

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ВОРИКОНАЗОЛ-ВІСТА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг та по 200 мг (Вориконазол)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування №1: 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 опроміненням 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.

Поширеність - 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.

Супутні захворювання – злякисні хвороби крові, злякисні захворювання, аутоімунні захворювання, хвороби нервової системи, цукровий діабет, захворювання серцево-судинної системи, органів шлунково-кишкового тракту, нирок.

Фактори ризику – застосування гормонів, антибіотиків, протипухлинних препаратів; наявність венозних катетерів; захворювання шлунково-кишкового тракту,

Лікування – протигрибкові препарати.

Показання до застосування №2: Інвазивний аспергильоз.

Інвазивний аспергильоз викликається пліснявими грибами *Aspergillus*, проявляється ураженням органів дихання. Смертність 30-95%.

Поширеність - зустрічається в усіх регіонах світу, складаючи 5–10 % серед хронічних захворювань органів дихання. 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), летальність від аспергильозу до 35,7% .

Щорічно від 1 до 2 випадків на 100 000 населення.

Зустрічається в 5-13% після пересадки кісткового мозку; 5-25% після пересадки серця, легень; 10-20% після отримання хіміотерапії.

Демографічні дані – віковий розподіл узгоджується з рівнем різних супутніх захворювань.

Супутні захворювання – злякисні захворювання; злякисні захворювання крові; хронічні захворювання легень, серцево-судинної системи; СНІД, цукровий діабет, захворювання суглобів та сполучної тканини.

Фактори ризику – пересадка органів та кісткового мозку; СНІД; довготривалий прийом гормонів, протипухлинних препаратів, антибіотиків; хронічні захворювання легень; наркоманія; алкоголізм.

Лікування – протигрибкова терапія.

Показання до застосування №3: Кандемії, що не супроводжуються нейтропенією.

Кандидемія – циркуляція грибка в крові, виникає найчастіше в осіб, які лікуються в умовах медичного 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.

Смертність – близько 30%.

Демографічні дані – частіше хворіють літні люди.

Супутні захворювання – хірургічні операції на органах черевної порожнини; хвороби нирок, шлунково-кишкового тракту; злоякісні захворювання; СНІД; опікова хвороба; цукровий діабет, зараження крові.

Фактори ризику – хірургічні втручання; лікування гормонами, антибіотиками; СНІД; пересадка органів; протезування; наркоманія; сечові та венозні катетери; опіки; травми; недоношені діти, гемодіаліз.

Лікування – протигрибкові препарати.

Показання №4 - 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 смерті від грибкових інфекцій з 1557 випадків в 1980 році до 6534 у 1997 році (7 позиція в структурі смертності від інфекційних ускладнень).

Демографічні дані – частіше хворіють люди старше 60 років.

Супутні захворювання – злоякісні захворювання, хвороби крові, СНІД, опікова хвороба, хвороби нирок, суглобів, цукровий діабет, хірургічні операції на органах черевної порожнини; захворювання шлунко-кишкового тракту.

Фактори ризику – лікування гормонами, протипухлинними ліками, антибіотиками; променева терапія; пересадка органів; протезування; гемодіаліз; катетери (венозні, сечові); наркоманія; СНІД; недоношені діти; обширні опіки; операції на органах черевної порожнини.

Лікування: протигрибкові препарати.

Показання №5 – 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.

Демографічні дані – частіше хворіють літні люди.

Супутні захворювання – злоякісні захворювання, злоякісні хвороби крові, хвороби суглобів, органів дихання, серцево-судинної системи, нервової системи, шлунково-кишкового тракту, СНІД, цукровий діабет.

Фактори ризику – тривале лікування гормонами, протипухлинними препаратами, антибіотиками; СНІД; пересадка органів та кісткового мозку;; протезування; наркоманія; сечові та венозні катетери; опіки; травми; хірургічні втручання, імунодефіцитні хвороби.

Лікування - протигрибкові препарати.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Ефективність вориконазолу при інвазивному аспергильозі 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. У вторинному аналізі успішна відповідь становила 65 % та 71 % відповідно. Досліджено 55 пацієнтів з тяжкими інфекціями, спричиненими грибок *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 препарату 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

Не застосовано.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Подразнення шкіри при наявності світла (фототоксичність)	Застосування лікарського засобу Вориконазол-Віста 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.

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 з метою мінімізації розвитку побічної реакції - Гепатотоксичності при застосуванні лікарського засобу. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.
Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків: Ключові моменти: 1. Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я (шляхом адресної розсилки електронною поштою та особистої передачі роздрукованого Інформаційного листа-повідомлення). 2. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик розвитку гепатоксичності при застосуванні ЛЗ Вориконазол-Віста, знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати щоб його попередити.

*- даний ризик більше не вважається важливим ризиком відповідно до GVP Mod V (rev 2); згідно з RSI від 12 січня 2023 року, рутинні заходи з мінімізації ризику вважаються достатніми для виявлення та/або мінімізації даного ризику.

Інформація щодо даного ризику надана у розділі V.1 для представлення звіту оцінки з ефективності проведених додаткових заходів мінімізації даного ризику. Надалі заявник не планує проводити додаткові заходи з мінімізації даного ризику.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Фототоксичність

Заходи з мінімізації ризику: «Фототоксичність».

Мета й обґрунтування: Інформування спеціалістів охорони здоров'я з метою мінімізації розвитку побічної реакції - Фототоксичності при застосуванні лікарського засобу.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:

Ключові моменти:

1. Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я (шляхом адресної розсилки електронною поштою та особистої передачі роздрукованого Інформаційного листа-повідомлення).
2. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
3. Оцінка ефективності у РОЗБ.

Мета й обґрунтування:

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

Пропоновані заходи:

Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати щоб його попередити.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Плоскоклітинна карцинома

Заходи з мінімізації ризику: «Плоскоклітинна карцинома».

Мета й обґрунтування: Інформування спеціалістів охорони здоров'я з метою мінімізації розвитку побічної реакції – Плоскоклітинної карциноми при застосуванні лікарського засобу.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику відображені в інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Короткий опис основних додаткових заходів щодо мінімізації ризиків:

Ключові моменти:

1. Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я (шляхом адресної розсилки електронною поштою та особистої передачі роздрукованого Інформаційного листа-повідомлення).
2. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
3. Оцінка ефективності у РОЗБ.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик розвитку плоскоклітинної карциноми при застосуванні ЛЗ Вориконазол-Віста, знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати щоб його попередити.

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

Дослідження / Захід (вид, назва та категорія)	Мета	Досліджувана проблема безпеки	Статус (планується, розпочато)	Дата надання проміжних або заключного звітів (запланована або фактична)
Підготовка, розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам та отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я з приводу розвитку ризику гепатотоксичності при застосуванні ЛЗ ВОРИКОНАЗОЛ-ВІСТА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг та по 200 мг. Публікація Інформаційного листа-	Мінімізація розвитку ризику гепатотоксичності при застосуванні вориконазолу.	Гепатотоксичність.	Виконано	Фактична 2023 рік

повідомлення медичним працівникам на сайті Регуляторного органу та сайту компанії Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед.				
Підготовка, розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам та отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я з приводу розвитку ризику фототоксичності при застосуванні ЛЗ ВОРИКОНАЗОЛ-ВІСТА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг та по 200 мг. Публікація Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам на сайті Регуляторного органу та сайту компанії Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед.	Мінімізація розвитку ризику фототоксичності при застосуванні вориконазолу.	Фототоксичність.	Виконано	Фактична 2023 рік
Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам та отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я з приводу розвитку ризику фототоксичності при застосуванні ЛЗ ВОРИКОНАЗОЛ-ВІСТА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг та по 200 мг.	Мінімізація розвитку ризику фототоксичності при застосуванні вориконазолу.	Фототоксичність.	планується	В плановому РОЗБ
Підготовка,	Мінімізація	Плоскоклітинна	Виконано	Фактична

<p>розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам та отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я з приводу розвитку ризику плоскоклітинної карциноми при застосуванні ЛЗ ВОРИКОНАЗОЛ-ВІСТА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг та по 200 мг.</p> <p>Публікація Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам на сайті Регуляторного органу та сайту компанії Містрал Кепітал Менеджмент Лімітед.</p>	<p>розвитку ризику плоскоклітинної карциноми при застосуванні вориконазолу.</p>	<p>карцинома.</p>		<p>2023 рік</p>
<p>Розповсюдження Інформаційного листа-повідомлення медичним працівникам та отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я з приводу розвитку ризику плоскоклітинної карциноми при застосуванні ЛЗ ВОРИКОНАЗОЛ-ВІСТА, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50 мг та по 200 мг.</p>	<p>Мінімізація розвитку ризику плоскоклітинної карциноми при застосуванні вориконазолу.</p>	<p>Плоскоклітинна карцинома.</p>	<p>планується</p>	<p>В плановому РОЗБ</p>

**План запровадження
ІНФОРМАЦІЙНОГО ЛИСТА-ПОВІДОМЛЕННЯ
медичним працівникам щодо запобіжних заходів безпеки, які необхідно знати до початку й під час лікування вориконазолом**

Цільова(і) популяція(ї)	Метод розповсюдження	Дата
-------------------------	----------------------	------

	<i>(паперовий формат, електронна пошта, соціальні мережі, публікація на веб-сайтах)</i>	<i>(момент часу, коли передбачається почати розповсюдження частота подальшого розповсюдження)</i>
Фахівці системи охорони здоров'я України	електронна пошта/особистий контакт	2 квартал 2024 року; Періодичність проведення 1раз/рік

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар	
2.0	26.08.2021	Зведена таблиця проблем безпеки RMP-2017017 версія 01 від 26.09.2017	Внесено уточнення у відсутню інформацію, а саме: Застосування у дітей віком до 2 років згідно Summary of the risk management plan (RMP) for Voriconazole Hospira (voriconazole) - EMA/246037/2015	
		Основні проблеми безпеки		
		Важливі ідентифіковані ризики		Гепатотоксичність Подовження інтервалу QT Проблеми з зором Фототоксичність Периферична нейропатія Плоскоклітинна карцинома
		Важливі потенційні ризики		Раки шкіри інших форм (крім плоскоклітинної карциноми) Самогубство та суїцидальні думки
		Відсутня інформація		Використання при вагітності Використання в дітей Використання не за показаннями Резистентність
		Зведена таблиця проблем безпеки RMP-2017017 версія 2.0 від 28.08.2021		
Основні проблеми безпеки*	Важливі ідентифіковані ризики	Гепатотоксичність Фототоксичність Плоскоклітинна карцинома Подовження інтервалу QT Проблеми з зором Периферична нейропатія		

		<p>Важливі потенційні ризики</p> <p>Рак шкіри інших форм (крім плоскоклітинної карциноми) Самогубство та суїцидальні думки</p>									
		<p>Відсутня інформація</p> <p>Застосування у період вагітності Застосування у дітей віком до 2 років Застосування не за показаннями Резистентність</p>									
2.4	29.02.2024	<p>Зведена таблиця проблем безпеки RMP-2017017 версія 2.4 від 29.02.2024</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Основні проблеми безпеки*</td> </tr> <tr> <td>Важливі ідентифіковані ризики</td> <td>Фототоксичність Плоскоклітинна карцинома</td> </tr> <tr> <td>Важливі потенційні ризики</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Відсутня інформація</td> <td>-</td> </tr> </table>	Основні проблеми безпеки*		Важливі ідентифіковані ризики	Фототоксичність Плоскоклітинна карцинома	Важливі потенційні ризики	-	Відсутня інформація	-	<p>Оновлено інформацію проблем з безпеки: видалено ідентифіковані ризики: Гепатотоксичність, Подовження інтервалу QT, Проблеми з зором, Периферична нейропатія; потенційні ризики: Рак шкіри інших форм (крім плоскоклітинної карциноми); Самогубство та суїцидальні думки; Відсутня інформація: Застосування у період вагітності, Застосування у дітей віком до 2 років, Застосування не за показаннями, Резистентність.</p> <p>Інформацію оновлено згідно RMP- VFEND (VORICONAZOLE); Version number: 6.3; Date of final sign off: 29 June 2023.</p>
Основні проблеми безпеки*											
Важливі ідентифіковані ризики	Фототоксичність Плоскоклітинна карцинома										
Важливі потенційні ризики	-										
Відсутня інформація	-										