

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczące produktu leczniczego Voriconazole Actavis przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

#### Aspergiloza inwazyjna

Aspergiloza inwazyjna — zakażenie grzybicze dotyczące całego ciała — w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat rozpowszechniła się w dramatycznym stopniu, a liczba zgonów wzrosła o ponad 300%.

Choroba ta częściej występuje u pacjentów wrażliwych na zakażenia. Zgodnie z szacunkami aspergiloza inwazyjna występuje u 5–13% biorców przeszczepu szpiku kostnego, u 5–25% biorców przeszczepu serca lub płuca oraz u 10–20% chorych stosujących intensywną chemioterapię w leczeniu białaczki (wzrost liczby białych krwinek). Aspergiloza inwazyjna wiąże się ze znaczną umieralnością na poziomie 30–95%.

#### Zakażenia grzybami z rodzaju *Candida* i kandydemia

Gatunki z rodzaju *Candida* są najczęstszą przyczyną zakażeń grzybiczych u pacjentów szczególnie wrażliwych na zakażenia. Gatunki *Candida* zazwyczaj stwierdza się w jamie ustnej i w gardle u ok. 30–50% zdrowych młodych dorosłych osób. Mogą też być wykrywane w kale. Trzy na cztery kobiety co najmniej raz w życiu przechodzą rzut drożdżycy pochwy i sromu. U ponad 90% osób zakażonych wirusem HIV, które nie przyjmują wysoce aktywnej terapii przeciwretrowirusowej, ostatecznie dochodzi do rozwoju drożdżycy jamy ustnej, a u ok. 10% takich pacjentów dochodzi do co najmniej jednego epizodu drożdżycy w jelitach.

Drożdżycza może wpływać na cały organizm, powodując kandydemie. Kandydemia to zakażenie zagrażające życiu, które przy braku leczenia może spowodować zgon u nawet 50–60% pacjentów, szczególnie u noworodków i osób w podeszłym wieku (> 65 lat).

#### Zakażenia wywołane przez gatunki z rodzaju *Scedosporium*

Zakażenia grzybami z rodzaju *Scedosporium* to choroba potencjalnie zagrażająca życiu.

Zakażenia *Scedosporium* to obecnie jedne z najczęstszych głębokich zakażeń grzybami pleśniowymi. Przy częstotliwości występowania na poziomie ok. 9% *S. apiospermum* jest jednym z grzybów najczęściej kolonizujących płuca u podatnych pacjentów. *S. apiospermum* powszechnie występuje w klimacie umiarkowanym. Wszystkie zakażenia organizmu spowodowane przez gatunki z rodzaju *Scedosporium* wiążą się z bardzo wysoką umieralnością spowodowaną tendencją tych grzybów do atakowania i zmieniania tkanki nerwowej.

#### Zakażenia wywołane przez gatunki z rodzaju *Fusarium*

Gatunki z rodzaju *Fusarium* są przyczyną wielu różnych zakażeń u ludzi. Najczęstszymi zakażeniami są zapalenie rogówki oraz grzybica paznokci.

Stwierdzono stuprocentową umieralność u pacjentów z niewielką liczbą neutrofilów (białych krwinek zwalczających zakażenia) oraz zakażeniem całego ciała.

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

#### Aspergiloza inwazyjna

Skuteczność worykonazolu w leczeniu aspergilozy inwazyjnej przeanalizowano w badaniu z udziałem 116 pacjentów zakażonych grzybami z rodzaju *Aspergillus* i wrażliwych na inne zakażenia i choroby. Po 24 tygodniach leczenia różnymi dawkami worykonazolu uzyskano pozytywne wyniki. Dobre wyniki uzyskano dla większości leczonych pacjentów, stąd można stwierdzić, że worykonazol jest skuteczny w leczeniu zakażeń grzybami z rodzaju *Aspergillus*.

#### Zakażenia grzybami z rodzaju *Candida* i kandydemia

Przeprowadzono porównawcze badanie worykonazolu i flukonazolu z udziałem 391 chorych na drożdżycę przełyku. W odniesieniu do skuteczności stwierdzono większy odsetek powodzenia terapii worykonazolem (98,3%) niż terapii flukonazolem (95,1%). Jedynie 16 pacjentów przerwało terapię

worykonazolem. Wykazano skuteczność worykonazolu w leczeniu drożdżycy przełyku u zakażonych pacjentów.

#### Zakażenia wywołane przez gatunki z rodzaju *Scedosporium*

Przeprowadzono analizę obejmującą 9 chorych na zakażenie oka spowodowane przez *Scedosporium*. Udowodniono skuteczność leczenia worykonazolem u 6 pacjentów. Był to też najczęściej stosowany lek przeciwgrzybiczy.

#### Zakażenia wywołane przez gatunki z rodzaju *Fusarium*

Skuteczność worykonazolu przeanalizowano u 24 pacjentów z ciężkimi zakażeniami oka spowodowanymi przez gatunki z rodzaju *Fusarium*. Stosowano różne dawki i sposoby podawania worykonazolu. W grupie wszystkich 24 pacjentów stwierdzono całkowity odsetek odpowiedzi wynoszący 67%. Wydaje się, że worykonazol jest skuteczny w leczeniu zakażeń oka spowodowanych przez *Fusarium*.

### **VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności worykonazolu u dzieci poniżej 2. roku życia. Nie wolno stosować worykonazolu w trakcie ciąży, o ile potencjalne korzyści dla matki nie przeważają w wyraźny sposób nad potencjalnym ryzykiem dla płodu. Wydzielanie worykonazolu do mleka ludzkiego nie było dotychczas badane. W momencie rozpoczęcia leczenia worykonazolem należy przerwać karmienie piersią.

### **VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania**

#### **Istotne zidentyfikowane ryzyko**

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
Rozwój reakcji skórnych na światło (fototoksyczność)	Stosowanie worykonazolu było powiązane z rozwojem reakcji skórnych wskutek narażenia na światło. Reakcje te z większą częstotliwością występują u dzieci. Zaleca się unikania bezpośredniego narażenia na działanie światła słonecznego oraz stosowanie odzieży ochronnej i kremów z filtrem o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF). W przypadku ciężkich reakcji skórnych należy rozważyć przerwanie leczenia worykonazolem i zastosowanie alternatywnych leków przeciwgrzybiczych. Zaleca się obserwacje kontrolne skóry nawet po odstawieniu terapii.	Tak, poprzez monitorowanie wszelkich reakcji skórnych, stosowanie środków ochronnych i unikanie bezpośredniego narażenia na światło słoneczne.

<p>Rak kolczystokomórkowy skóry (SCC)</p>	<p>U pacjentów z reakcjami skórnymi na światło stwierdzonymi w wywiadzie oraz u pacjentów leczonych przez długi czas worykonazolem dochodziło do rozwoju tego typu raka skóry. W przypadku wystąpienia jakichkolwiek podobnych reakcji należy skontaktować się z lekarzem. Należy regularnie badać skórę, aby móc wcześniej wykryć ten typ raka. W przypadku ciężkich reakcji skórnych należy rozważyć przerwanie leczenia worykonazolem i zastosowanie alternatywnych leków przeciwwgrzybiczych. Zaleca się obserwacje kontrolne skóry nawet po odstawieniu terapii.</p>	<p>Tak, poprzez monitorowanie wszelkich reakcji skórnych, stosowanie środków ochronnych, unikanie bezpośredniego narażenia na światło słoneczne i regularne wizyty u lekarza w celu badania skóry.</p>
<p>Toksyczność dla wątroby (hepatotoksyczność)</p>	<p>Stosowanie worykonazolu rzadko wiązało się z przypadkami ciężkiej toksyczności dla wątroby u chorych z innymi ciężkimi chorobami podstawowymi (chorobami wątroby, rakiem krwi). W przypadku choroby wątroby o nazwie marskość wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (klasa A i B w skali Childa-Pugha) zaleca się stosowanie standardowego schematu podawania dawki nasycającej, natomiast dawkę podtrzymującą należy obniżyć o połowę. Pacjenci z nieprawidłowo zmniejszoną (zaburzenie) czynnością wątroby muszą być uważnie obserwowani pod kątem objawów toksycznego działania leku. Zaburzenia czynności wątroby były najczęściej odwracalne po zaprzestaniu leczenia. U pacjentów przyjmujących worykonazol należy wykonywać laboratoryjne badania parametrów czynności wątroby w momencie rozpoczęcia leczenia oraz co najmniej raz na tydzień przez pierwszy miesiąc terapii. Czas trwania leczenia powinien być jak najkrótszy. Jeśli wyniki badań czynności wątroby ulegną znacznemu podwyższeniu, należy odstawić worykonazol.</p>	<p>Tak, poprzez monitorowanie wyników laboratoryjnych badań parametrów wątroby.</p>

<p>Nieprawidłowy zapis akcji serca w badaniu EKG (wydłużenie odstępu QTc)</p>	<p>Podawanie worykonazolu równocześnie z lekami (nazywanymi substratami CYP3A4) takimi jak terfenadyna, astemizol, cisapryd, pimozyd i chinidyna może prowadzić do nieprawidłowego zapisu akcji serca w badaniu EKG. Ponadto worykonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów równocześnie przyjmujących leki, o których wiadomo, że wywołują nieprawidłowy zapis EKG. Worykonazol należy stosować ostrożnie u pacjentów, u których rytm serca może być nieregularny.</p>	<p>Tak, poprzez unikanie równoczesnego stosowania worykonazolu z lekami nazywanymi substratami CYP3A4 oraz z lekami o których wiadomo że wywołują nieprawidłowy zapis akcji serca w badaniu EKG, jak również poprzez monitorowanie stanu pacjentów z nieprawidłowym rytmem serca.</p>
<p>Wpływ na wzrok</p>	<p>Podczas leczenia worykonazolem bardzo często dochodzi do zmian w obrębie narządu wzroku. Zaburzenia widzenia są na ogół łagodne, przejściowe i w pełni odwracalne, ale zgłaszano przypadki przedłużonych działań niepożądanych dotyczących wzroku. Należą do nich: zaburzenia widzenia (zmiany sposobu widzenia), krwawienie w obrębie oka, podwójne widzenie, ciężkie schorzenia oczu obejmujące ból i zapalenie oczu oraz powiek, mimowolne ruchy gałki ocznej, nieprawidłowe ruchy gałki ocznej, uszkodzenie nerwu wzrokowego skutkujące upośledzeniem wzroku, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. Zaleca się, aby podczas stosowania leku nie prowadzić pojazdów ani nie obsługiwać żadnych narzędzi lub maszyn, ponieważ worykonazol może powodować niewyraźne widzenie lub nieprzyjemną nadwrażliwość na światło.</p>	<p>Tak, poprzez monitorowanie zaburzeń widzenia podczas leczenia worykonazolem.</p>
<p>Zaburzenie dotyczące nerwów, które może skutkować osłabieniem, mrowieniem lub drętwieniem (neuropatia obwodowa)</p>	<p>W rzadkich przypadkach stosowanie worykonazolu może prowadzić do wystąpienia zaburzeń w obrębie nerwów, które mogą wywołać osłabienie, mrowienie lub drętwienie.</p>	<p>Tak, poprzez monitorowanie wszelkich oznak osłabienia, mrowienia i drętwienia oraz prowadzenie zdrowego stylu życia.</p>

### **Istotne potencjalne zagrożenia**

<p><b>Ryzyko</b></p>	<p><b>Dostępne informacje (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)</b></p>
----------------------	---

Rak skóry (inny niż SCC)	Tekst nie jest dostępny
Zdarzenia związane z samobójstwami	Tekst nie jest dostępny

### Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Skutki stosowania w trakcie ciąży	W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczność reprodukcyjną w związku ze stosowaniem worykonazolu. Nie wolno stosować worykonazolu w trakcie ciąży, o ile potencjalne korzyści dla matki nie przeważają w wyraźny sposób nad potencjalnym ryzykiem dla płodu.
Skutki stosowania u dzieci i młodzieży	Worykonazol jest wskazany do stosowania u dzieci w wieku 2 lat i starszych. Leczenie profilaktyczne powinno być jak najkrótsze i może trwać nie dłużej niż 180 dni. Częstość występowania reakcji skórnych po ekspozycji na światło jest większa, i mogą one przekształcać się w kierunku raka skóry. Częstość występowania działań niepożądanych dotyczących wątroby jest większa u dzieci. U dzieci poniżej 2. roku życia obserwowane działania niepożądane to: wrażliwość skóry na światło, wysypka, nieregularny rytm serca, zapalenie trzustki, podwyższone wyniki badań parametrów wątrobowych i obrzęk tarczy nerwu wzrokowego. W przypadku przedawkowania u dzieci zaobserwowano pojedyncze niepożądane działanie w postaci nietolerancji na światło.
Zastosowanie poza wskazaniami	Tekst nie jest dostępny
Oporność	Obserwowano przypadki poważnego zakażenia drożdżakami <i>Candida</i> niereagującymi na wcześniejsze leczenie przeciwgrzybicze.

### VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), które dostarczają lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółów, w jaki sposób stosować produkt leczniczy oraz informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Działania przedstawione w tych dokumentach są znane jako rutynowe narzędzia minimalizacji ryzyka.

Charakterystykę produktu leczniczego i ulotkę dla pacjenta dotyczące worykonazolu można znaleźć na stronie Europejskiej Agencji Leków dla produktu leczniczego Vfend.

W odniesieniu do tego leku istnieją szczególne warunki i ograniczenia dotyczące jego bezpiecznego i skutecznego stosowania (dodatkowe czynności minimalizujące ryzyko). Pełne dane o tych czynnościach oraz najważniejsze elementy materiałów edukacyjnych zamieszczono w załączniku II do informacji o produkcie opublikowanej na stronie Europejskiej Agencji Leków dla produktu leczniczego Vfend. Niemniej sposób ich wdrożenia w danym kraju zależy od uzgodnień między wytwórcą a krajowymi organami nadzorującymi.

Te dodatkowe czynności minimalizujące ryzyko dotyczą następujących zagrożeń:

## Rozwój reakcji skórnych na światło (fototoksyczność)

<b>Czynności minimalizujące ryzyko</b>
<u>Cel i uzasadnienie:</u> Zrozumienie przez pacjentów i pracowników opieki zdrowotnej (POZ) ryzyka fototoksyczności oraz procedur dotyczących odpowiedniego zarządzania ryzykiem w celu minimalizowania jego występowania i nasilenia.
<u>Proponowane działanie:</u> Dostarczenie pacjentom i POZ (lekarzom przepisującym lek oraz farmaceutom) materiałów edukacyjnych, w tym następujących dokumentów: <ul style="list-style-type: none"><li>• broszura dla POZ z pytaniami i odpowiedziami:<ul style="list-style-type: none"><li>- informuje POZ o ryzyku fototoksyczności związanym ze stosowaniem worykonazolu</li><li>- dostarcza POZ aktualnych zaleceń dotyczących monitorowania ryzyka i zarządzania nim</li><li>- przypomina POZ o konieczności stosowania listy kontrolnej dla POZ oraz karty ostrzeżeń dla pacjenta</li></ul></li><li>• lista kontrolna (ang. checklist) dla POZ dotycząca fototoksyczności:<ul style="list-style-type: none"><li>- przypomina POZ o ryzyku fototoksyczności zgłaszanym przy stosowaniu worykonazolu</li><li>- dostarcza POZ aktualnych zaleceń dotyczących monitorowania ryzyka i zarządzania nim</li><li>- przypomina POZ o konieczności omówienia ryzyka fototoksyczności z pacjentem/opiekunem, o oznakach, na które trzeba zwracać uwagę, oraz o tym, jak i kiedy należy zwracać się niezwłocznie o pomoc</li><li>- przypomina POZ o konieczności wydania pacjentowi karty ostrzeżeń dla pacjenta</li></ul></li><li>• karta ostrzeżeń dla pacjenta (ang. Patient Alert Card) dotycząca fototoksyczności:<ul style="list-style-type: none"><li>- przypomina pacjentom o ryzyku fototoksyczności</li><li>- przypomina pacjentom o tym, kiedy i jak zgłaszać istotne objawy podmiotowe i przedmiotowe fototoksyczności</li><li>- przypomina pacjentom o konieczności podjęcia odpowiednich kroków minimalizujących ryzyko reakcji skórnych (poprzez unikanie narażenia na bezpośrednie działanie promieni słonecznych, stosowanie kremu z filtrem i noszenie odzieży ochronnej) oraz informowania POZ w razie wystąpienia określonych nieprawidłowości w obrębie skóry.</li></ul></li></ul>

## Rak kolczystokomórkowy skóry (SCC)

<b>Czynności minimalizujące ryzyko</b>
<u>Cel i uzasadnienie:</u> Zrozumienie przez pacjentów i POZ ryzyka rozwoju raka SCC oraz procedur dotyczących odpowiedniego zarządzania ryzykiem w celu minimalizowania jego występowania i nasilenia.
<u>Proponowane działanie:</u> Dostarczenie pacjentom i POZ (lekarzom przepisującym lek oraz farmaceutom) materiałów edukacyjnych, w tym następujących dokumentów: <ul style="list-style-type: none"><li>• broszura dla POZ z pytaniami i odpowiedziami:<ul style="list-style-type: none"><li>- informuje POZ o ryzyku rozwoju raka SCC związanym ze stosowaniem worykonazolu</li><li>- dostarcza POZ aktualnych zaleceń dotyczących monitorowania ryzyka i zarządzania nim</li><li>- przypomina POZ o konieczności stosowania listy kontrolnej dla POZ oraz karty ostrzeżeń dla pacjenta</li></ul></li><li>• lista kontrolna dla POZ dotycząca raka kolczystokomórkowego skóry:</li></ul>

- przypomina POZ o ryzyku rozwoju raka SCC zgłaszanym przy stosowaniu worykonazolu
- dostarcza POZ aktualnych zaleceń dotyczących monitorowania ryzyka i zarządzania nim
- przypomina POZ o konieczności omówienia ryzyka rozwoju raka SCC z pacjentem/opiekunem, o oznakach, na które trzeba zwracać uwagę, oraz o tym, jak i kiedy należy niezwłocznie zwracać się o pomoc
- przypomina POZ o konieczności wydania pacjentowi karty ostrzeżeń dla pacjenta
- karta ostrzeżeń dla pacjenta dotycząca raka kolczystokomórkowego skóry:
  - przypomina pacjentom o ryzyku rozwoju raka SCC
  - przypomina pacjentom o tym, kiedy i jak zgłaszać istotne objawy podmiotowe i przedmiotowe raka skóry
  - przypomina pacjentom o konieczności podjęcia odpowiednich kroków minimalizujących ryzyko rozwoju raka SCC (poprzez unikanie narażenia na bezpośrednie działanie promieni słonecznych, stosowanie kremu z filtrem i noszenie odzieży ochronnej) oraz informowania POZ w razie wystąpienia określonych nieprawidłowości w obrębie skóry.

### Toksyczność dla wątroby (hepatotoksyczność)

#### Czynności minimalizujące ryzyko

##### Cel i uzasadnienie:

Zrozumienie przez pacjentów i POZ ryzyka hepatotoksyczności oraz procedur dotyczących odpowiedniego zarządzania ryzykiem w celu minimalizowania jego występowania i nasilenia.

##### Proponowane działanie:

Dostarczenie POZ (lekarzom przepisującym lek oraz farmaceutom) materiałów edukacyjnych, w tym następujących dokumentów:

- broszura dla POZ z pytaniami i odpowiedziami:
  - informuje POZ o ryzyku toksyczności dla wątroby związanym ze stosowaniem worykonazolu
  - dostarcza POZ aktualnych zaleceń dotyczących monitorowania ryzyka i zarządzania nim
  - przypomina POZ o konieczności stosowania listy kontrolnej dla POZ
- lista kontrolna dla POZ dotycząca hepatotoksyczności:
  - przypomina POZ o ryzyku hepatotoksyczności zgłaszanym przy stosowaniu worykonazolu
  - dostarcza POZ aktualnych zaleceń dotyczących monitorowania ryzyka i zarządzania nim
  - przypomina POZ o konieczności omówienia ryzyka hepatotoksyczności z pacjentem/opiekunem, o oznakach, na które trzeba zwracać uwagę, oraz o tym, jak i kiedy należy zwracać się niezwłocznie o pomoc

### VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Brak trwających i planowanych badań porejestacyjnych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania worykonazolu.

#### Badania warunkujące wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Żadne z powyższych badań nie jest warunkiem dla wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

### VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Istotne zmiany wprowadzane z biegiem czasu w planie zarządzania ryzykiem

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
1.0	06-05-2014	• Ważne rozpoznane zagrożenia:	Nie dotyczy

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- hepatotoksyczność</li> <li>- wydłużenie odstępu QT (co obejmuje interakcje leku z produktami leczniczymi mogącymi prowadzić do wydłużenia odstępu QTc i częstoskurczu komorowego typu torsade de pointes)</li> <li>- równoczesne podawanie z inhibitorami/induktorami lub substratami CYP3A4, CYP2C9 i/lub CYP2C19</li> <li>- ciężkie reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, rumień wielopostaciowy).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brakujące informacje: <ul style="list-style-type: none"> <li>- stosowanie w trakcie ciąży</li> <li>- stosowanie u dzieci w wieku poniżej 2 lat.</li> </ul> </li> </ul>	
2.0	25-11-2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ważne rozpoznane zagrożenia: fototoksyczność; rak kolczystokomórkowy skóry (SCC); hepatotoksyczność; wydłużenie odstępu QTc; wpływ na wzrok; neuropatia obwodowa.</li> <li>• Ważne potencjalne zagrożenia: rak skóry (inny niż SCC); zdarzenia związane z samobójstwem.</li> <li>• Brakujące informacje: skutki stosowania w trakcie ciąży; skutki stosowania u dzieci i młodzieży; zastosowanie poza wskazaniami; oporność.</li> </ul>	Włączono nowe zagrożenia, aby dostosować dokumentację do produktu referencyjnego.
3.0	29-04-2015	<p>Brak zmian listy problemów dotyczących bezpieczeństwa.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tekst w punkcie VI.2.3 zastąpiono tekstem proponowanym.</li> <li>- Zaktualizowano załącznik 2.</li> <li>- Tekst w załączniku 11 zaktualizowano w celu dostosowania materiałów edukacyjnych do materiałów dla produktu referencyjnego.</li> </ul>	Aktualizacja na podstawie projektu raportu z oceny w 120. dniu (DK/H/2405/001-002/DC)
3.1	18-05-2015	<p>Brak zmian listy problemów dotyczących bezpieczeństwa.</p> <p>Dodanie nowego produktu leczniczego (DK/H/2522/001/DC)</p>	
4.0	10-03-2016	<p>Brak zmian listy problemów dotyczących bezpieczeństwa.</p> <p>Aktualizacja wybranych informacji dotyczących bezpieczeństwa.</p>	Aktualizacja na podstawie proponowanych druków informacyjnych produktu z raportu oceny w 180. dniu (DK/H/2522/001).