na działanie worykonazolu, przekraczające 180 dni (6 miesięcy) wymaga starannej oceny korzyści i zagrożeń płynących z terapii. W przypadku długoterminowej terapii worykonazolem zgłaszano następujące poważne działania niepożądane: Zgłaszano występowanie <u>raka kolczystokomórkowego skóry (SCC)</u> u chorych, z których część wcześniej zgłaszała reakcje fototoksyczne. W razie wystąpienia reakcji fototoksycznych, niezbędna jest wielodyscyplinarna pomoc lekarska, a chorego należy skierować do dermatologa. Należy rozważyć przerwanie terapii worykonazolem i zastosowanie innych środków o działaniu przeciwgrzybiczym. Systematycznie i regularnie należy przeprowadzać ocenę dermatologiczną w przypadku kontynuowania terapii worykonazolem pomimo wystąpienia zmian związanych z fototoksycznością, co pozwoli na wczesne wykrycie i leczenie zmian przednowotworowych. W przypadku stwierdzenia przednowotworowych zmian skórnych lub raka płaskonabłonkowego należy przerwać leczenie worykonazolem. Ponadto worykonazol może również być stosowany „niezgodnie ze wskazaniami“ w celu zapobiegania i leczenia innych zakażeń oportunistycznych w przypadku zarażenia HIV.

Istotne brakujące informacje	
Zagrożenie	Co wiadomo
Stosowanie worykonazolu w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym	Brak wystarczających informacji na temat zastosowania worykonazolu u ciężarnych kobiet. W trakcie badań nad rozrodczością wykazano teratogenne działanie worykonazolu u szczura oraz działanie toksyczne na embriony u królika w przypadku ustrojowego narażenia odpowiadającego narażeniu u człowieka po

	podaniu dawek terapeutycznych. W badaniu obejmującym okres prenatalny i poporodowy u szczura przy narażeniu na dawki niższe niż osiągnęte u człowieka po podaniu dawek leczniczych worykonazol wydłużał okres ciąży i porodu oraz powodował trudny poród, którego skutkiem była śmiertelność matek oraz obniżona przeżywalność okołoporodowa potomstwa. Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznanne. Worykonazolu nie można stosować w trakcie ciąży, za wyjątkiem sytuacji, gdy korzyści płynące z terapii dla matki wyraźnie przewyższają potencjalne zagrożenie dla płodu. Kobiety w wieku rozrodczym zawsze muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia.
Stosowanie przez kobiety w okresie laktacji	Nie badano przenikania worykonazolu do mleka matki. Po rozpoczęciu terapii worykonazolem należy przerwać karmienie piersią. W badaniach nad zwierzętami nie wykazano działania upośledzającego płodność zarówno u samców jak i u samic.
Bezpieczeństwo i skuteczność u dzieci poniżej 2 roku życia	Bezpieczeństwo i skuteczność u chorych dzieci w wieku poniżej dwóch lat nie zostały określone i nie można podać żadnych zaleceń dotyczących dawkowania. Zaleca się podawanie worykonazolu dzieciom w wieku dwóch lat i starszym. Monitorowanie czynności wątroby należy prowadzić zarówno u dzieci jak i u dorosłych.

#### VL.B.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

W celu zapewnienia bezpiecznego i efektywnego stosowania, z niniejszym produktem leczniczym wiążą się określone warunki i ograniczenia (dodatkowe środki minimalizujące ryzyko).

Rzeczony dodatkowe środki minimalizujące ryzyko dotyczą następujących zagrożeń:

- **Rodzaj nowotworu skóry (Rak kolczystokomórkowy skóry)**

Środki minimalizujące zagrożenie
<p>Środki te pozwolą pracownikowi służby zdrowia zrozumieć, w jakim celu stosuje się [worykonazol], jak również zapoznać się z istotnymi zidentyfikowanymi zagrożeniami związanymi z worykonazolem, obejmującymi fototoksyczność i raka kolczystokomórkowego płaskonabłonkowego skóry oraz w jaki sposób można je ograniczać i jak postępować w takich przypadkach, i z jakich innych narzędzi może skorzystać w celu poinformowania chorego o tych zagrożeniach i przypominania mu o nich.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sumaryczny opis głównych dodatkowych środków minimalizujących ryzyko <ul style="list-style-type: none"> <li>– Worykonazol wiąże się z ryzykiem wystąpienia fototoksyczności i raka kolczystokomórkowego skóry (SCC). Zatem istotne znaczenie ma przestrzeganie zaleceń dotyczących środków chroniących przed reakcjami fototoksyczności oraz monitorowania pod kątem SCC, omówionych w ulotce produktu. W przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznej chorego należy skierować do dermatologa i rozważyć przerwanie leczenia worykonazolem.</li> </ul> </li> </ul>



**Środki minimalizujące zagrożenie**

- W przypadku kontynuowania terapii worykonazolem pomimo reakcji fototoksycznej, należy często i dokładnie sprawdzać skórę, aby jak najszybciej wykryć i leczyć zmiany przednowotworowe. Przerwać leczenie worykonazolem w przypadku wykrycia zmian przednowotworowych lub SCC.

Rodzaj nowotworu skóry (Rak płaskonabłonkowy skóry)

Edukacja pracowników służby zdrowia i chorych

Cel i uzasadnienie

Chorzy i pracownicy służby zdrowia muszą rozumieć ryzyko wystąpienia raka płaskonabłonkowego skóry oraz procedury związane z odpowiednim zarządzaniem tym ryzykiem w celu zminimalizowania jego występowania i nasilenia.

Proponowane działanie:

- Dostarczenie materiałów edukacyjnych pracownikom służby zdrowia dla lekarzy i farmaceutów przepisujących lek, zawierających zalecenia dotyczące:
  - ✓ środków chroniących przed reakcjami fototoksyczności oraz monitorowania pod kątem SCC, omówione w ulotce produktu
  - ✓ kiedy powinni skierować chorego do dermatologa
  - ✓ kiedy należy przerwać leczenie
- Informacje skierowane bezpośrednio do lekarza przed wdrożeniem (list adresowany do lekarza).
- Karta informacji dla chorego będzie informować chorego o ryzyku wystąpienia SCC oraz o działaniach, jakie powinien podejmować

- **Toksyczny wpływ na wątrobę (działanie toksyczne na wątrobę)**

**Środki minimalizujące zagrożenie**

Środki te pozwolą pracownikowi służby zdrowia zrozumieć, w jakim celu stosuje się [worykonazol], jak również zapoznać się z istotnymi zidentyfikowanymi zagrożeniami związanymi z worykonazolem, obejmującymi działanie toksyczne na wątrobę oraz w jaki sposób można je ograniczać i jak postępować w takich przypadkach, i z jakich innych narzędzi może skorzystać w celu poinformowania chorego o tych zagrożeniach i przypominania mu o nich.

- Sumaryczny opis głównych dodatkowych środków minimalizujących ryzyko
- Z worykonazolem wiąże się ryzyko działania toksycznego na wątrobę. Zweryfikowano zalecenia dotyczące monitorowania funkcji wątroby zawarte w charakterystyce produktu leczniczego. Ważne jest przestrzeganie tych zaleceń.

Toksyczność dla wątroby (działanie toksyczne na wątrobę)

Edukacja pracowników służby zdrowia i chorych

Cel i uzasadnienie

Chorzy i pracownicy służby zdrowia muszą rozumieć ryzyko wystąpienia działania toksycznego na wątrobę oraz procedury związane z odpowiednim zarządzaniem tym ryzykiem w celu zminimalizowania jego występowania i nasilenia.

Proponowane działanie:

- Dostarczenie materiałów edukacyjnych pracownikom służby zdrowia dla lekarzy i farmaceutów przepisujących lek, zawierających zalecenia dotyczące:
  - ✓ Częstotliwość monitorowania działania toksycznego na wątrobę.

Środki minimalizujące zagrożenie
----------------------------------

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Kiedy należy przerwać leczenie.</li><li>• Informacje skierowane bezpośrednio do lekarza przed wdrożeniem (list adresowany do lekarza).</li></ul> |
|--|

#### **VI.B.2.6 Przewidywany plan rozwoju po dopuszczeniu do obrotu**

Nie dotyczy

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

---