

## VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Voriconazole Zentiva, przygotowane do publicznej wiadomości

### VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

#### **Inwazyjna aspergilioza**

Inwazyjna aspergilioza jest szybko postępującym, często śmiertelnym zakażeniem, które występuje u pacjentów, poddawanych ciągłej immunosupresji, w tym pacjentów z ciężką neutropenią po przeszczepieniu szpiku kostnego lub narządów mięszkowych oraz pacjentów z zaawansowanym AIDS lub przewlekłą ziarnicą. Zakażenie to rozpoczyna się w naczyniach krwionośnych i prowadzi do powstania nacieków wielogniskowych o klinowatym kształcie, które często przenikają do jamy opłucnowej. Zakażenie może się rozprzestrzeniać do innych narządów, zwłaszcza ośrodkowego układu nerwowego. Częstotliwość występowania inwazyjnej aspergiliozy jest ściśle związana ze stanami chorobowymi i przeprowadzanymi metodami leczenia, które prowadzą do długotrwałej neutropenii i immunosupresji. Szacuje się że inwazyjna aspergilioza występuje u ok. 5-13% biorców szpiku kostnego, u 5-25% pacjentów po przeszczepieniu serca lub płuc oraz u 10-20% pacjentów poddawanych chemioterapii podczas leczenia białaczki. Mimo, że opisano przypadki inwazyjnej aspergiliozy u osób z prawidłową czynnością układu odpornościowego, są to sytuacje występujące wyjątkowo rzadko w tej populacji.<sup>1</sup>

#### **Kandydemia**

Kandydemia jest zagrażającym życiu zakażeniem charakteryzującym się wysokim współczynnikiem chorobowości i umieralności. Do niedawna, *Candida albicans* był przyczyną większości zakażeń. Obecnie gatunki inne niż *Candida albicans*, które mogą być odporne na flukonazol (*Candida glabrata* i *Candida krusei*), są coraz częściej izolowane. U pacjentów z obniżoną odpornością, np.: z guzami litymi lub nowotworami układu krwiotwórczego, występuje największe ryzyko rozwoju kandydemii. Do innych znanych grup ryzyka należą pacjenci z oddziałów intensywnej terapii, noworodki o małej masie urodzeniowej lub pacjenci poddawani wielokrotnym zabiegom chirurgicznym jelit. Ostatnio coraz częściej pacjenci z wieloma chorobami współistniejącymi, takimi jak: podeszły wiek, żywienie pozajelitowe lub towarzyszące zakażenia bakteryjne, kwalifikowani są do grupy zwiększonego ryzyka kandydozy układowej. Co więcej, ostatnio przeprowadzone raporty pokazują, że ponad 50% wszystkich przypadków kandydemii występuje u pacjentów z ww. grup, zwykle hospitalizowanych na oddziałach chorób wewnętrznych.<sup>2</sup>

#### **Inwazyjne kandydozy**

Inwazyjne zakażenia grzybicze zostały niedawno sklasyfikowane jako jedna z głównych przyczyn chorobowości i umieralności u osób z obniżoną odpornością, a gatunki z rodzaju *Candida spp.* są wśród najważniejszych patogenów izolowanych u pacjentów przyjmowanych na oddziały intensywnej terapii (OIT). Gatunki *Candida spp.* są jedną z czterech najczęstszych przyczyn zakażeń szpitalnych, zakażeń układu moczowego związanych ze stosowaniem cewnika oraz zakażeń krwi. Zdecydowana większość inwazyjnych zakażeń *Candida spp.* wywoływana jest jedynie przez cztery gatunki, wśród których wyróżniamy: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* i *Candida tropicalis*. Udział innych gatunków *Candida spp.* wywołujących zakażenia jest niewielki. Jednakże, zakażenia spowodowane przez inne gatunki czasami były

<sup>1</sup> Eloise M Harman. Aspergillosis. Medscape. Cited [30 lipca 2013]. Dostępne na: <http://emedicine.medscape.com/article/296052-overview>

<sup>2</sup> Małgorzata Mikulska, Valerio Del Bono, Sandra Ratto, Claudio Viscoli. Occurrence, Presentation and Treatment of Candidemia. Expert Rev Clin Immunol. 2012; 8(8):755-765.

odnotowane u wybranych grup pacjentów.<sup>3</sup>

### **Zakażenia wywołane przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.***

Gatunki *Scedosporium spp.* rozpoznaje się coraz częściej jako przyczynę opornych, zagrażających życiu zakażeń u pacjentów z obniżoną odpornością. Gatunki *Scedosporium spp.* mogą powodować również wystąpienie u pacjenta stanów, takich jak: mycetoma, wzrost kolonizacji dróg oddechowych przez saprobionty, infekcje zatokowo-płucne, infekcje pozapłucne i infekcje rozsiane. Inwazyjne zakażenia *Scedosporium* są również związane z zakażeniami ośrodkowego układu nerwowego u osób po wypadkach, związanych z tonięciem. Najczęstszymi miejscami zakażenia są płuca, zatoki, kości, stawy, oczy i mózg.<sup>4</sup>

Gatunki *Fusarium spp.* są przyczyną licznych rodzajów zakażeń u ludzi, w tym zakażeń powierzchniowych, miejscowo inwazyjnych i rozproszonych. Postać kliniczna fusariozy w dużej mierze zależy od stanu układu odpornościowego gospodarza i wrót zakażenia. Wśród gospodarzy z prawidłową czynnością układu odpornościowego najczęściej występuje grzybica paznokci i zakażenia prowadzące do zapalenia rogówki.<sup>5</sup>

### **Profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT, ang. Hematopoietic Stem Cell Transplantation)**

Autologiczny i allogeniczny przeszczep macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT) polega na dożylnym wlewie komórek macierzystych pobranych ze szpiku kostnego, krwi obwodowej lub krwi pępowinowej w celu przywrócenia funkcji krwiotwórczych u pacjentów, których szpik kostny lub układ odpornościowy jest uszkodzony lub nie w pełni sprawny. Procedurę tę przeprowadza się często jako element leczenia u pacjentów z wrodzonymi zaburzeniami układu immunologicznego oraz pacjentów z nowotworami szpiku kostnego np. białaczką w celu uniknięcia wystąpienia tzw. nacieków.<sup>6</sup>

Ryzyko zakażenia po allogenicznym przeszczepie macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT), zależy od wielu czynników, takich jak: wiek pacjenta, występowanie chorób współistniejących, powikłań, które wystąpiły w czasie poprzedzającym zastosowane leczenie, stopnia dopasowania dawcy i ciężkości choroby przeszczep przeciw gospodarzowi. Rekonstrukcja immunologiczna po odbudowie układu krwiotwórczego ma wpływ na rodzaj powikłań infekcyjnych związanych z transplantacją. Zakażenia zakończone zgonem są znacznie częstsze w fazie „po wszczepieniu” (ang. postengraftment) niż podczas krótkotrwałej neutropenii, występującej we wczesnym okresie po przeszczepieniu.<sup>7</sup>

<sup>3</sup> S Ahmad, Z Khan. Invasive candidiasis: A review of nonculture-based laboratory diagnostic methods. Indian J Med Microbiol. Lipiec 2012; 30(3):264-9. [cytowane 11 października 2012]. Dostępne na:

<http://www.ijmm.org/article.asp?issn=0255-0857;year=2012;volume=30;issue=3;spage=264;epage=269;aulast=Ahmad>

<sup>4</sup> Karoll J. Cortez, Emmanuel Roilides, Flavio Quiroz-Telles, Joseph Meletiadis, Charalampos Antachopoulos, Tena Knudsen, et al. Infections Caused by *Scedosporium spp.* CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, Styczeń 2008, str. 157–197 Vol. 21, No. 1.

<sup>5</sup> Marcio Nucci, Elias Anaissie. *Fusarium* Infections in Immunocompromised Patients. Clin. Microbiol. Rev. Październik 2007 vol. 20 no. 4 695-704.

<sup>6</sup> Ajay Perumbeti, MD, FAAP; Chief Editor: Emmanuel C Besa, MD Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Zaktualizowane: 31 marca 2014, dostępne na: <http://emedicine.medscape.com/article/208954-overview#aw2aab6b3>

<sup>7</sup> Georg Maschmeyer and Per Ljungman, Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, dostępne na: [https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=0CEYQFjAD&url=http%3A%2F%2Fwww.springer.com%2Fcd%2Fcontent%2Fdocument%2Fcd\\_downloaddocument%2F9781607616436-c1.pdf%3FSGWID%3D0-0-45-1152039-p173941407&ei=Enk-VMonwsw62r6AiA4&usq=AFQjCNHT\\_a7Vg8Vzr0UWgDskvV49M7l3sg&sig2=b3DtdsmAxPTLFARBNS42CA&bvm=bv.77412846.d.ZWU](https://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&cad=rja&uact=8&ved=0CEYQFjAD&url=http%3A%2F%2Fwww.springer.com%2Fcd%2Fcontent%2Fdocument%2Fcd_downloaddocument%2F9781607616436-c1.pdf%3FSGWID%3D0-0-45-1152039-p173941407&ei=Enk-VMonwsw62r6AiA4&usq=AFQjCNHT_a7Vg8Vzr0UWgDskvV49M7l3sg&sig2=b3DtdsmAxPTLFARBNS42CA&bvm=bv.77412846.d.ZWU), ocenione 15.10.2014.

## VI.2.2 Podsumowanie dotyczące korzyści wynikających z leczenia

### Inwazyjna aspergilioza

W leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergiliozą najczęściej zalecany lekiem pierwszego rzutu jest worykonazol podawany dożylnie lub doustnie. W niektórych przypadkach rozważa się zastosowanie liposomalnej amfoterycyny B jako leku pierwszego rzutu. W terapii ratunkowej, stosuje się również produkty amfoterycyny B w postaci kompleksów lipidowych, pozakonazol, itraconazol, kaspofunginę lub mykafunginę.<sup>8</sup>

### Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii<sup>9</sup>

U większości dorosłych pacjentów lekiem wskazanym do rozpoczęcia leczenia jest flukonazol. Możliwe jest także zastosowanie echinokandyny.

Alternatywą może być również zastosowanie amfoterycyny B i worykonazolu.

### Inwazyjne kandydozy

Wyróżnia się cztery główne grupy leków przeciwgrzybiczych, stosowanych w leczeniu kandydoz: polieny, triazole (flukonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol), echinokandyny (kaspofungina, anidulafungina i mykafungina) oraz flucytozyna.<sup>9</sup> Zalecenia, którą z substancji należy zastosować jako leczenie pierwszego rzutu różnią się w zależności od rodzaju kandydozy i stanu pacjenta (np. pacjenci z towarzyszącą neutropenią lub bez).

### Zakażenia wywołane przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*

Podsumowanie zaleceń dotyczących postępowania w inwazyjnej fusariozie.<sup>5</sup>

Sposób postępowania	Zalecenia
Leki przeciwgrzybicze	Gatunki <i>F.solani</i> i <i>F.verticillioides</i> - należy zastosować duże dawki amfoterycyny B. Inne gatunki <i>Fusarium spp.</i> - należy zastosować duże dawki amfoterycyny B lub worykonazolu. Należy przeprowadzić testy lekowrażliwości.
Immunoterapia	Czynniki wzrostu (G-CSF lub GM-CSF) lub transfuzja granulocytów u pacjentów z neutropenią. Interferon gamma i (lub) GM-CSF u pacjentów z odpowiednią liczbą granulocytów obojętnochłonnych.
Zabieg chirurgiczny	Usunięcie martwej tkanki.
Postępowanie z cewnikiem	Usunięcie cewnika założonego do żyły centralnej w przypadku potwierdzenia fungemii.

<sup>8</sup> Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 01 lutego 2008;46(3):327-60.

<sup>9</sup> Peter G. Pappas, Carol A. Kauffman, David Andes, Daniel K. Benjamin, Jr., Thierry F. Calandra, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Treatment Guidelines for Candidiasis • CID 2009;48 (1 March). [oceniono 11 października 2012]. Dostępne na: [http://www.ups.upenn.edu/bugdrug/antibiotic\\_manual/idsacandidiasisrx2009.pdf](http://www.ups.upenn.edu/bugdrug/antibiotic_manual/idsacandidiasisrx2009.pdf).

### **Zakażenia *Scedosporium***

Nie jest znany optymalny schemat leczenia przeciwgrzybiczego zakażeń wywołanych przez gatunki z rodzaju *Scedosporium*. Gatunki *S.apiospermum* i *S.prolificans* w warunkach *in vitro* są z natury odporne na wiele leków przeciwgrzybiczych. Terapie oparte na amfoterycynie (monoterapia lub leczenie skojarzone) wydają się być mniej skuteczne od terapii opartej na lekach z grupy pochodnych tiazolu w leczeniu zakażeń obu wymienionych gatunków. Worykonazol wykazuje największą skuteczność w leczeniu zakażeń wywołanych przez *S.apiospermum*.<sup>10</sup>

### **Profilaktyka inwazyjnych zakażeń grzybiczych u pacjentów wysokiego ryzyka po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT)**

Istnieje kilka schematów leczenia, które mogą być zastosowane w postępowaniu związanym z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym np.: leczenie profilaktyczne, empiryczne, zapobiegawcze oraz celowane. Profilaktyka dotyczy stosowania leków przeciwgrzybiczych u wszystkich pacjentów z grup ryzyka. Leczenie empiryczne stosowane jest u pacjentów z grup wysokiego ryzyka z gorączką neutropeniczną niereagujących na leki przeciwbakteryjne o szerokim spektrum działania. Leczenie zapobiegawcze polega na podawaniu leków przeciwgrzybiczych pacjentom z objawami lub bez objawów zakażenia, u których wyniki badań radiograficznych lub testów laboratoryjnych (testy na wykrywanie galaktomannanu, reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR)) wskazywały na inwazyjne zakażenie grzybicze. Leczenie celowane z zastosowaniem odpowiedniego leku przeciwgrzybiczego stosowane jest w przypadku jednoznacznego potwierdzenia zakażenia grzybiczego. Wybór odpowiedniego postępowania umożliwi podjęcie właściwego leczenia inwazyjnego zakażenia grzybiczego, tak szybko jak to możliwe, bez niepotrzebnego stosowania leczenia u pacjentów u których nie występuje inwazyjne zakażenie grzybicze.<sup>11</sup>

## **VI.2.3 Niewiadome dotyczące korzyści z leczenia**

### **Dzieci i młodzież**

Nie badano działania leku u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek w wieku od 2 do 12 lat.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności worykonazolu u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie ustalono zaleceń dotyczących dawkowania.

### **Polimorfizm genetyczny CYP2C19**

Badania *in vivo* wskazują, że CYP2C19 bierze istotny udział w metabolizmie worykonazolu. Enzym ten wykazuje polimorfizm genetyczny. Przykładowo szacuje się, że około 15-20% populacji Azji to osobnicy słabo metabolizujący worykonazol. U przedstawicieli rasy kaukaskiej i czarnej około 3-5% osób słabo metabolizuje worykonazol. Badania przeprowadzone u zdrowych osób rasy kaukaskiej i Japończyków wykazały, że osoby słabo metabolizujące są narażone średnio na 4-krotnie większą ekspozycję na worykonazol ( $AUC_{\tau}$ ) w porównaniu z homozygotycznymi osobami szybko metabolizującymi. Szybko metabolizujące heterozygotyczne osoby są narażone na dwukrotnie większą ekspozycję na worykonazol, w porównaniu z homozygotycznymi szybko metabolizującymi osobami.

<sup>10</sup> K. A. Thursky, E. G. Playford, J. F. Seymour, T. C. Sorrell, D. H. Ellis, S. D. Guy. Recommendations for the treatment of established fungal infections. *Internal Medicine Journal* 38 (2008) 496–520

<sup>11</sup> Cornely O., Maertens J., Winston D., Perfect J., Ullmann A., Walsh T., et al. (2007) Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 356: 348–359

## VI.2.4 Podsumowanie kwestii bezpieczeństwa

### Ważne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwości zapobiegania
Uszkodzenie wątroby (Hepatotoksyczność)	Podczas leczenia worykonazolem istnieje ryzyko uszkodzenia wątroby. Uszkodzenie wątroby najczęściej jest odwracalne po zaprzestaniu leczenia.	Tak, <ul style="list-style-type: none"> <li>• monitorowanie czynności wątroby poprzez przeprowadzanie regularnych badań krwi</li> <li>• krótki okres stosowania leku</li> </ul>
Zaburzenia rytmu serca (wydłużenie odstępu QTc)	Podczas leczenia worykonazolem istnieje ryzyko wydłużenia odstępu QT.	Tak, <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyrównywanie zaburzeń elektrolitowych przed i w trakcie leczenia</li> <li>• krótki okres stosowania leku</li> <li>• unikanie jednoczesnego stosowania z lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT</li> <li>• zachowanie ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zaburzeń serca</li> </ul>
Zaburzenia widzenia (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz inne zaburzenia widzenia)	Odnotowano występowanie przedłużających się działań niepożądanych powodujących zaburzenia widzenia.	Tak, <ul style="list-style-type: none"> <li>• krótki okres stosowania leku</li> </ul>
Reakcje skórne występujące po ekspozycji na światło lub promienie słoneczne (fototoksyczność)	Podczas leczenia worykonazolem istnieje ryzyko reakcji skórnych po ekspozycji na światło lub promienie słoneczne.	Tak, <ul style="list-style-type: none"> <li>• krótki okres stosowania leku</li> <li>• unikanie intensywnej i przedłużającej się ekspozycji na światło słoneczne</li> </ul>
Uszkodzenie nerwów dłoni i stóp (neuropatia obwodowa)	Podczas leczenia worykonazolem istnieje ryzyko uszkodzenia nerwów dłoni i stóp.	Tak, <ul style="list-style-type: none"> <li>• krótki okres stosowania leku</li> </ul>
Rak skóry (rak kolczystokomórkowy skóry)	U pacjentów leczonych worykonazolem zwiększa się ryzyko raka skóry. Odnotowano przypadki raka kolczystokomórkowego skóry u pacjentów z fototoksycznością i dodatkowymi czynnikami ryzyka. Mechanizm nie jest znany.	Tak, <ul style="list-style-type: none"> <li>• krótki okres stosowania leku</li> <li>• W przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznej zasięgnięcie porady wielodyscyplinarnej i skierowanie pacjenta do dermatologa.</li> </ul>



## Ważne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne dane, włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko
Rak skóry (Rak skóry inny niż rak kolczystokomórkowy skóry)	Dostępne dane są ograniczone. Długość leczenia worykonazolem w znaczący sposób wpływa na liczbę przypadków raka skóry niebędącego czerniakiem. Jeśli worykonazol jest stosowany profilaktycznie w zakażeniach grzybiczych u pacjentów po przeszczepie, należy zachować ostrożność podczas stosowania i uważnie monitorować pacjenta oraz przekazać mu odpowiednie informacje. Należy rozważyć inne leczenie, zwłaszcza u pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka rozwoju raka skóry.
Ryzyko zachowań samobójczych (zachowania samobójcze)	Podczas leczenia worykonazolem u pacjenta istnieje zwiększone ryzyko zachowań samobójczych. Mechanizm nie jest znany.
Stosowanie w niezatwierdzonym wskazaniu, schemacie leczenia lub zastosowanie inną drogą podania niż wskazane. (Stosowanie niezgodnie ze wskazaniami)	Listę zatwierdzonych wskazań, w których stosowany jest worykonazol, a także instrukcję dotyczącą schematu dawkowania i drogi podania przedstawiono w ulotce dla pacjenta. Leku nie wolno stosować w okolicznościach innych, niż opisane w ulotce dla pacjenta. Pacjent musi ściśle stosować się do informacji na temat stosowania leku uzyskanych od fachowego personelu medycznego, jak również do tych opisanych w ulotce dla pacjenta.
Lekooporność	Istnieje zagrożenie rozwoju oporności na lek wśród poszczególnych gatunków. W związku z tym, należy przeprowadzić badania aktywności <i>in vitro</i> przeciwko patogenom docelowym. Odpowiednie badania laboratoryjne należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia, w celu izolacji i identyfikacji patogenów. Leczenie można rozpocząć przed otrzymaniem wyników posiewu i powyższych badań laboratoryjnych, a następnie po ich otrzymaniu odpowiednio dostosować leczenie przeciwgrzybicze.

## Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Ograniczone informacje na temat stosowania w ciąży.	Brak dostępnych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania w ciąży.
Ograniczone informacje na temat stosowania u dzieci i młodzieży.	Dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży są ograniczone, Brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek w wieku od 2 do 12 lat.

## VI.2.5 Podsumowanie środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która zapewnia fachowemu personelowi medycznemu dostęp do szczegółowych informacji dotyczących stosowania leku oraz związanego z tym ryzyka, wraz z opisem środków służących do jego minimalizacji. Działania opisane w tym dokumencie określane są jako środki minimalizacji ryzyka.

Opisany lek posiada szczególne warunki i ograniczenia dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności (dodatkowe środki minimalizacji ryzyka), które dotyczą ryzyka wystąpienia:

- **Fototoksyczności**
- **Raka kolczystokomórkowego skóry**
- **Hepatotoksyczności**

### Środki minimalizacji ryzyka: Edukacja fachowego personelu medycznego i pacjentów

Cel oraz uzasadnienie: przekazanie pacjentom oraz fachowemu personelowi medycznemu najnowszych informacji dotyczących ryzyka fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i hepatotoksyczności. Przedstawienie odpowiednich zasad postępowania, w celu zmniejszenia częstości ich występowania i nasilenia.

### **Podsumowanie głównych środków minimalizacji ryzyka:**

- Informacja dla fachowego personelu medycznego dotycząca środków minimalizacji ryzyka przeznaczona w szczególności dla lekarzy przepisujących lek, dotycząca wyników ogólnoeuropejskich przeglądów i najnowszych danych odnośnie ryzyka fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i hepatotoksyczności, które mogą wystąpić podczas stosowania worykonazolu.
- Lista kontrolna dla fachowego personelu medycznego - przeznaczona dla lekarzy przepisujących lek, zawierająca dodatkowe porady:
  - Przypominające o ryzyku fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i hepatotoksyczności podczas stosowania worykonazolu.
  - Zapewniające aktualne zalecenia dotyczące sposobu postępowania i monitorowania ryzyka.
  - Przypominające o konieczności przekazania pacjentowi informacji o ryzyku fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i hepatotoksyczności oraz sposobie postępowania w przypadku zauważenia objawów ich wystąpienia.
  - Przypominające o przekazaniu pacjentowi Karty ostrzeżeń dla pacjenta.
- Karta ostrzeżeń dla pacjenta - informująca lekarzy o ważnych informacjach dotyczących ryzyka fototoksyczności i raka kolczystokomórkowego skóry:
  - Przypomina pacjentom o ryzyku fototoksyczności i kolczystokomórkowego raka skóry.
  - Przypomina pacjentom kiedy i jak zgłaszać istotne objawy fototoksyczności i raka skóry.
  - Przypomina pacjentom o podjęciu odpowiednich działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka reakcji skórnych i raka kolczystokomórkowego skóry (poprzez unikanie narażenia na bezpośrednie działanie promieni słonecznych, stosowanie kremów z filtrem UV i odzieży ochronnej) i informowaniu fachowego personelu medycznego, w przypadku wystąpienia istotnych zaburzeń skóry.
- Formularz pytań i odpowiedzi dla fachowego personelu medycznego dotyczący fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i hepatotoksyczności.
  - Informuje fachowy personel medyczny o ryzyku fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry oraz hepatotoksyczności, wynikającym ze stosowania worykonazolu.
  - Zapewnia fachowemu personelowi medycznemu dostęp do aktualnych zaleceń dotyczących sposobu postępowania i monitorowania ryzyka.
  - Przypomina fachowemu personelowi medycznemu o stosowaniu Listy kontrolnej, Karty ostrzeżeń dla pacjenta oraz informuje, w jaki sposób uzyskać dodatkowe kopie wymienionych dokumentów.

### **VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu**

Nie dotyczy.



## VI.2.7 Podsumowanie zmian dotyczących planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.0	08/08/2013	<p><u>Ważne zidentyfikowane ryzyko</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatotoksyczność</li> <li>• Wydłużenie odstępu QTc</li> <li>• Zaburzenia widzenia (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz inne zaburzenia widzenia)</li> <li>• Fototoksyczność</li> <li>• Neuropatia obwodowa</li> </ul> <p><u>Ważne potencjalne ryzyko</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak skóry</li> <li>• Zachowania samobójcze</li> </ul> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpieczeństwo stosowania w ciąży</li> <li>• Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży</li> </ul>	Początkowa wersja RMP
1.0A	22/10/2014	<p><u>Ważne zidentyfikowane ryzyko</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatotoksyczność</li> <li>• Wydłużenie odstępu QTc</li> <li>• Zaburzenia widzenia (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz inne zaburzenia widzenia)</li> <li>• Fototoksyczność</li> <li>• Neuropatia obwodowa</li> <li>• Rak kolczystokomórkowy skóry</li> </ul>	Opierając się za zaleceniach władz krajowych referencyjnego państwa członkowskiego (RMS) (dzień 120 procedury rejestracyjnej) proponowane zmiany dotyczące bezpieczeństwa stosowania zostały wzięte pod uwagę i odpowiednio zharmonizowane: Poniższe ryzyka sklasyfikowano jako ważne potencjalne lub zidentyfikowane ryzyko.

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		<p><u>Ważne potencjalne ryzyko</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak skóry (inny niż rak kolczystokomórkowy skóry)</li> <li>• Zachowania samobójcze</li> <li>• Stosowanie niezgodne ze wskazaniami</li> <li>• Lekooporność</li> </ul> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpieczeństwo stosowania w ciąży</li> <li>• Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży</li> </ul>	<p><u>Ważne zidentyfikowane ryzyko</u>                      Rak kolczystokomórkowy skóry</p> <p><u>Ważne potencjalne ryzyko</u>                      Rak skóry (inny niż kolczystokomórkowy rak skóry)                      Stosowanie niezgodnie ze wskazaniami                      Lekooporność</p> <p>Zostaną uzupełnione wymagane, dodatkowe środki minimalizacji ryzyka w postaci materiałów edukacyjnych (Lista kontrolna dla fachowego personelu medycznego, Formularz, Karta ostrzeżeń dla pacjenta) dotyczących ryzyka fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i hepatotoksyczności</p>
1.1A	25/11/2014	<p><u>Ważne zidentyfikowane ryzyko</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatotoksyczność</li> <li>• Wydłużenie odstępu QTc</li> <li>• Zaburzenia widzenia (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz inne zaburzenia widzenia)</li> <li>• Fototoksyczność</li> <li>• Neuropatia obwodowa</li> <li>• Rak kolczystokomórkowy skóry</li> </ul> <p><u>Ważne potencjalne ryzyko</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak skóry (inny niż rak kolczystokomórkowy skóry)</li> <li>• Zachowania samobójcze</li> <li>• Stosowanie niezgodne ze wskazaniami</li> <li>• Lekooporność</li> </ul> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bezpieczeństwo stosowania w ciąży</li> <li>• Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży</li> </ul>	<p>Opierając się na zaleceniach władz krajowych referencyjnego państwa członkowskiego (RMS) (dzień 180 procedury rejestracyjnej) część V i VI zostaną uzupełnione o dane z ChPL dotyczące stosowania niezgodnie ze wskazaniami oraz lekooporności.</p>

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.2	12/12/2014	<p><u>Ważne zidentyfikowane ryzyko</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hepatotoksyczność</li><li>• Wydłużenie odstępu QTc</li><li>• Zaburzenia widzenia (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz inne zaburzenia widzenia)</li><li>• Fototoksyczność</li><li>• Neuropatia obwodowa</li><li>• Rak kolczystokomórkowy skóry</li></ul> <p><u>Ważne potencjalne ryzyko</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rak skóry (inny niż rak kolczystokomórkowy skóry)</li><li>• Zachowania samobójcze</li><li>• Stosowanie niezgodne ze wskazaniami</li><li>• Lekooporność</li></ul> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bezpieczeństwo stosowania w ciąży</li><li>• Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży</li></ul>	Opierając się na zaleceniach władz krajowych referencyjnego państwa członkowskiego (RMS) punkt IV Podsumowania planu zarządzania ryzykiem zostanie uzupełniony o informacje dotyczące ryzyka raka skóry innego niż rak kolczystokomórkowy skóry wraz z odpowiednim opisem.