

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 wieloogniskowych 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.¹

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.²

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

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

² 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.³

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.⁴

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.⁵

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.⁶

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.⁷

³ 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>

⁴ 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.

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

⁶ 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>

⁷ 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, ocenione 15.10.2014.

VI.2.2 Podsumowanie dotyczące korzyści wynikających z leczenia

Inwazyjna aspergilioza

W leczeniu pacjentów z inwazyjną aspergiliozą najczęściej zalecanym 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.⁸

Kandydemia u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii⁹

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.⁹ 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.⁵

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.

⁸ 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.

⁹ 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.

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*.¹⁰

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.¹¹

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_τ) 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.

¹⁰ 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

¹¹ 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"> • monitorowanie czynności wątroby poprzez przeprowadzanie regularnych badań krwi • krótki okres stosowania leku
Zaburzenia rytmu serca (wydłużenie odstępu QTc)	Podczas leczenia worykonazolem istnieje ryzyko wydłużenia odstępu QT.	Tak, <ul style="list-style-type: none"> • wyrównywanie zaburzeń elektrolitowych przed i w trakcie leczenia • krótki okres stosowania leku • unikanie jednoczesnego stosowania z lekami, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT • zachowanie ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia zaburzeń serca
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"> • krótki okres stosowania leku
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"> • krótki okres stosowania leku • unikanie intensywnej i przedłużającej się ekspozycji na światło słoneczne
Uszkodzenie nerwów dłoni i stóp (neuropatia obwodowa)	Podczas leczenia worykonazolem istnieje ryzyko uszkodzenia nerwów dłoni i stóp.	Tak, <ul style="list-style-type: none"> • krótki okres stosowania leku
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"> • krótki okres stosowania leku • W przypadku wystąpienia reakcji fototoksycznej zasięgnięcie porady wielodyscyplinarnej i skierowanie pacjenta do dermatologa.

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 określone 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"> • Hepatotoksyczność • Wydłużenie odstępu QTc • Zaburzenia widzenia (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz inne zaburzenia widzenia) • Fototoksyczność • Neuropatia obwodowa <p><u>Ważne potencjalne ryzyko</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rak skóry • Zachowania samobójcze <p><u>Brakujące informacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo stosowania w ciąży • Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży 	Początkowa wersja RMP
1.0A	22/10/2014	<p><u>Ważne zidentyfikowane ryzyko</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatotoksyczność • Wydłużenie odstępu QTc • Zaburzenia widzenia (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz inne zaburzenia widzenia) • Fototoksyczność • Neuropatia obwodowa • Rak kolczystokomórkowy skóry 	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"> • Rak skóry (inny niż rak kolczystokomórkowy skóry) • Zachowania samobójcze • Stosowanie niezgodne ze wskazaniami • Lekooporność <p><u>Brakujące informacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo stosowania w ciąży • Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży 	<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"> • Hepatotoksyczność • Wydłużenie odstępu QTc • Zaburzenia widzenia (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz inne zaburzenia widzenia) • Fototoksyczność • Neuropatia obwodowa • Rak kolczystokomórkowy skóry <p><u>Ważne potencjalne ryzyko</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rak skóry (inny niż rak kolczystokomórkowy skóry) • Zachowania samobójcze • Stosowanie niezgodne ze wskazaniami • Lekooporność <p><u>Brakujące informacje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo stosowania w ciąży • Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży 	<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">• Hepatotoksyczność• Wydłużenie odstępu QTc• Zaburzenia widzenia (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz inne zaburzenia widzenia)• Fototoksyczność• Neuropatia obwodowa• Rak kolczystokomórkowy skóry <p><u>Ważne potencjalne ryzyko</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Rak skóry (inny niż rak kolczystokomórkowy skóry)• Zachowania samobójcze• Stosowanie niezgodne ze wskazaniami• Lekooporność <p><u>Brakujące informacje</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Bezpieczeństwo stosowania w ciąży• Bezpieczeństwo stosowania u dzieci i młodzieży	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.