

5.2 Część VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Voriconazole Sandoz, przeznaczone do publicznej wiadomości

5.2.1 Część VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Grzybica kropidlakowa (aspergiloza) powodująca zakażenie wielu narządów (aspergiloza inwazyjna)

Zakażenie wywołane przez pleśnie z rodzaju *Aspergillus* dotyczy przede wszystkim płuc. Cztery główne postacie kliniczne, to: alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna (AAOP), przewlekła martwicza postać aspergilozy (PMPA), grzybniak kropidlakowy (grudki ze strzępkami grzybni w przetrwałych jamach w płucach) oraz inwazyjna aspergiloza. Jednak u pacjentów ze znacznie upośledzoną czynnością układu odpornościowego zakażenie kropidlakiem może przenosić się wraz z krwią poza obszar płuc. Szacuje się, że AAOP występuje u 0,25-0,8% osób z astmą oskrzelową i około 7% pacjentów z mukowiscydozą. Częstość AAOP jest większa u pacjentów z astmą przyjmujących steroidy lub z rozstrzeniemi oskrzeli (powiększeniem oskrzeli) i wynosi 7-10%. PMPA występuje rzadko. Dane dotyczące częstości mogą być niedoszacowane. Uznaje się, że rozpowszechnienie inwazyjnej aspergilozy wśród biorców szpiku kostnego wynosi 5-13%, pacjentów po przeszczepieniu serca lub płuc 5-25%, a pacjentów poddawanych intensywnej chemioterapii z powodu białaczki 10-20%. Wprawdzie opisano przypadki inwazyjnej aspergilozy u osób z prawidłową czynnością układu odpornościowego, ale są one niezwykle rzadkie w tej populacji. Grzybniak kropidlakowy nie jest rzadką postacią aspergilozy u pacjentów z przewlekłą chorobą płuc z powstawaniem jam i z mukowiscydozą. W jednym badaniu grzybniaka stwierdzono u 17% pacjentów z chorobą przebiegającą z tworzeniem jam na skutek gruźlicy [Harman EM, 2014].

Obecność drożdżaków we krwi (kandydemia) pacjentów bez neutropenii (obecność drożdżaków we krwi pacjentów bez zmniejszenia liczby krwinek białych)

Drożdżaki są najczęstszą przyczyną zakażeń grzybiczych u pacjentów z upośledzoną odpornością. Wśród osób z zakażeniami układowymi drożdżaki *Candida* stanowią czwarty pod względem częstości patogen hodowany z krwi. Badania kliniczne i sekcyjne wskazują na istotnie rosnącą częstość rozsianej kandydozy – choroby rozprzestrzeniającej się w organizmie za pośrednictwem krwi. Najbardziej podatne na kolonizację drożdżakami są osoby z granicznych grup wiekowych (noworodki i dorośli w wieku powyżej 65 lat). Dużym ryzykiem posocznicy w wyniku zakażenia drożdżakowego, rozwijającej się po 3. dniu życia są niemowlęta z bardzo małą i skrajnie małą masą urodzeniową [Hidalgo JA, 2014].

Ciężkie, odporne na flukonazol zakażenia inwazyjne wywołane przez *Candida* (w tym *C. krusei*), które rozprzestrzeniają się na wiele narządów

Grzyby należą do głównych przyczyn chorób u ludzi, zwłaszcza u pacjentów z upośledzoną odpornością i pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkich chorób podstawowych. W Stanach Zjednoczonych drożdżaki *Candida* są czwartą wiodącą przyczyną zakażeń krwi występujących w szpitalach i stanowią 8-10% wszystkich szpitalnych zakażeń krwi. W 2003 roku w USA zakażenia krwi zdiagnozowano u 29 na 100 000 osób, z czego u 24 na 10 000 wypisanych ze szpitala. Rocznie zakażenie drożdżakowe notuje się u 10 500 do 42 000 Amerykanów. Istotnym patogenem wśród pacjentów z chorobą nowotworową krwi, pacjentów otrzymujących krew i biorców szpiku jest *Candida krusei*. Ten drożdżak odpowiada za 2-4% wszystkich zakażeń drożdżakowych krwi na świecie, chociaż częściej zakażenia te stwierdza się u pacjentów z chorobą nowotworową w Europie i Stanach Zjednoczonych [Pfaller MA, 2007].

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

Grzyby *Scedosporium* są coraz częściej rozpoznawanymi patogenami w opornych na leczenie, zagrażających życiu zakażeniach u osób z osłabioną odpornością. Wywołują również przewlekły proces zapalny (mycetoma) – chorobę, w której powstają ziarniniaki [Cortez KJ, 2008]. Wywołana przez grzyby choroba występuje częściej na terenach, gdzie średnia opadów jest mała (tzn. <350 mm). W każdym roku w Sudanie u co najmniej 300-400 hospitalizowanych pacjentów rozpoznaje się mycetoma (wywołaną przez różne drobnoustroje). Choroba jest typowa dla Afryki (od Sudanu i Somali przez Mauretanię i Senegal) oraz Meksyku i Indii, ale stwierdza się ją także u rdzennych mieszkańców Ameryki Środkowej

i Południowej oraz Środkowego i Dalekiego Wschodu (w zakresie od 15° południowej do 30° północnej szerokości geograficznej). W USA mycetoma występuje rzadko, a niektóre przypadki wiążą się z coraz częstszymi podróżami. Rzadko tam spotyka się zakażenie nabyte w wyniku kontaktu z drobnoustrojami obecnymi w glebie [Ania BJ, 2013]. Grzyby *Scedosporium* mogą również spowodować kolonizację dróg oddechowych, zakażenie płuc i zatok, zakażenia zlokalizowane w innych częściach ciała oraz rozległe, rozsiane zakażenia. Najczęściej jednak zakażenia obejmują płuca, zatoki, kości, stawy, oczy i mózg [Cortez KJ, 2008].

Grzyby z rodzaju *Fusarium* są rozpowszechnione w glebie i, w związku z tym, w roślinach. Mogą wywoływać zakażenia obejmujące całe ciało i układ krwionośny (w tym zakażenie płuc) – zakażenia, które zwykle nie występują u zdrowych ludzi. U osób zdrowych mogą wystąpić zakażenia paznokci i rogówki (przedniej części gałki ocznej) [Walsh TJ, 1996; Singh D, 2013].

5.2.2 Część VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Grzybica kropidlakowa (aspergiloza) powodująca zakażenie wielu narządów (aspergiloza inwazyjna)

W porównaniu z amfoterycyną B, skuteczność worykonazolu i wydłużenie życia po jego zastosowaniu w leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy wykazano w badaniu obejmującym 277 pacjentów z osłabioną odpornością, leczonych przez 12 tygodni. Worykonazol podawano dożylnie w dawce nasycającej wynoszącej 6 mg/kg mc., podawanej co 12 godzin przez pierwsze 24 godziny, następnie w dawce podtrzymującej wynoszącej 4 mg/kg mc., podawaną co 12 godzin przez minimum 7 dni. Leczenie mogło być następnie kontynuowane postacią doustną w dawce 200 mg co 12 godzin. Mediana czasu terapii worykonazolem w postaci dożylnej wynosiła 10 dni (przedział 2–85 dni). Po leczeniu worykonazolem w postaci dożylnej, mediana czasu trwania terapii worykonazolem w postaci doustnej wynosiła 76 dni (przedział 2–232 dni). Całkowite lub częściowe ustąpienie wszystkich związanych z zakażeniem objawów i nieprawidłowości stwierdzonych w odpowiednich badaniach obserwowano u 53% pacjentów leczonych worykonazolem w porównaniu z 31% pacjentów leczonych amfoterycyną B. Wykazano wyższą wartość wskaźnika przeżycia u pacjentów leczonych worykonazolem niż u pacjentów leczonych amfoterycyną B oraz przewagę worykonazolu nad amfoterycyną B w odniesieniu do korzyści klinicznych z leczenia.

Również wcześniejsze badanie wykazało poprawę u pacjentów z czynnikami ryzyka zwiastującymi złe rokowanie, takimi jak choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (stan, w którym przeszczepione komórki układu odpornościowego atakują własne komórki pacjenta) i zakażenia mózgu (zwykle związane z prawie 100% śmiertelnością).

Kandydemia u pacjentów bez neutropenii (obecność drożdżaków we krwi pacjentów bez zmniejszenia liczby krwinek białych)

Skuteczność worykonazolu w porównaniu z amfoterycyną B, po której podawano flukonazol w pierwotnym leczeniu kandydemii wykazano w badaniu z udziałem 370 pacjentów z kandydemią (w wieku powyżej 12 lat) bez neutropenii. Spośród nich 248 osób było leczonych worykonazolem. Leczenie w obydwu grupach trwało 15 dni. Za zadowalającą odpowiedź uznano ustąpienie lub poprawę wszystkich klinicznych objawów zakażenia z eliminacją szczepu *Candida* z krwi i zakażonych tkanek głęboko położonych po 12 tygodniach od zakończenia terapii (ZT). Satisfakcjonującą reakcję na leczenie zaobserwowano u 41% pacjentów obu badanych grup. W analizie wtórnej, w której wykorzystano ocenę dokonaną w ostatnim możliwym punkcie czasowym (ZT lub 2, 6 lub 12 tygodni po ZT), korzystną odpowiedź na leczenie w grupie leczonej worykonazolem i w grupie leczonej amfoterycyną B, a następnie flukonazolem, obserwowano odpowiednio u 65 % i 71 % pacjentów.

Ciężkie, odporne na leczenie zakażenia *Candida*

Badanie obejmowało 55 pacjentów z ciężkimi, opornymi na leczenie zakażeniami *Candida* (w tym kandydemię, rozsiane i inne inwazyjne kandydozy), gdzie uprzednie leczenie przeciwgrzybicze, zwłaszcza flukonazolem, nie było skuteczne. Korzystny wynik leczenia zaobserwowano u 24 pacjentów

(u 15 odpowiedź całkowita, u 9 częściowa). Poprawę obserwowano u 3 z 3 pacjentów z zakażeniami *C. krusei* opornymi na flukonazol i u 6 z 8 pacjentów zakażonych *C. glabrata* (u 5 odpowiedź całkowita, u 1 odpowiedź częściowa).

Zakażenia *Scedosporium* i *Fusarium*

***Scedosporium* spp.**

Korzystną odpowiedź na leczenie worykonazolem uzyskano u 16 (u 6 całkowitą, u 10 częściową) z 28 pacjentów zakażonych *S. apiospermum* oraz u 2 (częściową) z 7 pacjentów zakażonych *S. prolificans*. Ponadto korzystną odpowiedź na leczenie uzyskano u 1 z 3 pacjentów zakażonych więcej niż jednym drobnoustrojem, w tym *Scedosporium* spp.

***Fusarium* spp.**

Siedmiu z 17 pacjentów było skutecznie leczonych worykonazolem (u 3 uzyskano całkowitą reakcję na leczenie, u 4 częściową). Z tych siedmiu pacjentów 3 miało zakażenie oka, 1 zatok, a 3 zakażenie rozsiane. Dodatkowo worykonazolem leczono 4 pacjentów z fuzariozą i innymi zakażeniami wywołanymi przez kilka drobnoustrojów; u 2 z nich uzyskano korzystną odpowiedź na leczenie.

Większość pacjentów leczonych worykonazolem z powodu wyżej wymienionych rzadko spotykanych zakażeń nie tolerowała wcześniejszego leczenia przeciwgrzybiczego lub była na nie oporna.

Profilaktyka zakażeń grzybiczych obejmujących wiele narządów

Porównywano skuteczność profilaktycznie stosowanego worykonazolu w porównaniu z itraconazolem u dorosłych i młodzieży po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych bez uprzednio potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego. Sukces zdefiniowano jako możliwość kontynuowania profilaktyki badanym lekiem przez 100 dni po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (bez przerw dłuższych niż 14 dni) oraz przeżycie bez potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego przez 180 dni po przeszczepieniu. Do grupy badanej zaliczono 465 pacjentów, z których 45% miało ostrą białaczkę szpikową (ang. Acute Myeloid Leukemia, AML). 224 pacjentów otrzymywało worykonazol, a 241 itraconazol. Mediana czasu trwania profilaktyki worykonazolem wynosiła 96 dni, a itraconazolem 68 dni. Sukces w dniu 180. obserwowano u 48,7% pacjentów leczonych worykonazolem i 33,2% pacjentów otrzymujących itraconazol. U pacjentów z AML wartości te wynosiły, odpowiednio, 56,1% i 41,3%.

Działanie worykonazolu w profilaktyce oceniano u dorosłych po allogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych z uprzednio potwierdzonym lub prawdopodobnym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był współczynnik występowania potwierdzonego lub prawdopodobnego inwazyjnego zakażenia grzybiczego w pierwszym roku po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych. Grupa badana obejmowała 40 pacjentów z inwazyjnym zakażeniem grzybiczym, w tym 31 pacjentów z aspergilozą, 5 pacjentów z kandydemią i 4 pacjentów z innym inwazyjnym zakażeniem grzybiczym. Mediana czasu trwania badania z zastosowaniem badanego leku wynosiła 95,5 dnia. W pierwszym roku po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych u 7,5% pacjentów wystąpiły potwierdzone lub prawdopodobne inwazyjne zakażenia grzybicze. Współczynnik przeżycia w dniu 180. wyniósł 80,0%, a po roku 70,0%.

5.2.3 Część VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Wprawdzie wykazano aktywność worykonazolu wobec grzybów *Curvularia* i *Sporothrix* w warunkach laboratoryjnych, ale kliniczna wartość tych danych nie jest znana.

5.2.4 Część VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Tabela 0-5 Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Podrażnienie skóry przez światło (Fototoksyczność)	<p>Może wystąpić zwiększona wrażliwość skóry na promienie UV światła słonecznego. Rzadkim działaniem niepożądanym worykonazolu są pęcherzowe reakcje fotowrażliwości.</p> <p>Poparzenia słoneczne lub ciężkie reakcje skórne po ekspozycji na światło lub promieniowanie słoneczne występują częściej u dzieci.</p>	<p>Podczas leczenia należy unikać jakiegokolwiek narażenia na działanie światła słonecznego. Ważne jest noszenie odzieży chroniącej przed światłem słonecznym oraz stosowanie preparatów z filtrem przeciwsłonecznym o wysokim współczynniku ochrony (ang. sun protector factor, SPF). Te środki ostrożności odnoszą się również do dzieci.</p> <p>Jeśli podczas leczenia worykonazolem u pacjenta wystąpi poparzenie słoneczne lub ciężka wysypka skórna albo pęcherze, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.</p> <p>Worykonazol może wywoływać zaburzenia widzenia oraz powodującą dyskomfort nadwrażliwość na światło. Należy wówczas unikać prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie maszyn. Jeśli takie zaburzenia wystąpią, należy skontaktować się z lekarzem.</p>
Rak zewnętrznej warstwy skóry (Rak kolczystokomórkowy)	Istnieje niewielkie ryzyko rozwoju raka skóry podczas długotrwałego stosowania worykonazolu.	Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia skóry, lekarz może skierować go do dermatologa, który po konsultacji może zdecydować o konieczności regularnych wizyt kontrolnych. Należy powiedzieć lekarzowi o jednoczesnym przyjmowaniu worykonazolu i alkaloidów barwinka (takich jak winkrystyna i winblastyna – leki stosowane w leczeniu nowotworów) oraz ewerolimusu (leku stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerki oraz u pacjentów po przeszczepieniu narządu), gdyż może być konieczne dostosowanie dawki lub kontrolowanie przebiegu leczenia w celu zapewnienia

		skuteczności stosowanych leków.
Toksyczne działanie na wątrobę (Hepatotoksyczność)	<p>Znany jest wpływ worykonazolu na wątrobę.</p> <p>Podczas leczenia worykonazolem często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 10 osób) notuje się: żółtaczkę, zapalenie wątroby i zmianę wyników badań czynności wątroby.</p> <p>Podczas leczenia worykonazolem niezbyt często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 100 osób) notuje się: powiększenie wątroby, zapalenie wątroby i niewydolność wątroby.</p> <p>Podczas leczenia worykonazolem rzadko (mogą występować rzadziej niż u 1 na 1000 osób) notuje się pogorszenie czynności mózgu, jako poważne powikłanie choroby wątroby oraz utratę przytomności na skutek niewydolności wątroby.</p>	<p>Lekarz powinien kontrolować czynność wątroby, wykonując badania krwi pacjenta. Jeśli pacjent odczuwa ból brzucha lub zauważy zmianę wyglądu stolca, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.</p> <p>Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma lub miał kiedykolwiek chorobę wątroby. Pacjentowi z chorobą wątroby lekarz może przepisać mniejszą dawkę worykonazolu i zalecić badania krwi w celu kontrolowania czynności wątroby w trakcie leczenia.</p> <p>W razie wystąpienia żółtaczki i zmian wyników badań czynności wątroby, leczenie należy przerwać i niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.</p>
Typowe zmiany w elektrokardiogramie - EKG (Wydłużenie odstępu QTc)	<p>Podczas leczenia worykonazolem niezbyt często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 100 osób) notuje się zaburzenia rytmu serca, w tym bardzo szybkie lub bardzo wolne bicie serca, omdlenie i nieprawidłowy zapis elektrokardiogramu (EKG), a rzadko (mogą występować rzadziej niż u 1 na 1000 osób) ciężkie zaburzenia rytmu serca, które mogą zagrażać życiu.</p>	<p>Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta stwierdzono chorobę mięśnia sercowego, nieregularną czynność serca, powolne bicie serca lub zmiany w zapisie EKG o nazwie „zespól wydłużonego odstępu QTc”.</p> <p>Nie należy przyjmować worykonazolu jednocześnie z chinidyną (lekiem stosowanym w zaburzeniach rytmu serca) i należy poinformować lekarza lub farmaceutę o jej przyjmowaniu w ostatnim czasie.</p> <p>Jeśli infuzja worykonazolu wywołała u pacjenta przyspieszenie czynności serca, należy powiedzieć o tym lekarzowi, aby mógł przerwać infuzję.</p>
Działania niepożądane dotyczące oka spowodowane działaniem leku (Zdarzenia dotyczące	<p>Worykonazol może być przyczyną niewyraźnego widzenia lub nieprzyjemnego odczucia wrażliwości na światło. Pacjenci, u których wystąpią te objawy, nie powinni</p>	<p>Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ma zaburzenia widzenia lub nieprzyjemne odczucie wrażliwości na światło.</p>

widzenia)	<p>prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.</p> <p>Podczas leczenia worykonazolem bardzo często (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób) notuje się zaburzenia widzenia.</p> <p>Podczas leczenia worykonazolem często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 10 osób) notuje się krwawienie w obrębie oka.</p> <p>Podczas leczenia worykonazolem niezbyt często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 100 osób) notuje się podwójne widzenie, ciężkie zaburzenia, w tym ból i zapalenie oczu i powiek, mimowolne ruchy oczu, nieprawidłowe ruchy oczu, uszkodzenie nerwu wzrokowego powodujące osłabienie wzroku i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego.</p> <p>Podczas leczenia worykonazolem rzadko (mogą występować rzadziej niż u 1 na 1000 osób) notuje się uszkodzenie nerwu wzrokowego powodujące osłabienie wzroku i zmętnienie rogówki.</p>	
Zaburzenia nerwów, które mogą upośledzać czucie, poruszanie się, czynność gruczołów lub narządów albo inne elementy zdrowia, w zależności od nerwu objętego zaburzeniem (Neuropatia obwodowa)	Niezbyt częstym działaniem niepożądanym worykonazolu jest uszkodzenie nerwów powodujące drętwienie, ból, mrowienie lub odczucie pieczenia rąk lub stóp i zaburzenia równowagi lub koordynacji. W rzadkich przypadkach układ odpornościowy pacjenta atakuje część obwodowego układu nerwowego.	Jak każdy lek, worykonazol może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jeśli wystąpi działanie niepożądane, najczęściej jest ono lekkie i przemijające. Jednak niektóre z nich mogą być ciężkie i może być konieczna pomoc lekarza. Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych utrzymuje się lub jest dla pacjenta uciążliwe, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Tabela 0-6 Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane
Rak skóry (inny niż rak kolczystokomórkowy)	Podczas leczenia należy unikać narażenia na działanie światła słonecznego. Ważne jest noszenie odzieży chroniącej przed światłem słonecznym oraz stosowanie preparatów z filtrem przeciwsłonecznym o wysokim współczynniku ochrony, gdyż mogą wystąpić skórne objawy nadwrażliwości na promieniowanie słoneczne (UV).

Jeśli u pacjenta wystąpią zaburzenia skóry, lekarz może skierować go do dermatologa, który po konsultacji może zdecydować o konieczności regularnych wizyt kontrolnych.

Częstość, z jaką występuje rak skóry, nie jest znana i każdą zmianę na skórze należy niezwłocznie zgłaszać lekarzowi. Istnieją doniesienia o rozwoju raka skóry u pacjentów leczonych worykonazolem przez długi czas.

Istnieje niewielkie ryzyko rozwoju raka skóry podczas długotrwałego stosowania worykonazolu.

Zdarzenia związane z samobójstwem

Między styczniem 2004 roku a październikiem 2012 roku FDA (Amerykańska Federacja do spraw Leków i Żywności) przyjęła zgłoszenie o występowaniu myśli samobójczych u 1 osoby otrzymującej worykonazol. W tym czasie zgłoszono do FDA łącznie 4233 działania niepożądane związane ze stosowaniem worykonazolu [MedsFacts, 2013].

Tabela 0-7 Brakujące informacje

Ryzyko

Dostępne dane

Wpływ na ciążę

Nie są dostępne odpowiednie dane dotyczące stosowania worykonazolu u kobiet w ciąży.

Worykonazolu nie należy stosować podczas ciąży, chyba że zalecił to lekarz. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję. Jeśli w trakcie leczenia worykonazolem kobieta zajdzie w ciążę, powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Działanie u dzieci i młodzieży

Worykonazolu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat, gdyż nie ustalono u nich bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności.

Poparzenia słoneczne lub ciężkie reakcje skórne po ekspozycji na światło lub promieniowanie słoneczne występują częściej u dzieci. Jeżeli u dziecka wystąpią zaburzenia skóry, lekarz może skierować je do dermatologa, który po konsultacji może podjąć decyzję o konieczności regularnych wizyt.

Jeśli którekolwiek z tych działań niepożądanych utrzymuje się lub jest kłopotliwe, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Zaleca się rozpoczynanie leczenia dożylnym podawaniem leku, a podawanie doustne należy rozważyć dopiero wtedy, gdy nastąpi istotna klinicznie poprawa.

Nie zbadano stosowania worykonazolu u dzieci w wieku od 2 do <12 lat z chorobą wątroby lub nerek. Należy regularnie kontrolować czynność wątroby. W razie wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem należy przerwać podawanie worykonazolu i rozważyć zastosowanie innych leków przeciwwgrzybiczych.

Stosowanie leku niezgodne ze wskazaniami

Worykonazolu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Zalecane dawkowanie dotyczy starszych dzieci, młodzieży i dorosłych. Tabletki z worykonazolem można podawać tylko dzieciom, które są w stanie połknąć tabletki. Jeśli worykonazol stosuje się w zapobieganiu zakażeniom grzybiczym, lekarz może przerwać podawanie leku w

	razie wystąpienia u pacjenta działań niepożądanych.
Niewrażliwość grzybów na worykonazol	Działanie worykonazolu wobec drożdżaków <i>Candida</i> nie jest jednakowe. W leczeniu zakażeń wywołanych przez grzyby odporne na flukonazol wymaga zastosowania większej dawki worykonazolu niż w przypadku grzybów wrażliwych na działanie flukonazolu.
	Przed rozpoczęciem leczenia należy zidentyfikować patogen (grzyb) i postępować zgodnie z wynikami badania jego wrażliwości.

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

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), w której zawarte są szczegółowe informacje przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych fachowych pracowników służby zdrowia, i dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń w celu ich zminimalizowania. Skróconą wersję ChPL w potocznym języku stanowi ulotka dla pacjenta. Metody przedstawione w obu dokumentach uznaje się za rutynowe sposoby minimalizacji ryzyka.

Istnieją szczególne warunki i ograniczenia w celu zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania tego produktu leczniczego (dodatkowe metody minimalizacji ryzyka).

Dodatkowe metody minimalizacji ryzyka dotyczą następujących zagrożeń:

Tabela 0-8 Toksyczne działanie na wątrobę

Metody minimalizacji ryzyka
Zapewnione zostaną następujące materiały edukacyjne: <ol style="list-style-type: none"> 1) Broszura z pytaniami i odpowiedziami (Q&A) dla fachowych pracowników służby zdrowia 2) Lista kontrolna dla lekarza
Cel i uzasadnienie: Zwiększenie świadomości fachowych pracowników służby zdrowia na temat ryzyka uszkodzenia wątroby (hepatotoksyczności) i proponowane metody prowadzące do minimalizacji jego wystąpienia i nasilenia.
Proponowane działania: Broszura z pytaniami i odpowiedziami (Q&A) dla fachowych pracowników służby zdrowia: Informuje fachowych pracowników służby zdrowia o ryzyku toksycznego działania worykonazolu na wątrobę Dostarcza fachowym pracownikom służby zdrowia aktualne zalecenia dotyczące kontrolowania i opanowania tego ryzyka. Przypomina fachowym pracownikom służby zdrowia o stosowaniu Listy kontrolnej i sposobach pozyskania dodatkowych jej kopii.
Lista kontrolna dla lekarza: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Przypomina fachowym pracownikom służby zdrowia o ryzyku toksycznego działania worykonazolu na wątrobę. ▪ Dostarcza fachowym pracownikom służby zdrowia aktualne zalecenia dotyczące kontrolowania i opanowania tego ryzyka. ▪ Przypomina fachowym pracownikom służby zdrowia o konieczności omówienia z pacjentem/opiekunem ryzyka toksycznego działania worykonazolu na wątrobę, objawach, na które należy zwrócić uwagę i sytuacjach, w których należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.

Tabela 0-9 Podrażnienie skóry przez światło (Fototoksyczność)

Metody minimalizacji ryzyka
Zapewnione zostaną następujące materiały edukacyjne: <ol style="list-style-type: none"> 1) Broszura z pytaniami i odpowiedziami (Q&A) dla fachowych pracowników służby zdrowia

- 2) Lista kontrolna dla lekarza
- 3) Karta ostrzeżeń dla pacjenta

Cel i uzasadnienie:

Zwiększenie świadomości fachowych pracowników służby zdrowia na temat ryzyka fototoksyczności (podrażnienia skóry przez światło) i proponowane metody prowadzące do minimalizacji jego wystąpienia i nasilenia.

Proponowane działania:

Broszura z pytaniami i odpowiedziami (Q&A) dla fachowych pracowników służby zdrowia:

- Informuje fachowych pracowników służby zdrowia o ryzyku fototoksyczności i kolczystokomórkowego raka skóry podczas leczenia worykonazolem
- Dostarcza fachowym pracownikom służby zdrowia aktualne zalecenia dotyczące kontrolowania i opanowania tego ryzyka.
- Przypomina fachowym pracownikom służby zdrowia o stosowaniu Listy kontrolnej i Karty ostrzeżeń dla pacjenta oraz sposobach pozyskania dodatkowych ich kopii.

Lista kontrolna dla lekarza:

- Przypomina fachowym pracownikom służby zdrowia o zgłaszaniu podczas stosowania worykonazolu ryzyku fototoksyczności i kolczystokomórkowego raka skóry.
- Dostarcza fachowym pracownikom służby zdrowia aktualne zalecenia dotyczące kontrolowania i opanowania tego ryzyka.
- Przypomina fachowym pracownikom służby zdrowia o konieczności omówienia z pacjentem/opiekunem ryzyka fototoksyczności i kolczystokomórkowego raka skóry, objawach, na które należy zwrócić uwagę i sytuacjach, w których należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.
- Przypomina fachowym pracownikom służby zdrowia o przekazaniu pacjentowi Karty ostrzeżeń.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta

- Przypomina pacjentowi o ryzyku fototoksyczności.
- Przypomina pacjentowi o tym, kiedy i jak zgłaszać istotne objawy fototoksyczności i kolczystokomórkowego raka skóry.
- Przypomina pacjentowi, jak należy postępować w celu zminimalizowania ryzyka reakcji skórnych (przez unikanie bezpośredniej ekspozycji słońce, stosowanie kremów z filtrem i ochronnej odzieży) i konieczności poinformowania lekarza o zmianach na skórze.

Tabela 0-10 Rak zewnętrznej warstwy skóry (rak kolczystokomórkowy skóry)

Metody minimalizacji ryzyka

Zapewnione zostaną następujące materiały edukacyjne:

- 1) Broszura z pytaniami i odpowiedziami (Q&A) dla fachowych pracowników służby zdrowia
- 2) Lista kontrolna dla lekarza
- 3) Karta ostrzeżeń dla pacjenta

Cel i uzasadnienie:

Zwiększenie świadomości fachowych pracowników służby zdrowia na temat ryzyka raka skóry (kolczystokomórkowego raka skóry) i proponowane metody prowadzące do minimalizacji jego wystąpienia i nasilenia.

Proponowane działania:

Broszura z pytaniami i odpowiedziami (Q&A) dla fachowych pracowników służby zdrowia:

- Informuje fachowych pracowników służby zdrowia o ryzyku fototoksyczności i kolczystokomórkowego raka skóry podczas leczenia worykonazolem
- Dostarcza fachowym pracownikom służby zdrowia aktualne zalecenia dotyczące kontrolowania i opanowania tego ryzyka.
- Przypomina fachowym pracownikom służby zdrowia o stosowaniu Listy kontrolnej i Karty ostrzeżeń dla pacjenta oraz sposobach pozyskania dodatkowych ich kopii.

Lista kontrolna dla lekarza:

- Przypomina fachowym pracownikom służby zdrowia o zgłaszaniu podczas stosowania worykonazolu ryzyku fototoksyczności i kolczystokomórkowego raka skóry.
- Dostarcza fachowym pracownikom służby zdrowia aktualne zalecenia dotyczące kontrolowania i opanowania tego ryzyka.
- Przypomina fachowym pracownikom służby zdrowia o konieczności omówienia z pacjentem/opiekunem ryzyka fototoksyczności i kolczystokomórkowego raka skóry, objawach, na które należy zwrócić uwagę i sytuacjach, w których należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc medyczną.
- Przypomina fachowym pracownikom służby zdrowia o przekazaniu pacjentowi Karty ostrzeżeń.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta

- Przypomina pacjentowi o ryzyku fototoksyczności.
- Przypomina pacjentowi o tym, kiedy i jak zgłaszać istotne objawy fototoksyczności i kolczystokomórkowego raka skóry.
- Przypomina pacjentowi, jak należy postępować w celu zminimalizowania ryzyka reakcji skórnych (przez unikanie bezpośredniej ekspozycji słońce, stosowanie kremów z filtrem i ochronnej odzieży) i konieczności poinformowania lekarza o zmianach na skórze.

5.2.6 Część VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Brak

5.2.7 Część VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzanych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa	Komentarz
RMP Worykonazol tabletki powlekane 200 mg; tabletki powlekane 50 mg; proszek do sporządzania roztworu do infuzji 200 mg. Wersja 1.0	22.02.2013	Zidentyfikowane ryzyko: Wydłużenie odstępu QT i zaburzenia rytmu typu <i>torsade de pointes</i> Hepatotoksyczność Działania na wzrok (zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego) Fototoksyczność Neuropatia obwodowa Zapalenie okostnej Potencjalne zagrożenie: Rak skóry (w tym rak kolczystokomórkowy skóry) Niewydolność serca Zdarzenia związane z samobójstwem Oporność na lek Interakcja z lekami indukującymi CYP450 (fenytoina, efawirenz, ryfabutyna, rytonawir) Brakujące informacje: Wpływ długotrwałego stosowania na hepatotoksyczność, fototoksyczność i rozwój raka skóry Stosowanie poza zarejestrowanymi wskazaniami u dzieci i młodzieży Cięża i karmienie piersią	Brak

RMP Worykonazol tabletki powlekane 200 mg; tabletki powlekane 50 mg; proszek do sporządzania roztworu do infuzji 200 mg. Wersja 2.0	17.11.2014	Brak	Dostosowanie odpowiednich części RMP do aktualnego wzorca EU-RMP. Uaktualnienie dostępnych obecnie informacji dotyczących wszystkich zagrożeń. Brak nowych zagrożeń, dodano dodatkowe działania dotyczące monitorowania działań niepożądanych lub metod minimalizacji ryzyka.
RMP Worykonazol tabletki powlekane 200 mg; tabletki powlekane 50 mg; proszek do sporządzania roztworu do infuzji 200 mg. Wersja 2.0	17.11.2014	Rak skóry (w tym rak kolczystokomórkowy skóry) Oporność na lek Interakcja z lekami indukującymi CYP450 (fenytoina, efawirenz, ryfabutyna, rytonawir) Wpływ długotrwałego stosowania na hepatotoksyczność, fototoksyczność i rozwój raka skóry	Zmiana na kategorię „Istotne zidentyfikowane ryzyko”
RMP wersja 3.0	17.11.2015	Dodatkowe metody minimalizacji ryzyka dla hepatotoksyczności, fototoksyczności, raka skóry (w tym raka kolczystokomórkowego) i wpływu długotrwałego stosowania na hepatotoksyczność, fototoksyczność i rozwój raka skóry	Dodanie Broszury Q&A dla fachowych pracowników służby zdrowia, Listy kontrolnej dla lekarza oraz Karty ostrzeżeń dla pacjenta.
RMP wersja 3.1	29.02.2016		Na podstawie RMS preliminary assessment report NL/H/2583/001-002/IB/005 i NL/H/2584/001-002/IB/003 dla worykonazolu w tabletkach powlekanych 200 mg i tabletkach

		<p>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fototoksyczność ▪ Kolczystokomórkowy rak skóry ▪ Hepatotoksyczność ▪ Wydłużenie odstępu QTc ▪ Zaburzenia widzenia ▪ Neuropatia obwodowa <p>Istotne potencjalne zagrożenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rak skóry (inny niż rak kolczystokomórkowy) ▪ Zdarzenia związane z samobójstwem <p>Brakujące informacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Działanie w okresie ciąży ▪ Działanie u dzieci i młodzieży ▪ Stosowanie niezgodne ze wskazaniami ▪ Oporność na lek 	<p>powlekanych 50 mg otrzymanego 17.02.2016 oraz NL/H/2835/001/IB/003 dla worykonazolu w postaci proszku do sporządzania roztworu do infuzji 200 mg otrzymanego 22.02.2016, wprowadzono następujące zmiany.</p> <p>Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa zostały uaktualnione w Części II Module SVIII, Części V.1, Części V.3, Części VI.1.1, i Części VI.1.4</p> <p>Uaktualniono Część VI.2.4 „Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania”</p> <p>Uaktualnione ChPL i ulotka włączono do Aneksu 2.</p> <p>Aneks 3 uaktualniono o bieżące dane dotyczące pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.</p> <p>Aneks 10 uaktualniono o kluczowe elementy dotyczące materiałów edukacyjnych.</p>
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------