

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) vorikonazolu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům ze spontánních hlášení, která zahrnují případy s těsnou časovou souvislostí, a stávajícím informacím o SCC (spinocelulárním karcinomu kůže) schváleným v rámci rozhodnutí o registraci považuje výbor PRAC kauzální vztah mezi vorikonazolem a kožním SCC nebo Bowenovou chorobou přinejmenším za opodstatněně možný. Za účelem zvýšení povědomí o rizicích vorikonazolu musí být do bodů 4.4 a 4.8 souhrnu údajů o přípravku zařazena další formulace týkající se Bowenovy choroby, aby se zvýšila úroveň informovanosti lékařů o této problematice.

Během stávajícího intervalu hlášení se objevilo 28 případů, kdy bylo hlášeno 28 závažných příhod souhlasících s vyhledávacími kritérii pro SCC a odpovídajících 0,5 % všech postmarketingových případů v porovnání s 20 případy (1,0 %) v předchozím intervalu hlášení. Z těchto 28 případů SCC byly 4 případy Bowenovy choroby.

Na základě 4 dalších případů Bowenovy choroby hlášených během tohoto intervalu (celkově hlášených 26 případů) musí držitel rozhodnutí o registraci upravit / dále specifikovat stávající informace o SCC schválené v rámci rozhodnutí o registraci podle hlášení Bowenovy choroby po uvedení přípravku na trh. Kumulativně bylo zaznamenáno 26 hlášení Bowenovy choroby, což je specifická klinicko-patologická varianta SCC *in situ*. Uvážíme-li, že Bowenova choroba a invazivní SCC představují různá stádia v rámci kontinua onemocnění spinocelulární neoplazie, ale také že incidence Bowenovy choroby v běžné populaci je podobná jako u SCC, mohou tyto případy nasvědčovat nedostatečnému hlášení těchto reakcí. Byla zjištěna disproporce pro preferovaný termín „Bowenova choroba“ ze systému EVDAS s poměrem ROR (-) = 32,35 kumulativně.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se vorikonazolu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících vorikonazol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky
registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

- Souhrn údajů o přípravku, bod 4.4 (nový text tučně)

Spinocelulární karcinom kůže (SCC)

Spinocelulární karcinom kůže (**včetně kožního SCC *in situ* nebo Bowenovy choroby**) byl hlášen u pacientů, z nichž někteří uváděli předchozí výskyt fototoxické reakce. Pokud se objeví fototoxická reakce, má být po mezioborové poradě zváženo ukončení léčby vorikonazolem a použití alternativních antimykotických přípravků a pacient má být odkázán k dermatologovi. Dermatologické vyšetření má být prováděno systematicky a pravidelně, kdykoli je v používání vorikonazolu pokračováno tak, aby bylo možné časně detekovat a léčit premaligní léze. Při nálezů premaligních kožních lézí nebo spinocelulárního karcinomu kůže je nutné podávání vorikonazolu ukončit (viz níže bod Dlouhodobá léčba).

[...]

Dlouhodobá léčba

Dlouhodobá expozice (léčba nebo profylaxe) přesahující 180 dnů (6 měsíců) vyžaduje pečlivé posouzení poměru přínosů a rizik a lékař proto má vzít v úvahu nutnost omezit expozici vorikonazolu (viz body 4.2 a 5.1).

Spinocelulární karcinom kůže (SCC) (**včetně kožního SCC *in situ* nebo Bowenovy choroby**) byl hlášen v souvislosti s dlouhodobou léčbou vorikonazolem.

[...]

- Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8

- Seznam nežádoucích účinků v tabulkovém formátu

Třída orgánových systémů: Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy), frekvence Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

spinocelulární karcinom (**včetně kožního SCC *in situ* nebo Bowenovy choroby**)

- Pod seznamem nežádoucích účinků v tabulkovém formátu:

Popis vybraných nežádoucích účinků

Dermatologické reakce

U pacientů léčených vorikonazolem po dlouhou dobu byly hlášeny případy spinocelulárního karcinomu kůže (**včetně kožního SCC *in situ* nebo Bowenovy choroby**); mechanismus účinku nebyl stanoven (viz bod 4.4).

[...]