

## **VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Valganciclovir Teva**

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

Większość ludzi w ciągu swojego życia ma kontakt z wirusem cytomegalii (CMV). Do zakażenia wirusem CMV zazwyczaj dochodzi w wieku od 10 do 35 lat. Jednak, do zachorowania w wyniku zakażenia CMV zwykle dochodzi u osób z osłabionym układem odpornościowym, u których rozwija się bardziej ciężka postać choroby.

Cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki zwykle występuje u pacjentów z nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS). Najczęściej dochodzi do zachorowania u pacjentów z liczbą komórek CD4 poniżej 50 komórek/ $\mu$ L.

Do rozwoju choroby CMV u pacjentów niezakażonych wirusem cytomegalii, którzy otrzymali przeszczepiany narząd mięszowy od dawcy zakażonego CMV dochodzi w zależności od typu przeszczepu (serce [wystąpienie w ciągu roku 19%], wątroba [17%], nerka [6.2%] i podwójne przeszczepienie [5,5%]).

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

W oparciu o dostępne dane z badań klinicznych i wieloletnie doświadczenie kliniczne, walgancyklowir jest skuteczny w początkowym i podtrzymującym leczeniu zapalenia siatkówki, wywołanym przez CMV u pacjentów z nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS) oraz w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez CMV u pacjentów niezakażonych CMV, którzy otrzymali przeszczepiony narząd mięszowy od dawców zakażonych CMV.

Walgancyklowir - stosowany zgodnie z zaleceniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego i po uwzględnieniu przeciwwskazań, ostrzeżeń i środków ostrożności, można uznać za skuteczny w zarejestrowanych wskazaniach i generalnie dobrze tolerowany.

### VI.2.1 **Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia**

Nie dotyczy.

### VI.2.2 **Zestawienie zastrzeżeń odnośnie bezpieczeństwa**

#### Ważne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Aktualna wiedza	Zapobieganie
<b>Toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy (np. neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość aplastyczna)</b>	Walgancyklowir wpływa na układ krwiotwórczy: zmniejszenie liczby białych krwinek, które walczą z zakażeniami, płytek krwi (trombocytopenia) - co może powodować większą skłonność do siniaków i krwawień, niedokrwistość - co może powodować zmęczenie i zadyszkę, zmniejszenie liczby kilku rodzajów krwinek równocześnie (pancytopenia), zmniejszenie wytwarzania wszystkich rodzajów krwinek w szpiku kostnym	Walgancyklowir należy stosować ostrożnie u pacjentów z uprzednio występującym niedoborem krwinek lub przebyłym w przeszłości polekowym niedoborem krwinek oraz u pacjentów poddawanych radioterapii. W czasie leczenia zaleca się ścisłą kontrolę wzoru odsetkowego krwinek i liczby płytek. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek wskazana może być dokładniejsza kontrola parametrów hematologicznych. Jeśli rozwinie się ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość i (lub) małopłytkowość, zaleca się zastosowanie krwiotwórczych czynników wzrostu i (lub) przerwanie podawania leku
<b>Interakcja z innymi lekami o działaniu mielosupresyjnym</b>	Pacjenci leczeni walgancyklowirem i lekami o znanym działaniu mielosupresyjnym są narażeni na dodatkowe działania toksyczne.	Lekarz prowadzący i pacjent powinni być świadomi ryzyka opisanego w ChPL i ulotce dla pacjenta. Należy zachować ostrożność podczas stosowania walgancyklowiru z innymi lekami hematotoksycznymi (np. zydowudyna, mykofenolan mofetylu, trimetoprym, dapson, pentamidyna, winkrystyna, itd.). Walgancyklowiru nie należy stosować równocześnie z innymi lekami z (potencjalnym) działaniem mielosupresyjnym, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.
<b>Nadwrażliwość</b>	Reakcja anafilaktyczna jest znanym, niezbyt częstym działaniem niepożądanym. Leku nie należy stosować u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na walgancyklowir lub gancyklowir.	Lekarz prowadzący i pacjent powinni być świadomi ryzyka opisanego w ChPL i ulotce dla pacjenta. Zgodnie z ulotką dla pacjenta, leku nie należy stosować, jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość na walgancyklowir, gancyklowir, acyklowir lub walacyklowir; ponadto, jeśli pojawi się jakikolwiek objaw reakcji alergicznej, należy przerwać przyjmowanie walgancyklowiru i natychmiast zgłosić się do lekarza.
<b>Toksyczny wpływ na nerki</b>	Znane działania niepożądane obejmują obniżenie nerkowego klirensu kreatyniny, zaburzenia czynności nerek, krwimocz i niewydolność nerek. Leku nie należy stosować u pacjentów poddawanych hemodializie.	Lekarz prowadzący i pacjent powinni być świadomi ryzyka opisanego w ChPL i ulotce dla pacjenta. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek dawkowanie należy zmodyfikować w zależności od klirensu kreatyniny.
<b>Interakcje z lekami, które są wydalane</b>	Pacjenci leczeni walgancyklowirem i substancjami powodującymi	Lekarz prowadzący i pacjent powinni być świadomi ryzyka opisanego w ChPL i ulotce dla pacjenta.

Ryzyko	Aktualna wiedza	Zapobieganie
<b>przez nerki</b>	zaburzenia czynności nerek są narażeni na dodatkowe działania toksyczne.	Należy zachować ostrożność podczas stosowania walgancyklowiru z innymi lekami wydalanymi przez nerki, które zmniejszają klirens nerkowy i zaburzają czynność nerek (np., probenecyd, mykofenolan mofetylu, cydofowir i foskarnet i inne analogi nukleozydów). Walgancyklowir można stosować równocześnie z innymi lekami, które mogą zmniejszać klirens nerkowy lub zaburzać czynność nerek tylko, jeśli spodziewana korzyść przewyższa ryzyko.
<b>Działanie toksyczne na rozrodczość</b>	W badaniach na zwierzętach gancyklowir wykazywał działanie mutagenne, teratogenne, aspermatogenne, rakotwórcze oraz zmniejszał płodność samic. Uważa się także, że walgancyklowir może powodować przemijające lub trwałe zahamowanie spermatogenezy	Przed rozpoczęciem leczenia walgancyklowirem konieczne jest poinformowanie pacjenta o możliwym działaniu szkodliwym na płód. Należy, zatem wziąć pod uwagę, że walgancyklowir może być teratogeny i karcinogeny dla człowieka i może powodować wady wrodzone i nowotwory. Kobiętom w wieku rozrodczym nalezy doradzić stosowanie w okresie leczenia skutecznych metod antykoncepcji. Mężczyznom nalezy doradzić, aby w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni po jego zakończeniu, stosowali mechaniczne środki antykoncepcyjne, chyba że jest pewne, że partnerka nie zajdzie w ciążę. <u>Z tabletkami nalezy obchodzić się ostrożnie. Nie nalezy ich przełamywać ani kruszyć.</u> Tabletki nalezy połykać w całości, jeśli to możliwe, w trakcie jedzenia.

#### Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Aktualna wiedza (w tym, dlaczego uważane jest za potencjalne ryzyko)
<b>Rakotwórczość</b>	Walgancyklowir może wykazywać odległe działania rakotwórcze. <u>Z tabletkami nalezy obchodzić się ostrożnie. Nie nalezy ich przełamywać ani kruszyć.</u> Tabletki nalezy połykać w całości, jeśli to możliwe, w trakcie jedzenia.
Interakcja z imipenem-cyliastatyną	Notowano występowanie <u>drugawek</u> u pacjentów, którym podawano równocześnie imipenem z cyliastatyną i gancyklowir. Z tego względu, taka interakcja jest również możliwa z walgancyklowirem.
Interakcja z dydanozyną	Równoczesne stosowanie gancyklowiru oraz dydanozyny powodowało stałe zwiększenie stężeń dydanozyny w osoczu. Z tego względu, taka interakcja jest również możliwa z walgancyklowirem.

#### Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Aktualna wiedza
<b>Stosowanie u pacjentów poddawanych hemodializie</b>	Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania produktu Valganciclovir 450 mg tabletki powlekane u pacjentów poddawanych hemodializie, ponieważ indywidualnie dobrane dawki produktu dla tych pacjentów są mniejsze niż dawka podawana w tabletku 450 mg. Dlatego u tych pacjentów nie nalezy stosować walgancyklowiru.
<b>Stosowanie u pacjentów z</b>	Nie przeprowadzono badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności

Ryzyko	Aktualna wiedza
<b>zaburzeniami czynności wątroby</b>	stosowania walgancyklowiru u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. Zaburzenia czynności wątroby nie powinny wpływać na farmakokinetykę gancyklowiru, ponieważ jest on wydalany przez nerki, i z tego względu nie sformułowano szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania.
<b>Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku</b>	Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu w tej grupie pacjentów.
<b>Stosowanie u dzieci</b>	Przeprowadzono dwa badania z udziałem dzieci i młodzieży. Dane z tych badań są zbyt ograniczone, aby umożliwiły wyciągnięcie wniosków dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności lub zaleceń dotyczących dawkowania walgancyklowiru u dzieci.
<b>Stosowanie w czasie ciąży i laktacji</b>	Brak danych dotyczących stosowania walgancyklowiru u kobiet w ciąży. Jego aktywny metabolit, gancyklowir, szybko przenika przez łożysko ludzkie. Biorąc pod uwagę farmakologiczny mechanizm działania i toksyczny wpływ gancyklowiru na reprodukcję obserwowany w doświadczeniach na zwierzętach, istnieje teoretyczne ryzyko działania teratogennego u ludzi. Walgancyklowiru nie należy podawać kobietom w ciąży, chyba że korzyść terapeutyczna dla matki przewyższa potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu. Nie wiadomo czy gancyklowir przenika do mleka, jednak nie można wykluczyć możliwości wydzielania leku z mlekiem i wywoływania ciężkich reakcji niepożądanych u karmionego niemowlęcia. Dlatego konieczne jest przerwanie karmienia piersią
<b>Pacjenci z ciężką niepoddającą się leczeniu biegunką lub stwierdzonym złym wchłanianiem</b>	W badaniach inicjatorów nad stosowaniem walgancyklowiru u pacjentów z AIDS, jednym z kryteriów wyłączenia z badania była ciężka, niepoddająca się leczeniu biegunka oraz stwierdzone złe wchłanianie i z uwagi na to brak jest danych na temat tej grupy pacjentów.

### **VI.2.3 Zestawienie dodatkowych środków ograniczających ryzyko**

Nie zaproponowano dodatkowych środków ograniczających ryzyko.

### **VI.2.4 Przewidywany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu (jeśli dotyczy)**

Nie dotyczy.

### **VI.2.5 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem**

**Tabela 2.** Podstawowe zmiany w Planie zarządzania ryzykiem

Wersja	Data	Zastrzeżenia odnośnie bezpieczeństwa	Uwagi
1.0	23 listopada 2012	Zidentyfikowane ryzyka: toksyczność hematologiczna, nadwrażliwość, toksyczność nerkowa i toksyczność reprodukcyjna Potencjalne ryzyka: Brak Brakujące informacje: Brak	-
2.0 (wersja wewnętrzna.)	(30 maja 2013)	Dodano rakotwórczość, jako potencjalne ryzyko; Interakcja leku z imipenem-cylastatyną i interakcja leku z dydanozyną dodano, jako potencjalne ryzyka	Wnioskodawca zgodził się dodać te zastrzeżenia odnośnie bezpieczeństwa na podstawie sprawozdania z oceny po 70 dniach RMS. UK.

<b>Wersja</b>	<b>Data</b>	<b>Zastrzeżenia odnośnie bezpieczeństwa</b>	<b>Uwagi</b>
		Stosowanie u pacjentów poddanych hemodializie, stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku, stosowanie u dzieci i stosowanie w czasie ciąży i karmienia piersią dodano, jako informacje brakujące.	
2.1	12 lipca 2013	Interakcja z innymi lekami o działaniu mielosupresyjnym i interakcje z innymi lekami wydalany przez nerki dodano, jako zidentyfikowane ryzyka. Stosowanie u pacjentów z ciężką, niepoddającą się leczeniu biegunką lub stwierdzonym złym wchłanianiem	Wnioskodawca zgodził się dodać te zastrzeżenia odnośnie bezpieczeństwa na podstawie sprawozdania z oceny po 70 dniach RMS, UK.  Wersja ta zawiera łączne uwagi z Raportów z oceny UK i NL.