

## 6- Koje su spoznaje i preporuke za bolesnike s oštećenjem jetre?

Podaci o sigurnosti vorikonazola ograničeni su u bolesnika s poremećajem funkcije jetre (aspartat transaminaza (AST), alanin transaminaza (ALT), alkalna fosfataza (AP) ili ukupnim bilirubinom > 5 puta veći od gornje granice normalnih vrijednosti (GGN)).

Bolesnike s oštećenjem jetre koji primaju vorikonazol treba pažljivo nadzirati radi znakova pojave toksičnosti lijeka. U bolesnika s teškim oštećenjem jetre vorikonazol treba koristiti samo ako koristi premašuju potencijalne rizike.

U bolesnika s blagom do umjerenom cirozom jetre (Child-Pugh A i B) koji primaju vorikonazol preporučuje se uporaba standardnih udarnih doza, ali dozu održavanja treba prepoloviti. Vorikonazol nije ispitivan u bolesnika s teškom kroničnom cirozom jetre (Child-Pugh C).

## 7- Što je potrebno znati o sigurnosnom nadzoru kako bi se rizik od hepatotoksičnosti povezan s vorikonazolom sveo na minimum?

Djecu i odrasle bolesnike koji primaju vorikonazol treba pažljivo nadzirati radi znakova pojave jetrene toksičnosti.

Kliničko liječenje treba uključivati laboratorijsku procjenu jetrene funkcije (posebice AST i ALT) **na početku liječenja vorikonazolom i najmanje jednom tjedno tijekom prvog mjeseca liječenja.**

Liječenje treba biti što je kraće moguće. Međutim, ako se liječenje nastavlja na temelju procjene omjera koristi i rizika i ako nisu zabilježene promjene jetrenih proba, praćenje učestalosti može se smanjiti na jednom mjesečno.

Ako nalazi za procjenu funkcije jetre budu značajno povišeni, uporabu vorikonazola treba prekinuti osim ako medicinska procjena omjera rizika i koristi liječenja ne opravdava nastavak uporabe. Prilagodbe doza se ne preporučuju u profilaktičke svrhe, u slučaju izostanka djelotvornosti ili štetnih učinaka povezanih s liječenjem. U slučaju štetnih događaja povezanih s liječenjem treba razmisliti o prekidu liječenja vorikonazolom i primjeni zamjenskih antimikotika.

## 8- Koja su mi sredstva dostupna za pomoć u nadzoru mojih bolesnika?

### Popis provjere za zdravstvene djelatnike

Popis provjere za zdravstvene djelatnike je preporučeno sredstvo. Osmišljen je za pomoć u procjeni i razgovoru o riziku fototoksičnosti, karcinoma skvamoznih stanica kože i jetrene toksičnosti s Vašim bolesnicima prije propisivanja vorikonazola. To će Vas podsjetiti da trebate pomno pratiti bolesnike koji razviju fototoksičnost i uputiti ih na redovito dermatološko savjetovanje kako bi se rizik od razvoja karcinoma skvamoznih stanica kože smanjio na minimum, kao i na praćenje jetrene funkcije na početku i redovito tijekom liječenja vorikonazolom.

Ispunjeni popis provjere može se priložiti u bolesnikov karton kako bi se dokumentiralo da je bolesnik informiran o ovim rizicima. Kontrolni popis je korisno edukacijsko sredstvo za ostale članove Vašeg tima, poput mlađih kolega i specijaliziranih odjelnih sestara koji su uključeni u profilaktičku primjenu ili liječenja bolesnika s ozbiljnim gljivičnim infekcijama.

### Bolesnikova kartica s upozorenjem

Bolesnikova kartica s upozorenjem je preklopna kartica koja pomaže podsjetiti bolesnike na potrebu za korištenjem zaštite od sunca, redovitim dermatološkim procjenama (u slučaju pojave fototoksičnih reakcija). Također potiče bolesnika na prijavljivanje simptoma fototoksičnih reakcija koje povećavaju rizik karcinoma skvamoznih stanica kože.

Dodatno, Kartica podsjeća bolesnike na:

- izbjegavanje izlaganja suncu
- upotrebu sredstava za sunčanje i zaštitne odjeće
- informiranje zdravstvenih radnika ako se pojave znatne promjene na koži

Od Vas se traži da ispunite svoje kontaktne podatke na bolesnikovoj kartici s upozorenjem i da ih date svakom bolesniku koji prima terapiju lijekom vorikonazol. Bolesnike treba potaknuti da nose ovu karticu tijekom svojih dnevnih aktivnosti.

Bolesniku morate dati **karticu s upozorenjem za lijek** vorikonazol koja naglašava važan rizik od razvoja fototoksičnosti i karcinoma skvamoznih stanica kože povezan s terapijom i savjetuje bolesnika da nosi ovu karticu sa sobom tijekom svojih dnevnih aktivnosti.

## 9- Kako prijaviti nuspojave/štetne događaje?

Važno je da odmah prijavite svaku nuspojavu povezanu s vorikonazolom kako biste pripomogli u potpunoj karakterizaciji sigurnosnog profila lijeka.

Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

Svi edukacijski materijali uključujući Karticu s upozorenjima za bolesnike i kontrolni popis su Vam na raspolaganju na internetskoj stranici: <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/>.

# Vorikonazol peroralni/intravenski

## Brošura s pitanjima i odgovorima za zdravstvenog djelatnika

## SADRŽAJ

1- KOJA JE SVRHA OVE BROŠURE? .....	3
2- ŠTO JE VORIKONAZOL? .....	3
3- ŠTO JE POTREBNO ZNATI O FOTOTOKSIČNOSTI I KARCINOMU SKVAMOZNIH STANICA KOŽE POVEZANIM S VORIKONAZOLOM? .....	3
4- ŠTO JE POTREBNO ZNATI O LIJEČENJU BOLESNIKA KAKO BI SE RIZIK OD FOTOTOKSIČNOSTI I KARCINOMA SKVAMOZNIH STANICA KOŽE POVEZAN S VORIKONAZOLOM SVEO NA MINIMUM? .....	4
5- ŠTO JE POTREBNO ZNATI O RIZIKU ZA JETRU POVEZANIM S VORIKONAZOLOM? .....	4
6- KOJE SU SPOZNAJE I PREPORUKE ZA BOLESNIKE S OŠTEĆENJEM JETRE? .....	5
7- ŠTO JE POTREBNO ZNATI O SIGURNOSNOM NADZORU KAKO BI SE RIZIK OD HEPATOTOKSIČNOSTI POVEZAN S VORIKONAZOLOM SVEO NA MINIMUM? .....	5
8- KOJA SU MI SREDSTVA DOSTUPNA ZA POMOĆ U NADZORU MOJIH BOLESNIKA? .....	5
9- KAKO PRIJAVITI NUSPOJAVE/ŠTETNE DOGAĐAJE?.....	6

### 1- Koja je svrha ove brošure?

Ovaj dokument omogućit će Vam:

- Razumjeti za što se vorikonazol koristi i kako ga treba koristiti.
- Povećati svijest o riziku fototoksičnosti, karcinoma skvamoznih stanica kože (SCC) i jetrene toksičnosti, povezanih s uporabom vorikonazola.
- Razumjeti koja su druga sredstva dostupna za komunikaciju i za podsjećanje bolesnika na te rizike.
- Pružanje važnih sigurnosnih informacija Vašim bolesnicima.

### 2- Što je vorikonazol?

Vorikonazol je antimikotik širokog spektra iz skupine triazola, indiciran u odraslih i djece u dobi od 2 godine i starijih za:

Liječenje invazivne aspergiloze.

Liječenje kandidemije u bolesnika koji nemaju neutropeniju.

Liječenje teških invazivnih infekcija uzrokovanih kandidom (uključujući i *C. krusei*) rezistentnih na flukonazol.

Liječenje teških gljivičnih infekcija uzrokovanih vrstama iz rodova *Scedosporium* i *Fusarium*.

Vorikonazol treba primjenjivati prvenstveno u bolesnika s progresivnim infekcijama, opasnim po život.

Profilaksu invazivnih gljivičnih infekcija u visokorizičnih primatelja alogene transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (engl. *hematopoietic stem cell transplant*, HSCT).

### 3- Što je potrebno znati o fototoksičnosti i karcinomu skvamoznih stanica kože povezanim s vorikonazolom?

Vorikonazol se povezuje s fototoksičnošću.

Karcinom skvamoznih stanica kože također je prijavljen u bolesnika koji primaju vorikonazol od kojih su neki prethodno prijavili fototoksične reakcije.

### 4- Što je potrebno znati o liječenju bolesnika kako bi se rizik od fototoksičnosti i karcinoma skvamoznih stanica kože povezan s vorikonazolom sveo na minimum?

Sve bolesnike, uključujući i djecu i njihove roditelje ili skrbnike treba educirati da izbjegavaju izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti tijekom liječenja i koriste mjere poput zaštitne odjeće i sredstava za sunčanje s visokim faktorom zaštite od sunca (SPF).

Bolesnike treba uputiti da Vas odmah obavijeste o pojavi opekline ili teških kožnih reakcija neposredno nakon izlaganja sunčevom svjetlu ili suncu.

U slučaju pojave fototoksičnih reakcija potrebno je zatražiti multidisciplinarni savjet za bolesnika (primjerice, konzultacije s dermatologom). Potrebno je razmotriti prekid liječenja i primjenu zamjenskih antimikotika.

Dermatološke procjene treba provoditi sustavno i redovito uvijek kada se terapija nastavlja unatoč pojavi lezija povezanih s fototoksičnosti kako bi se omogućila rana detekcija i liječenje predmalignih lezija. Liječenje treba prekinuti ako se utvrde predmaligne kožne lezije ili karcinom skvamoznih stanica kože.

Karcinom skvamoznih stanica kože prijavljen je kod dugoročnog liječenja vorikonazolom. Trajanje liječenja treba biti što je kraće moguće, a dugotrajno liječenje ili profilaksa (dulje od 6 mjeseci) treba razmotriti samo ako korist nadmašuju potencijalne rizike pa stoga liječnici trebaju razmotriti treba li ograničiti izloženost vorikonazolu.

Učestalost fototoksičnih reakcija veća je u pedijatrijskoj populaciji. Budući je prijavljen razvoj karcinoma skvamoznih stanica, obavezne su stroge mjere fotozaštite u ovoj populaciji bolesnika. U djece s lezijama uzrokovanim fotostarenjem, kao što su lentigo ili pjege, preporučuje se izbjegavanje sunca i dermatološki kontrolirani pregledi čak i nakon prekida liječenja.

Prilagodbe doza se ne preporučuju u profilaktičke svrhe, u slučaju izostanka djelotvornosti ili štetnih učinaka povezanih s liječenjem. U slučaju štetnih događaja povezanih s liječenjem treba razmisliti o prekidu liječenja vorikonazolom i primjeni zamjenskih antimikotika.

### 5- Što je potrebno znati o riziku za jetru povezanim s vorikonazolom?

Vorikonazol je povezan s hepatotoksičnošću. U kliničkim ispitivanjima zabilježeni su manje česti slučajevi ozbiljnih jetrenih reakcija tijekom liječenja (uključujući klinički hepatitis, kolestazu i fulminantno zatajenje jetre uključujući i slučajeve sa smrtnim ishodom).

Zabilježeno je da se slučajevi jetrenih reakcija događaju prvenstveno kod bolesnika s ozbiljnim osnovnim medicinskim stanjima (prvenstveno hematološke maligne bolesti).

Prolazne jetrene reakcije, uključujući hepatitis i žuticu pojavile su se kod bolesnika koji nisu imali druge faktore rizika koji su se mogli identificirati.

Poremećaj rada jetre obično se povlači prilikom prekida terapije.