

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
ВОРИКОЦИД, порошок для розчину для інфузій по 200 мг
(Voriconazole)**

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання № 1: Інвазивний аспергильоз.

Інвазивний аспергильоз викликається пліснявими грибами *Aspergillus*, проявляється ураженням органів дихання. Поширений в усіх регіонах світу, складаючи 5–10 % серед хронічних захворювань органів дихання. Зустрічається в 5-13 % після пересадки кісткового мозку; 5-25 % після пересадки серця, легень; 10-20 % після отримання хіміотерапії. За результатами Національного центру статистики охорони здоров'я США, відмічено зростання смерті від грибкових інфекцій з 1557 випадків в 1980 році до 6534 у 1997 році (7 позиція в структурі смертності від інфекційних ускладнень), середня летальність від аспергильозу до 35,7 %. Смертність 30-95 %.

Показання № 2: Кандемії, що не супроводжуються нейтропенією.

Кандидемія – циркуляція грибка в крові, виникає найчастіше в осіб, які лікуються в умовах стаціонару. Поширеність – з 1980 по 1990 р. в США частота внутрішньо-лікарняних грибкових інфекцій збільшилась в 2–2,5 рази, частота кандидемії виросла в 5 раз. В 1990-і роки гриби *Candida* знаходились на 4-му місці серед грибків, які найчастіше виявляли у хворих в відділеннях реанімації. Після хірургічних втручань, важких травм – 49 %, при злоякісних захворюваннях крові – 33 %, після антибіотиків -91 %, після гормонів – 41 %. Кандидемія - найпоширеніша інфекція крові в США. Частота 10-14 на 100 000. Частіше хворіють літні люди. Смертність – близько 30 %.

Показання № 3 - Тяжкі інвазивні інфекції, спричинені збудниками виду *Candida* (включаючи *C. krusei*), резистентних до флуконазолу.

При певних умовах грибки *Candida* проникають в кров та розповсюджуються в різні органи, внаслідок чого розвиваються тяжкі грибкові інфекції.

Поширеність – за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я у 1995 році грибковими інфекціями страждало близько 20 % населення планети, на початок XXI сторіччя показник виріс вдвічі, характерне масове розповсюдження грибкових інфекцій. В США 46 000 випадків щорічно. За результатами Національного центру статистики охорони здоров'я США, відмічено зростання смертності від грибкових інфекцій з 1557 випадків в 1980 році до 6534 у 1997 році (7 позиція в структурі смертності від інфекційних ускладнень). Частіше хворіють люди старше 60 років.

Показання № 4 – Тяжкі грибкові інфекції, спричинені видами *Scedosporium* та *Fusarium*.

Збудники *Scedosporium* та *Fusarium* викликають грибкові інфекції, які уражають очі, шкіру та підшкірну клітковину, легені, пазухи, кістки, суглоби, головний мозок. Захворюваність – за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я у 1995 році грибковими інфекціями страждало близько 20 % населення планети, на початку XXI сторіччя цей показник виріс вдвічі, що свідчить про масове розповсюдження грибкових інфекцій. Грибкові інфекції є основною причиною смертності у хворих після пересадки органів, злоякісних захворювань крові. *Fusarium* є найпоширенішою причиною запалення рогівки ока, зокрема в Індії з 1352 випадків ураження ока в 37 % збудником був грибок. Частіше хворіють літні люди.

Показання № 5: Профілактика інвазивних грибкових інфекцій при алогенній трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин у реципієнтів із групи високого ризику.

Гемопоетичні стовбурові клітини - це незрілі клітини, з яких утворюються клітини крові. Ці клітини знаходяться в кістковому мозку, крові. При лікуванні протираковими препаратами або опроміненню ці клітини руйнуються, тому після лікування хворим пересаджують донорські стовбурові клітини, які потрапляють в кістковий мозок та починають виробляти нові клітини. При трансплантації часто приєднуються грибкові інфекції. Щорічно в світі

виконується 40-50 000 трансплантацій гемопоетичних стовбурових клітин. В США за останні 30 років 1 мільйон пацієнтів отримали лікування власними стовбуровими клітинами. В 2012 р. Європейська асоціація з трансплантації кісткового мозку оголосила про мільйонного пацієнта, якому була здійснена трансплантація стовбурових клітин периферичної крові. Частота грибкових інфекцій після трансплантації – 10 % та вище.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Ефективність вориконазолу була продемонстрована та доведена у багатьох клінічних дослідженнях, зокрема:

- для лікування інвазивного аспергильозу порівнювалась з амфотерицином В в дослідженні 227 пацієнтів. Задовільна відповідь (повна або часткова) у пацієнтів з вориконазолом – 53 % порівняно з 31 % пацієнтів, які приймали препарат порівняння.
- Ефективність вориконазолу при кандидемії порівнювалась з амфотерицином В в дослідженні 370 пацієнтів без нейтропенії, з яких 248 застосовували вориконазол. Успішна відповідь спостерігалася у 41 % пацієнтів в обох терапевтичних групах.
- Досліджено 55 пацієнтів з тяжкими інфекціями, спричиненими грибокком *Candida*, щодо яких попередня терапія флуконазолом, виявилася неефективною. Успішна відповідь відзначалася у 24 пацієнтів (у 15 – повна відповідь, у 9 – часткова).
- В дослідженні в 16 з 28 пацієнтів – успішна відповідь (6 повних відповідей, 10 часткових) з інфекціями, спричиненими *S. apiospermum*, та у 2 із 7 пацієнтів (часткова відповідь) з інфекціями, спричиненими *S. Prolificans*. У 7 з 17 пацієнтів лікування інфекцій *Fusarium* вориконазолом було успішним (3 повних відповіді, 4 часткових).

Профілактика інвазивних грибкових інфекцій – ефективність вориконазолу при трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

- Вориконазол порівнювався з ітраконазолом як первинна профілактика у дослідженні пацієнтів з трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин. Дослідження включало 465 пацієнтів. 224 пацієнта отримували вориконазол, 241 пацієнт отримував ітраконазол. Успіх на 180 день спостерігався у 109 (48,7 %) пацієнтів, які приймали вориконазол та у 80 (33,2 %) пацієнтів, які приймали ітраконазол.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник, на сьогоднішній день, Заявник володіє всією інформацією щодо безпечності та ефективності застосування ЛЗ **ВОРИКОЦИД, порошок для розчину для інфузій по 200 мг у флаконі**

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Подразнення шкіри при наявності світла (фототоксичність)	Застосування лікарського засобу ВОРИКОЦИД пов'язане з проявами фототоксичності, зокрема з такими реакціями, як ластовиння, лентиго, актинічний кератоз, та псевдопорфірією.	Рекомендується, щоб всі пацієнти, включаючи дітей, уникали інтенсивного або тривалого впливу прямого сонячного світла під час лікування вориконазолом і застосовували міри такі, як захисний одяг та сонцезахисний крем з високим фактором захисту від сонця (SPF). Пацієнти, в яких з'являється сонячний опік, важка шкірна висипка під час лікування вориконазолом, повинні негайно повідомити свого доктора. У дітей частота виникнення реакцій

		фототоксичності є вищою. Якщо у пацієнтів цієї групи спостерігається прогресування уражень в бік плоскоклітинної карциноми шкіри, необхідно вжити посиленних заходів для захисту від сонячних променів. Дітям, що мають ознаки фотостаріння, наприклад, веснянки або лентиго, рекомендується спостереження лікаря-дерматолога та уникнення впливу сонячних променів навіть після припинення застосування лікарського засобу.
Форма шкірного раку (плоскоклітинна карцинома)	Були повідомлення про плоскоклітинну карциному шкіри у пацієнтів, які лікувались вориконазолом більше 6 місяців, деякі з яких мали попередні фототоксичні реакції; механізм не встановлений.	В пацієнтів, в яких розвиваються фототоксичні реакції, вориконазол повинен бути припинений і пацієнт повинен звернутися до дерматолога. Пацієнти, в яких з'являється біль у кістках, повинні повідомити негайно доктора.
Печінкова токсичність (гепатотоксичність)	Застосування вориконазолу був пов'язано з печінковою токсичністю (підвищення в крові рівня певних ферментів печінки та пошкодження печінки такі як жовтяниця).	В пацієнтів, які отримують вориконазол, необхідно ретельно контролювати печінкову токсичність. Печінкові ферменти повинні контролюватись на початку лікування та через регулярні проміжки часу. Лікування повинно тривати короткий час (наскільки це можливо). Якщо печінкові проби стають помітно збільшеними, вориконазол треба відмінити, крім випадків, коли медичне заключення ризику-користь від лікування пацієнта виправдовує продовження використання. Пацієнти, які мають будь-які проблеми з печінкою в минулому, повинні інформувати свого лікаря та можуть потребувати в зменшенні дози. Детальні інструкції можна знайти в короткому описі характеристик препарату.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
-	-

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
-	-

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, яка містить інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат має спеціальні умови та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків наведені нижче.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Гепатотоксичність

Заходи з мінімізації ризику: «Гепатотоксичність».

Мета й обґрунтування: *Інформування спеціалістів охорони здоров'я та ефективна мінімізація ризику розвитку гепатотоксичності.*

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків

Ключові моменти:

1. Підготовка та узгодження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам з регуляторним органом.
2. Публікація Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам на сайті регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженої Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам за регіонами.
4. Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я.
5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик виникнення гепатотоксичності та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Фототоксичність

Заходи з мінімізації ризику: «Фототоксичність».

Мета й обґрунтування: *Інформування спеціалістів охорони здоров'я та ефективна мінімізація ризику розвитку фототоксичності.*

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків

Ключові моменти:

1. Підготовка та узгодження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам з регуляторним органом.
2. Публікація Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам на сайті регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженої Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам за регіонами.
4. Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я.
5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.

6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик виникнення фототоксичності та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Плоскоклітинна карцинома

Заходи з мінімізації ризику: «Плоскоклітинна карцинома».

Мета й обґрунтування: Інформування спеціалістів охорони здоров'я та ефективна мінімізація ризику розвитку плоскоклітинної карциноми.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків

Ключові моменти:

1. Підготовка та узгодження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам з регуляторним органом.
2. Публікація Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам на сайті регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженої Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам за регіонами.
4. Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я.
5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик виникнення фототоксичності та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Заявником пропонуються додаткові заходи з мінімізації ризиків: «Гепатотоксичність»; «Фототоксичність»; «Плоскоклітинна карцинома».

Дослідження / Захід (вид, назва та категорія)	Мета	Досліджувана проблема безпеки	Статус (планується, розпочато)	Дата надання проміжних або заключного звітів (запланована або фактична)
Підготовка Інформаційного листа-повідомлення медичним	Виявлення та ефективна мінімізація ризику гепатотоксичності	Гепатотоксичність.	Планується	2027 р. – заплановано надання звіту

працівникам з приводу ризику розвитку гепатотоксичності при застосуванні ЛЗ ВОРИКОЦИД				
Підготовка Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам з приводу ризику розвитку фототоксичності при застосуванні ЛЗ ВОРИКОЦИД.	Виявлення та ефективна мінімізація ризику фототоксичності.	Фототоксичність.	Планується	2027 р. – заплановано надання звіту
Підготовка Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам з приводу ризику розвитку плоскоклітинної карциноми при застосуванні ЛЗ ВОРИКОЦИД.	Виявлення та ефективна мінімізація ризику плоскоклітинної карциноми.	Плоскоклітинна карцинома.	Планується	2027 р. – заплановано надання звіту

ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

Не застосовано.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	10.10.22	–	Перший ПУР, змін не було.
0.2	23.02.23	Змін у проблемах з безпеки не було.	Оскільки внесено правки в текст інструкції, у зв'язку з чим оновлено відповідні розділи ПУР, а саме: ЧАСТИНА I. Загальна інформація. Адміністративні дані. ЧАСТИНА III. План з фармаконагляду (у тому числі післяреєстраційні дослідження з безпеки) ЧАСТИНА V. Заходи з мінімізації ризиків (включно з оцінкою ефективності діяльності з мінімізації ризиків) ЧАСТИНА VI. Резюме плану управління ризиками ЧАСТИНА VII. ДОДАТКИ. Додаток 2. Затверджені (діючі) або пропоновані (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка характеристика на лікарський засіб, інструкція для медичного застосування, листок-вкладка. Додаток 10. Деталізована інформація щодо додаткових заходів з мінімізації ризиків (якщо такі були).