

VI.2. Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Caspofungin Mylan przeznaczone do publicznej wiadomości (*Elements for a Public Summary*)

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby (*Overview of disease epidemiology*)

Inwazyjne zakażenia grzybicze stanowią narastający problem u pacjentów w ciężkich stanach klinicznych i wiążą się ze zwiększoną zachorowalnością (pogorszeniem stanu zdrowia) i śmiertelnością (zgony). Większość z nich jest spowodowana grzybami rodzaju *Candida*, zwłaszcza *Candida albicans*. Jednak w ciągu ostatniej dekady pojawiły się przypadki zakażeń rzadkimi gatunkami grzybów (drożdżaków), takich *Aspergillus* (Paramythiotou E, et al. 2014). Inwazyjna kandydoza jest ciężką grzybicą tkanek lub narządów organizmu. Jest zwykle spowodowana przez grzyby zwane *Candida*. W Europie rodzaj *Candida* należy do 10 najczęściej występujących grzybów w szpitalnych zakażeniach krwi, a wskaźnik zachorowań (nowo zdiagnozowanych przypadków) wynosi od 1,9 do 4,8 przypadków na 100.000 osób/rok (Sanguinetti M, et al. 2015). W ciągu ostatnich dwóch-trzech dekad odnotowano tendencję wzrostową w występowaniu kandydozy. Długie pobyty w szpitalach, antybiotykoterapia, choroby spowodowane osłabieniem układu odpornościowego, interwencje chirurgiczne, steroidoterapia i przeszczepy narządów uznano za istotne czynniki dla rozwoju inwazyjnej kandydozy (Zarei Mahmoudabadi A, et al. 2015; Rupp C, et al. 2014).

Inwazyjna aspergiloza jest zakażeniem grzybiczym lokalizującym się w nosie, zatokach nosowych lub płucach. Zakażenie spowodowane jest przez pleśń o nazwie *Aspergillus*. Jest to ciężkie zakażenie oportunistyczne (zakażenie wywołane przez patogeny, takie jak bakterie, wirusy, grzyby, pierwotniaki), które dotyka głównie pacjentów z osłabionym układem odpornościowym, takich jak pacjenci z przewlekłą neutropenią (mała liczba krwinek białych) oraz nowotworami. W kilku doniesieniach wykazano, że *Aspergillus spp.* może powodować zakażenie inwazyjne u pacjentów innych kategorii, w tym leczonych na oddziałach intensywnej opieki. Chociaż inwazyjna aspergiloza została uznana za rzadką chorobę u pacjentów w stanie krytycznym, ostatnie dane wskazują, że należy rozważać ją jako rozwijającą się, ciężką chorobę zakaźną w tej populacji. Rzeczywiście, w trakcie 18. miesięcznego programu nadzoru obejmującego 18 włoskich oddziałów intensywnej opieki medycznej, wystąpiło tylko 12 przypadków inwazyjnej aspergilozy u 5 561 pacjentów (0,2%), ale śmiertelność wśród tych pacjentów wynosiła 60% (Taccone FS. et al. 2015; Perez-Saez MJ. et al. 2014).

Epidemiologia i trendy inwazyjnych zakażeń grzybiczych (invasive fungal infection- IFI) badano analizując częstość występowania, czynniki ryzyka oraz śmiertelność szpitalną związaną z najczęstszymi inwazyjnymi zakażeniami grzybiczymi zarejestrowanymi w krajowej bazie danych wypisów ze szpitala od 2001 do 2010 roku. Ogólny wskaźnik występowania wynosił 5,9/100 tysięcy przypadków/rok, a śmiertelność wynosiła 27,6%; oba wskaźniki wzrosły w tym okresie (odpowiednio + 1,5% i + 2,9%/rok). Odpowiednie wdrożenie w czasie leczenia inwazyjnych zakażeń grzybiczych na podstawie oceny ryzyka, wskazuje na znaczące korzyści, zaś wdrożenie leczenia w zależności od wyników badań laboratoryjnych może opóźniać decyzję kliniczną i prowadzić do potencjalnych powikłań, takich jak (zły stan zdrowia) oraz zgony pacjentów (Bitar D. et al. 2014; Elhoufi A. et al. 2014).

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia (*Summary of treatment benefits*)

Nie prowadzono podstawowych badań z udziałem ludzi w celu oceny skutecznego i bezpiecznego stosowania Caspofungin Mylan, 50 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz Caspofungin Mylan, 70 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, biorąc pod uwagę, że jest to lek generyczny (lek generyczny oznacza lek, który jest stworzony, aby być taki sam jak lek referencyjny, który został już dopuszczony do obrotu). Dostępne piśmiennictwo medyczne jest wystarczające do oceny bezpieczeństwa

CaspofunginMylan, 50 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
CaspofunginMylan, 70 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Plan Zarządzania Ryzykiem Wersja 4.0

stosowania kaspofunginy w proponowanych wskazaniach terapeutycznych dla produktów leczniczych Caspofungin Mylan, 50 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz Caspofungin Mylan, 70 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia (*Unknowns relating to treatment benefits*)

Brak danych lub są ograniczone dane o stosowaniu kaspofunginy u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na płód oraz wykazano, że kaspofungina przenika przez barierę łożyskową.

Nie wiadomo, czy kaspofungina przenika do mleka kobiecego. Dostępne dane z badań na zwierzętach wykazały wydzielanie kaspofunginy do mleka.

Istnieje niewiele informacji o stosowaniu u dzieci w wieku poniżej 3 miesiąca życia.

Doświadczenia w zakresie leczenia pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone.

VI.2.4. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania (*Summary of safety concerns*)

Istotne zidentyfikowane ryzyko (*Important identified risks*)

Ryzyko (<i>Risk</i>)	Dostępne informacje (<i>What is known</i>)	Możliwość zapobiegania (<i>Preventability</i>)
Hepatotoksyczność (zaburzenia czynności wątroby)	Ze stosowaniem tego leku związane są problemy z wątrobą.	Tak. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem objawów zaburzeń czynności wątroby i powinni zgłaszać wszelkie oznaki zaburzeń czynności wątroby
Reakcje nadwrażliwości, tym działania niepożądane w których mediatorem jest histamina (Reakcje alergiczne, tym szkodliwe reakcje, w których mediatorem jest histamina)	Były obserwowane reakcje nadwrażliwości (alergiczne) (wstrząs anafilaktyczny i działania niepożądane w których mediatorem potencjalnie mogła być histamina). Podczas stosowania kaspofunginy były zgłaszane reakcje anafilaksji. W przypadku wystąpienia należy przerwać podawanie kaspofunginy i zastosować odpowiednie leczenie. Zgłaszano działania niepożądane, takie jak wysypka, obrzęk twarzy, obrzęk, świąd, uczucie ciepła, lub trudności w oddychaniu, w których mediatorem mogła być	Tak. Przed podaniem kaspofunginy pacjent powinien poinformować lekarza lub pielęgniarkę o możliwości uczulenia na lek. Zaleca się dokładne monitorowanie pacjentów podczas podawania kaspofunginy.

CaspofunginMylan, 50 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
CaspofunginMylan, 70 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Plan Zarządzania Ryzykiem Wersja 4.0

	histamina, i które mogą wymagać przerwania leczenia i (lub) włączenia odpowiedniego leczenia.	
Oporność lekowa (brak skuteczności w przypadku zakażeń niektórymi mikroorganizmami).	Niektóre mikroorganizmy uzyskały oporność na ten lek i stosowanie go przeciw nim może nie być skuteczne.	Tak. Przed zastosowaniem kaspofunginy należy przeprowadzić testy oporności.
Interakcje z ryfampicyną i innymi induktorami klirensu leków (problemy podczas stosowania z ryfampicyną lub podobnymi lekami).	Ryfampicyna powoduje wzrost stężenia kaspofunginy poprzez zmniejszenie ilości wydalania kaspofunginy z organizmu.	Tak. Pacjenci i lekarze powinni zdawać sobie sprawę z tego zjawiska, a pacjent powinien poinformować lekarza, jeśli stosuje ryfampicynę.
Interakcje lekowe z cyklosporyną (problemy podczas stosowania z cyklosporyną).	Podczas stosowania kaspofunginy z cyklosporyną obserwowano wzrost aktywności enzymów wątrobowych.	Tak. Pacjent powinien poinformować lekarza, jeżeli stosował lub stosuje cyklosporynę.
Interakcje lekowe z takrolimusem (problemy podczas stosowania z takrolimusem)	Kaspofungina obniża stężenie takrolimusu w organizmie.	Tak. Pacjent powinien poinformować lekarza, jeżeli stosował lub stosuje cyklosporynę.

Istotne potencjalne zagrożenia (Important potential risks)

Brak

Brakujące informacje (Missing information)

Ryzyko (Risk)	Dostępne informacje (What is known)
Ekspozycja w czasie ciąży i laktacji	Brak dostępnych danych lub ograniczone dane dotyczące stosowania kaspofunginy u kobiet w ciąży. Nie należy stosować kaspofunginy w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Badania na zwierzętach wykazały, że kaspofungina jest szkodliwa dla płodu. Nie wiadomo, czy kaspofungina jest wydzielana w mleku ludzkim. Dostępne dane na zwierzętach wykazały, że kaspofunginę można znaleźć w mleku. Kobiety otrzymujące kaspofunginę nie powinny karmić piersią
Stosowanie u noworodków i niemowląt poniżej 3 miesięcy.	Ograniczone informacje dotyczące stosowania kaspofunginy u noworodków i dzieci poniżej 3-ego miesiąca.

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych działań minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń (Summary of risk minimization measures by safety concern)

Charakterystyka Produktów Leczniczych (ChPL) Caspofungin Mylan, 50 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz Caspofungin Mylan, 70 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom ochrony zdrowia szczegółowych informacji na temat stosowania leku, ryzyka oraz zaleceń dotyczących ich minimalizacji. Skróconą wersję tych informacji dostarczono

CaspofunginMylan, 50 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
CaspofunginMylan, 70 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Plan Zarządzania Ryzykiem Wersja 4.0

w ulotce dołączonej do opakowania: informacji dla użytkownika. Wszystkie środki minimalizacji ryzyka przedstawiono w ChPL oraz w ulotce dołączonej do opakowania produktów leczniczych Caspofungin Mylan, 50 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji oraz Caspofungin Mylan, 70 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Dla tego leku generycznego nie zaproponowano żadnych innych dodatkowych działań minimalizujących ryzyko.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (*Planned post authorization development plan*)

Brak planowanych badań.

VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych (*Summary of changes to the Risk Management Plan overtime*)

Wersja dokumentu (Version)	Data (Date)	Zagadnienia bezpieczeństwa (Safety concerns)	Komentarze (Comment)
01	12 czerwca 2015	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</u> • Reakcje nadwrażliwości na kaspofunginę lub którykolwiek z pozostałych składników leku. • Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych testów czynnościowych wątroby. • Gorączka. <u>Istotne potencjalne zagrożenia:</u> • Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby. <u>Brakujące informacje:</u> • Stosowanie u noworodków. • Stosowanie u kobiet w ciąży i karmiących piersią. • Wpływ na płodność.	Pierwotne złożenie
02	20 kwietnia 2016	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</u> • Podwyższona aktywność enzymów wątrobowych • Reakcje alergiczne, w których mediatorem jest histamina. • Oporność lekowa. • Interakcje lekowe z ryfampicyną lub podobnymi lekami. • Interakcje lekowe z cyklosporyną. • Interakcje lekowe z takrolimusem.	Zmiany zgodne z komentarzami Agencji rejestracyjnych

Plan Zarządzania Ryzykiem Wersja 4.0

		<u>Istotne potencjalne zagrożenia:</u> • Ciężkie zaburzenia hematologiczne (takie jak niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, trombocytoza) • Zaburzenia rytmu serca (takie jak tachykardia, migotanie przedsionków). • Zaburzenia równowagi elektrolitowej (takie jak hipokaliemia, hiperkaliemia, hipernatremia, hyponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperkalcemia). <u>Brakujące informacje:</u> • Ekspozycja w czasie ciąży i laktacji. • Stosowanie u noworodków i niemowląt poniżej 12 miesięcy. • Stosowanie w leczeniu trwającym dłużej niż 4 tygodnie. • Stosowanie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych.	
03	2 sierpnia 2016	<u>Zmiana nazwy wnioskodawcy z Galenicum Health Spain na Mylan S.A.S.</u>	Zmiana zgodna z komentarzem walidacyjnym w procedurze MT/H/0232/001002/DC
04	7 grudnia 2016	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</u> • Hepatotoksyczność. • Reakcje nadwrażliwości (w tym działania niepożądane w których mediatorem jest histamina). • Oporność lekowa. • Interakcje lekowe z ryfampicyną lub podobnymi lekami. • Interakcje lekowe z cyklosporyną. • Interakcje lekowe z takrolimusem. <u>Istotne potencjalne zagrożenia:</u> • Brak. <u>Brakujące informacje:</u> • Ekspozycja w czasie ciąży i laktacji.	Zmiany zgodne z komentarzami RMS z raportu oceniającego w dniu 180 procedury dotyczące RMP dla produktów Caspofungin Galenicum 50 mg, oraz Caspofungin Galenicum 70 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, Caspofungin Mylan 50 mg oraz Caspofungin Mylan 70 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu

CaspofunginMylan, 50 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji
CaspofunginMylan, 70 mg, proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji

Plan Zarządzania Ryzykiem Wersja 4.0

		Stosowanie u noworodków i niemowląt w wieku poniżej 3 miesięcy.	do infuzji i Caspofungin B. Braun 50 mg oraz Caspofungin B. Braun 70 mg , proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, Caspofungin Acetate, MT/H/0213/01-02/DC, MT/H/0218/01-02/DC i MT/H/0222/01-02/DC, Wnioskodawca: Galenicum Health S.L i Mylan S.A.S (procedura MT/H/218), z dnia 11 listopada 2016
--	--	---	---