

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Voriconazole Fresenius Kabi, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Worykonazol to lek przeciwgrzybiczy. Jest stosowany w leczeniu pacjentów (dorosłych i dzieci w wieku od 2 lat) z następującymi chorobami:

- inwazyjną aspergilozą (rodzaj zakażenia grzybiczego, wywołanego przez grzyby z rodzaju *Aspergillus*),
- kandydemią (inny rodzaj zakażenia grzybiczego, wywołanego przez grzyby z rodzaju *Candida*) u pacjentów bez neutropenii (u których nie występuje zmniejszona liczba białych krwinek),
- ciężkimi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi wywołanymi przez grzyby z rodzaju *Candida* opornymi na flukonazol (inny lek przeciwgrzybiczy),
- ciężkimi zakażeniami grzybiczymi wywołanymi przez grzyby z rodzaju *Scedosporium* i *Fusarium* (dwa różne rodzaje grzybów).

Voriconazole Fresenius Kabi jest przeznaczony dla pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami grzybiczymi.

Lek stosuje się do zapobiegania zakażeniom grzybiczym u pacjentów wysokiego ryzyka, po przeszczepieniu szpiku kostnego.

Brak jest dostępnych danych dotyczących epidemiologii, ze względu na różnorodność populacji leczonych pacjentów (dzieci i dorośli pacjenci z różnych grup wiekowych), wskazań (leczenie różnych rodzajów zakażeń grzybiczych) oraz chorób podstawowych pacjentów.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Worykonazol badano w wielu różnych zakażeniach grzybiczych, takich jak inwazyjna aspergiloza, kandydemia, ciężkie zakażenia grzybicze wywołane przez grzyby z rodzaju *Candida* odporne na leczenie, zakażenia grzybicze wywołane przez grzyby z rodzaju *Scedosporium* i *Fusarium*. Bezpieczeństwo stosowania worykonazolu badano również u 285 dzieci.

W badaniu z udziałem 277 pacjentów z osłabioną odpornością porównywano skuteczność worykonazolu z amfoterycyną B (innym lekiem przeciwgrzybiczym) w leczeniu ostrej inwazyjnej aspergilozy.

W badaniu z udziałem 370 pacjentów porównywano skuteczność worykonazolu ze schematem leczenia obejmującym amfoterycynę B, po której podawano flukonazol w leczeniu kandydemii.

Worykonazol badano również w leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez grzyby z rodzaju *Candida* opornych na leczenie (z udziałem 55 pacjentów), zakażeń grzybiczych wywołanych przez grzyby z rodzaju *Scedosporium* (z udziałem 38 pacjentów) i *Fusarium* (z udziałem 38 pacjentów).

Większość pacjentów otrzymujących worykonazol w leczeniu tych rzadko występujących zakażeń nie tolerowało lub nie wykazywało pozytywnej odpowiedzi na leczenie za pomocą innych leków przeciwgrzybiczych.

Miarą skuteczności worykonazolu we wszystkich badaniach była liczba pacjentów, u których wystąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie.

W leczeniu inwazyjnej aspergilozy pozytywną, całkowitą odpowiedź na leczenie obserwowano u 53% pacjentów leczonych worykonazolem w porównaniu do 31% pacjentów leczonych amfoterycyną B. Wskaźnik przeżycia pacjentów leczonych worykonazolem był istotnie wyższy niż pacjentów leczonych amfoterycyną B.

W leczeniu kandydemii, odpowiedź na leczenie u pacjentów otrzymujących worykonazol była porównywalna do pacjentów otrzymujących lek porównawczy.

Korzystną odpowiedź w leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych wywołanych przez grzyby z rodzaju *Candida* opornych na leczenie obserwowano u 44% pacjentów (24 z 55). U większości pacjentów (15 z 24) odpowiedź na leczenie była całkowita.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami leczenia

Nie dotyczy.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Ważne zidentyfikowane ryzyka		
Hepatotoksyczność	<p>Podczas badań klinicznych, w czasie leczenia worykonazolem, obserwowano niezbyt często przypadki ciężkich zaburzeń wątroby (w tym zapalenie wątroby, cholestazę i piorunującą niewydolność wątroby, także ze skutkiem śmiertelnym).</p> <p>Przypadki uszkodzenia wątroby obserwowano głównie u pacjentów z innymi ciężkimi chorobami (przede wszystkim z nowotworami układu krwiotwórczego). Przemijające reakcje ze strony wątroby, w tym zapalenie wątroby i żółtaczkę, występowały u pacjentów nieobciążonych innymi czynnikami ryzyka. Zaburzenia czynności wątroby najczęściej ustępowały po zaprzestaniu leczenia.</p>	<p>Należy dokładnie obserwować, czy u pacjentów otrzymujących worykonazol nie występują objawy hepatotoksyczności. Postępowanie kliniczne powinno obejmować ocenę laboratoryjną czynności wątroby (w szczególności testy aktywności AspAT i AlAT) na początku leczenia worykonazolem oraz co najmniej raz w tygodniu w pierwszym miesiącu leczenia.</p> <p>Czas trwania leczenia powinien być możliwie najkrótszy, jednak jeśli na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka leczenie jest kontynuowane, częstość badań można zmniejszyć i wykonywać je raz w miesiącu, jeśli wyniki testów czynności wątroby się nie zmieniają.</p> <p>Jeśli nastąpi znaczne zwiększenie wartości parametrów czynności wątroby, należy przerwać leczenie worykonazolem, chyba że medyczna ocena stosunku korzyści do ryzyka dla danego pacjenta uzasadnia kontynuowanie leczenia.</p> <p>Należy kontrolować czynność wątroby zarówno u dzieci, jak i u dorosłych pacjentów.</p> <p>Ryzyko to zostało omówione w Liście kontrolnej dla personelu medycznego w punkcie: „Ważne informacje dotyczące stosowania leku Voriconazole Fresenius Kabi i kontrolowania czynności wątroby”.</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Wydłużenie odstępu QTc	<p>Stosowanie worykonazolu wiązało się z wydłużeniem odstępu QT/QTc oraz wystąpieniem zaburzeń rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i>.</p> <p>Widoczne to jest jako zmiany w zapisie elektrokardiogramu (EKG). W rzadkich przypadkach stosowanie leków wpływających na zapis EKG może prowadzić do zaburzeń rytmu serca, które mogą powodować zawroty głowy, bardzo szybkie lub wolne bicie serca lub omdlenia.</p>	<p>Tak, worykonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów z kardiomiopatią, nieregularnym rytmem serca, wolnym biciem serca lub zmianami w zapisie EKG - zespół wydłużonego odstępu QTc. U tych pacjentów zaleca się monitorowanie zapisu EKG.</p> <p>Dodatkowo, worykonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów jednocześnie stosujących leki, które mogą wydłużać odstęp QT.</p> <p>Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie worykonazolu z substratami CYP3A4 (niektórymi lekami przeciwhistaminowymi, chinidyną, cyzaprydem, pimozydem) ze względu na zwiększenie stężenia tych substancji w osoczu.</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
<p>Zaburzenia widzenia (w tym zapalenie nerwu wzrokowego, tarcza zastoynowa i inne zaburzenia widzenia)</p>	<p>W badaniach klinicznych zaburzenia widzenia związane ze stosowaniem worykonazolu występowały bardzo często. W badaniach klinicznych, trwających krótko- jak i długo, takie objawy jak: zmieniona (wzmocniona) percepcja wzrokowa, nieostre widzenie, zmieniona percepcja kolorów czy światłowstręt występowały u około 21% pacjentów leczonych worykonazolem. Zaburzenia widzenia są przemijające i w pełni odwracalne, w większości ustępują samoistnie w ciągu 60 minut. Nie obserwowano istotnych klinicznie, utrzymujących się długo zaburzeń widzenia. Nasilenie objawów zmniejsza się z podaniem kolejnych dawek. Zaburzenia widzenia mają zwykle charakter łagodny. Rzadko powodowały przerwanie leczenia i nie wiązały się z nimi długotrwałe następstwa. Zaburzenia widzenia mogą być związane z dużymi stężeniami worykonazolu w osoczu i (lub) większymi dawkami.</p> <p>Mechanizm takiego działania jest nieznany, jednak miejsce działania znajduje się najprawdopodobniej w siatkówce. W przeprowadzonym u zdrowych ochotników badaniu oceniającym wpływ worykonazolu na czynność siatkówki, worykonazol powodował spadek amplitudy fali elektretinogramu (ERG). Badanie ERG dokonuje pomiaru impulsów elektrycznych w siatkówce. Zmiany ERG nie pogłębiały się podczas 29-dniowego leczenia worykonazolem i w pełni ustępowały po odstawieniu leku.</p> <p>Po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano działanie niepożądane: przedłużone zaburzenia widzenia.</p>	<p>W razie wystąpienia zaburzeń widzenia, pacjent powinien poinformować lekarza. Należy również unikać wykonywania niebezpiecznych czynności mogących nieść zagrożenie, takich jak prowadzenie pojazdów czy obsługiwanie maszyn.</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Fototoksyczność	<p>Fototoksyczność jest znanym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem worykonazolu.</p> <p>U dzieci i młodzieży częstość występowania reakcji fototoksyczności jest większa. Ponieważ odnotowano rozwój raka kolczystokomórkowego skóry, w tej grupie pacjentów uzasadnione jest stosowanie rygorystycznych środków chroniących przed promieniowaniem słonecznym. U dzieci z objawami fotostarzenia się skóry, takimi jak plamy soczewicowate lub piegi, zaleca się unikanie słońca i kontynuowanie kontroli dermatologicznych nawet po zakończeniu leczenia.</p>	<p>Tak, zaleca się, aby wszyscy pacjenci, w tym dzieci, byli informowani o konieczności unikania narażenia na działanie światła słonecznego oraz o konieczności noszenia odzieży chroniącej przed światłem słonecznym i stosowania preparatów z filtrem chroniącym przed promieniowaniem UV o dużym współczynniku ochrony przed światłem (SPF) w trakcie leczenia worykonazolem.</p> <p>Ryzyko to zostało omówione w Liście kontrolnej dla personelu medycznego.</p> <p>Dodatkowo, Karta ostrzeżeń dla pacjenta ma na celu przypominanie pacjentom o konieczności wykonywania regularnych badań dermatologicznych.</p>
Neuropatia obwodowa	<p>Neuropatia obwodowa to uszkodzenie lub choroba nerwów, która może upośledzać czucie, ruch, funkcjonowanie gruczołów i narządów lub dotyczyć innych aspektów zdrowotnych w zależności od rodzaju uszkodzonych nerwów.</p> <p>Neuropatia obwodowa jest znanym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem worykonazolu zaklasyfikowanym do zaburzeń układu nerwowego.</p>	<p>Tak, przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia worykonazolem pacjenta należy poddać podstawowemu badaniu pod kątem występowania neuropatii oraz regularnym badaniom w trakcie leczenia.</p> <p>Ważne jest wczesne wykrycie i wykluczenie innych przyczyn, aby zapobiec progresji potencjalnie nieodwracalnych objawów.</p>

Zagrożenia	Co wiadomo	Zapobieganie
Rak kolczystokomórkowy skóry (SCC, ang. <i>squamous cell carcinoma</i>)	<p>Rak kolczystokomórkowy skóry to nowotwór komórek naskórka, komórek płaskonabłonkowych. Komórki te stanowią główną część naskórka a rak ten jest jednym z głównych rodzajów nowotworów skóry.</p> <p>Rak kolczystokomórkowy skóry zaobserwowano u pacjentów, z których część donosiła o wcześniejszych reakcjach fototoksyczności. Mechanizm powstawania tego nowotworu nie został ustalony.</p>	<p>Jeśli wystąpi reakcja fototoksyczności, należy zasięgnąć porady wielodyscyplinarnej i skierować pacjenta do dermatologa. Należy rozważyć przerwanie leczenia worykonazolem.</p> <p>Zawsze, gdy leczenie worykonazolem jest kontynuowane mimo występowania zmian chorobowych związanych z fototoksycznością, konieczne jest systematyczne i regularne wykonywanie badań dermatologicznych, aby umożliwić wczesne rozpoznanie i leczenie zmian przedrakowych. Jeśli stwierdzi się występowanie zmian przedrakowych lub raka kolczystokomórkowego skóry, należy zaprzestać stosowania worykonazolu.</p> <p>Ryzyko to zostało omówione w Liście kontrolnej dla personelu medycznego.</p> <p>Dodatkowo Karta ostrzeżeń dla pacjenta ma na celu przypominanie pacjentom o konieczności wykonywania regularnych badań dermatologicznych.</p>
Ważne potencjalne ryzyka		
Zagrożenia	Co wiadomo	
Rak skóry (inny niż SCC)	<p>Stosowanie worykonazolu związane było z występowaniem reakcji fototoksyczności oraz pseudoporfirii. W badaniach klinicznych reakcje skórne u pacjentów leczonych worykonazolem występowały często, jednak z reguły dotyczyły pacjentów z inną ciężką chorobą podstawową i otrzymujących równocześnie wiele dodatkowych leków. Wysypka w większości przypadków była lekka lub umiarkowanie nasiloną. Podczas leczenia worykonazolem rzadko występowały ciężkie reakcje skórne, w tym: zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka i rumień wielopostaciowy.</p> <p>Ponadto, w trakcie długotrwałego leczenia worykonazolem zaobserwowano występowanie fototoksyczności i raka kolczystokomórkowego skóry.</p>	
Zachowania samobójcze	<p>Worykonazol hamuje aktywność izoenzymów cytochromu P450: CYP2C19, CYP2C9 i CYP3A4, przez które jest metabolizowany. Inhibitory lub induktory tych izoenzymów mogą odpowiednio zwiększać lub zmniejszać stężenie worykonazolu w osoczu. Worykonazol może ponadto zwiększać w osoczu stężenia substancji metabolizowanych przez izoenzymy CYP450.</p> <p>Zaleca się zapoznanie z interakcjami przedstawionymi w tabeli w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), które uszeregowano w następującej kolejności: przeciwwskazania, interakcje wymagające zmiany dawkowania, interakcje wymagające kontrolowania funkcji klinicznych i biologicznych, oraz interakcje niemające istotnego znaczenia farmakokinetycznego, ale mogące mieć znaczenie kliniczne z punktu widzenia terapii.</p>	

Ważne brakujące informacje	
Zagrożenia	Co wiadomo
Ciąża	<p>Brak wystarczających danych dotyczących stosowania worykonazolu u kobiet w okresie ciąży.</p> <p>Badania na zwierzętach wykazały toksyczne działanie na reprodukcję. Ryzyko stosowania leku u ludzi nie jest znane.</p> <p>Nie stosować worykonazolu w okresie ciąży, chyba że korzyść dla matki wyraźnie przewyższa ryzyko dla płodu.</p> <p>Nie badano przenikania worykonazolu do mleka ludzkiego. Karmienie piersią należy przerwać w chwili rozpoczęcia stosowania worykonazolu.</p> <p>W badaniach na zwierzętach przeprowadzonych u samców i samic szczurów, nie wykazano szkodliwego wpływu na płodność.</p>
Dzieci i młodzież	<p>Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności worykonazolu u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie należy stosować worykonazolu u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie badano stosowania worykonazolu u dzieci w wieku od 2 do <12 lat z niewydolnością wątroby lub nerek.</p> <p>Należy zapoznać się z treścią ChPL przed zastosowaniem leku u dzieci i młodzieży.</p> <p>Worykonazol jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku 2 lat lub starszych. Należy kontrolować czynność wątroby zarówno u dzieci, jak i u dorosłych pacjentów. Biodostępność po podaniu doustnym może być zmniejszona u dzieci w wieku od 2 do <12 lat z zaburzeniami wchłaniania lub bardzo małą masą ciała w stosunku do wieku. W takim przypadku zaleca się dożylnie podawanie worykonazolu.</p> <p>Stosowanie profilaktyczne należy rozpocząć w dniu przeszczepienia i może trwać do 100 dni po przeszczepieniu. Czas trwania stosowania profilaktycznego powinien być możliwie najkrótszy oraz uzależniony od ryzyka rozwoju inwazyjnego zakażenia grzybiczego (IFI, ang. <i>invasive fungal infection</i>), określonego przez neutropenię lub immunosupresję. Jedynie w przypadku utrzymywania się immunosupresji lub choroby <i>przeszczep przeciwko gospodarzowi</i> (GvHD, ang. <i>graft versus host disease</i>), stosowanie profilaktyczne można kontynuować do 180 dni po przeszczepieniu.</p> <p>Pacjentów, szczególnie dzieci, z czynnikami ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia trzustki (np. niedawno przebyta chemioterapia, przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych; HSCT, ang. <i>Hematopoietic Stem Cell Transplantation</i>), podczas leczenia worykonazolem należy ściśle obserwować. W takiej sytuacji klinicznej można rozważyć badanie aktywności amylazy lub lipazy w surowicy.</p> <p>U dzieci i młodzieży częstość występowania reakcji fototoksyczności jest większa. Ponieważ odnotowano rozwój raka kolczystokomórkowego skóry, w tej grupie pacjentów uzasadnione jest stosowanie rygorystycznych środków chroniących przed promieniowaniem słonecznym. U dzieci z objawami fotostarzenia się skóry, takimi jak plamy soczewicowate lub piegi, zaleca się unikanie słońca i kontynuowanie kontroli dermatologicznych nawet po zakończeniu leczenia.</p>
Stosowanie poza zatwierdzonymi wskazaniami	Brak danych dotyczących stosowania poza zatwierdzonymi wskazaniami.

Oporność	Działanie worykonazolu na gatunki najczęściej powodujące zakażenia u ludzi, takie jak <i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> i <i>C. krusei</i> , zazwyczaj charakteryzuje się wartością minimalnego stężenia hamującego (MIC, ang. <i>Minimal Inhibitory Concentration</i>) mniejszą niż 1 mg/l.
----------	---

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

Wszystkie leki posiadają charakterystyki produktu leczniczego, które zawierają szczegółowe informacje dla lekarzy, farmaceutów i innych przedstawicieli personelu medycznego na temat stosowania leku, zagrożeń i metod ich minimalizacji. Skrócone informacje w języku przystępnym dla pacjenta znajdują się w Ulotce dla pacjenta.

Niniejsze dodatkowe metody minimalizacji ryzyka dotyczą następujących zagrożeń: hepatotoksyczność, rak kolczystokomórkowy skóry i fototoksyczność.

- Lista kontrolna dla personelu medycznego dotycząca fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i hepatotoksyczności.
- Broszura z pytaniami i odpowiedziami dla personelu medycznego dotycząca hepatotoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i fototoksyczności.
- Karta ostrzeżeń dla pacjenta dotycząca raka kolczystokomórkowego skóry.

Poniższe metody minimalizacji ryzyka dotyczą następujących zagrożeń:

Fototoksyczność, rak kolczystokomórkowy skóry i hepatotoksyczność

Listą kontrolną dla personelu medycznego

Cel i uzasadnienie:

Listą kontrolną dla personelu medycznego jest zalecanym środkiem dla personelu medycznego w celu oceny i omówienia ryzyka wystąpienia u pacjentów fototoksyczności, raka kolczystokomórkowego skóry i hepatotoksyczności przed rozpoczęciem stosowania leku Voriconazole Fresenius Kabi. Lista ta przypomina, aby ściśle kontrolować pacjentów, u których wystąpiła fototoksyczność i skierować ich na regularne badania dermatologiczne, aby zminimalizować ryzyko rozwoju raka kolczystokomórkowego skóry, a także w celu kontrolowania czynności wątroby na początku leczenia Voriconazole Fresenius Kabi oraz regularnie podczas jego stosowania.

Proponowane działania:

- Lista kontrolna dla personelu medycznego jest przekazywana lekarzom przepisującym Voriconazole Fresenius Kabi.
- Zachęca się lekarzy przepisujących lek Voriconazole Fresenius Kabi do wypełniania listy kontrolnej dla każdego pacjenta.

Broszura z pytaniami i odpowiedziami dla personelu medycznego

Cel i uzasadnienie:

Broszura dla personelu medycznego:

- przekazuje, w jakim celu stosuje się lek Voriconazole Fresenius Kabi i w jaki sposób należy go stosować;

- informuje o ważnych zidentyfikowanych zagrożeniach związanych ze stosowaniem leku Voriconazole Fresenius Kabi tj. fototoksyczności, raku kolczystokomórkowym skóry (SCC, ang. *squamous cell carcinoma*) i hepatotoksyczności oraz sposobie ich minimalizacji i postępowania;
- omawia inne dostępne środki do komunikacji i przypominania pacjentom o zidentyfikowanych zagrożeniach;
- dostarcza ważnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania tego leku.

Proponowane działania:

- Broszura z pytaniami i odpowiedziami dla personelu medycznego jest przekazywana lekarzom przepisującym lek Voriconazole Fresenius Kabi.

Karta ostrzeżeń dla pacjenta

Cel i uzasadnienie:

Karta ostrzeżeń dla pacjenta ma na celu przypominanie pacjentom o konieczności wykonywania regularnych badań dermatologicznych (jeśli występują reakcje fototoksyczności i stosowanie leku Voriconazole Fresenius Kabi nie zostało przerwane). Przypomina również pacjentom, aby zgłaszać wszelkie objawy fototoksyczności, które zwiększają ryzyko wystąpienia raka kolczystokomórkowego skóry.

Dodatkowo, karta ostrzeżeń dla pacjenta przypomina pacjentom, aby:

- unikać narażenia na działanie światła słonecznego;
- nosić odzież chroniącą przed światłem słonecznym i stosować preparaty z filtrem chroniącym przed promieniowaniem UV o dużym współczynniku ochrony przed światłem (SPF);
- poinformować lekarza, jeśli podczas stosowania tego leku wystąpi oparzenie słoneczne lub ciężkie reakcje skórne.

Proponowane działania:

- Karta ostrzeżeń dla pacjenta jest przekazywana lekarzom przepisującym Voriconazole Fresenius Kabi.
- Zachęca się personel medyczny do wypełnienia danych dla każdego pacjenta otrzymującego Voriconazole Fresenius Kabi.

VI.2.6 Przewidywany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy.