

7.2 Część VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Ceglar przeznaczone do publicznej wiadomości

7.2.1 Część VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Cytomegalowirus (CMV) jest rozpowszechnionym na świecie patogenem. Dowodem na rozpowszechnienie zakażenia jest obecność przeciwciał przeciw CMV we krwi około 40-100% światowej populacji. Największy odsetek stwierdza się w krajach rozwijających się. Zakażenie we wczesnym okresie życia jest typowe dla krajów rozwijających się, podczas gdy do 50% młodych dorosłych w krajach rozwiniętych jest seronegatywna. W Stanach Zjednoczonych ponad 90% zdrowych dorosłych zostało zarażonych CMV przed 80. rokiem życia. Ryzyko rozwoju ciężkich, zagrażających życiu chorób związanych z zakażeniem CMV jest duże u pacjentów z upośledzeniem odporności (pacjentów z AIDS lub biorców przeszczepów narządów), wcześniaków i noworodków z wrodzonym zakażeniem CMV. W Stanach Zjednoczonych na świat przychodzi rocznie około 30 000 dzieci z wrodzonym zakażeniem CMV, a u 20% z nich prowadzi ono do trwałej niepełnosprawności. Opisywano przenoszenie zakażenia w dziennych placówkach opiekuńczych. Ponadto większość przypadków wrodzonych zakażeń jest skutkiem nawracających zakażeń u kobiet w ciąży. Zakażenie CMV u osób z prawidłową odpornością rzadko (<1%) wiąże się ze śmiertelnością, ale znacząca śmiertelność może dotyczyć pacjentów z mononukleozą, jak opisano w „Adult Cytomegalovirus Infection in the Immunocompetent Host”. Zakażenie CMV jest przyczyną znaczącej zachorowalności i śmiertelności zarówno biorców narządu mięsznego, jak i biorców szpiku. Częstość zakażeń CMV zwiększa się z wiekiem. Stwierdzono również, że wiek stanowi czynnik ryzyka dla cytomegalii u niektórych populacji po zabiegu przeszczepienia (1).

7.2.2 Część VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Walgancyklowir jest podawanym doustnie prolekiem standardowego leku przeciwcytomegalowirusowego, gancyklowiru. Walgancyklowir jest równie skuteczny co gancyklowir podawany dożylnie w leczeniu związanego z AIDS cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki i gancyklowir stosowany doustnie w zapobieganiu zakażeniu CMV i związanej z nim choroby u obarczonych dużym ryzykiem biorców narządów mięsnych. Lek jest zasadniczo dobrze tolerowany, a jego profil tolerancji jest podobny do notowanego dla gancyklowiru podawanego doustnie lub dożylnie. Nie jest za to obciążony działaniami niepożądanymi związanymi z podaniem dożylnym lub z dostępem centralnym do dożylnego podawania gancyklowiru, cydofowiru i foskarnetu. Proste i wygodne dawkowanie walgancyklowiru raz na dobę ułatwia stosowanie się pacjenta do zaleconego schematu leczenia. Zapewnia również większą ekspozycję ogólnoustrojową na gancyklowir niż sam gancyklowir podawany doustnie, zmniejszając w ten sposób ryzyko oporności wirusa na lek stosowany zapobiegawczo u obarczonych dużym ryzykiem biorców narządów mięsnych. Ponadto stosowanie walgancyklowiru zamiast dożylnego gancyklowiru może być źródłem znaczącej redukcji kosztów, jeśli weźmie się pod uwagę dane porównujące schematy doustnego i dożylnego leczenia pacjentów z cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki związanym z AIDS. Ogólnie wydaje się, że walgancyklowir ma pewną przewagę nad gancyklowirem. Z tego względu stanowi atrakcyjną alternatywę dla innych leków przeciwcytomegalowirusowych, jako lek stosowany w zapobieganiu zakażeniu CMV i chorobom u obarczonych dużym ryzykiem biorców narządów mięsnych lub jako wprowadzenie do leczenia podtrzymującego w cytomegalowirusowym zapaleniu siatkówki u pacjentów z AIDS (2).

7.2.3 Część VI.2.3 Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Nie ma.

7.2.4 Część VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Tabela 7-5 Ważne rozpoznane zagrożenia

Ryzyko	Co wiadomo	Zapobieganie
Cytopenia i związane z nią zakażenia	U pacjentów leczonych gancyklowirem obserwowano ciężką leukopenię, neutropenię, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenię, zahamowanie czynności szpiku kostnego i niedokrwistość aplastyczną.	Leczenia nie należy rozpoczynać, jeśli bezwzględna liczba neutrofilów jest mniejsza niż 500 komórek/ μ l lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż 25 000/ μ l, lub stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 8 g/dl.
Niepłodność mężczyzn	Niepłodność mężczyzn notowano jako niezbyt częste działanie niepożądane.	Nie dotyczy.
Nadwrażliwość	Stosowanie leku Ceglar jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na walgancyklowir, gancyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Ze względu na podobieństwo budowy chemicznej walgancyklowiru, acyklowiru i walacyklowiru, możliwa jest krzyżowa nadwrażliwość na te leki.	Stosowanie walgancyklowiru jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na acyklowir i walacyklowir.
Rozpoznane interakcje: napady drgawek związane z jednoczesnym stosowaniem imipenemu z cylastatyną	Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów otrzymujących jednocześnie imipenem z cylastatyną i gancyklowir.	Walgancyklowiru nie należy stosować jednocześnie z imipenem z cylastatyną, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad możliwym ryzykiem.

Tabela 7-6 Ważne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Co wiadomo (w tym powód, dla którego uznaje się to za potencjalne zagrożenie)
Rakotwórczość	Walgancyklowir może działać rakotwórczo. Toksyczność walgancyklowiru w badaniach nieklinicznych była taka sama, jak toksyczność gancyklowiru. Badania niekliniczne wykazały rakotwórcze działanie gancyklowiru.
Toksyczny wpływ na reprodukcję	Badania na zwierzętach wykazały, że gancyklowir ma działanie mutagenne, teratogenne, aspermatogenne i hamuje płodność u kobiet. Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o konieczności stosowania podczas leczenia skutecznej antykoncepcji. Mężczyzn należy poinformować, aby w czasie leczenia i przez co najmniej 90 dni po jego zakończeniu stosowali mechaniczne metody antykoncepcji, chyba że nie istnieje ryzyko zajścia partnerki w ciążę
Niekorzystne działania w okresie	Brak danych dotyczących stosowania walgancyklowiru u kobiet w ciąży. Jego czynny metabolit, gancyklowir, łatwo przenika przez łożysko ludzkie.

ciąży	Na podstawie farmakologicznego mechanizmu działania i toksycznego wpływu gancyklowiru na reprodukcję obserwowanego w doświadczeniach na zwierzętach, istnieje teoretyczne ryzyko teratogennego działania u ludzi. Leku Ceglar nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że korzyść terapeutyczna dla matki przewyższa potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu.
Możliwość przedawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek	U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczne są modyfikacje dawkowania na podstawie wartości klirensu kreatyniny. Należy uważnie kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy lub klirens kreatyniny.
Zwiększona toksyczność podczas jednoczesnego stosowania z lekami, które mogą zmniejszyć klirens gancyklowiru	Gancyklowir wydalany jest przez nerki, dlatego jednoczesne podawanie walgancyklowiru i leków, które mogą zmniejszyć klirens nerkowy gancyklowiru i nasilić jego ogólnoustrojowe działanie, może również zwiększyć działanie toksyczne. Hamowanie klirensu nerkowego gancyklowiru może przebiegać w dwóch mechanizmach: (a) działanie nefrotoksyczne takich leków, jak cydofowir i foskarnet oraz (b) kompetycyjne hamowanie czynnego wydzielania kanalikowego w nerkach, np. przez inne analogi nukleozydowe. Dlatego jednoczesne stosowanie leku Ceglar z którymkolwiek z tych leków należy rozważać tylko wtedy, gdy przewidywane korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.
Ryzyko dodatkowego działania toksycznego związane z jednoczesnym stosowaniem innych leków hamujących czynność szpiku kostnego	U pacjentów otrzymujących Ceglar i leki o znanym działaniu mielosupresyjnym (np. zydowudynę) należy ściśle kontrolować, czy nie występują u nich objawy nasilonej toksyczności. Nie obserwowano klinicznie istotnej interakcji farmakokinetycznej po jednoczesnym podaniu trimetoprimu i doustnego gancyklowiru. Istnieje jednak możliwość nasilenia toksyczności, gdyż oba leki hamują czynność szpiku kostnego. Dlatego można je stosować razem tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.

Tabela 7-7 Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Co wiadomo
Pacjenci z ciężką, niekontrolowaną biegunką lub z objawami złego wchłaniania	Brak danych na temat pacjentów z ciężką, niekontrolowaną biegunką lub z objawami złego wchłaniania. Dostępne obecnie dane nie uzasadniają konieczności minimalizacji ryzyka.

7.2.5 Część VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych działań dotyczących minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), w której zawarte są szczegółowe informacje przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych fachowych pracowników ochrony zdrowia, i dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń w celu ich zminimalizowania. Skróconą wersję ChPL w potocznym języku stanowi ulotka dla pacjenta. Metody przedstawione w obu dokumentach uznaje się za rutynowe sposoby minimalizacji ryzyka.

Dla tego leku nie ma dodatkowych metod minimalizacji ryzyka.

7.2.6 **Część VI.2.6** **Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**

Nie ma.

7.2.7 **Część VI.2.7** **Podsumowanie zmian wprowadzanych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Nie ma.