

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Sperart przeznaczone do publicznej wiadomości**

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

Cytomegalowirus (CMV-cytomegalovirus) należy do rodziny Herpesviridae (wywołujących utajone, nawracające zakażenia). Istotna klinicznie choroba CMV rozwija się często u pacjentów, których czynność układu immunologicznego jest upośledzona na skutek zakażenia wirusem HIV, po przeszczepieniu narządu miąższowego lub przyjmowania leków immunosupresyjnych.

Zakażenia wirusem CMV mogą powodować m.in. supresję szpiku kostnego, zapalenie płuc, zapalenie mięśnia sercowego, choroby przewodu pokarmowego, zapalenie wątroby, zapalenie trzustki, zapalenie nerek, zapalenie siatkówki oraz zapalenie mózgu. Głównymi pośrednimi następstwami zakażenia są ostre i przewlekłe odrzucenie przeszczepu, przyspieszenie rozwoju miażdżycy (u pacjentów po przeszczepieniu serca) oraz wtórne zakażenia bakteryjne i grzybicze. Badania serologiczne przeprowadzone na całym świecie wykazały powszechność zakażenia CMV u ludzi. W zależności od badanej populacji i sytuacji socjoekonomicznej, obecność wirusa CMV stwierdzano u od 40% do 100% osób. Zakażenia we wczesnym okresie życia są typowe dla krajów rozwijających się, podczas gdy w krajach rozwiniętych u nawet 50% młodych dorosłych nie stwierdzono obecności przeciwciał.

#### **Cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki u pacjentów z AIDS:**

Cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki jest jednym z najczęstszych zakażeń oportunistycznych (zakażeń, które pojawiają się u osób z osłabieniem układu odpornościowego) u osób chorych na AIDS, zazwyczaj tych, u których liczba limfocytów CD4+ spada poniżej 50/μl. U osób z cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki stwierdza się zazwyczaj postępujące pogorszenie ostrości wzroku, które nieleczone może prowadzić do utraty wzroku. Choroba może dotyczyć zarówno jednego, jak i obojga oczu.

#### **Zapobieganie chorobie CMV u pacjentów CMV-ujemnych, którym przeszczepiono narząd miąższowy od dawcy CMV-dodatniego:**

CMV jest ważnym patogenem izolowanym u biorców narządów, jako że pierwotne zakażenie CMV u takiego pacjenta może mieć dosyć ciężki przebieg. Choroba CMV występuje najczęściej w sytuacji CMV-dodatniego dawcy i CMV-ujemnego biorcy narządu. Dotyczy to wszystkich biorców narządu poza tymi, którym przeszczepiono szpik kostny. W tej grupie pacjentów choroba najczęściej rozwija się u CMV-dodatniego biorcy narządu pochodzącego od CMV-ujemnego dawcy.

W wielu przypadkach brak reprodukcji wirusa u biorcy narządu usprawiedliwia włączenie przeciwwirusowej terapii supresyjnej. Zagrożające życiu cytomegalowirusowe zapalenie płuc może rozwinąć się u pacjentów z upośledzeniem czynności układu immunologicznego, a jego częstość zależy od rodzaju otrzymanego narządu. Najbardziej narażeni są pacjenci po przeszczepieniu szpiku kostnego oraz po przeszczepieniu płuc.

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

Walgancyklowir stosuje się:

- w leczeniu zakażeń CMV siatkówki oka u dorosłych pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS). Cytomegalowirusowe zakażenia siatkówki oka mogą być przyczyną problemów ze wzrokiem, a nawet całkowitej utraty wzroku.

- aby zapobiec zakażeniom wirusem CMV u dorosłych i dzieci, dotychczas niezakażonym wirusem CMV, którym przeszczepiono narząd od dawcy zakażonego wirusem CMV.

Pacjentów ze świeżo rozpoznany cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki randomizowano w jednym badaniu do grupy rozpoczynającej leczenie walgancyklowirem w dawce 900 mg dwa razy dziennie lub otrzymującej dożylnie (bezpośrednio do krążenia żylnego) gancyklowir w dawce 5 mg/kg dwa razy dziennie. W obu grupach odsetek pacjentów z progresją cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki był podobny.

Walgancyklowir jest pro lekiem gancyklowiru. W jelicie i wątrobie ulega aktywacji do tego drugiego. Dawka doustna 900 mg walgancyklowiru jeden raz dziennie jest równoważna dożylnej (podawanej bezpośrednio do krwi żyłnej) dawce 5 mg/mg gancyklowiru również podawanej raz dziennie.

Jedna metaanaliza wykazała równoważne skuteczności stosowania 900 mg i 450 mg walgancyklowiru w profilaktyce (zapobieganiu) zakażeniu cytomegalowirusem, jednak dawka 900 mg/dobę była związana z 3-krotnie wyższym ryzykiem zmniejszenia liczby białych krwinek i 2-krotnie wyższym ryzykiem odrzucenia przeszczepu.<sup>1</sup>

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

Nie można ustalić zalecanej dawki dla pacjentów poddawanych zabiegom hemodializy (usunięciu produktów przemiany materii z krwi poprzez odprowadzanie jej z organizmu i przepuszczaniu przez układ filtrów – dializator). Wynika to z faktu, że indywidualna dawka walgancyklowiru potrzebna dla tych pacjentów jest mniejsza niż dawka zawarta w jednej tabletkie (450 mg). Dlatego w tej grupie pacjentów nie należy stosować tabletek powlekanych zawierających walgancyklowir.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania walgancyklowiru w leczeniu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki nie zostały ustalone w oparciu o właściwe i dobrze kontrolowane badania kliniczne w grupie pacjentów pediatrycznych.

Nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności walgancyklowiru w grupie pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby oraz pacjentów w wieku podeszłym.

Brak jest danych dotyczących stosowania walgancyklowiru u kobiet ciężarnych. Jego aktywny metabolit, czyli gancyklowir, z łatwością przechodzi przez łożysko człowieka. W oparciu o farmakologiczny mechanizm działania oraz toksyczność reprodukcyjną gancyklowiru obserwowaną w badaniach na zwierzętach istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia wad płodu u ludzi.

Nie wiadomo, czy gancyklowir wydziela się mlekiem, jednak nie można wykluczyć takiej możliwości ani możliwości wywoływania ciężkich reakcji niepożądanych u karmionego niemowlęcia. Dlatego należy zaprzestać karmienia piersią.

<sup>1</sup><http://reference.medscape.com/drug/valcyte-valganciclovir-342632>

**VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania****Istotne zidentyfikowane ryzyko**

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
<b>Toksyczny wpływ na krew (taka jak zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, płytek krwi (małych komórek biorących udział w procesie krzepnięcia krwi), białych krwinek, niewydolność szpiku kostnego)</b> (Toksyczność hematologiczna (taka jak neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, pancytopenia, niewydolność szpiku kostnego i niedokrwistość aplastyczna))	Walgancyklowir może wywołać zmniejszenie liczby krwinek oraz niewydolność szpiku kostnego.	Podczas leczenia zaleca się monitorowanie morfologii krwi oraz liczby płytek krwi. Częstsze monitorowanie parametrów krwi może być uzasadnione u pacjentów z niewydolnością nerek. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli parametry morfologiczne krwi są niższe niż wartości średnie.
<b>Interakcje z innymi lekami, które wywołują supresję szpiku kostnego</b> (Interakcje z innymi lekami, które wywołują mielosupresję)	Walgancyklowir może wywoływać dodaną toksyczność z lekami, o których wiadomo, że powodują supresję szpiku kostnego.	W przypadku równoczesnego stosowania walgancyklowiru i substancji wpływających na szpik kostny należy ściśle monitorować pacjenta pod kątem większej toksyczności, a leki te stosować jednocześnie tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.
<b>Nieprawidłowe lub nadmierne reakcje immunologiczne/alergia</b> (Nadwrażliwość)	Walgancyklowir i inne wymienione substancje pomocnicze mogą wywołać reakcje alergiczne u pacjentów uczulonych na te substancje, jak i na gancyklowir, acyklowir i walacyklowir, które są stosowane w leczeniu innych zakażeń wirusowych.	Stosowanie walgancyklowiru jest przeciwwskazane u pacjentów z rozpoznaniem uczulenia na substancje wymienione powyżej.
<b>Toksyczny wpływ na nerki</b> (Nefrotoksyczność)	Walgancyklowir może działać toksycznie na nerki podczas równoczesnego stosowania innych substancji wpływających na czynność nerek.	Równoczesne stosowanie walgancyklowiru i któregokolwiek z tych leków należy rozważyć tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. U pacjentów z upośledzeniem czynności nerek należy dostosować dawkę.
<b>Interakcje z lekami wydzielanymi przez nerki</b>	Toksyczność walgancyklowiru może się zwiększać, a on sam	Równoczesne stosowanie walgancyklowiru i

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	wchodzić w interakcje z lekami wydzielanymi przez nerki oraz wpływającymi na ich czynność, np. probenecyd, lamiwudyna, emtrycytabina, tenofowir, adefowir, entekawir, cydofowir, foskarnet.	któregokolwiek z tych leków należy rozważyć tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. U pacjentów z upośledzeniem czynności nerek należy dostosować dawkę.

**Istotne potencjalne zagrożenia**

Ryzyko	Dostępne dane
<b>Zdolność substancji do wywołania nowotworów</b> (Karcynogenność)	W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że gancyklowir mógł indukować rozwój mutacji, wad płodu oraz nowotworów. Należy zatem uznać, że walgancyklowir jest związkiem o potencjalnym działaniu teratogennym i karcynogennym dla ludzi i może wywoływać wady wrodzone i nowotwory. Należy zachować ostrożność podczas obchodzenia się z przełamanymi tabletkami.
<b>Toksyczny wpływ na płodność</b>	Walgancyklowir może potencjalnie wywoływać toksyczność reprodukcyjną w dłuższej perspektywie czasowej, jak i upośledzać płodność mężczyzn i kobiet.
<b>Interakcje lekowe z imipenem-cilastatyną</b>	Istnieją doniesienia o występowaniu drgawek u pacjentów przyjmujących imipenem-cilastatynę i gancyklowir. Walgancyklowir należy stosować równocześnie z imipenem-cilastatyną tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.
<b>Interakcje lekowe z didanozyną</b>	Podczas równoczesnego stosowania z gancyklowirem (zarówno w postaci dożylniej, jak i doustnej) stwierdzano zgodnie wyższe stężenia osoczowe didanozyny. Nie stwierdzono istotnego klinicznie wpływu na stężenia gancyklowiru. Pacjentów należy ściśle kontrolować pod kątem toksyczności didanozyny.

**Brakujące informacje**

Ryzyko	Dostępne informacje
<b>Stosowanie u pacjentów poddawanych zabiegom hemodializy (usunięciu produktów przemiany materii z krwi poprzez odprowadzanie jej z organizmu i przepuszczaniu przez układ filtrów – dializator).</b>	Nie można podać zalecanej dawki dla pacjentów poddawanych zabiegom hemodializy. Wynika to z faktu, że indywidualna dawka walgancyklowiru potrzebna dla tych pacjentów jest mniejsza niż dawka zawarta w jednej tabletkce (450 mg). Dlatego w tej grupie pacjentów nie należy stosować tabletek powlekanych zawierających walgancyklowir.
<b>Stosowanie u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby</b> (Stosowanie u pacjentów z	Nie badano bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania walgancyklowiru w grupie pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby. Upośledzenie czynności wątroby nie powinno istotnie wpływać na wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i eliminację

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>
upośledzeniem czynności wątroby)	gancyklowiru, gdyż substancja ta jest wydzielana przez nerki. Nie ma zatem specjalnych zaleceń dotyczących modyfikacji dawki.
<b>Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym</b>	Nie ustalono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania w populacji osób w wieku podeszłym.
<b>Stosowanie u dzieci w leczeniu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki</b> (Stosowanie w leczeniu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki u pacjentów pediatrycznych)	Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania walgancyklowiru w leczeniu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki nie zostały ustalone w oparciu o właściwe i dobrze kontrolowane badania kliniczne w grupie pacjentów pediatrycznych.
<b>Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią</b> (Stosowanie w okresie ciąży i laktacji)	Brak jest danych dotyczących stosowania walgancyklowiru u kobiet ciężarnych. Walgancyklowiru nie należy stosować w ciąży, chyba że korzyść terapeutyczna dla matki przewyższa potencjalne ryzyko teratogenne dla dziecka. Nie należy stosować walgancyklowiru w okresie karmienia piersią. Nie wiadomo, czy gancyklowir jest wydzielany z mlekiem matki, dlatego należy zaprzestać karmienia piersią. Kobietom zdolnym do posiadania dzieci należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji podczas leczenia. Pacjentom płci męskiej należy zalecić stosowanie prezerwatywy podczas i w okresie 90 dni po zakończeniu leczenia walgancyklowirem, chyba że wiadomo, że partnerka nie może zajść w ciążę.
<b>Stosowanie u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną biegunką lub z potwierdzonym złym wchłanianiem, zwłaszcza składników pokarmowych z przewodu pokarmowego</b> (Stosowanie u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną biegunką lub z potwierdzonym złym wchłanianiem)	W porównaniu z gancyklowirem wstrzykiwanym do żyły stosowanie walgancyklowiru jest związane z wyższym ryzykiem wystąpienia biegunki,.

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

Dla produktu nie określono dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko.

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

Nie dotyczy.

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

<b>Wersja dokumentu</b>	<b>Data</b>	<b>Zagadnienie</b>	<b>Komentarze</b>
1.0	15/08/2014	<p><b>Zidentyfikowane ryzyko:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Toksyczność hematologiczna (taka jak neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, pancytopenia, niewydolność szpiku kostnego i niedokrwistość aplastyczna)</li> <li>Interakcje z innymi lekami, które wywołują mielosupresję.</li> <li>Nadwrażliwość</li> <li>Nefrotoksyczność</li> <li>Interakcje z lekami wydzielanymi przez nerki</li> </ul> <p><b>Potencjalne ryzyko:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Karcynogenność</li> <li>Toksyczność reprodukcyjna</li> <li>Interakcje lekowe z imipenemem-cilastatyną</li> <li>Interakcje lekowe z didanozyną</li> </ul> <p><b>Brakujące informacje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie u pacjentów poddawanych zabiegom hemodializy</li> <li>Stosowanie u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby</li> <li>Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym</li> <li>Stosowanie u pacjentów pediatrycznych</li> <li>Stosowanie w okresie ciąży i laktacji</li> <li>Stosowanie u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną biegunką lub z potwierdzonym złym wchłanianiem</li> </ul>	Wersja wstępna
1.1	20/04/2015	<p><b>Zidentyfikowane ryzyko:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Toksyczność hematologiczna (taka jak neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, pancytopenia, niewydolność szpiku kostnego i niedokrwistość aplastyczna)</li> </ul>	<p>W oparciu o zalecenie brytyjskiego urzędu RMS uaktualniono następujące elementy dokumentu:</p> <p>Tabela dotycząca specjalnych instrukcji dawkowania u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek została zmodyfikowana pod kątem</p>

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interakcje z innymi lekami, które wywołują mielosupresję.</li> <li>• Nadwrażliwość</li> <li>• Nefrotoksyczność</li> <li>• Interakcje z lekami wydzielanymi przez nerki</li> </ul> <p><b>Potencjalne ryzyko:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karcynogenność</li> <li>• Toksyczność reprodukcyjna</li> <li>• Interakcje lekowe z imipenemem-cilastatyną</li> <li>• Interakcje lekowe z didanozyną</li> </ul> <p><b>Brakujące informacje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie u pacjentów poddawanych zabiegom hemodializy</li> <li>• Stosowanie u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby</li> <li>• Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym</li> <li>• Stosowanie u pacjentów pediatrycznych w leczeniu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki</li> <li>• Stosowanie w okresie ciąży i laktacji</li> <li>• Stosowanie u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną biegunką lub z potwierdzonym złym wchłanianiem</li> </ul>	<p>zgodności z ChPL.</p> <p>Dostarczono plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu sugerujący wprowadzenie rutynowych działań dla każdego z zagadnień dotyczących bezpieczeństwa stosowania.</p> <p>Odpowiednie punkty ulotki dla pacjenta znalazły swoje odzwierciedlenie w Części V. Metody Minimalizacji Ryzyka. Zaktualizowano wszystkie odpowiednie punkty.</p> <p>W całej Części VI. Podsumowania przeznaczonego do publicznej wiadomości użyto właściwego, niespecjalistycznego języka.</p> <p>Ujednolicono tekst ChPL i Ulotki dla pacjenta zgodnie z lekiem oryginalnym z uwzględnieniem populacji pediatrycznej w następujących wskazaniach: Zapobieganie chorobie CMV u CMV-ujemnych dzieci i dorosłych (w wieku do lat 18), poddanych przeszczepieniu narządu litego od dawcy CMV-dodatniego.</p> <p>Uaktualniono brakujące informacje o ograniczone dane dotyczące stosowania walgancyklowiru w leczeniu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki u pacjentów pediatrycznych.</p>
1.2	12/08/2015.	<p><b>Zidentyfikowane ryzyko:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksyczność hematologiczna (taka jak neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, leukopenia, pancytopenia, niewydolność szpiku kostnego i niedokrwistość aplastyczna))</li> <li>• Interakcje z innymi lekami, które wywołują mielosupresję.</li> <li>• Nadwrażliwość</li> </ul>	<p>W oparciu o zalecenie brytyjskiego urzędu RMS wprowadzono niewielkie zmiany celem poprawy jasności przekazu podsumowania przeznaczonego do publicznej wiadomości w części VI.2.4. Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania</p> <p>W całym dokumencie Plan</p>

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nefrotoksyczność</li> <li>• Interakcje z lekami wydzielanymi przez nerki</li> </ul> <p><b>Potencjalne ryzyko:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Karcynogenność</li> <li>• Toksyczność reprodukcyjna</li> <li>• Interakcje lekowe z imipenem-cilastatyną</li> <li>• Interakcje lekowe z didanozyną</li> </ul> <p><b>Brakujące informacje:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie u pacjentów poddawanych zabiegom hemodializy</li> <li>• Stosowanie u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby</li> <li>• Stosowanie u pacjentów w wieku podeszłym</li> <li>• Stosowanie u pacjentów pediatrycznych w leczeniu cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki</li> <li>• Stosowanie w okresie ciąży i laktacji</li> <li>• Stosowanie u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną biegunką lub z potwierdzonym złym wchłanianiem</li> </ul>	<p>Zarządzania Ryzykiem nazwę handlową [nazwa wybraną] zastąpiono ponadto międzynarodową nazwą niezastrzeżoną (INN).</p>