

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Voriconazol Adamed przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Aspergiloza inwazyjna

Aspergiloza jest zakażeniem wywołanym przez gatunek grzyba. Choroby wywołane aspergilozą dotyczą zwykle narządów układu oddechowego (takich jak płuca) jednak różnią się znacznie nasileniem objawów. U niektórych osób, *Aspergillus* wywołuje reakcję alergiczną. U innych rozwija się infekcja płuc od łagodnych do poważnych postaci. Najpoważniejszą formą aspergilozy jest aspergiloza inwazyjna, występuje wtedy, gdy infekcja dotyczy całego organizmu i rozprzestrzenia się poprzez krążenie¹.

Kandydemia i zakażenia grzybami z rodzaju *Candida*

Kandydoza jest zakażeniem wywołanym przez grzyby z rodzaju *Candida* (najczęściej *C. albicans*). Objawia się zmianami śluzówkowo-skórnymi, a czasem ogniskową infekcją w wielu miejscach. Objawy zależą od miejsca infekcji. Około 80% poważnych układowych zakażeń grzybiczych spowodowanych jest grzybami z rodzaju *Candida*, które są najczęstszą przyczyną zakażeń grzybiczych u pacjentów z upośledzeniem odporności. Kandydoza jest jednym z najczęstszych zakażeń nabytych w szpitalu².

Ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez gatunki *Scedosporium* lub *Fusarium*

W ciągu ostatnich lat patogenne grzyby z rodzaju *Fusarium* i *Scedosporium*, stały się przyczyną znacznej liczby zgonów, zwłaszcza u pacjentów z upośledzoną odpornością. Te dwa gatunki grzybów mają wiele wspólnych cech, jeśli chodzi o przebieg zakażeń pod względem biologicznym jak i klinicznym, zwłaszcza bardzo wysoką śmiertelność w chorobach przez nie spowodowanych³.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia)

W leczeniu inwazyjnej aspergilozy odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie worykonazolem był wyższy niż odpowiadających na amfoterycynę B (53% vs 31%). Przeżycie pacjentów w grupie leczonej worykonazolem było istotnie częstsze w porównaniu do grupy leczonej amfoterycyną B⁴.

W leczeniu kandydemii, odsetek chorych odpowiadających na leczenie worykonazolem był taki sam jak w grupie porównawczej (72%)⁵ po zakończeniu terapii.

Dobre wyniki leczenia zaobserwowano u 44% pacjentów z ciężkimi, nawracającymi zakażeniami wywołanymi przez gatunki *Candida* (u 24 z 55). U większości z nich (u 15 na 24), wyleczeni byli całkowicie⁵.

¹ Mayo Clinic. Aspergillosis (last modified Aug 2014). <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/aspergillosis/basics/definition/con-20030330>. Date of the site visited: 30-7-2014.

² Merck Manual Professional. Candidiasis (Invasive) (last modified Jan 2014).

http://www.merckmanuals.com/professional/infectious_diseases/fungi/candidiasis_invasive.html. Date of the site visited: 30-7-2014.

³ Roilides E, Dotis J, and Katragkou A. *Fusarium* and *Scedosporium*: Emerging Fungal Pathogens. 2007; 267-285

⁴ European Medicines Agency. Vfend: EPAR - Summary for the public (last updated 14 Aug 2014).

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000387/WC500049751.pdf. Date of the site visited: 21-9-2015.

⁵ European Medicines Agency. Vfend: EPAR - Summary for the public (last updated 14 Aug 2014).

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000387/WC500049751.pdf. Date of the site visited: 21-9-2015.

W leczeniu scedosporiozy i fuzariozy, u 28 spośród 59 pacjentów stwierdzono całkowitą lub częściową reakcję na leczenie worykonazolem⁵.

W badaniu dotyczącym prewencji w grupie pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych bez prawdopodobnych inwazyjnych zakażeń grzybiczych, worykonazol był skuteczny u około 49% chorych (109 z 224) w porównaniu do itrakonazolu, który był skuteczny u 33% pacjentów (80 z 241)⁵.

W badaniu dotyczącym profilaktyki w grupie pacjentów po przeszczepie komórek macierzystych z prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, u 7,5% pacjentów (3/40), którym podawano worykonazol doszło do rozwoju inwazyjnego zakażenia grzybiczego w pierwszym roku po przeszczepie. Przeżywalność w 180 dniu wynosiła 80,0% (32/40), a po roku 70,0% (28/40)⁵.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania worykonazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u dzieci i młodzieży, a także u kobiet w ciąży lub karmiących piersią.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Toksyczność dla wątroby (hepatotoksyczność)	Podczas leczenia worykonazolem mogą rozwinąć się zaburzenia czynności wątroby, częściej niż u 1 pacjenta na 10. Odnotowano przypadki działań niepożądanych ze strony wątroby głównie u pacjentów z innymi poważnymi schorzeniami. Przejściowe reakcje ze strony wątroby, w tym zapalenie wątroby i żółtawe zabarwienie skóry (żółtaczką), występowały u pacjentów bez innych możliwych do zidentyfikowania czynników ryzyka.	W pierwszym miesiącu leczenia, po rozpoczęciu terapii worykonazolem należy kontrolować czynność wątroby przynajmniej raz w tygodniu. Jeśli nie ma żadnych zmian, częstość kontroli może być zmniejszona do jednej w miesiącu. Leczenie powinno być tak krótkie jak tylko to możliwe. Jeśli wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby, są znacznie podwyższone, leczenie worykonazolem należy przerwać. Zaburzenia czynności wątroby były najczęściej odwracalne po zaprzestaniu leczenia.
Uszkodzenia nerwów obwodowych (neuropatia obwodowa)	Działania niepożądane dotyczące uszkodzenia nerwów obwodowych związane ze stosowaniem worykonazolu obserwowano niezbyt często (u 1 pacjenta na 100). Odnotowano przypadki uszkodzenia nerwów powodujące utratę czucia w części ciała, odczuwania bólu, mrowienia lub pieczenia w rękach lub stopach.	Zarówno pacjenci, jak i lekarze powinni monitorować wczesne objawy uszkodzenia nerwów obwodowych.
Oparzenia słoneczne (fototoksyczność)	Oparzenia słoneczne mogą wystąpić u 1 na 100 pacjentów	Wszyscy pacjenci, w tym dzieci powinni unikać bezpośredniego

	przyjmujących worykonazol. Częstość występowania oparzeń słonecznych jest większa u dzieci.	nasłonecznienia podczas leczenia worykonazolem oraz stosować środki zapobiegawcze takie jak odzież ochronną oraz kremy do opalania z wysokim filtrem ochronnym (SPF). Jeśli oparzenie słoneczne wystąpi, pacjent powinien udać się do dermatologa. Należy rozważyć przerwanie leczenia worykonazolem.
Nieregularna praca serca, nieprawidłowy zapis akcji serca w badaniu EKG (wydłużenie odstępu QTc oraz <i>torsade de pointes</i>)	Stosowanie worykonazolu może prowadzić do nieprawidłowego zapisu akcji serca w badaniu EKG, wydłużenia odstępu QTc. W rzadkich przypadkach (u 1 na 1000 pacjentów) odnotowano występowanie <i>torsade de pointes</i> u pacjentów przyjmujących worykonazol, u których stwierdzono inne czynniki ryzyka, takie jak chemioterapia lekami kardiotoksycznymi, kardiomiopatia, zmniejszone stężenie potasu we krwi oraz przyjmowanie leków przyczyniających się do występowania tego powikłania.	Lekarz powinien zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów, u których stwierdzono zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca. Lekarz prowadzącego powinien monitorować poziom potasu, magnezu i wapnia we krwi oraz podjąć środki odpowiednie przed rozpoczęciem stosowania worykonazolu.
Rak skóry (rak kłoczystokomórkowy skóry (squamous cell carcinoma-SCC), jedna z najczęstszych postaci raka skóry)	Odnotowano przypadki raka kłoczystokomórkowego (brak danych dotyczących częstości) u pacjentów leczonych worykonazolem przez długi okres. Dokładny mechanizm rozwoju raka kłoczystokomórkowego nie jest poznany. Wydaje się, że pewną rolę mogą odgrywać oparzenia słoneczne. Jeśli oparzenie słoneczne wystąpi, pacjent powinien udać się do dermatologa. Należy też rozważyć przerwanie leczenia worykonazolem.	Należy poinformować pacjentów o konieczności unikania intensywnego lub długiego narażenia na bezpośrednie działanie promieni słonecznych podczas leczenia worykonazolem jak i o stosowaniu środków zapobiegawczych takich jak odzież ochronna oraz kremy do opalania z wysokim filtrem ochronnym (SPF). Jeśli oparzenie słoneczne wystąpi, pacjent powinien udać się do dermatologa. Należy rozważyć przerwanie leczenia worykonazolem. Należy regularnie przeprowadzać ocenę dermatologiczną. Istnieje niewielkie ryzyko, że rak skóry może rozwijać się podczas długiego stosowania worykonazolu.
Zaburzenia widzenia	W badaniach klinicznych u	Nie można zapobiec.

Zaburzenia wzroku (w tym zapalenia nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i inne zaburzenia)	około 21% pacjentów zaobserwowano przypadki zmiany widzenia / zwiększoną percepcję wizualną, niewyraźne widzenie, zmianę widzenia barwnego. U 1 na 100 osób przyjmujących worykonazol może wystąpić zapalenie nerwu wzrokowego lub obrzęk tarczy nerwu wzrokowego	Zaburzenia widzenia są przemijające i w pełni odwracalne. Jeśli zaburzenia wzroku są długotrwałe lub ciężkie, należy rozważyć przerwanie leczenia worykonazolem.
--	---	--

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Długotrwałe/przewlekłe leczenie	Istnieje niewielkie ryzyko, że rak skóry może rozwijać się podczas przewlekłego stosowania worykonazolu. Długie stosowanie (powyżej 6 miesięcy) wymaga starannej oceny. Lekarze powinni rozważyć ograniczenie stosowania worykonazolu.
Rak skóry (inny niż SCC)	Brak informacji.
Samobójstwa, myśli samobójcze	Brak informacji.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Oporność (zdolność mikroorganizmu do przeciwstawiania się działaniu leku)	Nie ma wystarczających danych dotyczących oporności niektórych gatunków grzybów na worykonazol .
Stosowanie u dzieci poniżej dwóch lat	Brak jest wystarczających danych dotyczących dawkowania worykonazolu u dzieci poniżej dwóch lat.
Stosowanie u pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (C w skali Childa-Pugha) (Marskość wątroby)	Nie badano worykonazolu w grupie pacjentów z ciężką przewlekłą marskością wątroby (C w skali Childa-Pugha).
Stosowanie leku w okresie ciąży i podczas karmienia piersią	Brakuje danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania worykonazolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość. Nie należy stosować worykonazolu u kobiet w ciąży oraz planujących ciążę. Nie wiadomo, czy worykonazol przenika do mleka matki.

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

Dla wszystkich leków przygotowuje się Charakterystykę Produktu Leczniczego, która zawiera pełne informacje dla lekarza, farmaceuty i innych osób wykonujących zawód medyczny o tym jak stosować lek, opisuje zagrożenia i sposoby ich minimalizacji. Streszczenie tej informacji, napisane językiem zrozumiałym dla pacjenta, stanowi ulotkę dołączoną do opakowania leku. Informacja ta stanowi rutynowe narzędzia minimalizacji ryzyka.

Charakterystyka Produktu Leczniczego i ulotka dla pacjenta dla produktu leczniczego Voriconazol Adamed zostanie opublikowana na stronie internetowej Urzędu Rejestracji PL, WM i PB (www.urpl.gov.pl).

Dodatkowe czynności minimalizujące ryzyko mające na celu zmniejszenie ryzyka zawierają informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania worykonazolu w związku z istotnym zidentyfikowanym ryzykiem dotyczącym fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry (SCC) i hepatotoksyczności, skierowane są do osób wykonujących zawód medyczny i do pacjentów.

Dodatkowe metody mające na celu minimalizację ryzyka zawierają informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania worykonazolu w związku z istotnym zidentyfikowanym ryzykiem dotyczącym fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry (SCC) i hepatotoksyczności obejmują:

- Listę kontrolną dla osób wykonujących zawód medyczny dotyczącą ryzyka fototoksyczności, ryzyka rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry (SCC) oraz ryzyka hepatotoksyczności
- Broszurę dla osób wykonujących zawód medyczny z pytaniami i odpowiedziami, dotyczącymi ryzyka fototoksyczności, ryzyka rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry (SCC) oraz ryzyka hepatotoksyczności
- Kartę ostrzeżeń dla pacjenta (ang. Patient Alert Card) dotycząca ryzyka fototoksyczności i ryzyka rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry (SCC)

Te dodatkowe czynności minimalizujące ryzyko dotyczą następujących zagrożeń:

Czynności minimalizujące ryzyko

Broszura dla osób wykonujących zawód medyczny z pytaniami i odpowiedziami, dotyczącymi ryzyka fototoksyczności, ryzyka rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry (SCC) oraz ryzyka hepatotoksyczności:

- Informuje osoby wykonujące zawód medyczny o ryzyku fototoksyczności, rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry oraz hepatotoksyczności, związanym ze stosowaniem worykonazolu
- Dostarcza osobom wykonującym zawód medyczny aktualne zalecenia dotyczące monitorowania ryzyk i zarządzania nimi
- Przypomina osobom wykonującym zawód medyczny o konieczności stosowania listy kontrolnej oraz o wydaniu karty ostrzeżeń dla pacjenta

Lista kontrolna dla osób wykonujących zawód medyczny dotycząca ryzyka fototoksyczności, ryzyka rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry (SCC) oraz ryzyka hepatotoksyczności:

- Przypomina osobom wykonującym zawód medyczny o ryzyku fototoksyczności, rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry oraz hepatotoksyczności, związanym ze stosowaniem worykonazolu
- Dostarcza osobom wykonującym zawód medyczny aktualne zalecenia dotyczące monitorowania ryzyk i zarządzania nimi
- Przypomina osobom wykonującym zawód medyczny o konieczności omówienia ryzyka

fototoksyczności, rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry (SCC) oraz hepatotoksyczności z pacjentem/opiekunem, o oznakach, na które trzeba zwracać uwagę, oraz o tym, jak i kiedy należy zwracać się niezwłocznie o pomoc

- Przypomina osobom wykonującym zawód medyczny o konieczności wydania pacjentowi karty ostrzeżeń dla pacjenta

Karta ostrzeżeń dla pacjenta (ang. Patient Alert Card) dotycząca ryzyka fototoksyczności i ryzyka rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry (SCC):

- Przypomina pacjentom o ryzyku fototoksyczności i rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry (SCC)
- Przypomina pacjentom o tym, kiedy i jak zgłaszać istotne objawy podmiotowe i przedmiotowe fototoksyczności i raka skóry
- Przypomina pacjentom o konieczności podjęcia odpowiednich kroków, które minimalizują ryzyko reakcji skórnych i ryzyko rozwoju raka SCC (poprzez unikanie narażenia na bezpośrednie działanie promieni słonecznych, stosowanie kremu z filtrem i noszenie odzieży ochronnej) oraz informowania osób wykonujących zawód medyczny w razie wystąpienia określonych nieprawidłowości w obrębie skóry

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

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

Nie dotyczy.