

# Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu

## VI. 1 Wybrane aspekty dla tabel zbiorczych w EPAR

### VI. 1.1 Tabela zbiorcza kwestii związanych z bezpieczeństwem

Streszczenie kwestii związanych z bezpieczeństwem	
Istotne zidentyfikowane zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hepatotoksyczność</li><li>• Wydłużenie odstępu QT</li><li>• Zaburzenia widzenia (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego oraz inne zaburzenia wzroku)</li><li>• Fototoksyczność</li><li>• Neuropatia obwodowa</li><li>• Rak kolczystokomórkowy (SCC)</li></ul>
Istotne potencjalne zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rak skóry (inny niż kolczystokomórkowy)</li><li>• Zachowania samobójcze</li></ul>
Brakujące informacje	<ul style="list-style-type: none"><li>• Stosowanie w ciąży</li><li>• Stosowanie u dzieci i młodzieży</li><li>• Stosowanie we wskazaniach nierejestrowanych</li><li>• Odporność leku</li></ul>

### VI. 1.2 Tabela trwających i planowanych badań w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania leku po jego dopuszczeniu do obrotu

Nie dotyczy.

### VI.1.3 Streszczenie planu rozwoju skuteczności leku po jego dopuszczeniu do obrotu

Nie dotyczy.

### VI.1.4 Tabela zbiorcza środków minimalizujących ryzyko

Kwestia bezpieczeństwa	Rutynowe środki minimalizujące ryzyko	Dodatkowe środki minimalizujące ryzyko
<b>Istotne zidentyfikowane zagrożenia</b>		
Hepatotoksyczność	Hepatotoksyczność jest opisana punktach 4. 2, 4.4 i 4.8.	Materiały edukacyjne: <ul style="list-style-type: none"><li>• Lista kontrolna HCP</li><li>• Broszura HCP Q&amp;A</li></ul>

<b>Kwestia bezpieczeństwa</b>	<b>Rutynowe środki minimalizujące ryzyko</b>	<b>Dodatkowe środki minimalizujące ryzyko</b>
Wydłużenie odstępu QT	Interakcje z lekami, które potencjalnie powodują wydłużenie odstępu QT są opisane w punkcie 4.5, a przeciwwskazania są wymienione w punkcie 4. 3. Wydłużenie odstępu QT opisano w punktach 4.4 i 4.8 a badanie kliniczne oceniające odstęp QT wśród zdrowych ochotników opisane jest w punkcie 5.1.	Nie dotyczy
Zaburzenia widzenia (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i inne zaburzenia wzroku)	Zaburzenia widzenia są opisane w punktach 4.4, 4.7 i 4.8.	Nie dotyczy
Fototoksyczność	Reakcje fitotoksyczne są opisane w punktach 4.4 i 4.8.	Nie dotyczy
Neuropatia obwodowa	Neuropatia obwodowa jest wymieniona w punkcie 4.8.	Nie dotyczy
Rak kolczystokomórkowy skóry (SCC)	Możliwość wystąpienia raka skóry u pacjentów z czynnikami ryzyka jest opisana w punktach 4.4 i 4.8.	Materiały edukacyjne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lista kontrolna HCP</li> <li>• Broszura HCP Q8A</li> <li>• Karta pacjenta</li> </ul>
<b>Istotne potencjalne zagrożenia</b>		
Rak skóry (inny niż kolczystokomórkowy)	Obecnie, ChPL nie zawiera informacji na ten temat. Zakłada się, że monitorowanie zagrożenia poprzez rutynowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania leku jest wystarczające. Zmiany w ulotce/ etykiecie leku zostaną <u>rozważone na podstawie dostępnych informacji.</u>	Nie dotyczy
Zachowania samobójcze	Depresja jest wymieniona w punkcie 4.8. W chwili obecnej ChPL wymienia jedynie depresję jako czynnik ryzyka wystąpienia zachowań samobójczych. Zakłada się, że monitorowanie zagrożenia poprzez rutynowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania leku jest wystarczające. Zmiany w ulotce/ etykiecie leku zostaną <u>rozważone na podstawie dostępnych informacji.</u>	Nie dotyczy
<b>Brakujące informacje</b>		
Stosowanie leku w ciąży	Ostrzeżenia dotyczące stosowania w ciąży są wymienione w punkcie 4.6. Dane pochodzące z badań nad reprodukcją podane są w punkcie 5.3.	Nie dotyczy
Stosowanie leku u dzieci i młodzieży	Ostrzeżenia dotyczące stosowania u dzieci są wymienione w punktach 4.2, 4.4 i 4.8. Badania kliniczne oceniające stosowanie leku u dzieci są przedstawione w punkcie 5.1.	Nie dotyczy
Stosowanie leku we wskazaniach nierejestrowanych	Wskazania są wyraźnie wymienione w punkcie 4.1. Zalecenia dotyczące czasu trwania leczenia są wymienione w punkcie 4.2.	Nie dotyczy
Odporność na lek	Wskazania są wyraźnie wymienione w punkcie 4.1. Zalecenia dotyczące czasu trwania leczenia są wymienione w punkcie 4.2, a dane na temat skuteczności i odporności pochodzące z przeprowadzonych badań w punkcie 5.1.	Nie dotyczy

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

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

Aspergiloza odnosi się do szerokiego spektrum chorób wywołanych zakażeniem przez grzyby należące do rodzaju *Aspergillus*. Inwazyjna aspergiloza występuje u około 5-13% biorców przeszczepu szpiku kostnego, 5-25% pacjentów, którzy otrzymali przeszczep serca lub płuca i 10-20% pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu białaczki.

Kandydoza jest zakażeniem grzybiczym wywołanym przez gatunki z rodzaju *Candida*. *Candida* stanowi coraz częstszą przyczynę zakażeń krwi odpowiedzialnych za wysoki wskaźnik śmiertelności i chorobowości, zwłaszcza u pacjentów w stanach zagrażających życiu. Ogólna częstość występowania zakażeń wzrosła pięciokrotnie w ciągu ostatnich dziesięciu lat, a według badań amerykańskich i europejskich *Candida spp.* zajmuje obecnie czwarte i szóste miejsce wśród najpowszechniejszych drobnoustrojów wywołujących zakażenia krwi nabyte w szpitalach.

Fuzarioza to zakażenie grzybicze wywołane przez gatunki *Fusarium*. Z uwagi na brak systematycznego dokumentowania tego zakażenia, częstość występowania fuzariozy wśród ludzi nie jest jasna. Od czasu opisu pierwszego przypadku w 1973 roku, zaobserwowano dramatyczny wzrost zgłoszeń tej oportunistycznej grzybicy; inwazyjna fuzarioza pojawiła się w wielu specjalistycznych szpitalach onkologicznych jako drugie- po aspergilozie inwazyjnej – najczęstsze inwazyjne zakażenie pleśnią u pacjentów z poważnie obniżoną odpornością.

Stany chorobowe wywołane przez szczepy *Scedosporium apiospermum* i *S. prolificans* obejmują zakażenia skóry i rozproszone zakażenia u gospodarzy (pacjentów) z obniżoną odpornością. W raporcie opracowanym przez jedną instytucję znajduje się przegląd przypadków zakażenia *Scedosporium* w okresie od 1989 do 2006 roku. Autorzy odkryli, że częstość występowania na 100.000 pacjentodni wzrosła od 0,82 przypadku w 1993 - 1998 do 1,33 przypadku w 1999 - 2005.

Inwazyjne zakażenia grzybicze stanowią istotną przyczynę śmiertelności i chorobowości wśród pacjentów poddanych przeszczepom szpiku kostnego lub komórek macierzystych. Konieczność wprowadzenia profilaktyki przeciwgrzybiczej zostało podyktowane rosnącym występowaniem zagrażających życiu inwazyjnych zakażeń grzybiczych w tej grupie pacjentów, trudnościami w ustaleniu rozpoznania we wczesnym etapie zakażenia oraz faktem, że późne rozpoczęcie terapii przeciwgrzybiczej jest przyczyną niezadowolających rezultatów leczenia.

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

Na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych i wieloletniego doświadczenia klinicznego, worykonazol jest skutecznym lekiem stosowanym w leczeniu inwazyjnej aspergilozy, kandydemii u pacjentów bez towarzyszącej neutropenii, ciężkich, opornych na flukonazol zakażeń inwazyjnych *Candida* (w tym *C. krusei*), ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez *Scedosporium spp.* i *Fusarium spp.*, i w profilaktyce inwazyjnych zakażeń grzybiczych u biorców przeszczepu hematopoetycznych komórek macierzystych z grupy wysokiego ryzyka.

Stosowany zgodnie ze wskazaniami w charakterystyce produktu leczniczego, z uwzględnieniem przeciwwskazań, ostrzeżeń i środków ostrożności, worykonazol może być uważany za skuteczny lek w zatwierdzonych wskazaniach.

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

Nie dotyczy.

Część VI. Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu

**VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania****VI.2.5 Istotne zidentyfikowane zagrożenia**

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
Szkodliwe działanie na wątrobę	W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki ciężkich reakcji wątroby na leczenie worykonazolem. Zaburzenia czynności wątroby były zwykle przemijające po odstawieniu leku.	Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje lub występowała choroba wątroby. W przypadku choroby wątroby lekarz może przepisać mniejszą dawkę worykonazolu. W trakcie leczenia worykonazolem należy monitorować czynność wątroby wykonując odpowiednie badania krwi. W razie wystąpienia żółtaczk lub nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby, należy przerwać stosowanie worykonazolu i bezzwłocznie powiadomić lekarza.
Zmiany w zapisie elektrokardiogramu (EKG) (wydłużenie odstępu QTc)	U pacjentów leczonych worykonazolem zgłaszano zmiany w zapisie elektrokardiogramu (wydłużenie odstępu QT). Pacjenci z istniejącymi chorobami serca, zaburzoną gospodarką elektrolitową i pacjenci przyjmujący inne leki, które wpływają na rytm serca są bardziej narażeni na wystąpienie wydłużenie odstępu QT .	W czasie stosowania worykonazolu nie wolno przyjmować astemizolu, cyzaprydu, pimozydu, chinidyny i terfenadyny, gdyż jednoczesne stosowanie może wywołać zmiany w zapisie elektrokardiogramu (EKG). Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta rozpoznano kardiomiopatię, zaburzenia rytmu serca, wolną częstość czynności serca lub w przypadku zmian w zapisie elektrokardiogramu (EKG) nazywanych „zespołem wydłużonego odstępu QT”.
Zaburzenia widzenia (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego i inne zaburzenia wzroku)	W badaniach klinicznych, zaburzenia widzenia związane ze stosowaniem worykonazolu występowały bardzo często. U około 30 % pacjentów wystąpiły takie objawy jak: zmieniona/ wzmożona percepcja wzrokowa, nieostre widzenie, zmieniona percepcja kolorów i światłowstręt. Zaburzenia wzroku były przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępowały samoistnie i nie obserwowano istotnych długoterminowych zaburzeń widzenia	Nieznane.
Nadwrażliwość skóry na światło (fototoksyczność)	Reakcje nadwrażliwości na światło zgłaszano, zwłaszcza w trakcie długotrwałego leczenia worykonazolem.	W czasie leczenia należy unikać światła słonecznego i długotrwałej ekspozycji na promieniowanie słoneczne. Ważne jest, aby nosić odzież chroniącą wyeksponowane miejsca przed światłem słonecznym i stosować preparaty z filtrem o dużym współczynniku ochrony przed słońcem, ponieważ może wystąpić nadwrażliwość skóry na promieniowanie UV. W razie oparzeń słonecznych należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zaburzenie nerwów powodujące osłabienie, mrowienie i drętwienie (neuropatia obwodowa)	Uszkodzenie nerwów powodujące drętwienie, ból, mrowienie lub pieczenie w dłoniach lub stopach zgłaszano jako rzadki skutek uboczny leczenia worykonazolem.	Nieznane.
Rak kolczystokomórkowy skóry	U pacjentów leczonych worykonazolem przez długi czas zgłaszano przypadki raka skóry.	Gdy leczenie worykonazolem jest kontynuowane mimo występowania zmian chorobowych związanych z fototoksycznością, konieczne jest systematyczne i regularne wykonywanie badań dermatologicznych. W czasie leczenia należy unikać światła słonecznego i długotrwałej ekspozycji na promienie słoneczne. Ważne jest, aby nosić odzież chroniącą wyeksponowane miejsca przed światłem słonecznym i stosować preparaty z filtrem o dużym współczynniku ochrony przed światłem, ponieważ może wystąpić nadwrażliwość skóry na promieniowanie UV. W razie oparzeń słonecznych należy natychmiast zgłosić się do lekarza.

#### Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Rak skóry (inny niż kolczystokomórkowy)	Zgłaszano przypadki raka skóry u pacjentów leczonych worykonazolem przez długi czas. Mechanizm występowania nie został ustalony.
Zachowania samobójcze	Depresja była zgłaszana jako skutek uboczny leczenia worykonazolem.

#### Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie leku u dzieci i młodzieży	Profil działań niepożądanych u dzieci objętych badaniem był zbliżony do profilu pacjentów dorosłych. U dzieci obserwowano częstsze oparzenia słoneczne lub ciężkie reakcje skóry w następstwie ekspozycji na światło lub słońce. Nie należy stosować worykonazolu u dzieci w wieku poniżej 2 lat.
Stosowanie leku w ciąży	Worykonazolu nie wolno stosować w trakcie ciąży, chyba, że n wyrażne zalecenie lekarza. Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na reprodukcję. Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.
Stosowanie leku we wskazaniach nierejestacyjnych (Off-label)	Worykonazol należy stosować wyłącznie w zatwierdzonych wskazaniach.
Odporność na lek	Worykonazol należy stosować wyłącznie w zatwierdzonych wskazaniach. Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać materiały do badań hodowli grzybów i innych badań laboratoryjnych. Leczenie można rozpocząć przed uzyskaniem wyników badań hodowli i innych badań laboratoryjnych; jednak po otrzymaniu wyników należy dostosować leczenie przeciwczołowe.

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

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom oraz innym specjalistom opieki zdrowotnej informacje na temat właściwego stosowania leku, powiązanych zagrożeń oraz zalecanych sposobów ich zminimalizowania. Skrócona wersja Charakterystyki napisana zrozumiałym i prostym językiem ma postać ulotki dla pacjenta. Środki przedstawione w tych dokumentach znane są pod nazwą „rutynowych środków zmniejszających ryzyko”.

Te dodatkowe środki zmniejszające ryzyko odnoszą się do następujących zagrożeń:

### Rak kolczystokomórkowy skóry i uszkodzenie wątroby

<b>Środki zmniejszające ryzyko:</b> <b>Materiały edukacyjne:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Lista kontrolna dla pracowników służby zdrowia (Lista kontrolna HCP }</b></li><li>• <b>Broszura dla pracowników służby zdrowia zawierająca pytania i odpowiedzi (Broszura HCP Q&amp;A)</b></li><li>• <b>Karta dla pacjenta (tylko dot. raka kolczystokomórkowego)</b></li></ul>
Cel i uzasadnienie
W celu poinformowania pacjentów i pracowników służby zdrowia na temat ryzyka wystąpienia chorób wątroby i raka kolczystokomórkowego skóry w następstwie stosowania worykonazolu i zminimalizowania częstości ich występowania.
Proponowane działania
<b>Lista kontrolna HCP i Broszura HCP Q&amp;A</b> Lista kontrolna HCP i Broszura HCP Q&A informują lekarzy i im przypominają o ryzyku uszkodzenia wątroby i wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry przed przepisaniem worykonazolu. Mają one również przypominać lekarzom o konieczności prowadzenia ostrożnej kontroli pacjentów, u których dojdzie do rozwoju fototoksyczności i skierowania ich na konsultacje do dermatologa w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry, oraz o konieczności monitorowania czynności wątroby.
<b>Karta pacjenta</b> Karty pacjentów pomagają przypominać pacjentom o konieczności wykonywania regularnych badań dermatologicznych (jeśli dojdzie do fototoksyczności). Przypominają również pacjentom o środkach, które można podjąć w celu ograniczenia do minimum ryzyka wystąpienia fototoksyczności i raka kolczystokomórkowego skóry (np. unikanie ekspozycji na słońce, używanie preparatów z filtrem ochronnym). Ponadto, karty przypominają pacjentom o konieczności informowania swojego lekarza i zgłaszania działań niepożądanych powiązanych z fototoksycznością i rakiem kolczystokomórkowym skóry.

Proponowany format i treść materiałów edukacyjnych znajduje się w Aneksie 11 do planu zarządzania ryzykiem. Ponieważ kwestie dotyczące dokładnego formatu i zawartości oraz metod dystrybucji są omawiane na poziomie krajowym z poszczególnymi organami przed wprowadzeniem leku do sprzedaży, mogą one różnić się od treści przedstawionej w Aneksie 11 do plany zarządzania ryzykiem.

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

Nie dotyczy.

## VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem

### w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Uwagi
<b>Tabela 2.</b> 1.0	14 list. 2012	Podstawowe zmiany wprowadzone do planu zarządzania ryzykiem  Istotne zidentyfikowane zagrożenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatotoksyczność</li> <li>• Wydłużenie odstępu QT</li> <li>• Zaburzenia widzenia</li> <li>• Fototoksyczność</li> <li>• Neuropatia obwodowa</li> </ul> Istotne potencjalne zagrożenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak skóry (w tym rak kolczystokomórkowy)</li> <li>• Zachowania samobójcze</li> <li>• Choroby kości</li> </ul> Istotne brakujące informacje : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie u kobiet w ciąży</li> <li>• Stosowanie leku w niezatwierdzonych wskazaniach, zwłaszcza w nawiązaniu do stosowania profilaktycznego i długotrwałego (tj. hepatotoksyczność, fototoksyczność i rak skóry)</li> <li>• Potencjalna odporność na lek</li> </ul>	Tylko dla leku w postaci tabletek
2.0	15 marz. 2013	Tak samo jak w wersji 1.0	Odniesienie do tekstu ChPL uaktualnionego tylko dla leku w postaci tabletek. <b>Zatwierdzona wersja dla worykonazolu w tabletkach.</b>
3.0	10 grudz. 2013	Voriconazole 200 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji, dodany jako nowa postać leku w PZR. Kwestie dotyczące bezpieczeństwa zaktualizowane w oparciu o dostępne dane z powszechnie dostępnego EPAR na temat worykonazolu	Ta wersja została odrzucona przez PZR.
3.1	28 lip. 2014	Istotne zidentyfikowane zagrożenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatotoksyczność</li> <li>• Wydłużenie odstępu QT</li> <li>• Zaburzenia widzenia</li> <li>• Fototoksyczność</li> <li>• Neuropatia obwodowa</li> <li>• Rak kolczystokomórkowym skóry (SCC)</li> </ul> Istotne potencjalne zagrożenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rak skóry (inny niż kolczystokomórkowy)</li> <li>• Zachowania samobójcze</li> </ul> Istotne brakujące informacje : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie u dzieci i młodzieży</li> <li>• Stosowanie w ciąży</li> <li>• Stosowanie we wskazaniach pozarejestacyjnych</li> <li>• Odporność na lek</li> </ul>	Opracowano odrębny PZR dla proszku do sporządzania roztworu do infuzji. PZR zgodny z oryginalnym: Rak SCC przesunięto do istotnych zidentyfikowanych zagrożeń. Stosowanie u dzieci i młodzieży, Stosowanie w ciąży, Stosowanie we wskazaniach pozarejestacyjnych i odporność przesunięto do brakujących informacji. Wprowadzono dodatkowe środki minimalizujące ryzyko dla hepatotoksyczności i raka SCC.

<b>Wersja</b>	<b>Data</b>	<b>Kwestie dotyczące bezpieczeństwa</b>	<b>Uwagi</b>
3.2		Takie same jak w wersji 3. 1	Aktualizacja ChPL i plan komunikacji dla dodatkowych środków minimalizacji ryzyka