

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування №1: Профілактика інвазивних грибкових інфекцій при алогенній трансплантації кісткового мозку у пацієнтів з високим ризиком такого ускладнення.

Алогенна трансплантація (алотрансплантація) кісткового мозку – один із видів пересадки кісткового мозку (від донора); єдиний максимально ефективний метод лікування гемобластозів і пухлин лімфоїдної тканини, що не має рівних за результативністю серед застосовуваних методів лікування генералізованих і резистентних пухлин кровотворення.

У дитячій лікарні НДСЛ Охматдит протягом січня–серпня 2021 р. проведена 31 операція з трансплантації кісткового мозку. За весь минулий 2020 р. вдалося провести 26 таких операцій [Устінов О. В., 2021]. Протягом 2020 р. здійснено 138 пресадок кісткового мозку [Устінов* О. В., 2021].

Аспергільоз та кандидоз є найпоширенішими грибковими інфекціями у реципієнтів трансплантата гемопоетичних стовбурових клітин та інших категорій пацієнтів онкологічного профілю [Клименко С. В., 2010].

Показання до застосування №2: Лікування інвазивного аспергільозу.

Аспергільоз – хвороба людини, мікоз, що викликається окремими видами пліснявих грибів роду *Aspergillus* та проявляється переважно ураженням системи органів дихання в результаті алергічної перебудови або деструктивного інфекційного процесу, який при певних умовах виходить за рамки цієї системи з розвитком дисемінації та специфічного ураження інших органів [Незгода О. П., Тхоровський М. А., 2008].

Грибкові захворювання вбивають понад 1,5 мільйона людей і вражають понад мільярд людей. За останніми глобальними оцінками виявлено ~ 700 000 випадків інвазивного кандидозу, ~ 250 000 випадків інвазивного аспергільозу [Bongomin F et al, 2017].

Інвазивний аспергільоз поширений лише в популяції з ослабленим імунітетом, Захворюваність на аспергільоз у пацієнтів, які перенесли трансплантацію кісткового мозку, може досягати 10–20 %. Загалом захворюваність на інвазивний аспергільоз за останні 13 років зросла в чотири рази [Vuong MF, Waymack JR, 2022].

Показання до застосування №3: Лікування кандидемії, що не супроводжується нейтропенією.

Кандидемія – одна з форм важкого грибкового інфікування організму людини (переважно в післяопераційний період). Кандидемія зазвичай проявляється лихоманкою, проте специфічних симптомів немає. У деяких пацієнтів розвивається синдром, який нагадує бактеріальний сепсис зі швидким перебігом, який може включати шок, олігурію і дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію [Revankar SG, 2021].

Candida glabrata є однією з найпоширеніших дріжджів при грибкових інфекціях, особливо у пацієнтів з ослабленим імунітетом [Rodrigues CF et al, 2017].

Показання до застосування №4: Лікування тяжких інвазивних інфекцій, спричинених *Candida* (включаючи *Candida krusei*), резистентних до флуконазолу.

Кандидоз – інфекція, що викликається видом *Candida* (частіше всього *C. albicans*) та проявляється ураженням шкірно-слизистої тканини, грибковою інфекцією із залученням різних органів [Revankar SG, 2021]. Кандидоз є третьою за значущістю причиною внутрішньолікарняної гемоконтактної інфекції. Інвазивний кандидоз призводить до 40–50 % летальності, особливо під час тривалої госпіталізації.

Близько 200 видів роду *Candida* відомі в природі. Але тільки 15 з них спричинюють кандидоз. *Candida albicans* є найпоширенішою причиною кандидозних інфекцій у людей (до 60 %), але їх спричинюють й інші патогенні види – *Candida glabrata* (раніше *Torulopsis glabrata*; до 29 %), *Candida parapsilosis* (до 15 %), *Candida tropicalis* (до 12 %), *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida kefyr* та *Candida guilliermondi* (усі < 5 %). *Candida krusei*, *Candida lusitanae* та *Candida glabrata* мають різного ступеня резистентність до протигрибкових засобів.

Показання до застосування №5: Лікування тяжких грибкових інфекцій, спричинених видами *Scedosporium* та *Fusarium*.

Види *Scedosporium* і *Fusarium* вважаються умовно-патогенними мікроорганізмами, які спричиняють інвазивні грибкові захворювання людей, відомі як сцедоспориоз і фузаріоз відповідно.

Scedosporium spp. ініціює два різних захворювання: міцетома і сцедоспориоз.

Сцедоспориоз – це загальна назва будь-якого мікозу, тобто грибкової інфекції, спричиненої грибами роду *Scedosporium*. Сучасні популяційні дослідження свідчать про те, що *Scedosporium prolificans* і *Scedosporium apiospermum* є одними з найпоширеніших інфекційних агентів цього роду [Heath CH et al, 2009].

Види *Fusarium* є найбільш клінічно поширеними рідкісними збудниками, що викликають поверхневі інфекції, такі як кератит, часто виявляються у осіб з ослабленим імунітетом. Ці гриби повсюдно поширені в природі і знаходяться в ґрунті та повітрі. Особливе значення мають *Fusarium solani* (викликає понад 50 % важких випадків) і *Fusarium oxysporum* (викликає 20 % важких випадків) [Global guideline..., 2021].

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Загалом 13 пацієнтів із COVID-19 отримували лікування вориконазолом для САРА. Серед 13 хворих 12 (92,3 %) були у важкому стані. Усі пацієнти, крім одного, мали бактеріальну або вірусну коінфекцію на додаток до САРА. У чотирьох із 13 пацієнтів, які не хворіли на COVID-19, мінімальний рівень вориконазолу був надтерапевтичним. Пацієнти з COVID-19 та пацієнти без COVID-19 були порівнянними за статтю (46,2 % проти 46,2 %, $p = 1000$), віком [медіана (міжквартильний діапазон): 63 (51,5–69,5) проти 66 (46,5–72,0) років, $p = ,960$] та кількістю супутніх захворювань [медіана (міжквартильний діапазон): 2 (1–3,5) проти 3 (1–4), $p = ,724$]. Летальність становила 69,2 % проти 61,5 % серед пацієнтів з COVID-19 і пацієнтів, які не хворіли на COVID-19, відповідно ($p = 680$). Рівні трансаміназ були значно вищими у пацієнтів з COVID-19 (53,8 % проти 7,7 %, $p = 030$). Рівні вориконазолу також були значно вищими в групі COVID-19 [медіана (міжквартильний діапазон): 5,8 (4,75–6,75) проти 2,4 (0,99–4,60), $p = ,001$] [Ekinci PB et al, 2021].

Husni R et al (2021) провели багатоцентрове ретроспективне дослідження за участю 119 пацієнтів без нейтропенії, щоб оцінити тривалість внутрішньовенної терапії та відповідний час для припинення лікування у дорослих пацієнтів віком від 14 років із підтвердженою

кандидемією. Більшість (57 %) пацієнтів були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії, тоді як у 52 % пацієнтів була виявлена злоякісна пухлина. Середня загальна тривалість терапії становила 14 днів у всіх пацієнтів і 16 днів у пацієнтів з терапевтичною відповіддю. Сорок п'ять пацієнтів були переведені на флуконазол та/або вориконазол у зв'язку з клінічним та мікробіологічним зникненням кандидемії. 20 пацієнтів, які отримували 1–4 дні першого внутрішньовенного лікування перед переходом на пероральні азоли, мали порівнянний результат (20 % смертність) з 25 пацієнтами, які отримували > 5 днів лікування (24 % смертність – $p = 0,75$) [Husni R et al, 2021].

Інвазивний кандидоз є найпоширенішою грибковою інфекцією, яка вражає дорослих у критичному стані. До огляду було включено вісім досліджень, які включали 2352 пацієнтів. Не було виявлено відмінностей в ефективності лікування або результатах смертності у важкохворих пацієнтів з інвазивним кандидозом, які отримували препарат амфотерицину В, порівняно з тими, хто отримував ехінокандин або вориконазол [Shahbazi F et al, 2022].

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Не встановлені дані щодо безпеки та ефективності застосування вориконазолу у дітей. Не рекомендується призначати ЛЗ **ВІЗЕАЛОТ** дітям до 2-х років. Також, не рекомендується призначати ЛЗ **ВІЗЕАЛОТ** вагітним жінкам, оскільки на сьогоднішній день немає даних щодо безпеки застосування препарату у період вагітності. Оскільки екскреція вориконазолу у грудне молоко не досліджувалася, тому годування груддю слід припинити на період терапії ЛЗ **ВІЗЕАЛОТ**.

Також не має даних про застосування ЛЗ **ВІЗЕАЛОТ** поза показаннями. Тому під час лікування необхідно строго притримуватися інструкції до застосування.

Не є достатньо вивченим чутливість окремих видів грибів до вориконазолу, тому існує резистентність деяких видів грибів до даного препарату.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Алергічні реакції (Реакції гіперчутливості)	Гіперчутливість до триазолів є рідкісним явищем [Benjamin D et al, 2016]. Хворій на гострий мієлоїдний лейкоз, вік 37 років, проведено індукційну хіміотерапію, внаслідок ускладнення розвинувся грибовий синусит. Було показано лікування внутрішньовенним вориконазолом (VRZ). Під час інфузії у неї розвинулася анафілаксія з генералізованою макулопапульозною висипкою та бронхоспазмом [Zwiener RD et al, 2013].	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ ВІЗЕАЛОТ , включаючи припинення терапії при появі будь-яких ознак реакцій гіперчутливості.

Порушення функції нирок/застосування у пацієнтів з порушенням функції нирок	Інгібітори СYP3A4 можуть потенціювати гіпотензивний ефект блокаторів кальцієвих каналів. Однак недостатня увага до таких лікарських взаємодій може призвести до серйозних побічних реакцій. 71-річного гіпертоніка, якому призначили ніфедипін, госпіталізовано з приводу інфекційного ендоефталміту. Антимікробна терапія VRZ знизил артеріальний тиск, а потім кларитроміцин (CAM) ще більше знизив його через надмірно підвищену концентрацію ніфедипіну, що призвело до гострого ішемічного ураження нирок. Після відміни CAM та VRZ артеріальний тиск і функція нирок відновилися. Комбінація інгібіторів СYP3A4, таких як CAM і VRZ, може синергічно потенціювати блокатори кальцієвих каналів. Одночасне призначення кількох інгібіторів СYP3A4 з блокаторами кальцієвих каналів підвищує ризик артеріальної гіпотензії та гострого ураження нирок [Mishima E et al, 2017]. У пацієнтів із захворюваннями нирок можуть одночасно діагностувати гіпертензію та інфекцію. Повідомили про 69-річну жінку з нещодавно діагностованим васкулітом, пов'язаним з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами. Їй одночасно призначили VRZ з блокаторами кальцієвих каналів, що підвищує ризик гіпотензії та гострого ураження нирок та може додатково спричинити гіперкаліємію та аритмію [Zhao X et al, 2021].	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ ВІЗЕАЛОТ. Потрібно визначати рівень креатиніну, ШКФ, оцінювати стан функції нирок. При появі будь-яких симптомів порушення функції нирок пацієнту слід відразу звернутися до лікаря.
Властивість хімічних речовин викликати структурно-	Гепатотоксичність є поширеним побічним ефектом терапії VRZ. В дослідження було включено 401 пацієнт. Гепатотоксичність	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо

функціональні порушення печінки (Гепатотоксичність)	спостерігалася у 6,0 % пацієнтів у середньому через 10 днів. Застосування VRZ було припинено після виникнення побічних ефектів у 62,5 % пацієнтів із гепатотоксичністю. Після коригування дози лікування було завершено у 8/9 пацієнтів [Hamada Y et al, 2020]. Був проведений одноцентровий ретроспективний аналіз пацієнтів з метою виявлення побічних реакцій (ПР) протягом першого місяця застосування VRZ. У дослідження були включені карти 45 пацієнтів. Загальна частота ПР становила 51,1 %. Гепатобіліарні лабораторні ПР виявлені у 48,9 % пацієнтів і призвели до припинення лікування у 20,0 %. Гепатобіліарні аномалії були найпоширенішими ПР та найчастішою причиною припинення лікування. Для більш безпечного лікування пацієнтів у критичному стані дозу VRZ слід персоналізувати [Ertem O et al 2022]. У дослідженні взяли участь 140 пацієнтів, які отримували VRZ. Порівняно з групою без будь-яких ПР, Strough (мінімальна концентрація) VRZ була значно вищою в групах гепатотоксичності та нейротоксичності. Гепатотоксичність виникла у 66,7 % пацієнтів протягом 7 днів після першої дози VRZ та у 94,4 % протягом 15 днів після введення дози. Рівноважне значення Strough для VRZ $> 3,61$ мг/л асоціювалося з підвищенням частоти гепатотоксичності (площа під кривою = 0,645, $p = 0,047$). Гепатотоксичність і нейротоксичність корелюють із Strough VRZ, і зниження дози у пацієнтів із підвищеним рівноважним Strough VRZ може запобігти гепатотоксичності. У пацієнтів із ранньою появою гепатотоксичності	застосування ЛЗ ВІЗЕАЛОТ. Потрібно проводити лабораторну оцінку функції печінки (АЛТ, АСТ). При появі будь-яких симптомів порушення функції печінки пацієнту слід відразу звернутися до лікаря.
--	---	---

	початковий терапевтичний моніторинг препарату (TDM) може передбачити ризик гепатотоксичності [Shen K et al, 2022].	
Розлади зору (нечіткість зору, неврит зорового нерву, набряк диска зорового нерву)	Розлади зору (21 %) є поширеними побічними ефектами терапії VRZ [Vöhringer S et al, 2011]. В дослідження було включено 401 пацієнт. Візуальні симптоми спостерігалися у 9,5 % пацієнтів у середньому через 4 дні. Застосування VRZ було припинено після виникнення побічних ефектів у 26,3 % пацієнтів із зоровими симптомами. Після коригування дози лікування було завершено у 27/28 пацієнтів із зоровими симптомами [Hamada Y et al, 2020].	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ ВІЗЕАЛОТ . При появі будь-яких проявів розладів зору пацієнту слід відразу звернутися до лікаря.
Підвищення чутливості до сонячного проміння (Фототоксичність)	Побічні шкірні реакції, пов'язані з терапією VRZ, спостерігаються менш ніж у 10 % пацієнтів і варіюються від легких еритематозних висипань до небезпечних для життя реакцій, таких як синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Реакції фоточутливості є рідкісним, але характерним дерматитом у пацієнтів, які отримують VRZ, особливо після тривалого застосування. Повідомлялося про випадок індукованої VRZ фототоксичності у 50-річного чоловіка з ендокардитом, спричиненим <i>Candida parapsilosis</i> , який зник після припинення прийому препарату [Malani AN, Aronoff DM, 2008]. Повідомлялося про випадок серйозної фототоксичності у 8-річного хлопчика, який проходив хіміотерапію. Він отримував VRZ для лікування та подальшої профілактики повторного інфікування після аспергільозу легень. Через рік після початку	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ ВІЗЕАЛОТ . Під час лікування необхідно уникати прямих сонячних променів та застосовувати сонцезахисний крем. При появі шкірних висипань, уражень слизової оболонки або появи ознак підвищеної чутливості пацієнту слід припинити застосування ЛЗ ВІЗЕАЛОТ та відразу звернутися до лікаря.

	терапії у нього після мінімального впливу сонячного світла на обличчі з'явилися пухирі [Vöhringer S et al, 2011].	
Злоякісне новоутворення шкіри епітеліального походження (Плоскоклітинна карцинома шкіри)	Повідомлялося про випадок імунокомпетентного 42-річного чоловіка з кістою в преаурикулярній зоні. В анамнезі хронічної легеневої аспергілоз (CPA) і плоскоклітинна карцинома шкіри (cSCC) лівої руки. Пацієнт лікувався VRZ (200 мг один раз на день) протягом шести років. Його лівосторонню масу обличчя вирізали, і остаточна патологія відповідала cSCC [Parza K et al, 2022]. Серед 1111 пацієнтів 668 (60,1 %) отримували VRZ довше 28 днів. Дванадцять пацієнтів отримали діагноз cSCC; дев'ять застосовували VRZ. Середня тривалість застосування VRZ становила 36,7 місяця. Приблизний рівень захворюваності становив 4,88 на 1000 осіб/рік у тих, хто отримував VRZ, і 2,79 на 1000 пацієнтів/рік у тих, хто не отримував VRZ більше 28 днів. Застосування VRZ було пов'язане з дещо підвищеним ризиком розвитку cSCC, який не був значущим (HR 1,35, 95% ДІ 0,35–5,20, p = 0,659) [Kosmidis C et al, 2020].	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ ВІЗЕАЛОТ. Слід припинити застосування ЛЗ Візеалот у разі виникнення реакцій фототоксичності. Якщо застосування ЛЗ ВІЗЕАЛОТ триває, незважаючи на виникнення уражень, пов'язаних із фототоксичністю, пацієнтам слід проводити системне та регулярне дерматологічне обстеження для раннього виявлення та лікування передракових уражень шкіри. У разі виявлення передракових уражень шкіри пацієнту слід припинити застосування ЛЗ ВІЗЕАЛОТ та відразу звернутися до лікаря.
Порушення серцевого ритму (подовження інтервалу QT)/застосування у пацієнтів з порушенням серцевого ритму (аритмії, синусова брадикардія, подовження інтервалу QT)	15-річна пацієнтка з гострим лімфобластним лейкозом та фузаріозною інфекцією лікувалася VRZ. У неї розвинулась безсимптомна брадикардія, подовження інтервалу QT і нестійка поліморфна шлуночкова тахікардія, яка рецидивувала після повторного прийому препарату. Рівні та метаболізм VRZ були в межах очікуваних нормальних значень [Alkan Y et al, 2004].	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ ВІЗЕАЛОТ. Слід здійснювати моніторинг електролітних порушень, та у разі необхідності проводити їх корекцію перед початком застосування та впродовж лікування вориконазолом.

	В огляд було включено 9 досліджень (534 пацієнта). З них 69 % (n=366) отримували лікування VRZ і 31 % (n=168) – ітраконазолом (ITZ). Середня добова доза як ITZ, так і VRZ становила 400 мг. У зведеному аналізі ПР спостерігалися у 36 % (95 % ДІ: 20–52 %, N=366) пацієнтів, які отримували VRZ, і у 25 % (95 % ДІ: 18–31 %, N=168) пацієнтів, які отримували лікування ITZ. Частота припинення лікування через ПР була однаковою для обох препаратів; 35 % (47/366) і 35 % (15/168) для VRZ та ITZ відповідно [Olum R et al, 2020].	
Порушення функцій нервів периферичної нервової системи, які передають сигнали від мозкового центру до м'язів голови, рук, ніг, тулуба (Периферична невропатія)	Периферична нейропатія (PN) є рідкісним побічним ефектом терапії триазолом при невідкладному лікуванні інвазивних грибкових інфекцій. 222 пацієнти почали терапію триазолом. У 9 % пацієнтів, які приймали VRZ, розвинувся PN. Двадцять два епізоди PN проявилися як оніміння або поколювання в кінцівках, тоді як чотири епізоди проявилися як переважна слабкість ніг [Baxter CG et al, 2011]. Повідомлення про випадки периферичної нейропатії в літературі дуже відрізняються. Boussaud et al повідомили про частоту 30 % (n=8) PN у пацієнтів після трансплантації, які приймають VRZ, а Baxter et al – 9 %. [Jones MR et al, 2020].	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ ВІЗЕАЛОТ . При появі проявів периферичної нейропатії (оніміння, порушення чутливості кінцівок, м'язова слабкість) пацієнту слід припинити застосування ЛЗ ВІЗЕАЛОТ та відразу звернутися до лікаря.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Реакції клінічно значущих взаємодій вориконазолу з іншими ЛЗ, які метаболізуються ферментами цитохрому Р-450 та змінюють	VRZ демонструє нелінійну фармакокінетику у дорослих. Взаємодія між препаратами та поліморфізм цитохрому Р450 2C19 (CYP2C19) викликає велике занепокоєння щодо побічних ефектів VRZ. Було сформульовано 26 рекомендацій щодо терапевтичного моніторингу лікарських засобів,

ефективність вориконазолу (рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал, ефавіренз) чи призводять до подовження інтервалу QT (терфенадин, астемізол, цизапридом, пімозидом)	особливих груп пацієнтів, безпеки препаратів, застосування поза показаннями та взаємодії препаратів. Розроблена заснована на доказах практична інструкція для індивідуального лікування VRZ, яка надає комплексні та практичні рекомендації [Chen K et al, 2018].
Запалення підшлункової залози (Панкреатит)	В результаті проведеного пошуку в базах MEDLINE, Embase, the Cochrane Library та додаткових джерел, відповідно до Протоколу PROSPERO CRD42017060473, було виявлено випадок медикаментозного панкреатиту, що відповідав прийнятим діагностичним критеріям гострого панкреатиту [Philip A et al, 2012].
Запалення окістя (Неінфекційний періостит)	Застосування VRZ було пов'язане з кістково-суглобовим болем і періоститом, ймовірно, через високий вміст фтору в препараті. Це явище було описано в першу чергу при високих дозах або тривалому курсі терапії VRZ у популяцій пацієнтів із ослабленим імунітетом та пацієнтів після трансплантації. У пацієнтів зазвичай спостерігаються дифузні болі в кістках, пов'язані з підвищенням рівня лужної фосфатази в сироватці крові та рівнями фтору в плазмі в поєднанні з рентгенографічними даними, що вказують на періостит [Guarascio AJ et al, 2021]. Представлений випадок дифузного періоститу, викликаного профілактичним застосуванням низьких доз VRZ для легеневого аспергільозу. 66-річна жінка звернулася з прогресуючим дифузним болем у кістках протягом 1 року, найбільш помітним у лівому плечі та обох тазостегнових суглобах. У неї в анамнезі був саркоїдоз, що вимагало трансплантації легені. VRZ по 200 мг двічі на добу призначали з профілактичною метою понад 7 років. Рентгенограми показали «мультифокальний періостит» обох тазостегнових суглобів і проксимальних відділів стегнових кісток, що свідчать про деформуючий періостит, спричинений VRZ [Stefan S et al, 2022].
Тривале застосування ЛЗ (понад 180 днів (6 місяців))	Азольні протигрибкові засоби є препаратами першої лінії в профілактиці та лікуванні інвазивних грибкових інфекцій. Вони часто використовуються протягом тривалих (від тижнів до місяців) періодів часу, особливо у пацієнтів із злоякісними гематологічними новоутвореннями та у тих, кому трансплантували солідний орган або гемопоетичні стовбурові клітини. Тривале застосування азолів пов'язане з гепатотоксичністю та ефектами, пов'язаними з гормональною системою, включаючи гінекомастію, алопецію, зниження лібідо, олігоспермію, азооспермію, імпотенцію, гіпокаліємію, гіпонатріємію та (рідко) недостатність надниркових залоз. Застосування VRZ

	пов'язано з розвитком периферичних нефропатій, панкреатиту, періоститу, фототоксичних реакцій та плоскоклітинного раку. Зменшення дози або припинення прийому препарату може усунути ці небажані явища [Benitez LL et al, 2019].
Рак шкіри (крім плоскоклітинної карциноми шкіри)	При застосуванні VRZ може виникати фоточутливість та фототоксичність (підвищена чутливість шкіри до сонячних променів), що в подальшому може бути причиною розвитку раку шкіри. Рекомендується застосовувати засоби захисту від сонячних променів та регулярно проводити дерматологічний огляд. Згідно Organ Procurement and Transplantation Network data, у 2012 році було виконано 28 051 трансплантацій солідних органів. VRZ широко використовується для профілактики та лікування інвазивних грибкових інфекцій у реципієнтів трансплантованих органів. Повідомлення про випадки раку шкіри, пов'язані з VRZ, з'явилися незабаром після схвалення препарату US Food and Drug Administration. Встановлено, що VRZ є незалежним фактором ризику розвитку злоякісних новоутворень шкіри у реципієнтів трансплантації легенів. Механізм раку шкіри, спричиненого VRZ, досі невідомий і може включати його основний метаболіт, вориконазол N-оксид [Williams K et al, 2014].
Думки про навмисне самоушкодження зі смертельним фіналом (Суїцидальні розлади)	При застосуванні лікарського засобу можуть виникати психічні порушення, які потенційно можуть мати суїцидальні наслідки (самогубство). При появі будь-яких змін зі сторони психіки, необхідно припинити застосування препарату та звернутися до психіатра. Повідомлялося про випадок пацієнта, який отримувач лікування VRZ від легеневого аспергільозу, внаслідок чого розвинулися зорові галюцинації та суїцидальні думки. Значення VRZ були субтерапевтичними (9,0 мкг/мл), пацієнт був позитивним щодо алеля CYP2C19*1/*2 [Jansen JW et al, 2017].

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Безпека застосування у дітей	Безпека застосування ЛЗ ВІЗЕАЛОТ у дітей віком до 2 років не встановлена.
Безпека застосування у вагітних жінок	Не рекомендується призначати ЛЗ Візеалот жінкам, які годують груддю. ЛЗ ВІЗЕАЛОТ проникає у грудне молоко. Відповідні дослідження щодо безпеки застосування лікарського засобу у вагітних жінок не проводили.

Безпека застосування у жінок, які годують груддю	Не рекомендується призначати ЛЗ ВІЗЕАЛОТ вагітним жінкам, оскільки на сьогоднішній день немає даних щодо безпеки застосування препарату у період вагітності.
Використання не за показаннями	Не існує даних щодо застосування вориконазолу поза показаннями. Очікувана користь лікування повинна ретельно оцінюватись разом з невизначеністю щодо безпеки застосування поза показаннями. Рекомендується дотримуватися інструкції до застосування.
Стійкість до лікування (Резистентність)	Відомо про недостатнє вивчення резистентності та чутливості різних видів грибів до вориконазолу. У зв'язку з цим рекомендується докласти усіх можливих зусиль для точного визначення виду грибів (лабораторна діагностика).

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

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу **ВІЗЕАЛОТ** містить офіційну інформацію про медичне застосування, викладену відповідно до вимог нормативної бази України. Інструкція містить короткий опис характеристик ЛЗ, який забезпечує ознайомлення лікарів, фармацевтів, інших фахівців в області охорони здоров'я, а також пацієнтів з докладною інформацією про те, як використовувати цей препарат, а також про можливі прояви реакцій/ризиків при його застосуванні, рекомендації щодо їх уникнення/мінімізації. Інформація зазначена в розділах «Побічні реакції», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Передозування».

ЛЗ **ВІЗЕАЛОТ** має особливі умови та обмеження щодо його безпечного та ефективного застосування (додаткові заходи з мінімізації ризику). Додаткові заходи з мінімізації ризиків включають в себе інформаційний лист-звернення до медичних працівників (ДНПС), навчальні матеріали для медичних працівників та пам'ятки для пацієнтів. Вказані додаткові заходи з мінімізації ризику пов'язані з наступними ризиками: **Гепатотоксичність, Фототоксичність, Плоскоклітинна карцинома шкіри.**

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 1: Алергічні реакції (Реакції гіперчутливості).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку реакцій гіперчутливості при застосуванні ЛЗ ВІЗЕАЛОТ , порошок для розчину для інфузій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 2: Порушення функції нирок/застосування у пацієнтів з порушенням функції нирок.

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність порушення функції нирок/застосування у пацієнтів з порушенням функції нирок при застосуванні ЛЗ ВІЗЕАЛОТ , порошок для розчину для інфузій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.
--

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 3: Властивість хімічних речовин викликати структурно-функціональні порушення печінки (Гепатотоксичність).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку гепатотоксичності при застосуванні ЛЗ ВІЗЕАЛОТ, порошок для розчину для інфузій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: інформаційний лист-звернення до медичних працівників (ДНРС) та навчальні матеріали для медичних працівників. Інформаційний лист-звернення до медичних працівників (ДНРС) та навчальні матеріали для медичних працівників містять рекомендації стосовно: - частоти моніторингу функції печінки; - попередження про застосування у хворих з порушенням функції печінки; - зупинення лікування вориконазолом, у випадку необхідності.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 4: Розлади зору (нечіткість зору, неврит зорового нерву, набряк диска зорового нерву).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку розладів зору (нечіткість зору, неврит зорового нерву, набряк диска зорового нерву) при застосуванні ЛЗ ВІЗЕАЛОТ, порошок для розчину для інфузій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 5: Підвищення чутливості до сонячного проміння (Фототоксичність).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку фототоксичності при застосуванні ЛЗ ВІЗЕАЛОТ, порошок для розчину для інфузій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: інформаційний лист-звернення до медичних працівників (ДНРС) та навчальні матеріали для медичних працівників. Інформаційний лист-звернення до медичних працівників (ДНРС) та навчальні матеріали для медичних працівників містять рекомендації стосовно: - уникати впливу прямих сонячних променів; - застосовувати сонцезахисний крем та носити захисний одяг; - фактори при яких необхідно звернутися до дерматолога; - зупинення лікування вориконазолом, у випадку необхідності.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 6: Злоякісне новоутворення шкіри епітеліального походження (Плоскоклітинна карцинома шкіри).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку плоскоклітинної карциноми шкіри при застосуванні ЛЗ ВІЗЕАЛОТ , порошок для розчину для інфузій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: інформаційний лист-звернення до медичних працівників (ДНРС) та навчальні матеріали для медичних працівників. Інформаційний лист-звернення до медичних працівників (ДНРС) та навчальні матеріали для медичних працівників містять рекомендації стосовно: - заходи, щоб мінімізувати ризик виникнення плоскоклітинної карциноми шкіри (застосування сонцезахисного крему та носіння захисний одяг); - зупинення лікування вориконазолом, у випадку необхідності; - поява симптомів, що можуть вказувати на розвиток плоскоклітинної карциноми шкіри; - застосування вориконазолу при передракових захворюваннях шкіри.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 7: Порушення серцевого ритму (подовження інтервалу QT)/застосування у пацієнтів з порушенням серцевого ритму (аритмії, синусова брадікардія, подовження інтервалу QT).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність порушення серцевого ритму (подовження інтервалу QT)/застосування у пацієнтів з порушенням серцевого ритму (аритмії, синусова брадікардія, подовження інтервалу QT) при застосуванні ЛЗ ВІЗЕАЛОТ , порошок для розчину для інфузій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 8: Порушення функцій нервів периферичної нервової системи, які передають сигнали від мозкового центру до м'язів голови, рук, ніг, тулуба (Периферична невропатія).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку периферичної нейропатії при застосуванні ЛЗ ВІЗЕАЛОТ , порошок для розчину для інфузій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 9: Реакції клінічно значущих взаємодій вориконазолу з іншими ЛЗ, які метаболізуються ферментами цитохрому Р-450 та змінюють ефективність вориконазолу (рифампіцин, карбамазепін, фенobarбітал, ефавіренз) чи призводять до подовження інтервалу QT (терфенадин, астемізол, цизапридом, пімозидом).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку реакцій клінічно значущих взаємодій вориконазолу з іншими ЛЗ, які метаболізуються ферментами цитохрому Р-450 та змінюють ефективність вориконазолу (рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал, ефавіренз) чи призводять до подовження інтервалу QT (терфенадин, астемізол, цизапридом, пімозидом) при застосуванні ЛЗ ВІЗЕАЛОТ, порошок для розчину для інфузій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 10: Запалення підшлункової залози (Панкреатит).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку панкреатиту при застосуванні ЛЗ ВІЗЕАЛОТ, порошок для розчину для інфузій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 11: Запалення окістя (Неінфекційний періостит).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку неінфекційного періоститу при застосуванні ЛЗ ВІЗЕАЛОТ, порошок для розчину для інфузій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 12: Тривале застосування ЛЗ (понад 180 днів (6 місяців)).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність тривалого застосування ЛЗ ВІЗЕАЛОТ, порошок для розчину для інфузій (понад 180 днів (6 місяців)). Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 13: Рак шкіри (крім плоскоклітинної карциноми шкіри).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку раку шкіри (крім плоскоклітинної карциноми шкіри) при застосуванні ЛЗ ВІЗЕАЛОТ, порошок для розчину для інфузій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 14: Думки про навмисне самоушкодження зі смертельним фіналом (Суїцидальні розлади).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку суїцидальних розладів при застосуванні ЛЗ ВІЗЕАЛОТ, порошок для розчину для інфузій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 15: Безпека застосування у дітей.

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність застосування ЛЗ ВІЗЕАЛОТ, порошок для розчину для інфузій у дітей. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 16: Безпека застосування у вагітних жінок.

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність застосування ЛЗ ВІЗЕАЛОТ, порошок для розчину для інфузій у вагітних жінок. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 17: Безпека застосування у жінок, які годують груддю.

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність застосування ЛЗ ВІЗЕАЛОТ, порошок для розчину для інфузій у жінок, які годують груддю. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 18. Використання не за показаннями.

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність застосування ЛЗ ВІЗЕАЛОТ, порошок для розчину для інфузій не за показаннями. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 19: Стійкість до лікування (Резистентність).

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку резистентності при застосуванні ЛЗ ВІЗЕАЛОТ, порошок для розчину для інфузій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

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

Не застосовно.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.0	26.11.2018	Важливі ідентифіковані ризики • Реакції гіперчутливості • Порушення функції нирок/застосування у пацієнтів з порушенням функції нирок • Гепатотоксичність • Розлади зору (нечіткість зору, неврит зорового нерву, набряк диска зорового нерву) • Фототоксичність • Плоскоклітинна карцинома шкіри • Порушення серцевого ритму (подовження інтервалу QT)/застосування у пацієнтів з порушенням серцевого ритму (аритмії, синусова брадікардія, подовження інтервалу QT) • Периферична невропатія Важливі потенційні ризики • Реакції клінічно значущих взаємодій вориконазолу з іншими ЛЗ, які метаболізуються ферментами цитохрому Р-450 та змінюють ефективність вориконазолу (рифампіцин, карбамазепін, фенobarбітал, ефавіренз) чи призводять до подовження інтервалу QT (терфенадин, астемізол, цизапридом, пімозидом) • Панкреатит	Перелік ризиків, які подані при реєстрації ЛЗ. Були запропоновані заходи з мінімізації ризиків.

		• Неінфекційний періостит • Тривале застосування ЛЗ (понад 180 днів (6 місяців)) • Рак шкіри (крім плоскоклітинної карциноми шкіри) • Суїцидальні розлади Відсутня інформація • Безпека застосування у дітей • Безпека застосування у вагітних жінок • Безпека застосування у жінок, які годують груддю • Використання не за показаннями • Резистентність	
1.1	01.02.2023	Важливі ідентифіковані ризики • Реакції гіперчутливості • Порухення функції нирок/застосування у пацієнтів з порушенням функції нирок • Гепатотоксичність • Розлади зору (нечіткість зору, неврит зорового нерву, набряк диска зорового нерву) • Фототоксичність • Плоскоклітинна карцинома шкіри • Порухення серцевого ритму (подовження інтервалу QT)/застосування у пацієнтів з порушенням серцевого ритму (аритмії, синусова брадікардія, подовження інтервалу QT) • Периферична невропатія Важливі потенційні ризики • Реакції клінічно значущих взаємодій вориконазолу з іншими ЛЗ, які метаболізуються ферментами цитохрому Р-450 та змінюють ефективність вориконазолу (рифампіцин, карбамазепін, фенобарбітал, ефавіренз) чи призводять до подовження інтервалу QT (терфенадин, астемізол, цизапридом, пімозидом)	Змін в переліку ризиків не відбулося. Заходи з мінімізації ризиків були оцінені.

		• Панкреатит • Неінфекційний періостит • Тривале застосування ЛЗ (понад 180 днів (6 місяців)) • Рак шкіри (крім плоскоклітинної карциноми шкіри) • Суїцидальні розлади Відсутня інформація • Безпека застосування у дітей • Безпека застосування у вагітних жінок • Безпека застосування у жінок, які годують груддю • Використання не за показаннями Резистентність	
--	--	--	--