

PLAN ZARZĄDZANIA RYZYKIEM
dotyczący produktu leczniczego
VALGANCICLOVIR

| | |
|--|--|
| Substancja(-e) czynna(-e) (INN lub nazwa powszechnie stosowana): | Walgancyklowir |
| Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC): | J05AB14 |
| Nazwa podmiotu odpowiedzialnego lub wnioskodawcy: | Hetero Europe S.L. |
| Liczba produktów leczniczych, których dotyczy niniejszy RMP: | 1 |
| Analizowany(-e) produkt(-y) (nazwa(-y) handlowa(-e)): | Valganciclovir Hetero 450 mg, tabletki powlekane |

| | |
|--|----------------------|
| Punkt zamknięcia danych do niniejszego RMP | 21 listopada 2013 r. |
| Numer wersji | 2 |
| Data ostatecznego zatwierdzenia | 10.03.2014 r. |

SPIS TREŚCI

| | |
|--|----|
| WYKAZ SKRÓTÓW | 6 |
| CZĘŚĆ I: OGÓLNE INFORMACJE O PRODUKCIE | 7 |
| CZĘŚĆ II: SPECYFIKACJA DOTYCZĄCA BEZPIECZEŃSTWA | 16 |
| Moduł SV – Doświadczenia zebrane po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | 16 |
| SV.1 Działania podjęte przez organy kontroli i/lub podmioty odpowiedzialne, związane z bezpieczeństwem:..... | 16 |
| SV.2 Ekspozycja poza badaniami, po dopuszczeniu produktu do obrotu | 16 |
| SV.3 Stosowanie po dopuszczeniu do obrotu w szczególnych populacjach | 16 |
| SV.4 Stosowanie produktu po dopuszczeniu do obrotu poza zaakceptowanymi wskazaniami..... | 16 |
| SV.5 Ekspozycja w ramach badań epidemiologicznych (jeśli dotyczy) | 16 |
| Moduł SVIII – Streszczenie danych dotyczących bezpieczeństwa | 17 |
| CZĘŚĆ III: PLAN NADZORU NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII..... | 18 |
| Rutynowy system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w firmie Hetero | 18 |
| III.1 Potencjalne zagrożenia bezpieczeństwa i przegląd planowanych działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii | 20 |
| III.2 Dodatkowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w celu dokonania oceny skuteczności środków minimalizacji ryzyka | 29 |
| III.3 Badania i inne czynności przeprowadzone po ostatniej aktualizacji Planu Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii | 29 |
| III.4 Szczegółowe dane na temat zaległych dodatkowych działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii | 29 |
| III.5 Streszczenie Planu Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii | 29 |
| CZĘŚĆ IV: PLANY BADAŃ SKUTECZNOŚCI PRZEPROWADZANYCH PO WYDANIU POZWOLENIA | 30 |
| CZĘŚĆ V: ŚRODKI MINIMALIZACJI RYZYKA..... | 31 |
| VI.2.5 Środki minimalizacji ryzyka w rozbiu na poszczególne potencjalne zagrożenia bezpieczeństwa | 31 |
| V.2 Niepowodzenie środka minimalizacji ryzyka (o ile dotyczy) | 45 |
| V.3 Tabela podsumowująca środki minimalizacji ryzyka | 46 |
| CZĘŚĆ VI: KRÓTKI OPIS PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM, WEDŁUG PRODUKTÓW . | 60 |
| VI.1 Elementy tabel podsumowujących do streszczenia EPAR..... | 60 |
| VI.1.1 Tabela podsumowująca zagrożenia dla bezpieczeństwa | 60 |
| VI.1.2 Tabela dotycząca trwających i planowanych badań w ramach planu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu..... | 61 |
| VI.1.3 Podsumowanie planu badań skuteczności po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu | 61 |
| VI.1.4 Tabela podsumowująca środki minimalizacji ryzyka..... | 61 |

| | |
|--|----|
| VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego przeznaczone do publicznej wiadomości | 75 |
| VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby | 75 |
| VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia | 76 |
| VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia | 77 |
| VI.2.4 Podsumowanie zagrożeń bezpieczeństwa | 77 |
| VI.2.5 Podsumowanie informacji o działaniach mających na celu minimalizację ryzyka, z wyszczególnieniem zagrożeń bezpieczeństwa | 81 |
| VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu | 81 |
| VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym | 81 |
| CZĘŚĆ VII: ZAŁĄCZNIKI | 84 |
| Załącznik 1 – Interfejs z EudraVigilance Interface | 84 |
| Aneks 2 - ChPL | 85 |
| Załącznik 3 – Status dopuszczenia do obrotu na świecie w podziale na poszczególne kraje (w tym EOG) | 86 |
| A3.1 Status dopuszczenia w EOG | 86 |
| A3.2 Status dopuszczenia w innych częściach świata | 86 |
| Załącznik 4 – Streszczenie programu będących w toku i zakończonych badań klinicznych | 87 |
| Załącznik 5 – Streszczenie programu będących w toku i zakończonych badań farmakoepidemiologicznych | 88 |
| Załącznik 6 - Protokoły postępowania w trakcie proponowanych i będących obecnie w toku badań w kategoriach 1-3 punktu „Tabela podsumowująca dodatkowy nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii” w RMP część III | 89 |
| Załącznik 7 – Formularze obserwacji poszczególnych zdarzeń niepożądanych | 90 |
| Załącznik 8 – Protokoły proponowanych i będących w toku badań wymienionych w części IV RMP | 91 |
| Załącznik 9 – Nowo udostępnione sprawozdania z badań do części III i IV RMP | 92 |
| Załącznik 10 – Szczegółowe dane na temat proponowanych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka (o ile dotyczy) | 93 |
| Załącznik 11 – Wzór proponowanych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka (o ile dotyczy) | 94 |
| Załącznik 12 – Inne potwierdzające dane (w tym źródła bibliograficzne) | 95 |

SPIS TABEL

| | |
|--|----|
| Tabela 1 Streszczenie danych dotyczących bezpieczeństwa | 17 |
| Tabela 2: Istotne zidentyfikowane ryzyko: ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość aplastyczna | 20 |
| Tabela 3: Istotne zidentyfikowane ryzyko: niepłodność męska..... | 21 |
| Tabela 4: Istotne zidentyfikowane ryzyko: nadwrażliwość..... | 22 |
| Tabela 5: Istotne zidentyfikowane ryzyko: napady drgawkowe związane z równoczesnym podawaniem z imipenemem z cylastatyną..... | 23 |
| Tabela 6: Istotne potencjalne ryzyko: rakotwórczość, teratogenność i toksyczny wpływ na reprodukcję..... | 24 |
| Tabela 7: Istotne potencjalne ryzyko: możliwość przedawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek | 25 |
| Tabela 8: Istotne potencjalne ryzyko: potencjalne interakcje z lekami powodującymi zahamowanie czynności szpiku | 26 |
| Tabela 9: Istotne potencjalne ryzyko: potencjalne interakcje z lekami wydalanymi przez nerki | 27 |
| Tabela 10: Brakujące informacje: pacjenci z ciężką, nieopanowaną biegunką lub z potwierdzonymi zaburzeniami wchłaniania..... | 28 |
| Tabela 11: Istotne zidentyfikowane ryzyko: ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość aplastyczna | 31 |
| Tabela 12: Istotne zidentyfikowane ryzyko: niepłodność męska..... | 33 |
| Tabela 13: Istotne zidentyfikowane ryzyko: nadwrażliwość..... | 34 |
| Tabela 14: Istotne zidentyfikowane ryzyko: napady drgawkowe związane z równoczesnym podawaniem z imipenemem z cylastatyną..... | 36 |
| Tabela 15: Istotne potencjalne ryzyko: rakotwórczość, teratogenność i toksyczny wpływ na reprodukcję | 38 |
| Tabela 16: Istotne potencjalne ryzyko: możliwość przedawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek | 39 |
| Tabela 17: Istotne potencjalne ryzyko: potencjalne interakcje z lekami powodującymi zahamowanie czynności szpiku | 41 |
| Tabela 18: Istotne potencjalne ryzyko: potencjalne interakcje z lekami wydalanymi przez nerki | 43 |
| Tabela 19: Brakujące informacje: pacjenci z ciężką, nieopanowaną biegunką lub z potwierdzonymi zaburzeniami wchłaniania..... | 45 |

WYKAZ SKRÓTÓW

| Skrót | Definicja |
|--------------|---|
| ADE | Zdarzenie niepożądane związane z lekiem (ang. <i>adverse drug event</i>) |
| ADR | Działanie niepożądane leku (ang. <i>adverse drug reaction</i>) |
| AE | Zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>) |
| CHMP | Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi |
| CMV | Cytomegalowirus |
| EPAR | Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające |
| UE | Unia Europejska |
| HIV | Ludzki wirus upośledzenia odporności |
| ICSR | Raport dotyczący bezpieczeństwa w indywidualnym przypadku |
| MAA | Wnioskodawca o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu |
| NRTI | Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy |
| PT | Preferowany termin |
| PTY | Osobolata leczenia |
| RMP | Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i>) |
| ChPL | Charakterystyka produktu leczniczego |

CZĘŚĆ I: OGÓLNE INFORMACJE O PRODUKCIE

| Część | Moduł/załącznik | Data ostatniej aktualizacji przed złożeniem dokumentacji (data zatwierdzenia) (marzec 2014 r.) | *Numer ostatnio składanej wersji RMP/Nie dotyczy |
|---|--|---|---|
| Część II Specyfikacja dotycząca bezpieczeństwa | SV Doświadczenia zebrane po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu | | Wersja 1.0 |
| | SVIII Streszczenie danych dotyczących bezpieczeństwa | | Wersja 1.0 |
| Część III Plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii | | | Wersja 1.0 |
| Część IV Plany badań skuteczności przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia | | Nie dotyczy. | Nie dotyczy. |
| Część V Środki minimalizacji ryzyka | | | Wersja 1.0 |
| Część VI Krótki opis planu zarządzania ryzykiem | | | Wersja 1.0 |
| Część VII Załączniki | ZAŁĄCZNIK 1 Interfejs z systemem Eudravigilance | Nie dotyczy. | Nie dotyczy. |

Dane i wnioski uwzględnione w tym raporcie stanowią poufną, zastrzeżoną informację firmy Hetero Europa S.L.

| | | | |
|--|---|--------------|--------------|
| | ZAŁĄCZNIK 2 Proponowana ChPL | | Wersja 1.0 |
| | ZAŁĄCZNIK 3 Status dopuszczenia do obrotu na świecie w podziale na poszczególne kraje | | Wersja 1.0 |
| | ZAŁĄCZNIK 4 Streszczenie programu będących w toku i zakończonych badań klinicznych | Nie dotyczy. | Nie dotyczy. |
| | ZAŁĄCZNIK 5 Streszczenie programu badań farmakoepidemiologicznych | Nie dotyczy. | Nie dotyczy. |
| | ZAŁĄCZNIK 6 Protokoły proponowanych i będących w toku badań wymienionych w części III | Nie dotyczy. | Nie dotyczy. |
| | ZAŁĄCZNIK 7 Formularze obserwacji poszczególnych zdarzeń niepożądanych | Nie dotyczy. | Nie dotyczy. |
| | ZAŁĄCZNIK 8 Protokoły badań wymienionych w części IV | Nie dotyczy. | Nie dotyczy. |
| | ZAŁĄCZNIK 9 Streszczenie nowo udostępnionych sprawozdań z badań w częściach III–IV | Nie dotyczy. | Nie dotyczy. |
| | ZAŁĄCZNIK 10 Szczegółowe dane na temat proponowanych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka | Nie dotyczy. | Nie dotyczy. |

| | | | |
|--|--|--------------|--------------|
| | ZAŁĄCZNIK 11 Przykłady wzorów opakowań | Nie dotyczy. | Nie dotyczy. |
| | ZAŁĄCZNIK 12 Inne potwierdzające dane | | Nie dotyczy. |

| | |
|--|-------------------------|
| Imię i nazwisko QPPV | Frederik Peter Koopmans |
| Podpis QPPV | <i>[podpis]</i> |
| Osoba do kontaktów w sprawach związanych z niniejszym RMP | Frederik Peter Koopmans |
| Adres e-mail osoby do kontaktów | phvig@heteroeurope.com |
| Nr telefonu osoby do kontaktów | +34 93 647 6070 |

Przegląd wersji:

Numer wersji ostatniego uzgodnionego RMP:

Numer wersji

Wersja 1.0

Uzgodniony w ramach

Nie dotyczy.

Aktualna wersja RMP podlegająca ocenie:

| Numer wersji RMP | Złożona w dniu | Złożona w ramach |
|-------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Wersja 1.0 | 07.2013 r. | Procedury zdecentralizowanej |
| Wersja 2.0 | 03.2014 r. | Procedury zdecentralizowanej |

| | |
|---|---|
| Nazwa(-y) handlowa (-e) w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG): | Valganciclovir Hetero 450 mg, tabletki powlekane |
| Procedura dopuszczania do obrotu | Procedura zdecentralizowana |
| Krótki opis produktu: | <p>Walgancyklowir jest L-walilowym estrem gancyklowiru (prolekiem). Po podaniu doustnym walgancyklowir jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru przez esterazy jelitowe i wątrobowe. Gancyklowir jest syntetycznym analogiem 2'-deoksyguanozyny i hamuje replikację herpeswirusów <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i>. Wrażliwe na walgancyklowir wirusy wywołujące zakażenia u ludzi to wirus cytomegalii (HCMV), wirus opryszczki pospolitej typu 1 i 2 (HSV-1 i HSV-2), ludzki wirus opryszczki typu 6, 7 i 8 (HHV-6, HHV-7 i HHV-8), wirus Epsteina-Barr (EBV), wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) i wirus zapalenia wątroby typu B (HBV).</p> <p>W komórkach zakażonych wirusem CMV, gancyklowir jest początkowo fosforylowany przez wirusową kinazę białkową pUL97 do monofosforanu gancyklowiru. Dalsza fosforylacja, zachodząca z udziałem kilku komórkowych kinaz, prowadzi do wytworzenia trifosforanu gancyklowiru, który jest następnie powoli metabolizowany wewnątrzkomórkowo. Wykazano, że dochodzi do tego w komórkach zakażonych wirusami HSV i HCMV, w których okres półtrwania leku, po usunięciu zewnątrzkomórkowego gancyklowiru, wynosi odpowiednio 18 oraz od 6 do 24 godzin. Ponieważ fosforylacja zależy w znacznym stopniu od kinazy wirusowej, fosforylacja gancyklowiru następuje przede wszystkim w komórkach zakażonych wirusem</p> <p>Działanie wirusostatyczne gancyklowiru wynika z hamowania syntezy DNA wirusa w dwóch mechanizmach: (a) kompetycyjnego zahamowania wbudowywania trifosforanu deoksyguanozyny do łańcucha DNA wirusa z udziałem polimerazy DNA oraz (b) wbudowywania trifosforanu gancyklowiru do DNA wirusa, powodujące zahamowanie lub znaczne ograniczenie wydłużania łańcucha wirusowego DNA.</p> <p>Każda tabletkę zawiera 496,3 mg chlorowodoru walgancyklowiru, co odpowiada 450 mg walgancyklowiru (w postaci wolnej zasady).¹</p> |

| | |
|--|---|
| <p>Wskazanie(-a) obowiązujące w EOG Proponowane</p> | <p>Walgancyklowir jest wskazany</p> <ul style="list-style-type: none"> do początkowego i podtrzymującego leczenia cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki u pacjentów z nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS) w zapobieganiu chorobie CMV u pacjentów niezakażonych wirusem cytomegalii, którzy otrzymali przeszczepiany narząd mięszszowy od dawcy zakażonego CMV.¹ |
| <p>Dawkowanie i droga podania w EOG Proponowane</p> | <p>Uwaga – konieczne jest ściśle stosowanie się do zaleceń dotyczących dawkowania, aby uniknąć przedawkowania leku;</p> <p>Walgancyklowir po podaniu doustnym jest szybko i w znacznym stopniu metabolizowany do gancyklowiru. Dawka doustna walgancyklowiru 900 mg dwa razy na dobę jest równoważna dawce dożylniej 5 mg/kg mc. gancyklowiru dwa razy na dobę</p> |
| | <p><u>Standardowe dawkowanie u dorosłych</u></p> <p>Leczenie początkowe cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki:</p> <p>U pacjentów z czynnym cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki zalecana jest dawka walgancyklowiru 900 mg (dwie tabletki produktu Valganciclovir Hetero 450 mg) podawana dwa razy na dobę przez okres 21 dni, w miarę możliwości podczas posiłków. Dłuższe leczenie początkowe może zwiększać ryzyko toksycznego działania na szpik kostny.</p> <p><u>Leczenie podtrzymujące cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki:</u></p> <p>Po leczeniu początkowym lub u pacjentów z nieczynnym cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki, zalecana jest dawka walgancyklowiru 900 mg (dwie tabletki produktu Valganciclovir Hetero 450 mg) podawana raz na dobę, w miarę możliwości podczas posiłków. Pacjenci, u których zapalenie siatkówki nasili się, mogą powtórzyć leczenie początkowe; należy jednak brać pod uwagę możliwość oporności wirusa na lek.</p> <p><u>Zapobieganie chorobie CMV po przeszczepieniu narządu mięszszowego:</u></p> <p>Zalecaną dawką dla biorców przeszczepu nerki jest 900 mg (dwie tabletki produktu Valganciclovir Hetero 450 mg) raz na dobę. Dawkowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować 100 dni po transplantacji. Profilaktykę można kontynuować do 200 dni po</p> |

| | <p>przeszczepieniu.</p> <p>Dla pacjentów, którzy otrzymali przeszczep narządu mięszonego innego niż nerki, zalecaną dawką jest 900 mg (2 tabletki produktu Valganciclovir Hetero 450 mg) raz na dobę. Dawkowanie należy rozpocząć w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuować do 100 dnia po przeszczepieniu.</p> <p>Kiedy to tylko możliwe, tabletki należy przyjmować w czasie posiłku.</p> <p>Szczególne zalecenia dotyczące dawkowania</p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:</u></p> <p>Należy dokładnie kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy lub klirens kreatyniny. Konieczne jest dostosowanie dawki w zależności od klirensu kreatyniny, jak pokazano w tabeli poniżej.</p> <p>Klirens kreatyniny (ml/min) można wyliczyć szacunkowo na podstawie jej stężenia w surowicy, za pomocą następujących wzorów:</p> <p>U mężczyzn = $(140 - \text{wiek (lata)}) \times (\text{masa ciała [kg]})^{0.725}$</p> <p>$(72) \times (0.011 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy [mikromol/l]})$</p> <p>U kobiet = 0.85 X wartość u mężczyzn</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CrCl (ml/min)</th> <th>Dawka początkowa walgancycloviru</th> <th>Dawka podtrzymująca lub zapobiegawcza walgancycloviru</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 60</td> <td>900 [jp1] mg (2 tabletki) dwa razy na dobę</td> <td>900 mg (2 tabletki) raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>40 – 59</td> <td>450 mg (1 tabletki) dwa razy na dobę</td> <td>450 mg (1 tabletki) raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>25 – 39</td> <td>450 mg (1 tabletki) raz na dobę</td> <td>450 [jp2] mg (1 tabletki) co 2 doby</td> </tr> <tr> <td>10 – 24</td> <td>450 mg (1 tabletki) co 2 doby</td> <td>40 mg (1 tabletki) dwa razy w tygodniu</td> </tr> <tr> <td>< 10</td> <td>niezalecana</td> <td>niezalecana</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Pacjenci poddawani hemodializie:</u></p> <p>Dla pacjentów dializowanych (CrCl < 10 ml/min) nie można podać zaleceń dotyczących właściwego dawkowania. Dlatego też pacjentom tym nie należy podawać produktu Valganciclovir Hetero.</p> <p><u>Pacjenci z niewydolnością wątroby:</u></p> <p>Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Valganciclovir Hetero, tabletki w grupie pacjentów z niewydolnością</p> | CrCl (ml/min) | Dawka początkowa walgancycloviru | Dawka podtrzymująca lub zapobiegawcza walgancycloviru | ≥ 60 | 900 [jp1] mg (2 tabletki) dwa razy na dobę | 900 mg (2 tabletki) raz na dobę | 40 – 59 | 450 mg (1 tabletki) dwa razy na dobę | 450 mg (1 tabletki) raz na dobę | 25 – 39 | 450 mg (1 tabletki) raz na dobę | 450 [jp2] mg (1 tabletki) co 2 doby | 10 – 24 | 450 mg (1 tabletki) co 2 doby | 40 mg (1 tabletki) dwa razy w tygodniu | < 10 | niezalecana | niezalecana |
|---------------|---|---|----------------------------------|---|------|--|---------------------------------|---------|--------------------------------------|---------------------------------|---------|---------------------------------|-------------------------------------|---------|-------------------------------|--|------|-------------|-------------|
| CrCl (ml/min) | Dawka początkowa walgancycloviru | Dawka podtrzymująca lub zapobiegawcza walgancycloviru | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ≥ 60 | 900 [jp1] mg (2 tabletki) dwa razy na dobę | 900 mg (2 tabletki) raz na dobę | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 40 – 59 | 450 mg (1 tabletki) dwa razy na dobę | 450 mg (1 tabletki) raz na dobę | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 25 – 39 | 450 mg (1 tabletki) raz na dobę | 450 [jp2] mg (1 tabletki) co 2 doby | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 – 24 | 450 mg (1 tabletki) co 2 doby | 40 mg (1 tabletki) dwa razy w tygodniu | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| < 10 | niezalecana | niezalecana | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | |
|---|--|
| | <p>wątroby.</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u></p> <p>Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Valganciclovir Hetero u dzieci nie były oceniane w odpowiednich badaniach klinicznych przeprowadzanych z grupą kontrolną</p> <p><u>Podawanie u osób w podeszłym wieku:</u></p> <p>Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu w tej grupie pacjentów.</p> <p>Pacjenci z ciężką leukopenią, neutropenią, niedokrwistością, trombocytopenią i pancytopenią;</p> <p>Jeśli podczas leczenia produktem Valganciclovir Hetero nastąpi znaczne zmniejszenie liczby krwinek, należy rozważyć podawanie czynników krwiotwórczych i (lub) przerwanie podawania leku.</p> <p><u>Sposób podawania</u></p> <p>Produkt Valganciclovir Hetero podaje się doustnie i w miarę możliwości należy go przyjmować podczas posiłków. Tabletek nie należy przełamywać lub kruszyć. Valganciclovir Hetero uważany jest za lek potencjalnie teratogeny i rakotwórczy dla ludzi, dlatego należy szczególnie ostrożnie obchodzić się z uszkodzonymi tabletkami.</p> <p>Należy unikać bezpośredniego kontaktu skóry i błon śluzowych z uszkodzonymi lub pokruszonymi tabletkami. Jeśli taki kontakt nastąpi, należy umyć dokładnie miejsce kontaktu wodą i mydłem, przemyć dokładnie oczy jałową wodą lub w razie jej braku, zwykłą wodą.¹</p> |
| <p>Postacie farmaceutyczne i moce dawki</p> <p>Proponowane</p> | <p>450 mg, tabletki powlekane</p> |

Kraj i data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na świecie

Obecnie niedopuszczony do obrotu

Kraj i data pierwszego wprowadzenia do obrotu na świecie

Nie dotyczy.

Kraj i data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w EOG

Obecnie niedopuszczony do obrotu

Czy produkt podlega dodatkowemu monitorowaniu w UE? Tak Nie

Punkt zamknięcia
danych do
niniejszego RMP

21 listopada 2013 r.

Numer wersji

2

Data ostatecznego
zatwierdzenia

10.03.2014 r.

CZĘŚĆ II: SPECYFIKACJA DOTYCZĄCA BEZPIECZEŃSTWA

Moduł SV – Doświadczenia zebrane po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

SV.1 Działania podjęte przez organy kontroli i/lub podmioty odpowiedzialne, związane z bezpieczeństwem:

Nie nałożono żadnych określonych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu ograniczeń dystrybucji, nie zawieszono badań klinicznych, nie modyfikowano dawkowania, nie zmieniano populacji docelowej ani wskazań i nie zmieniano postaci farmaceutycznej produktu Valganciclovir ze względów związanych z bezpieczeństwem.

SV.2 Ekspozycja poza badaniami, po dopuszczeniu produktu do obrotu

SV.2.1 Metoda zastosowana do obliczenia ekspozycji

Nie dotyczy.

SV.3 Stosowanie po dopuszczeniu do obrotu w szczególnych populacjach

Brak danych.

SV.4 Stosowanie produktu po dopuszczeniu do obrotu poza zaaprobowanymi wskazaniami

Brak danych.

SV.5 Ekspozycja w ramach badań epidemiologicznych (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy.

Moduł SVIII – Streszczenie danych dotyczących bezpieczeństwa**Tabela 1 Streszczenie danych dotyczących bezpieczeństwa**

| | |
|--------------------------------|---|
| Istotne zidentyfikowane ryzyko | <ul style="list-style-type: none"> • Ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość aplastyczna¹ • Niepłodność męska¹ • Nadwrażliwość¹ • Napady drgawkowe związane z równoczesnym podawaniem z imipenemem z cylastatyną¹ |
| Istotne potencjalne ryzyko | <ul style="list-style-type: none"> • Rakotwórczość, teratogenność i toksyczny wpływ na reprodukcję¹ • Możliwość przedawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek² • Potencjalne interakcje z lekami powodującymi zahamowanie czynności szpiku¹ • Potencjalne interakcje z lekami wydalanymi przez nerki¹ |
| Istotne brakujące informacje | <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z ciężką, nieopanowaną biegunką lub z potwierdzonymi zaburzeniami wchłaniania¹ |

CZĘŚĆ III: PLAN NADZORU NAD BEZPIECZEŃSTWEM FARMAKOTERAPII

Rutynowy system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w firmie Hetero

Dokumentacja główna systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w firmie Hetero Europe zawiera szczegółowe dane dotyczące tego systemu oraz procesów wprowadzonych w celu spełnienia wymagań prawnych odnoszących się do nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, obowiązujących w UE/EOG.

W przypadku produktu Valganciclovir, Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC), Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) i Grupa Koordynacyjna ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi (CMDh) nie opracowały konkretnych rekomendacji dotyczących określonych działań związanych ze zbieraniem, zestawianiem, oceną i raportowaniem spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych, które różniłyby się od zwykłych wymagań dotyczących rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

W poniższym wykazie przedstawiono podsumowanie działań prowadzonych przez firmę Hetero w ramach rutynowego, globalnego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii:

- prowadzenie szkoleń dotyczących zdarzeń niepożądanych związanych z lekami dla pracowników MAA, którzy mogą mieć kontakt z klientami i/lub organami rejestracyjnymi
- opracowanie umowy dotyczącej wymiany danych na temat bezpieczeństwa, obejmującej różnego rodzaju współpracę biznesową (np. wspólny marketing, wspólna dystrybucja, udzielanie licencji na produkty itp.)
- postępowanie z reklamacjami jakościowymi dotyczącymi produktu, związanymi z ADE/ADR, obejmującymi m.in. brak skuteczności
- globalne przetwarzanie informacji o przypadkach (przypadki spontaniczne, literaturowe i opisane przez organy rejestracyjne)
- uzupełniające sprawozdania dotyczące bezpieczeństwa, obejmujące brakujące informacje i informacje na temat rozwoju i wyniku przypadków
- opracowywanie raportów PSUR ze zbiorczą analizą danych ze wszystkich źródeł
- postępowanie z przypadkami ekspozycji na produkty lecznicze w trakcie ciąży
- obsługa komunikacji z klientami/zapytań medycznych

Dane i wnioski uwzględnione w tym raporcie stanowią poufną, zastrzeżoną informację firmy Hetero Europa S.L.

- działania z zakresu okresowego wykrywania sygnałów (ang. *Periodic Signal Detection*)
- prowadzenie cotygodniowych przeglądów literaturowych
- identyfikacja podwójnych raportów dotyczących bezpieczeństwa w indywidualnym przypadku (ICSR) w bazie danych nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

III.1 Potencjalne zagrożenia bezpieczeństwa i przegląd planowanych działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Tabela 2: Istotne zidentyfikowane ryzyko: ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość aplastyczna

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa: ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość aplastyczna | | |
|--|---|---|
| Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszego postępowania wyjaśniającego | Proponowane rutynowe i dodatkowe działania z zakresu PhV | Cele |
| Brak | Rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą prowadzone w sposób określony w części III (Rutynowy system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w firmie Hetero). | Upewnienie się, że stosunek ryzyka do korzyści związany ze stosowaniem walgancyklowiru pozostaje pozytywny, ocena i dalsze scharakteryzowanie ryzyka ciężkiej leukopenii, neutropenii, niedokrwistości, małopłytkowości, pancytopenii, zahamowania czynności szpiku i niedokrwistości aplastycznej pod względem charakterystyki demograficznej populacji narażonej na ryzyko oraz określenie związku z podaną dawką, czasem leczenia itp. |

Tabela 3: Istotne zidentyfikowane ryzyko: niepłodność męska

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa: niepłodność męska | | |
|--|---|--|
| Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszego postępowania wyjaśniającego | Proponowane rutynowe i dodatkowe działania z zakresu PhV | Cele |
| Brak | Rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą prowadzone w sposób określony w części III (Rutynowy system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w firmie Hetero). | Upewnienie się, że stosunek ryzyka do korzyści związany ze stosowaniem walgancyklowiru pozostaje pozytywny, ocena i dalsze scharakteryzowanie ryzyka niepłodności męskiej pod względem charakterystyki demograficznej populacji narażonej na ryzyko oraz określenie związku z podaną dawką, czasem leczenia itp. |

Tabela 4: Istotne zidentyfikowane ryzyko: nadwrażliwość

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa: nadwrażliwość | | |
|---|---|--|
| Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszego postępowania wyjaśniającego | Proponowane rutynowe i dodatkowe działania z zakresu PhV | Cele |
| Brak | Rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą prowadzone w sposób określony w części III (Rutynowy system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w firmie Hetero). | Upewnienie się, że stosunek ryzyka do korzyści związany ze stosowaniem walgancyklowiru pozostaje pozytywny, ocena i dalsze scharakteryzowanie ryzyka nadwrażliwości pod względem charakterystyki demograficznej populacji narażonej na ryzyko oraz określenie związku z podaną dawką, czasem leczenia itp. |

Tabela 5: Istotne zidentyfikowane ryzyko: napady drgawkowe związane z równoczesnym podawaniem z imipenemem z cylastatyną

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa: napady drgawkowe związane z równoczesnym podawaniem z imipenemem z cylastatyną | | |
|--|---|---|
| Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszego postępowania wyjaśniającego | Proponowane rutynowe i dodatkowe działania z zakresu PhV | Cele |
| Brak | Rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą prowadzone w sposób określony w części III (Rutynowy system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w firmie Hetero). | Upewnienie się, że stosunek ryzyka do korzyści związany ze stosowaniem walgancyklowiru pozostaje pozytywny, ocena i dalsze scharakteryzowanie ryzyka napadów drgawkowych związanych z równoczesnym podawaniem z imipenemem z cylastatyną pod względem charakterystyki demograficznej populacji narażonej na ryzyko oraz określenie związku z podaną dawką, czasem leczenia itp. |

Tabela 6: Istotne potencjalne ryzyko: rakotwórczość, teratogenność i toksyczny wpływ na reprodukcję

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa: rakotwórczość, teratogenność i toksyczny wpływ na reprodukcję | | |
|---|---|--|
| Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszego postępowania wyjaśniającego | Proponowane rutynowe i dodatkowe działania z zakresu PhV | Cele |
| Potwierdzenie częstości występowania i charakteru działań niepożądanych po ekspozycji na produkt leczniczy | Rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą prowadzone w sposób określony w części III (Rutynowy system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w firmie Hetero). | Upewnienie się, że stosunek ryzyka do korzyści związany ze stosowaniem walgancyklowiru pozostaje pozytywny, ocena i dalsze scharakteryzowanie ryzyka rakotwórczości, teratogenności i toksycznego wpływu na reprodukcję oraz określenie związku z podaną dawką, czasem leczenia itp. |

Tabela 7: Istotne potencjalne ryzyko: możliwość przedawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa: możliwość przedawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek | | |
|---|---|--|
| Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszego postępowania wyjaśniającego | Proponowane rutynowe i dodatkowe działania z zakresu PhV | Cele |
| Potwierdzenie częstości występowania i charakteru działań niepożądanych po ekspozycji na produkt leczniczy | Rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą prowadzone w sposób określony w części III (Rutynowy system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w firmie Hetero). | Upewnienie się, że stosunek ryzyka do korzyści związany ze stosowaniem walgancyklowiru pozostaje pozytywny, ocena i scharakteryzowanie możliwości przedawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz określenie związku z podaną dawką, czasem leczenia itp. |

Tabela 8: Istotne potencjalne ryzyko: potencjalne interakcje z lekami powodującymi zahamowanie czynności szpiku

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa: potencjalne interakcje z lekami powodującymi zahamowanie czynności szpiku | | |
|---|---|---|
| Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszego postępowania wyjaśniającego | Proponowane rutynowe i dodatkowe działania z zakresu PhV | Cele |
| Potwierdzenie częstości występowania i charakteru działań niepożądanych po ekspozycji na produkt leczniczy | Rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą prowadzone w sposób określony w części III (Rutynowy system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w firmie Hetero). | Upewnienie się, że stosunek ryzyka do korzyści związany ze stosowaniem walgancyklowiru pozostaje pozytywny, ocena i scharakteryzowanie potencjalnych interakcji z lekami powodującymi zahamowanie czynności szpiku oraz określenie związku z podaną dawką, czasem leczenia itp. |

Tabela 9: Istotne potencjalne ryzyko: potencjalne interakcje z lekami wydalanymi przez nerki

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa: potencjalne interakcje z lekami powodującymi zahamowanie czynności szpiku | | |
|---|---|--|
| Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszego postępowania wyjaśniającego | Proponowane rutynowe i dodatkowe działania z zakresu PhV | Cele |
| Potwierdzenie częstości występowania i charakteru działań niepożądanych po ekspozycji na produkt leczniczy | Rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą prowadzone w sposób określony w części III (Rutynowy system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w firmie Hetero). | Upewnienie się, że stosunek ryzyka do korzyści związany ze stosowaniem walgancyklowiru pozostaje pozytywny, ocena i scharakteryzowanie potencjalnych interakcji z lekami wydalanymi przez nerki oraz określenie związku z podaną dawką, czasem leczenia itp. |

Tabela 10: Brakujące informacje: pacjenci z ciężką, nieopanowaną biegunką lub z potwierdzonymi zaburzeniami wchłaniania

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa: pacjenci z ciężką, nieopanowaną biegunką lub z potwierdzonymi zaburzeniami wchłaniania | | |
|--|---|--|
| Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszego postępowania wyjaśniającego | Proponowane rutynowe i dodatkowe działania z zakresu PhV | Cele |
| Potwierdzenie częstości występowania i charakteru działań niepożądanych po ekspozycji na produkt leczniczy u pacjentów z ciężką, nieopanowaną biegunką lub z potwierdzonymi zaburzeniami wchłaniania | Rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą prowadzone w sposób określony w części III (Rutynowy system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w firmie Hetero). | Zbadanie możliwości wystąpienia ryzyka lub potwierdzenie braku ryzyka po ekspozycji na walgancyklowir. |

III.2 Dodatkowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w celu dokonania oceny skuteczności środków minimalizacji ryzyka

Nie istnieje uzasadnienie dla dodatkowych działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii poza tymi, które omówiono w części III (Rutynowy system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w firmie Hetero).

III.3 Badania i inne czynności przeprowadzone po ostatniej aktualizacji Planu Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

Brak

III.4 Szczegółowe dane na temat zaległych dodatkowych działań z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Brak

III.5 Streszczenie Planu Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii

Nie dotyczy.

CZĘŚĆ IV: PLANY BADAŃ SKUTECZNOŚCI PRZEPROWADZANYCH PO WYDANIU POZWOLENIA

Nie dotyczy.

CZĘŚĆ V: ŚRODKI MINIMALIZACJI RYZYKA

VI.2.5 Środki minimalizacji ryzyka w rozbiciu na poszczególne potencjalne zagrożenia bezpieczeństwa

Tabela 11: Istotne zidentyfikowane ryzyko: ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość aplastyczna

| | |
|--|---|
| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa | Ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość aplastyczna |
| Cele środków minimalizacji ryzyka | Ograniczenie do minimum występowania ciężkiej leukopenii, neutropenii, niedokrwistości, małopłytkowości, pancytopenii, zahamowania czynności szpiku i niedokrwistości aplastycznej, związanego z ekspozycją na walgancyklowir, poprzez przygotowanie i aktualizowanie informacji o produkcie w kontrolowanym i standardowym formacie, zawierającej aktualne informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych dotyczące bezpiecznego stosowania produktu leczniczego. |
| Rutynowe środki minimalizacji ryzyka | Informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa są zawarte w punktach 4.2, 4.4, 4.8, 4.9 i 5.3 proponowanej ChPL Valganciclovir Hetero. |
| Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka | Nie zaproponowano. |
| Skuteczność środków minimalizacji ryzyka | |
| Jak będzie mierzona skuteczność środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do danego potencjalnego | Rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii określone w części III pomogą w zidentyfikowaniu wszelkich |

Dane i wnioski uwzględnione w tym raporcie stanowią poufną, zastrzeżoną informację firmy Hetero Europa S.L.

| | |
|--|---|
| zagrożenia bezpieczeństwa | zmian częstości, ciężkości lub charakteru problemów z bezpieczeństwem lub w zidentyfikowaniu nowej grupy narażonej na ryzyko. |
| Kryteria oceny udanych wyników zastosowania proponowanych środków minimalizacji ryzyka | Zmniejszenie ciężkości, swoistości lub częstości ryzyka |
| Planowane daty oceny | W trakcie opracowywania raportu PSUR (o ile dotyczy) zgodnie z wykazem EURD / wykazem Podziału Pracy i Synchronizacji PSUR oraz w trakcie działań z zakresu okresowego wykrywania sygnałów |
| Wyniki pomiaru skuteczności | Nie dotyczy. |
| Konsekwencje minimalizacji ryzyka | Jeśli nowe informacje doprowadzą do zmiany stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem tego leku, zostaną o tym bezzwłocznie poinformowane właściwe organy ds. zdrowia i RMP zostanie poddany przeglądowi i aktualizacji. Dodatkowo punkt informacji o produkcie dotyczący bezpieczeństwa będzie aktualizowany i publikowany zgodnie z wymaganiami. |
| Komentarz | – |

Tabela 12: Istotne zidentyfikowane ryzyko: niepłodność męska

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa | Niepłodność męska |
|--|--|
| Cele środków minimalizacji ryzyka | Ograniczenie do minimum występowania niepłodności męskiej związanej z ekspozycją na walgancyklowir, poprzez przygotowanie i aktualizowanie informacji o produkcie w kontrolowanym i standardowym formacie, zawierającej aktualne informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych dotyczące bezpiecznego stosowania produktu leczniczego. |
| Rutynowe środki minimalizacji ryzyka | Informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa są zawarte w punkcie 4.8 proponowanej ChPL Valganciclovir Hetero. |
| Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka | Nie zaproponowano. |
| Skuteczność środków minimalizacji ryzyka | |
| Jak będzie mierzona skuteczność środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do danego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa | Rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii określone w części III pomogą w zidentyfikowaniu wszelkich zmian częstości, ciężkości lub charakteru problemów z bezpieczeństwem lub w zidentyfikowaniu nowej grupy narażonej na ryzyko. |
| Kryteria oceny udanych wyników zastosowania proponowanych środków minimalizacji ryzyka | Zmniejszenie ciężkości, swoistości lub częstości ryzyka |
| Planowane daty oceny | W trakcie opracowywania raportu PSUR (o ile dotyczy) zgodnie z wykazem EURD / wykazem Podziału Pracy i Synchronizacji PSUR oraz w trakcie działań z zakresu okresowego wykrywania |

Dane i wnioski uwzględnione w tym raporcie stanowią poufną, zastrzeżoną informację firmy Hetero Europa S.L.

| | |
|-----------------------------------|--|
| | sygnałów |
| Wyniki pomiaru skuteczności | Nie dotyczy. |
| Konsekwencje minimalizacji ryzyka | Jeśli nowe informacje doprowadzą do zmiany stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem tego leku, zostaną o tym bezzwłocznie poinformowane właściwe organy ds. zdrowia i RMP zostanie poddany przeglądowi i aktualizacji. Dodatkowo punkt informacji o produkcie dotyczący bezpieczeństwa będzie aktualizowany i publikowany zgodnie z wymaganiami |
| Komentarz | – |

Tabela 13: Istotne zidentyfikowane ryzyko: nadwrażliwość

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa | Nadwrażliwość |
|---------------------------------------|--|
| Cele środków minimalizacji ryzyka | Ograniczenie do minimum występowania nadwrażliwości związanej z ekspozycją na walgancyklowir, poprzez przygotowanie i aktualizowanie informacji o produkcie w kontrolowanym i standardowym formacie, zawierającej aktualne informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych dotyczące bezpiecznego stosowania produktu leczniczego. |
| Rutynowe środki minimalizacji ryzyka | Informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa są zawarte w punktach 4.3 i 4.8 proponowanej ChPL Valganciclovir Hetero. |
| Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka | Nie zaproponowano. |

| Skuteczność środków minimalizacji ryzyka | |
|--|--|
| Jak będzie mierzona skuteczność środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do danego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa | Rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii określone w części III pomogą w zidentyfikowaniu wszelkich zmian częstości, ciężkości lub charakteru problemów z bezpieczeństwem lub w zidentyfikowaniu nowej grupy narażonej na ryzyko. |
| Kryteria oceny udanych wyników zastosowania proponowanych środków minimalizacji ryzyka | Zmniejszenie ciężkości, swoistości lub częstości ryzyka |
| Planowane daty oceny | W trakcie opracowywania raportu PSUR (o ile dotyczy) zgodnie z wykazem EURD / wykazem Podziału Pracy i Synchronizacji PSUR oraz w trakcie działań z zakresu okresowego wykrywania sygnałów |
| Wyniki pomiaru skuteczności | Nie dotyczy. |
| Konsekwencje minimalizacji ryzyka | Jeśli nowe informacje doprowadzą do zmiany stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem tego leku, zostaną o tym bezzwłocznie poinformowane właściwe organy ds. zdrowia i RMP zostanie poddany przeglądowi i aktualizacji. Dodatkowo punkt informacji o produkcie dotyczący bezpieczeństwa będzie aktualizowany i publikowany zgodnie z wymaganiami |
| Komentarz | – |

Tabela 14: Istotne zidentyfikowane ryzyko: napady drgawkowe związane z równoczesnym podawaniem z imipenemem z cylastatyną

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa | Napady drgawkowe związane z równoczesnym podawaniem z imipenemem z cylastatyną |
|--|---|
| Cele środków minimalizacji ryzyka | Ograniczenie do minimum występowania napadów drgawkowych związanych z równoczesnym podawaniem imipenemu z cylastatyną i walgancyklowiru, poprzez przygotowanie i aktualizowanie informacji o produkcie w kontrolowanym i standardowym formacie, zawierającej aktualne informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych dotyczące bezpiecznego stosowania produktu leczniczego. |
| Rutynowe środki minimalizacji ryzyka | Informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa są zawarte w punktach 4.4 i 4.5 proponowanej ChPL Valganciclovir Hetero. |
| Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka | Nie zaproponowano. |
| Skuteczność środków minimalizacji ryzyka | |
| Jak będzie mierzona skuteczność środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do danego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa | Rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii określone w części III pomogą w zidentyfikowaniu wszelkich zmian częstości, ciężkości lub charakteru problemów z bezpieczeństwem lub w zidentyfikowaniu nowej grupy narażonej na ryzyko. |
| Kryteria oceny udanych wyników zastosowania proponowanych środków minimalizacji ryzyka | Zmniejszenie ciężkości, swoistości lub częstości ryzyka |
| Planowane daty oceny | W trakcie opracowywania raportu PSUR (o ile |

| | |
|-----------------------------------|--|
| | dotyczy) zgodnie z wykazem EURD / wykazem Podziału Pracy i Synchronizacji PSUR oraz w trakcie działań z zakresu okresowego wykrywania sygnałów |
| Wyniki pomiaru skuteczności | Nie dotyczy. |
| Konsekwencje minimalizacji ryzyka | Jeśli nowe informacje doprowadzą do zmiany stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem tego leku, zostaną o tym bezzwłocznie poinformowane właściwe organy ds. zdrowia i RMP zostanie poddany przeglądowi i aktualizacji. Dodatkowo punkt informacji o produkcie dotyczący bezpieczeństwa będzie aktualizowany i publikowany zgodnie z wymaganiami |
| Komentarz | – |

Tabela 15: Istotne potencjalne ryzyko: rakotwórczość, teratogenność i toksyczny wpływ na reprodukcję

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa | Rakotwórczość, teratogenność i toksyczny wpływ na reprodukcję |
|--|---|
| Cele środków minimalizacji ryzyka | Ograniczenie do minimum występowania rakotwórczości, teratogenności i toksycznego wpływu na reprodukcję związanych z ekspozycją na walgancyklowir, poprzez przygotowanie i aktualizowanie informacji o produkcie w kontrolowanym i standardowym formacie, zawierającej aktualne informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych dotyczące bezpiecznego stosowania produktu leczniczego. |
| Rutynowe środki minimalizacji ryzyka | Informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa są zawarte w punktach 4.4 i 5.3 proponowanej ChPL Valganciclovir Hetero. Dodatkowo punkt 4.6 proponowanej ChPL Valganciclovir Hetero obejmuje informacje na temat teratogenności i toksycznego wpływu na reprodukcję. |
| Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka | Nie zaproponowano. |
| Skuteczność środków minimalizacji ryzyka | |
| Jak będzie mierzona skuteczność środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do danego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa | Rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii określone w części III pomogą w zidentyfikowaniu wszelkich zmian częstości, ciężkości lub charakteru problemów z bezpieczeństwem lub w zidentyfikowaniu nowej grupy narażonej na ryzyko. |
| Kryteria oceny udanych wyników zastosowania proponowanych środków | Zmniejszenie ciężkości, swoistości lub częstości ryzyka |

Dane i wnioski uwzględnione w tym raporcie stanowią poufną, zastrzeżoną informację firmy Hetero Europa S.L.

| | |
|-----------------------------------|--|
| minimalizacji ryzyka | |
| Planowane daty oceny | W trakcie opracowywania raportu PSUR (o ile dotyczy) zgodnie z wykazem EURD / wykazem Podziału Pracy i Synchronizacji PSUR oraz w trakcie działań z zakresu okresowego wykrywania sygnałów |
| Wyniki pomiaru skuteczności | Nie dotyczy. |
| Konsekwencje minimalizacji ryzyka | Jeśli nowe informacje doprowadzą do zmiany stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem tego leku, zostaną o tym bezzwłocznie poinformowane właściwe organy ds. zdrowia i RMP zostanie poddany przeglądowi i aktualizacji. Dodatkowo punkt informacji o produkcie dotyczący bezpieczeństwa będzie aktualizowany i publikowany zgodnie z wymaganiami |
| Komentarz | – |

Tabela 16: Istotne potencjalne ryzyko: możliwość przedawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa | Możliwość przedawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek |
|--|---|
| Cele środków minimalizacji ryzyka | Ograniczenie do minimum występowania możliwości przedawkowania walgancyklowiru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, poprzez przygotowanie i aktualizowanie informacji o produkcie w kontrolowanym i standardowym formacie, zawierającej aktualne informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych dotyczące bezpiecznego stosowania produktu leczniczego. |
| Rutynowe środki minimalizacji ryzyka | Informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa są zawarte |

Dane i wnioski uwzględnione w tym raporcie stanowią poufną, zastrzeżoną informację firmy Hetero Europa S.L.

| | |
|--|--|
| | w punktach 4.2, 4.4, 4.9 i 5.2 proponowanej ChPL Valganciclovir Hetero. |
| Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka | Nie zaproponowano. |
| Skuteczność środków minimalizacji ryzyka | |
| Jak będzie mierzona skuteczność środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do danego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa | Rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii określone w części III pomogą w zidentyfikowaniu wszelkich zmian częstości, ciężkości lub charakteru problemów z bezpieczeństwem lub w zidentyfikowaniu nowej grupy narażonej na ryzyko. |
| Kryteria oceny udanych wyników zastosowania proponowanych środków minimalizacji ryzyka | Zmniejszenie ciężkości, swoistości lub częstości ryzyka |
| Planowane daty oceny | W trakcie opracowywania raportu PSUR (o ile dotyczy) zgodnie z wykazem EURD / wykazem Podziału Pracy i Synchronizacji PSUR oraz w trakcie działań z zakresu okresowego wykrywania sygnałów |
| Wyniki pomiaru skuteczności | Nie dotyczy. |
| Konsekwencje minimalizacji ryzyka | Jeśli nowe informacje doprowadzą do zmiany stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem tego leku, zostaną o tym bezzwłocznie poinformowane właściwe organy ds. zdrowia i RMP zostanie poddany przeglądowi i aktualizacji. Dodatkowo punkt informacji o produkcie dotyczący bezpieczeństwa będzie aktualizowany i publikowany zgodnie z wymaganiami |
| Komentarz | – |

Tabela 17: Istotne potencjalne ryzyko: potencjalne interakcje z lekami powodującymi zahamowanie czynności szpiku

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa | Potencjalne interakcje z lekami powodującymi zahamowanie czynności szpiku |
|--|--|
| Cele środków minimalizacji ryzyka | Ograniczenie do minimum występowania potencjalnych interakcji walgancyklowiru z lekami powodującymi zahamowanie czynności szpiku, poprzez przygotowanie i aktualizowanie informacji o produkcie w kontrolowanym i standardowym formacie, zawierającej aktualne informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych dotyczące bezpiecznego stosowania produktu leczniczego. |
| Rutynowe środki minimalizacji ryzyka | Informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa są zawarte w punktach 4.4 i 4.5 proponowanej ChPL Valganciclovir Hetero. |
| Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka | Nie zaproponowano. |
| Skuteczność środków minimalizacji ryzyka | |
| Jak będzie mierzona skuteczność środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do danego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa | Rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii określone w części III pomogą w zidentyfikowaniu wszelkich zmian częstości, ciężkości lub charakteru problemów z bezpieczeństwem lub w zidentyfikowaniu nowej grupy narażonej na ryzyko. |
| Kryteria oceny udanych wyników zastosowania proponowanych środków minimalizacji ryzyka | Zmniejszenie ciężkości, swoistości lub częstości ryzyka |
| Planowane daty oceny | W trakcie opracowywania raportu PSUR (o ile dotyczy) zgodnie z wykazem EURD / wykazem Podziału Pracy i Synchronizacji PSUR oraz w |

Dane i wnioski uwzględnione w tym raporcie stanowią poufną, zastrzeżoną informację firmy Hetero Europa S.L.

| | |
|-----------------------------------|--|
| | trakcie działań z zakresu okresowego wykrywania sygnałów |
| Wyniki pomiaru skuteczności | Nie dotyczy. |
| Konsekwencje minimalizacji ryzyka | Jeśli nowe informacje doprowadzą do zmiany stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem tego leku, zostaną o tym bezzwłocznie poinformowane właściwe organy ds. zdrowia i RMP zostanie poddany przeglądowi i aktualizacji. Dodatkowo punkt informacji o produkcie dotyczący bezpieczeństwa będzie aktualizowany i publikowany zgodnie z wymaganiami |
| Komentarz | – |

Tabela 18: Istotne potencjalne ryzyko: potencjalne interakcje z lekami wydalanymi przez nerki

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa | Potencjalne interakcje z lekami wydalanymi przez nerki |
|--|---|
| Cele środków minimalizacji ryzyka | Ograniczenie do minimum występowania potencjalnych interakcji walgancyklowiru z lekami wydalanymi przez nerki, poprzez przygotowanie i aktualizowanie informacji o produkcie w kontrolowanym i standardowym formacie, zawierającej aktualne informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych dotyczące bezpiecznego stosowania produktu leczniczego. |
| Rutynowe środki minimalizacji ryzyka | Informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa są zawarte w punktach 4.4 i 4.5 proponowanej ChPL Valganciclovir Hetero. |
| Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka | Nie zaproponowano. |
| Skuteczność środków minimalizacji ryzyka | |
| Jak będzie mierzona skuteczność środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do danego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa | Rutynowe działania z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii określone w części III pomogą w zidentyfikowaniu wszelkich zmian częstości, ciężkości lub charakteru problemów z bezpieczeństwem lub w zidentyfikowaniu nowej grupy narażonej na ryzyko. |
| Kryteria oceny udanych wyników zastosowania proponowanych środków minimalizacji ryzyka | Zmniejszenie ciężkości, swoistości lub częstości ryzyka |
| Planowane daty oceny | W trakcie opracowywania raportu PSUR (o ile dotyczy) zgodnie z wykazem EURD / wykazem |

| | |
|-----------------------------------|--|
| | Podziału Pracy i Synchronizacji PSUR oraz w trakcie działań z zakresu okresowego wykrywania sygnałów |
| Wyniki pomiaru skuteczności | Nie dotyczy. |
| Konsekwencje minimalizacji ryzyka | Jeśli nowe informacje doprowadzą do zmiany stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem tego leku, zostaną o tym bezzwłocznie poinformowane właściwe organy ds. zdrowia i RMP zostanie poddany przeglądowi i aktualizacji. Dodatkowo punkt informacji o produkcie dotyczący bezpieczeństwa będzie aktualizowany i publikowany zgodnie z wymaganiami |
| Komentarz | – |

Tabela 19: Brakujące informacje: pacjenci z ciężką, nieopanowaną biegunką lub z potwierdzonymi zaburzeniami wchłaniania

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa | Pacjenci z ciężką, nieopanowaną biegunką lub z potwierdzonymi zaburzeniami wchłaniania |
|--|--|
| Cele środków minimalizacji ryzyka | Nie zaproponowano. |
| Rutynowe środki minimalizacji ryzyka | Nie zaproponowano. |
| Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka | Nie zaproponowano. |
| Skuteczność środków minimalizacji ryzyka | |
| Jak będzie mierzona skuteczność środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do danego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa | Nie dotyczy. |
| Kryteria oceny udanych wyników zastosowania proponowanych środków minimalizacji ryzyka | Nie dotyczy. |
| Planowane daty oceny | Nie dotyczy. |
| Wyniki pomiaru skuteczności | Nie dotyczy. |
| Konsekwencje minimalizacji ryzyka | Nie dotyczy. |
| Komentarz | – |

V.2 Niepowodzenie środka minimalizacji ryzyka (o ile dotyczy)

Nie dotyczy.

V.3 Tabela podsumowująca środki minimalizacji ryzyka

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa | Rutynowe środki minimalizacji ryzyka | Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka |
|---|---|--|
| <p>Istotne zidentyfikowane ryzyko: ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość aplastyczna</p> | <p>Druki informacyjne dotyczące produktu Valganciclovir firmy Hetero obejmują następujące informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa:</p> <p><u>Punkt 4.2:</u></p> <p>Jeśli podczas leczenia produktem Valganciclovir Hetero nastąpi znaczne zmniejszenie liczby krwinek, należy rozważyć podawanie czynników krwiotwórczych i (lub) przerwanie podawania leku.</p> <p><u>Punkt 4.4:</u></p> <p>U pacjentów stosujących produkt Valganciclovir Hetero (i gancyklowir) obserwowano ciężką leukopenię, neutropenię, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenię, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość aplastyczną. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli bezwzględna liczba neutrofilii jest mniejsza niż 500 komórek/μl, lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż 25 000/μl, lub stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 8 g/dl.</p> <p>Jeśli stosowanie zapobiegawcze przedłuża się powyżej 100 dni, należy wziąć pod uwagę ryzyko rozwoju leukopenii i neutropenii.</p> <p>Valganciclovir Hetero należy stosować ostrożnie u pacjentów z uprzednio występującym niedoborem krwinek lub</p> | <p>Aktualnie dostępne dane nie uzasadniają konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.</p> |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>przebyłym w przeszłości polekowym niedoborem krwinek oraz u pacjentów poddawanych radioterapii.</p> <p>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 czynników krwiotwórczych i (lub) przerwanie podawania leku.</p> <p><u>Punkt 4.8:</u></p> <p>Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania walgancyklowiru są neutropenia, niedokrwistość oraz biegunka.</p> <p>Podawanie walgancyklowiru jest związane z większym ryzykiem wystąpienia neutropenii i leukopenii niż podanie doustne gancyklowiru.</p> <p>Ciężka neutropenia (<500 komórek/μl) jest obserwowana częściej u pacjentów z zapaleniem siatkówki wywołanym przez wirus CMV, leczonych walgancyklowirem, niż u pacjentów po przeszczepach narządów mięszszowych, otrzymujących walgancyklowir.</p> <p><i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i></p> <p>Bardzo często ($\geq 1/10$) – (ciężkie) neutropenia, niedokrwistość</p> <p>Często ($\geq 1/100$, <1/10) – ciężka niedokrwistość, (ciężka) małopłytkowość, (ciężka) leukopenia, (ciężka) pancytopenia</p> <p>Niezbyt często ($\geq 1/1000$, < 1/100) –</p> | |
|--|---|--|

| | | |
|---|--|--|
| | <p>uszkodzenie czynności szpiku kostnego</p> <p>Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) – niedokrwistość aplastyczna</p> <p><u>Punkt 4.9:</u></p> <p>Doświadczenie związane z przedawkowaniem dożylniej postaci gancyklowiru: U większości pacjentów wystąpiło jedno lub kilka z poniższych zdarzeń niepożądanych: toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy: pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, aplazja szpiku, leukopenia, neutropenia, granulocytopenia.</p> <p><u>Punkt 5.3:</u></p> <p>Toksyczność walgancyklowiru w badaniach przedklinicznych była taka sama jak toksyczność gancyklowiru; całkowity wpływ gancyklowiru był porównywalny lub mniejszy od występującego u ludzi otrzymujących dawki początkowe.</p> <p>Stwierdzono nieodwracalne zmiany: gonadotoksyczność (ubytek komórek jąder) i nefrotoksyczność (mocznicza, zwyrodnienie komórek) oraz zmiany przemijające: mielotoksyczność (niedokrwistość, neutropenia, limfocytopenia) i toksyczne działanie na przewód pokarmowy (martwica komórek błony śluzowej).</p> | |
| <p>Istotne zidentyfikowane ryzyko: niepłodność męska</p> | <p>Druki informacyjne dotyczące produktu Valganciclovir firmy Hetero obejmują następujące informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa:</p> <p>Punkt 4.8:</p> <p><u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u></p> | <p>Aktualnie dostępne dane nie uzasadniają konieczności stosowania dodatkowych środków</p> |

| | | |
|---|---|---|
| | Niezbyt często: niepłodność męska | minimalizacji ryzyka. |
| Istotne zidentyfikowane ryzyko: nadwrażliwość | <p>Druki informacyjne dotyczące produktu Valganciclovir firmy Hetero obejmują następujące informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa:</p> <p>Punkt 4.3:</p> <p>Stosowanie produktu Valganciclovir Hetero jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na walgancyklowir, gancyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Ponieważ budowa chemiczna produktu Valganciclovir Hetero jest podobna do acyklowiru i walacyklowiru, istnieje możliwość nadwrażliwości krzyżowej na te substancje. Dlatego też stosowanie produktu Valganciclovir Hetero jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na acyklowir i walacyklowir.</p> <p>Punkt 4.8:</p> <p><u>Zaburzenia układu immunologicznego:</u></p> <p>Niezbyt często: Reakcja anafilaktyczna</p> | Aktualnie dostępne dane nie uzasadniają konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka. |
| Istotne zidentyfikowane ryzyko: napady drgawkowe związane z równoczesnym podawaniem z imipenem z cylastatyną | <p>Druki informacyjne dotyczące produktu Valganciclovir firmy Hetero obejmują następujące informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa:</p> <p>Punkt 4.4:</p> <p>Notowano występowanie drgawek u pacjentów, którym podawano równocześnie imipenem z cylastatyną i gancyklowir. Nie należy stosować produktu Valganciclovir Hetero jednocześnie z imipenem i cylastatyną, chyba że</p> | Aktualnie dostępne dane nie uzasadniają konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka. |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.</p> <p>Punkt 4.5:</p> <p><u>Imipenem z cylastatyną:</u> Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów, u których równocześnie z gancyklowirem podawano imipenem z cylastatyną. Leków tych nie należy stosować równocześnie, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.</p> | |
| <p>Istotne potencjalne ryzyko: rakotwórczość, teratogenność i toksyczny wpływ na reprodukcję</p> | <p>Druki informacyjne dotyczące produktu Valganciclovir firmy Hetero obejmują następujące informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa:</p> <p><u>Punkt 4.4:</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia walgancyklowirem konieczne jest poinformowanie pacjenta o możliwym szkodliwym działaniu na płód. W badaniach na zwierzętach, gancyklowir wykazywał działanie mutagenne, teratogenne, aspermatogenne, rakotwórcze oraz zmniejszał płodność samic. Należy zatem wziąć pod uwagę, że produkt Valganciclovir Hetero może być teratogeny i karcinogeny dla człowieka i może powodować wady wrodzone i nowotwory.</p> <p>Uważa się także, że produkt Valganciclovir Hetero może powodować przemijające lub trwałe zahamowanie spermatogenezy. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie w okresie leczenia skutecznych metod antykoncepcji. Mężczyznom należy doradzić, aby w okresie leczenia i przez co najmniej 90 dni po jego zakończeniu, stosowali mechaniczne środki antykoncepcyjne, chyba że</p> | <p>Aktualnie dostępne dane nie uzasadniają konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.</p> |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>jest pewne, że partnerka nie zajdzie w ciążę.</p> <p>Walgancyklowir może wykazywać odległe działania rakotwórcze i toksyczne na rozrodczość.</p> <p><u>Punkt 4.6:</u></p> <p>Biorąc pod uwagę farmakologiczny mechanizm działania i toksyczny wpływ gancyklowiru na reprodukcję obserwowany w doświadczeniach na zwierzętach, można spodziewać się działania teratogennego u ludzi. Produktu Valganciclovir Hetero nie należy podawać kobietom w ciąży, chyba że korzyść terapeutyczna dla matki przewyższa potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu.</p> <p><u>Punkt 5.3:</u></p> <p>Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, więc działanie obserwowane po podaniu gancyklowiru będzie takie samo jak po podaniu walgancyklowiru. Toksyczność walgancyklowiru w badaniach przedklinicznych była taka sama jak toksyczność gancyklowiru; całkowity wpływ gancyklowiru był porównywalny lub mniejszy od występującego u ludzi otrzymujących dawki początkowe.</p> <p>Stwierdzono nieodwracalne zmiany: gonadotoksyczność (ubytek komórek jąder) i nefrotoksyczność (mocznica, zwyrodnienie komórek) oraz zmiany przemijające: mielotoksyczność (niedokrwistość, neutropenia, limfocytopenia) i toksyczne działanie na przewód pokarmowy (martwica komórek błony śluzowej).</p> <p>Dalsze badania wykazały, że gancyklowir jest środkiem mutagennym, rakotwórczym,</p> | |
|--|---|--|

| | <p>teratogennym, embriotoksycznym, aspermatogennym (tj. zaburzającym płodność u mężczyzn) i ograniczającym płodność u kobiet.</p> | | | | | | | |
|---|--|---|----------------------------------|---|------|--------------------------------------|---------------------------------|--|
| <p>Istotne potencjalne ryzyko: możliwość przedawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek</p> | <p>Druki informacyjne dotyczące produktu Valganciclovir firmy Hetero obejmują następujące informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa:</p> <p><u>Punkt 4.2:</u></p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:</u></p> <p>Należy dokładnie kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy lub klirens kreatyniny. Konieczne jest dostosowanie dawki w zależności od klirensu kreatyniny, jak pokazano w tabeli poniżej.</p> <p>Klirens kreatyniny (ml/min) można wyliczyć szacunkowo na podstawie jej stężenia w surowicy, za pomocą następujących wzorów:</p> <p>U mężczyzn = $(140 - \text{wiek (lata)}) \times (\text{masa ciała [kg]})$</p> <p>$(72) \times (0.011 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy [mikromol/l]})$</p> <p>U kobiet = 0.85 X wartość u mężczyzn</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>CrCl (ml/min)</th> <th>Dawka początkowa walgancyklowiru</th> <th>Dawka podtrzymująca lub zapobiegawcza walgancyklowiru</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 60</td> <td>900 mg (2 tabletki) dwa razy na dobę</td> <td>900 mg (2 tabletki) raz na dobę</td> </tr> </tbody> </table> | CrCl (ml/min) | Dawka początkowa walgancyklowiru | Dawka podtrzymująca lub zapobiegawcza walgancyklowiru | ≥ 60 | 900 mg (2 tabletki) dwa razy na dobę | 900 mg (2 tabletki) raz na dobę | <p>Aktualnie dostępne dane nie uzasadniają konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.</p> |
| CrCl (ml/min) | Dawka początkowa walgancyklowiru | Dawka podtrzymująca lub zapobiegawcza walgancyklowiru | | | | | | |
| ≥ 60 | 900 mg (2 tabletki) dwa razy na dobę | 900 mg (2 tabletki) raz na dobę | | | | | | |

| | | |
|---------|--------------------------------------|---|
| 40 – 59 | 450 mg (1 tabletka) dwa razy na dobę | 450 mg (1 tabletka) raz na dobę |
| 25 – 39 | 450 mg (1 tabletka) raz na dobę | 450 mg (1 tabletka) co 2 doby |
| 10 – 24 | 450 mg (1 tabletka) co 2 doby | 450 _[p3] mg (1 tabletka) dwa razy w tygodniu |
| < 10 | niezalecana | niezalecana |

Pacjenci poddawani hemodializie:

Dla pacjentów dializowanych (CrCl < 10 ml/min) nie można podać zaleceń dotyczących właściwego dawkowania. Dlatego też pacjentom tym nie należy podawać produktu Valganciclovir Hetero.

Punkt 4.4:

Produktu Valganciclovir Hetero nie należy stosować u pacjentów poddawanych hemodializie.

Punkt 4.9:

U jednego dorosłego pacjenta wystąpiło, zakończone zejściem śmiertelnym, zahamowanie czynności szpiku kostnego (aplazja szpiku) po kilku dniach podawania dawek co najmniej dziesięciokrotnie wyższych niż zalecane u tego pacjenta stosownie do stopnia zaburzenia czynności nerek (zmniejszony klirens kreatyniny). Przewiduje się, że przedawkowanie walgancyklowiru może także spowodować zwiększenie jego toksycznego działania na nerki. Hemodializa i

| | | |
|--|--|--|
| | <p>nawadnianie mogą wpływać korzystnie na zmniejszenie stężenia leku w osoczu u pacjentów, którym podano zbyt wysoką dawkę walgancyklowiru. Notowano przedawkowanie gancyklowiru podawanego dożylnie podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu. W niektórych przypadkach nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych. U większości pacjentów wystąpiło jedno lub kilka z poniższych zdarzeń niepożądanych: toksyczny wpływ na nerki: nasilenie krwimoczu u pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><u>Punkt 5.2:</u></p> <p>Zaburzenie czynności nerek powodowało zmniejszenie klirensu gancyklowiru powstałego z walgancyklowiru i odpowiednie wydłużenie końcowego okresu półtrwania. Dlatego u pacjentów z osłabioną czynnością nerek konieczna jest modyfikacja dawkowania. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania produktu Valganciclovir Hetero 450 mg, tabletki powlekane u pacjentów poddawanych hemodializie, ponieważ indywidualnie dobrane dawki produktu dla tych pacjentów są mniejsze niż dawka podawana w tabletkach 450 mg. Dlatego u tych pacjentów nie należy stosować produktu Valganciclovir Hetero.</p> | |
| <p>Istotne potencjalne ryzyko: potencjalne interakcje z lekami powodującymi zahamowanie</p> | <p>Druki informacyjne dotyczące produktu Valganciclovir firmy Hetero obejmują następujące informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa:</p> | <p>Aktualnie dostępne dane nie uzasadniają konieczności stosowania</p> |

| | | |
|--------------------------------|--|--|
| <p>czynności szpiku</p> | <p>Punkt 4.4:</p> <p>Pacjentów, u których produkt Valganciclovir Hetero stosowany jest równocześnie z lekami o znanym działaniu mielosupresyjnym (np. zydowudyną), należy uważnie kontrolować, czy nie mają objawów dodatkowego działania toksycznego.</p> <p>Punkt 4.5:</p> <p><u>Zydowudyna:</u> Zastosowanie zydowudyny razem z doustnie podawanym gancyklowirem prowadziło do niewielkiego (17%), lecz istotnego statystycznie zwiększenia AUC zydowudyny. Równoczesne podawanie zydowudyny przyczyniało się również do statystycznie nieistotnej tendencji do zmniejszania się stężeń gancyklowiru. Jednak ponieważ zarówno zydowudyna, jak i gancyklowir mogą potencjalnie powodować neutropenię i niedokrwistość, skojarzone leczenie pełnymi dawkami może nie być tolerowane przez niektórych pacjentów.</p> <p><u>Mykofenolan mofetylu:</u> Opierając się na wynikach badania po podaniu pojedynczym zalecanej dawki dożylniej gancyklowiru i doustnej dawki mykofenolanu mofetylu (MMF) oraz znanym wpływie zaburzonej czynności nerek na farmakokinetykę MMF i gancyklowiru, podczas równoczesnego stosowania tych dwóch substancji (które współzawodniczą w procesie wydalania kanalikowego w nerkach) należy spodziewać się zwiększenia stężeń fenolowego glukuronidu kwasu mykofenolowego (MPAG) i gancyklowiru. Ponieważ jednocześnie nie są spodziewane istotne zmiany farmakokinetyki kwasu</p> | <p>dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.</p> |
|--------------------------------|--|--|

| | | |
|--|--|--|
| | <p>mykofenolowego (MPA), nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania MMF. Jeśli gancyklowir i MMF stosowane są równocześnie u chorych z zaburzoną czynnością nerek, dawkowanie gancyklowiru należy monitorować, a pacjent powinien znajdować się pod ścisłą obserwacją. Zarówno MMF jak i gancyklowir mogą spowodować wystąpienie neutropenii i leukopenii, dlatego należy kontrolować, czy u pacjentów nie występują nasilone objawy toksyczności.</p> <p><u>Trimetoprym:</u> Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po równoczesnym podaniu trimetoprymu i doustnej postaci gancyklowiru. Pomimo to istnieje możliwość nasilenia toksyczności, ponieważ obie substancje hamują czynność szpiku kostnego. Dlatego równocześnie stosować te substancje można tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają istniejące ryzyko.</p> | |
| <p>Istotne potencjalne ryzyko: potencjalne interakcje z lekami wydalanymi przez nerki</p> | <p>Druki informacyjne dotyczące produktu Valganciclovir firmy Hetero obejmują następujące informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa:</p> <p>Punkt 4.4: Pacjentów, u których produkt Valganciclovir Hetero stosowany jest równocześnie z substancjami zaburzającymi czynność nerek, należy uważnie kontrolować, czy nie mają objawów dodatkowego działania toksycznego.</p> <p>Punkt 4.5:</p> <p><u>Interakcje leków z gancyklowirem:</u></p> <p>Probenecyd: Równoczesne podawanie</p> | <p>Aktualnie dostępne dane nie uzasadniają konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.</p> |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>probenecydu i doustnie stosowanego gancyklowiru prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia wartości klirensu nerkowego gancyklowiru (o 20%), a tym samym – do istotnego statystycznie zwiększenia całkowitego wpływu leku na organizm (o 40%). Zmiany te wynikają z interakcji, w której dwie substancje współzawodniczą w procesie wydzielania kanalikowego w nerkach. Dlatego należy uważnie obserwować, czy u pacjentów otrzymujących równocześnie probenecyd i produkt Valganciclovir Hetero nie występują objawy toksyczności gancyklowiru.</p> <p><u>Wpływ gancyklowiru na inne leki:</u></p> <p>Dydanozyna: Równoczesne stosowanie gancyklowiru (zarówno dożylnie, jak i doustnie) oraz dydanozyny powodowało zwiększenie stężeń dydanozyny w osoczu. Po doustnym zastosowaniu gancyklowiru w dawkach 3 i 6 g/dobę obserwowano zwiększenie wartości AUC dydanozyny o 84 do 124%. Podobnie, po dożylnym podaniu dawek 5 i 10 mg/kg mc./dobę obserwowano zwiększenie wartości AUC dydanozyny o 38 do 67%. Nie odnotowano klinicznie istotnych zmian stężenia gancyklowiru. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy toksycznego działania dydanozyny.</p> <p>Zydowudyna: Zastosowanie zydowudyny razem z doustnie podawanym gancyklowirem prowadziło do niewielkiego (17%), lecz istotnego statystycznie zwiększenia AUC zydowudyny. Równoczesne podawanie zydowudyny przyczyniało się również do</p> | |
|--|---|--|

| | | |
|--|---|--|
| | <p>statystycznie nieistotnej tendencji do zmniejszania się stężeń gancyklowiru. Jednak ponieważ zarówno zydowydyna, jak i gancyklowir mogą potencjalnie powodować neutropenię i niedokrwistość, skojarzone leczenie pełnymi dawkami może nie być tolerowane przez niektórych pacjentów.</p> <p>Mykofenolan mofetylu: Opierając się na wynikach badania po podaniu pojedynczym zalecanej dawki dożylniej gancyklowiru i doustnej dawki mykofenolanu mofetylu (MMF) oraz znanym wpływie zaburzonej czynności nerek na farmakokinetykę MMF i gancyklowiru, podczas równoczesnego stosowania tych dwóch substancji (które współzawodniczą w procesie wydalania kanalikowego w nerkach) należy spodziewać się zwiększenia stężeń fenolowego glukuronidu kwasu mykofenolowego (MPAG) i gancyklowiru. Ponieważ jednocześnie nie są spodziewane istotne zmiany farmakokinetyki kwasu mykofenolowego (MPA), nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania MMF. Jeśli gancyklowir i MMF stosowane są równocześnie u chorych z zaburzoną czynnością nerek, dawkowanie gancyklowiru należy monitorować, a pacjent powinien znajdować się pod ścisłą obserwacją.</p> <p>Inne możliwe interakcje lekowe</p> <p>Działanie toksyczne może się nasilić, jeśli walgancyklowir jest podawany równocześnie lub bezpośrednio przed przyjęciem czy po przyjęciu innych leków hamujących replikację w populacjach szybko dzielących się komórek, takich jak występujące w szpiku kostnym,</p> | |
|--|---|--|

| | | |
|---|---|--------------------|
| | <p>jądrach, warstwie rozrodczej skóry i błonie śluzowej przewodu pokarmowego. Do leków tych należą dapson, pentamidyna, flucytozyna, połączenie trimetoprymu i sulfonamidu, analogi nukleozydów i hydroksymocznik.</p> <p>Ponieważ gancyklowir jest wydalany przez nerki, jego toksyczność może się nasilać podczas równoczesnego stosowania walgancyklowiru z lekami, które zmniejszają klirens nerkowy gancyklowiru, powodując zwiększenie jego stężenia w organizmie. Klirens nerkowy gancyklowiru może być zmniejszony w dwóch mechanizmach: (a) nefrotoksyczność spowodowana takimi substancjami, jak cydofowir i foskarnet, oraz (b) kompetycyjne hamowanie aktywnego wydzielania kanalikowego w nerkach, np. przez inne analogi nukleozydów.</p> <p>Dlatego też wszystkie takie leki można stosować równocześnie z walgancyklowirem jedynie wówczas, jeżeli spodziewana korzyść przewyższa ryzyko.</p> | |
| Brakujące informacje: | Nie zaproponowano. | Nie zaproponowano. |
| Pacjenci z ciężką, nieopanowaną biegunką lub z potwierdzonymi zaburzeniami wchłaniania | | |

CZĘŚĆ VI: KRÓTKI OPIS PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM, WEDŁUG PRODUKTÓW

VI.1 Elementy tabel podsumowujących do streszczenia EPAR

VI.1.1 Tabela podsumowująca zagrożenia dla bezpieczeństwa

| | |
|--------------------------------|---|
| Istotne zidentyfikowane ryzyko | <ul style="list-style-type: none"> • Ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość aplastyczna • Niepłodność męska • Nadwrażliwość • Napady drgawkowe związane z równoczesnym podawaniem z imipenemem z cylastatyną |
| Istotne potencjalne ryzyko | <ul style="list-style-type: none"> • Rakotwórczość, teratogenność i toksyczny wpływ na reprodukcję • Możliwość przedawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek • Potencjalne interakcje z lekami powodującymi zahamowanie czynności szpiku • Potencjalne interakcje z lekami wydalanymi przez nerki |
| Brakujące informacje | <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z ciężką, nieopanowaną biegunką lub z potwierdzonymi zaburzeniami wchłaniania |

VI.1.2 Tabela dotycząca trwających i planowanych badań w ramach planu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu

Nie dotyczy.

VI.1.3 Podsumowanie planu badań skuteczności po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie leku do obrotu

Nie dotyczy.

VI.1.4 Tabela podsumowująca środki minimalizacji ryzyka

| Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa | Rutynowe środki minimalizacji ryzyka | Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka |
|---|---|--|
| <p>Istotne zidentyfikowane ryzyko: ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość aplastyczna</p> | <p>Druki informacyjne dotyczące produktu Valganciclovir firmy Hetero obejmują następujące informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa:</p> <p><u>Punkt 4.2:</u></p> <p>Jeśli podczas leczenia produktem Valganciclovir Hetero nastąpi znaczne zmniejszenie liczby krwinek, należy rozważyć podawanie czynników krwiotwórczych i (lub) przerwanie podawania leku.</p> <p><u>Punkt 4.4:</u></p> <p>U pacjentów stosujących produkt Valganciclovir Hetero (i gancyklowir) obserwowano ciężką leukopenię, neutropenię, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenię, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość aplastyczną. Nie należy rozpoczynać leczenia, jeśli</p> | <p>Aktualnie dostępne dane nie uzasadniają konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.</p> |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>bezwzględna liczba neutrofili jest mniejsza niż 500 komórek/μl, lub liczba płytek krwi jest mniejsza niż 25 000/μl, lub stężenie hemoglobiny jest mniejsze niż 8 g/dl.</p> <p>Jeśli stosowanie zapobiegawcze przedłuża się powyżej 100 dni, należy wziąć pod uwagę ryzyko rozwoju leukopenii i neutropenii.</p> <p>Valganciclovir Hetero należy stosować ostrożnie u pacjentów z uprzednio występującym niedoborem krwinek lub przebyłym w przeszłości polekowym niedoborem krwinek oraz u pacjentów poddawanych radioterapii.</p> <p>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 czynników krwiotwórczych i (lub) przerwanie podawania leku.</p> <p><u>Punkt 4.8:</u></p> <p>Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi podczas stosowania walgancyklowiru są neutropenia, niedokrwistość oraz biegunka.</p> <p>Podawanie walgancyklowiru jest związane z większym ryzykiem wystąpienia neutropenii i leukopenii niż podanie doustne gancyklowiru.</p> <p>Ciężka neutropenia (<500 komórek/μl) jest obserwowana częściej u pacjentów z zapaleniem siatkówki wywołanym przez wirusa CMV, leczonych walgancyklowirem, niż u</p> | |
|--|---|--|

| | | |
|--|--|--|
| | <p>pacjentów po przeszczepach narządów mięszszowych, otrzymujących walgancyklowir.</p> <p><i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i></p> <p>Bardzo często ($\geq 1/10$) – (ciężkie) neutropenia, niedokrwistość</p> <p>Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$) – ciężka niedokrwistość, (ciężka) małopłytkowość, (ciężka) leukopenia, (ciężka) pancytopenia</p> <p>Niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) – uszkodzenie czynności szpiku kostnego</p> <p>Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) – niedokrwistość aplastyczna</p> <p><u>Punkt 4.9:</u></p> <p>Doświadczenie związane z przedawkowaniem dożylniej postaci gancyklowiru: U większości pacjentów wystąpiło jedno lub kilka z poniższych zdarzeń niepożądanych: toksyczny wpływ na układ krwiotwórczy: pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, aplazja szpiku, leukopenia, neutropenia, granulocytopenia.</p> <p><u>Punkt 5.3:</u></p> <p>Toksyczność walgancyklowiru w badaniach przedklinicznych była taka sama jak toksyczność gancyklowiru; całkowity wpływ gancyklowiru był porównywalny lub mniejszy od występującego u ludzi otrzymujących dawki początkowe.</p> <p>Stwierdzono nieodwracalne zmiany: gonadotoksyczność (ubytek komórek jąder) i nefrotoksyczność (mocznicą, zwyrodnienie komórek) oraz zmiany przemijające: mielotoksyczność (niedokrwistość, neutropenia,</p> | |
|--|--|--|

| | | |
|--|---|---|
| | limfocytopenia) i toksyczne działanie na przewód pokarmowy (martwica komórek błony śluzowej). | |
| Istotne zidentyfikowane ryzyko: niepłodność męska | <p>Druki informacyjne dotyczące produktu Valganciclovir firmy Hetero obejmują następujące informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa:</p> <p>Punkt 4.8:</p> <p><u>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</u></p> <p>Niezbyt często: niepłodność męska</p> | Aktualnie dostępne dane nie uzasadniają konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka. |
| Istotne zidentyfikowane ryzyko: nadwrażliwość | <p>Druki informacyjne dotyczące produktu Valganciclovir firmy Hetero obejmują następujące informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa:</p> <p>Punkt 4.3:</p> <p>Stosowanie produktu Valganciclovir Hetero jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na walgancyklowir, gancyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Ponieważ budowa chemiczna produktu Valganciclovir Hetero jest podobna do acyklowiru i walacyklowiru, istnieje możliwość nadwrażliwości krzyżowej na te substancje. Dlatego też stosowanie produktu Valganciclovir Hetero jest przeciwwskazane u pacjentów z nadwrażliwością na acyklowir i walacyklowir.</p> <p>Punkt 4.8:</p> <p><u>Zaburzenia układu immunologicznego:</u></p> <p>Niezbyt często: Reakcja anafilaktyczna</p> | Aktualnie dostępne dane nie uzasadniają konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka. |

| | | |
|--|--|--|
| <p>Istotne zidentyfikowane ryzyko: napady drgawkowe związane z równoczesnym podawaniem z imipenem z cylastatyną</p> | <p>Druki informacyjne dotyczące produktu Valganciclovir firmy Hetero obejmują następujące informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa:</p> <p>Punkt 4.4:</p> <p>Notowano występowanie drgawek u pacjentów, którym podawano równocześnie imipenem z cylastatyną i gancyklowir. Nie należy stosować produktu Valganciclovir Hetero jednocześnie z imipenem i cylastatyną, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.</p> <p>Punkt 4.5:</p> <p><u>Imipenem z cylastatyną:</u> Zgłaszano występowanie drgawek u pacjentów, u których równocześnie z gancyklowirem podawano imipenem z cylastatyną. Leków tych nie należy stosować równocześnie, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad potencjalnym ryzykiem.</p> | <p>Aktualnie dostępne dane nie uzasadniają konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.</p> |
| <p>Istotne potencjalne ryzyko: rakotwórczość, teratogenność i toksyczny wpływ na reprodukcję</p> | <p>Druki informacyjne dotyczące produktu Valganciclovir firmy Hetero obejmują następujące informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa:</p> <p><u>Punkt 4.4:</u></p> <p>Przed rozpoczęciem leczenia walgancyklowirem konieczne jest poinformowanie pacjenta o możliwym szkodliwym działaniu na płód. W badaniach na zwierzętach gancyklowir wykazywał działanie mutagenne, teratogenne, aspermatogenne, rakotwórcze oraz zmniejszał płodność samic. Należy zatem wziąć pod uwagę, że produkt Valganciclovir Hetero może być teratogeny i</p> | <p>Aktualnie dostępne dane nie uzasadniają konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>karcinogeny dla człowieka i może powodować wady wrodzone i nowotwory.</p> <p>Uważa się także, że produkt Valganciclovir Hetero może powodować przemijające lub trwałe zahamowanie spermatogenezy. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie w okresie leczenia skutecznych metod antykoncepcji. Mężczyznom należy 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.</p> <p>Walgancyklowir może wykazywać odległe działania rakotwórcze i toksyczne na rozrodczość.</p> <p><u>Punkt 4.6:</u></p> <p>Biorąc pod uwagę farmakologiczny mechanizm działania i toksyczny wpływ gancyklowiru na reprodukcję obserwowany w doświadczeniach na zwierzętach, można spodziewać się działania teratogennego u ludzi. Produktu Valganciclovir Hetero nie należy podawać kobietom w ciąży, chyba że korzyść terapeutyczna dla matki przewyższa potencjalne ryzyko uszkodzenia płodu.</p> <p><u>Punkt 5.3:</u></p> <p>Walgancyklowir jest prolekiem gancyklowiru, więc działanie obserwowane po podaniu gancyklowiru będzie takie samo jak po podaniu walgancyklowiru. Toksyczność walgancyklowiru w badaniach przedklinicznych była taka sama jak toksyczność gancyklowiru; całkowity wpływ gancyklowiru był porównywalny lub mniejszy od występującego</p> | |
|--|--|--|

| | | |
|---|---|--|
| | <p>u ludzi otrzymujących dawki początkowe.</p> <p>Stwierdzono nieodwracalne zmiany: gonadotoksyczność (ubytek komórek jąder) i nefrotoksyczność (mocznicą, zwyrodnienie komórek) oraz zmiany przemijające: mielotoksyczność (niedokrwistość, neutropenia, limfocytopenia) i toksyczne działanie na przewód pokarmowy (martwica komórek błony śluzowej).</p> <p>Dalsze badania wykazały, że gancyklowir jest środkiem mutagennym, rakotwórczym, teratogennym, embriotoksycznym, aspermatogennym (tj. zaburzającym płodność u mężczyzn) i ograniczającym płodność u kobiet.</p> | |
| <p>Istotne potencjalne ryzyko: możliwość przedawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek</p> | <p>Druki informacyjne dotyczące produktu Valganciclovir firmy Hetero obejmują następujące informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa:</p> <p><u>Punkt 4.2:</u></p> <p><u>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:</u></p> <p>Należy dokładnie kontrolować stężenie kreatyniny w surowicy lub klirens kreatyniny. Konieczne jest dostosowanie dawki w zależności od klirensu kreatyniny, jak pokazano w tabeli poniżej.</p> <p>Klirens kreatyniny (ml/min) można wyliczyć szacunkowo na podstawie jej stężenia w surowicy, za pomocą następujących wzorów:</p> <p>U mężczyzn = $\frac{140 - \text{wiek (lata)} \times (\text{masa ciała [kg]})}{(72) \times (0.011 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy [mikromol/l]})}$</p> | <p>Aktualnie dostępne dane nie uzasadniają konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.</p> |

| U kobiet = 0.85 X wartość u mężczyzn | | |
|--------------------------------------|--|---|
| CrCl (ml/min) | Dawka początkowa walgancyklowiru | Dawka podtrzymująca lub zapobiegawcza walgancyklowiru |
| ≥ 60 | 900 mg (2 tabletki) dwa razy na dobę | 900 mg (2 tabletki) raz na dobę |
| 40 – 59 | 450 mg (1 tabletki) dwa razy na dobę | 450 mg (1 tabletki) raz na dobę |
| 25 – 39 | 450 mg (1 tabletki) raz na dobę | 450 mg (1 tabletki) co 2 doby |
| 10 – 24 | 450 mg (1 tabletki) co 2 doby | 450 mg (1 tabletki) dwa razy w tygodniu |
| < 10 | niezalecana | niezalecana |

Pacjenci poddawani hemodializie:

Dla pacjentów dializowanych (CrCl < 10 ml/min) nie można podać zaleceń dotyczących właściwego dawkowania. Dlatego też pacjentom tym nie należy podawać produktu Valganciclovir Hetero.

Punkt 4.4:

Produktu Valganciclovir Hetero nie należy stosować u pacjentów poddawanych hemodializie.

Punkt 4.9:

| | | |
|--|--|--|
| | <p>U jednego dorosłego pacjenta wystąpiło, zakończone zejściem śmiertelnym, zahamowanie czynności szpiku kostnego (aplazja szpiku) po kilku dniach podawania dawek co najmniej dziesięciokrotnie wyższych niż zalecane u tego pacjenta stosownie do stopnia zaburzenia czynności nerek (zmniejszony klirens kreatyniny). Przewiduje się, że przedawkowanie walgancyklowiru może także spowodować zwiększenie jego toksycznego działania na nerki. Hemodializa i nawadnianie mogą wpływać korzystnie na zmniejszenie stężenia leku w osoczu u pacjentów, którym podano zbyt wysoką dawkę walgancyklowiru. Notowano przedawkowanie gancyklowiru podawanego dożylnie podczas badań klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu. W niektórych przypadkach nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych. U większości pacjentów wystąpiło jedno lub kilka z poniższych zdarzeń niepożądanych: toksyczny wpływ na nerki: nasilenie krwimoczu u pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek.</p> <p><u>Punkt 5.2:</u></p> <p>Zaburzenie czynności nerek powodowało zmniejszenie klirensu gancyklowiru powstałego z walgancyklowiru i odpowiednie wydłużenie końcowego okresu półtrwania. Dlatego u pacjentów z osłabioną czynnością nerek konieczna jest modyfikacja dawkowania. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania produktu Valganciclovir Hetero 450 mg, tabletki powlekane u pacjentów poddawanych hemodializie, ponieważ</p> | |
|--|--|--|

| | | |
|---|---|--|
| | <p>indywidualnie dobrane dawki produktu dla tych pacjentów są mniejsze niż dawka podawana w tabletkach 450 mg. Dlatego u tych pacjentów nie należy stosować produktu Valganciclovir Hetero.</p> | |
| <p>Istotne potencjalne ryzyko: potencjalne interakcje z lekami powodującymi zahamowanie czynności szpiku</p> | <p>Druki informacyjne dotyczące produktu Valganciclovir firmy Hetero obejmują następujące informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa:</p> <p>Punkt 4.4:</p> <p>Pacjentów, u których produkt Valganciclovir Hetero stosowany jest równocześnie z lekami o znanym działaniu mielosupresyjnym (np. zydowudyną), należy uważnie kontrolować, czy nie mają objawów dodatkowego działania toksycznego.</p> <p>Punkt 4.5:</p> <p><u>Zydowudyna:</u> Zastosowanie zydowudyny razem z doustnie podawanym gancyklowirem prowadziło do niewielkiego (17%), lecz istotnego statystycznie zwiększenia AUC zydowudyny. Równoczesne podawanie zydowudyny przyczyniało się również do statystycznie nieistotnej tendencji do zmniejszania się stężeń gancyklowiru. Jednak ponieważ zarówno zydowudyna, jak i gancyklowir mogą potencjalnie powodować neutropenię i niedokrwistość, skojarzone leczenie pełnymi dawkami może nie być tolerowane przez niektórych pacjentów.</p> <p><u>Mykofenolan mofetylu:</u> Opierając się na wynikach badania po podaniu pojedynczym zalecanej dawki dożylnego gancyklowiru i doustnej dawki mykofenolanu mofetylu (MMF)</p> | <p>Aktualnie dostępne dane nie uzasadniają konieczności stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.</p> |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>oraz znanym wpływie zaburzonej czynności nerek na farmakokinetykę MMF i gancyklowiru, podczas równoczesnego stosowania tych dwóch substancji (które współzawodniczą w procesie wydalania kanalikowego w nerkach) należy spodziewać się zwiększenia stężeń fenolowego glukuronidu kwasu mykofenolowego (MPAG) i gancyklowiru. Ponieważ jednocześnie nie są spodziewane istotne zmiany farmakokinetyki kwasu mykofenolowego (MPA), nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania MMF. Jeśli gancyklowir i MMF stosowane są równocześnie u chorych z zaburzoną czynnością nerek, dawkowanie gancyklowiru należy monitorować, a pacjent powinien znajdować się pod ścisłą obserwacją. Zarówno MMF jak i gancyklowir mogą spowodować wystąpienie neutropenii i leukopenii, dlatego należy kontrolować, czy u pacjentów nie występują nasilone objawy toksyczności.</p> <p><u>Trimetoprym:</u> Nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych po równoczesnym podaniu trimetoprymu i doustnej postaci gancyklowiru. Pomimo to istnieje możliwość nasilenia toksyczności, ponieważ obie substancje hamują czynność szpiku kostnego. Dlatego równocześnie stosować te substancje można tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają istniejące ryzyko.</p> | |
| <p>Istotne potencjalne ryzyko: potencjalne interakcje z lekami wydalanymi przez</p> | <p>Druki informacyjne dotyczące produktu Valganciclovir firmy Hetero obejmują następujące informacje na temat tego potencjalnego zagrożenia bezpieczeństwa:</p> | <p>Aktualnie dostępne dane nie uzasadniają konieczności</p> |

| | | |
|-------|--|--|
| nerki | <p>Punkt 4.4: Pacjentów, u których produkt Valganciclovir Hetero stosowany jest równocześnie z substancjami zaburzającymi czynność nerek, należy uważnie kontrolować, czy nie mają objawów dodatkowego działania toksycznego.</p> <p>Punkt 4.5:</p> <p>Interakcje leków z gancyklowirem:</p> <p>Probenecyd: Równoczesne podawanie probenecydu i doustnie stosowanego gancyklowiru prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia wartości klirensu nerkowego gancyklowiru (o 20%), a tym samym – do istotnego statystycznie zwiększenia całkowitego wpływu leku na organizm (o 40%). Zmiany te wynikają z interakcji, w której dwie substancje współzawodniczą w procesie wydzielania kanalikowego w nerkach. Dlatego należy uważnie obserwować, czy u pacjentów otrzymujących równocześnie probenecyd i produkt Valganciclovir Hetero nie występują objawy toksyczności gancyklowiru.</p> <p>Wpływ gancyklowiru na inne leki:</p> <p>Dydanozyna: Równoczesne stosowanie gancyklowiru (zarówno dożylnie, jak i doustnie) oraz dydanozyny powodowało zwiększenie stężeń dydanozyny w osoczu. Po doustnym zastosowaniu gancyklowiru w dawkach 3 i 6 g/dobę obserwowano zwiększenie wartości AUC dydanozyny o 84 do 124%. Podobnie, po dożylnym podaniu dawek 5 i 10 mg/kg mc./dobę obserwowano zwiększenie wartości AUC dydanozyny o 38 do 67%. Nie odnotowano klinicznie istotnych zmian stężenia</p> | stosowania dodatkowych środków minimalizacji ryzyka. |
|-------|--|--|

| | | |
|--|---|--|
| | <p>gancyklowiru. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy toksycznego działania dydanozyny.</p> <p><u>Zydowudyna:</u> Zastosowanie zydowudyny razem z doustnie podawanym gancyklowirem prowadziło do niewielkiego (17%), lecz istotnego statystycznie zwiększenia AUC zydowudyny. Równoczesne podawanie zydowudyny przyczyniało się również do statystycznie nieistotnej tendencji do zmniejszania się stężeń gancyklowiru. Jednak ponieważ zarówno zydowudyna, jak i gancyklowir mogą potencjalnie powodować neutropenię i niedokrwistość, skojarzone leczenie pełnymi dawkami może nie być tolerowane przez niektórych pacjentów.</p> <p>Mykofenolan mofetylu: Opierając się na wynikach badania po podaniu pojedynczym zalecanej dawki dożylnej gancyklowiru i doustnej dawki mykofenolanu mofetylu (MMF) oraz znanym wpływie zaburzonej czynności nerek na farmakokinetykę MMF i gancyklowiru, podczas równoczesnego stosowania tych dwóch substancji (które współzawodniczą w procesie wydalania kanalikowego w nerkach) należy spodziewać się zwiększenia stężeń fenolowego glukuronidu kwasu mykofenolowego (MPAG) i gancyklowiru. Ponieważ jednocześnie nie są spodziewane istotne zmiany farmakokinetyki kwasu mykofenolowego (MPA), nie zachodzi konieczność zmiany dawkowania MMF. Jeśli gancyklowir i MMF stosowane są równocześnie u chorych z zaburzoną czynnością nerek, dawkowanie gancyklowiru należy monitorować, a pacjent powinien znajdować się pod ścisłą</p> | |
|--|---|--|

| | | |
|------------------------------|--|--------------------|
| | <p>obserwacją.</p> <p>Inne możliwe interakcje lekowe</p> <p>Działanie toksyczne może się nasilić, jeśli walgancyklowir jest podawany równocześnie lub bezpośrednio przed przyjęciem czy po przyjęciu innych leków hamujących replikację w populacjach szybko dzielących się komórek, takich jak występujące w szpiku kostnym, jądrach, warstwie rozrodczej skóry i błonie śluzowej przewodu pokarmowego. Do leków tych należą dapson, pentamidyna, flucytozyna, połączenie trimetoprymu i sulfonamidu, analogi nukleozydów i hydroksymocznik.</p> <p>Ponieważ gancyklowir jest wydalany przez nerki, jego toksyczność może się nasilać podczas równoczesnego stosowania walgancyklowiru z lekami, które zmniejszają klirens nerkowy gancyklowiru, powodując zwiększenie jego stężenia w organizmie. Klirens nerkowy gancyklowiru może być zmniejszony w dwóch mechanizmach: (a) nefrotoksyczność spowodowana takimi substancjami, jak cydofowir i foskarnet, oraz (b) kompetycyjne hamowanie aktywnego wydzielania kanalikowego w nerkach, np. przez inne analogi nukleozydów.</p> <p>Dlatego też wszystkie takie leki można stosować równocześnie z walgancyklowirem jedynie wówczas, jeżeli spodziewana korzyść przewyższa ryzyko.</p> | |
| Brakujące informacje: | Nie zaproponowano. | Nie zaproponowano. |

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Valcyclox przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Cytomegalowirusowe (CMV) zapalenie siatkówki u pacjentów z nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS)

Cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki jest najczęstszym oportunistycznym zakażeniem oczu u pacjentów z nabytym zespołem niedoboru odporności. Przed wprowadzeniem do leczenia wysoce aktywnego leczenia antyretrowirusowego, cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki rozwijało się w różnych momentach w życiu u około 30% osób zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności. U pacjentów istnieje ryzyko rozwoju cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki z powodu opóźnionego rozpoznania zakażenia wirusem HIV, nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania wysoce aktywnego leczenia antyretrowirusowego, nietolerancji tego leczenia lub braku odpowiedzi na to leczenie. Pomimo znacznego zmniejszenia zachorowalności na CMV zapalenie siatkówki i opracowania skuteczniejszych metod leczenia, choroba ta pozostaje ważną przyczyną utraty wzroku u chorych na AIDS w erze stosowania wysoce aktywnego leczenia przeciwwirusowego.³

Zapobieganie chorobie CMV u pacjentów niezakażonych wirusem cytomegalii, którzy otrzymali przeszczepiany narząd mięszsowy od dawcy zakażonego CMV:

CMV powoduje zakażenia u ludzi w każdym wieku, chociaż szczytowy okres nabywania wirusa w populacji ogólnej występuje we wczesnym okresie życia. W populacji ogólnej do pierwotnego zakażenia dochodzi w wyniku bliskiego kontaktu fizycznego, w drodze narażenia na kontakt z płynami ustrojowymi, takimi jak ślina, łzy, mocz, kał, nasienie i mleko kobiece. Niemowlęta mogą się zakażać CMV przez łożysko w wyniku wiremii u matki lub okołoporodowo poprzez mleko matki. W okresie późniejszego dzieciństwa bliski kontakt fizyczny ułatwia transmisję. Należy przy tym zauważyć, że zakażenie u dzieci przebiega na ogół bezobjawowo. W placówkach opieki dziennej wirus przenosi się z małych dzieci na inne dzieci, a także na wrażliwych dorosłych, w tym biorców przeszczepów. W dużych placówkach opieki dziennej u około połowy dzieci dochodzi do czynnych zakażeń wirusem CMV i zakażenie rozwija się co roku u 10% – 15% niezakażonych dzieci. Największą częstość aktywnej transmisji i aktywnego wydalania wirusa stwierdza się u dzieci w wieku od 13 do 24 miesięcy. W zależności od badanej populacji, wskaźnik występowania seropozytywności przeciwciał przeciwko wirusowi CMV w różnych regionach waha się w zakresie od 40 do 100%. W populacjach o wysokim statusie społeczno-ekonomicznym do

62% młodzieży wykazuje seropozytywność CMV. Szacuje się, że roczna zapadalność na zakażenia wirusem CMV u pracowników placówek opieki dziennej w wieku rozrodczym może sięgać nawet 20%. CMV może być przenoszony za pośrednictwem kontaktów heteroseksualnych i homoseksualnych; istnieje wysoka seroprewalencja (wskaźnik serologiczny częstości występowania)

wśród pacjentów poddawanych badaniom w ośrodkach prowadzących leczenie chorób przenoszonych drogą płciową. Częstość występowania objawów związanych z zakażeniem CMV jest różna u różnych typów biorców alloprzeszczepów. Objawowe zakażenia występują u około 39 – 41% biorców przeszczepu serca i płuc, 9 – 35% biorców przeszczepu serca, 22 – 29% biorców przeszczepu wątroby i trzustki oraz 8 – 32% biorców przeszczepu nerek, u których nie stosuje się profilaktyki przeciwwirusowej.⁴

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Valganciclovir Hetero jest stosowany w leczeniu cytomegalowirusowych zakażeń siatkówki oka u pacjentów z nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS) oraz w profilaktyce zakażeń wirusem CMV u pacjentów niezakażonych tym wirusem, którzy otrzymali przeszczep narządowy od osoby zakażonej wirusem CMV.

Przeprowadzono szereg badań klinicznych potwierdzających skuteczność walgancyklowiru.

Leczenie cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki:

Pacjentów ze świeżo rozpoznany cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki przydzielano losowo do grup otrzymujących dawki początkowe 900 mg 2 razy na dobę produktu Valcyte lub dożylnie gancyklowir podawany 2 razy na dobę w dawkach 5 mg/kg mc. Proporcje pacjentów z udokumentowaną fotograficznie progresją cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki w 4. tygodniu leczenia były porównywalne w obu grupach terapeutycznych: 7/70 i 7/71 pacjentów z progresją odpowiednio w grupie leczonej gancyklowirem i walgancyklowirem.⁶

Zapobieganie chorobie CMV u pacjentów po przeszczepieniu narządu:

W podwójnie ślepych, podwójnie symulowanym badaniu porównawczym uczestniczyli pacjenci po przeszczepieniu serca, wątroby i nerek z dużym ryzykiem wystąpienia choroby wywołanej przez CMV, którzy otrzymywali albo Valcyte (900 mg, raz na dobę), albo doustnie gancyklowir (1000 mg trzy razy na dobę), w okresie od 10 do 100 dni po przeszczepieniu. Częstość występowania choroby CMV (zespół CMV wraz z inwazyjnym zakażeniem tkanek) badana przez 6 pierwszych miesięcy po przeszczepieniu wyniosła odpowiednio 12,1% u pacjentów stosujących Valcyte (n=239) i 15,2% u pacjentów (n=125) stosujących doustnie

Dane i wnioski uwzględnione w tym raporcie stanowią poufną, zastrzeżoną informację firmy Hetero Europa S.L.

gancyklowir. Znacząca większość przypadków wystąpiła po zaprzestaniu profilaktyki (po dniu 100.) i notowano je znacznie później w grupie pacjentów otrzymujących walgancyklowir niż w grupie pacjentów otrzymujących doustnie gancyklowir. Częstość wystąpienia ostrego odrzucenia przeszczepu w ciągu pierwszych 6 miesięcy wynosiła 29,7% u pacjentów z grupy otrzymującej walgancyklowir i 36% u pacjentów otrzymujących doustnie gancyklowir. Częstość utraty przeszczepów w obu grupach była podobna i wynosiła 0,8% pacjentów⁶

Badania te przeprowadzono jednak z użyciem aktualnie dostępnego w obrocie produktu Valcyte firmy Roche Products Limited i nie przeprowadzono badań dotyczących spodziewanych korzyści ze stosowania produktu Valganciclovir Hetero, z uwagi na jego podobieństwo do produktu Valcyte.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie dotyczy.

VI.2.4 Podsumowanie zagrożeń bezpieczeństwa

Istotne zidentyfikowane ryzyko

| Ryzyko | Aktualna wiedza | Zapobieganie |
|---|--|--|
| Ciężkie zmniejszenie liczby krwinek białych, płytek krwi i zmniejszenie we krwi ilości barwnika transportującego tlen (ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia, zahamowanie czynności szpiku i niedokrwistość aplastyczna) | Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów): Zaburzenia krwi: zmniejszenie we krwi liczby białych krwinek (neutropenia), co może powodować zwiększoną skłonność do zakażeń, zmniejszenie we krwi ilości barwnika transportującego tlen (niedokrwistość), co może powodować zmęczenie i zadyszkę podczas wykonywania | Tak Ponieważ istnieje ryzyko działań niepożądanych związanych z krwinkami białymi, krwinkami czerwonymi lub płytkami krwi, przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia należy wykonać badania krwi. |

Dane i wnioski uwzględnione w tym raporcie stanowią poufną, zastrzeżoną informację firmy Hetero Europa S.L.

| | | |
|--|---|--|
| | <p>ćwiczeń fizycznych.</p> <p>Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 pacjentów na 100):</p> <p>Zaburzenia krwi: zmniejszenie liczby leukocytów (białe krwinki, które walczą z zakażeniami) we krwi (leukopenia); zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytopenia), co może powodować wzmożone powstawanie siniaków lub krwawienia; jednoczesne zmniejszenie liczby krwinek kilku rodzajów (pancytopenia).</p> <p>Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 pacjentów na 1000):</p> <p>Zaburzenia krwi: zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym.</p> <p>Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 pacjentów na 10 000):</p> <p>Zaburzenia krwi: zaburzenia wytwarzania wszystkich typów komórek krwi (czerwonych krwinek, białych krwinek i płytek krwi) w szpiku kostnym.</p> | |
|--|---|--|

| | | |
|---|---|---|
| Niepłodność męska | <p>Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 do 10 pacjentów na 1000):</p> <p>Wpływ na płodność: bezpłodność u mężczyzn.</p> | <p>Tak</p> <p>Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy bezzwłocznie zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.</p> |
| Alergia na walgancyklowir (nadwrażliwość) | <p>Nagłe i ciężkie reakcje alergiczne na walgancyklowir (wstrząs anafilaktyczny) występują nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów.</p> | <p>Tak</p> <p>Jeśli pojawi się którykolwiek z objawów wymienionych poniżej, należy PRZERWAĆ przyjmowanie walgancyklowiru i natychmiast zgłosić się do szpitala:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wypukła, swędząca wysypka skórna (pokrzywka) - nagłe opuchnięcie gardła, twarzy, ust lub jamy ustnej, które może spowodować trudności w przełykaniu lub oddychaniu - nagłe opuchnięcie dłoni, stóp lub kostek. |
| Drgawki spowodowane przyjmowaniem walgancyklowiru z imipenemem z cylastatyną (Napady drgawkowe związane z równoczesnym podawaniem z imipenemem z cylastatyną) | <p>Przyjmowanie imipenemu z cylastatyną (antybiotyku) z walgancyklowirem może spowodować drgawki (napady drgawkowe).</p> | <p>Tak</p> <p>Należy zasięgnąć porady lekarza przed przyjęciem imipenemu z cylastatyną w trakcie leczenia walgancyklowirem.</p> |

Istotne potencjalne ryzyko

Dane i wnioski uwzględnione w tym raporcie stanowią poufną, zastrzeżoną informację firmy Hetero Europa S.L.

| Ryzyko | Aktualna wiedza |
|---|---|
| Możliwość powodowania nowotworów, wad wrodzonych (rakotwórczość, teratogenność) i toksycznego wpływu na reprodukcję | W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że walgancyklowir powoduje mutacje, wady wrodzone u płodu i choroby nowotworowe. Należy zatem wziąć pod uwagę, że produkt Valganciclovir Hetero może być teratogeny i karcinogeny dla człowieka i może powodować wady wrodzone i nowotwory. |
| Możliwość przedawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek | U pacjentów, u których nerki nie działają prawidłowo, lekarz może zalecić przyjmowanie mniejszej liczby tabletek na dobę lub może zalecić ich przyjmowanie tylko w pewnych dniach każdego tygodnia. Jest to bardzo ważne, aby przyjmować dokładnie tyle tabletek, ile przepisał lekarz. |
| Potencjalne interakcje z lekami powodującymi zmniejszenie liczby komórek krwi, które są odpowiedzialne za funkcje immunologiczne (zahamowanie czynności szpiku) | <p>Pacjentów, u których walgancyklowir stosowany jest równocześnie z lekami o znanym działaniu powodującym zmniejszenie liczby krwinek (mielosupresyjnym), należy uważnie kontrolować, czy nie mają objawów dodatkowego działania toksycznego.</p> <p>Jeśli pacjent przyjmuje zalcytabinę, zydowudynę, dydanozynę lub podobne rodzaje leków stosowanych w leczeniu AIDS, powinien powiedzieć o tym lekarzowi.</p> |
| Potencjalne interakcje z lekami wydalanymi przez nerki | Pacjentów, u których walgancyklowir stosowany jest równocześnie z substancjami zaburzającymi czynność nerek, należy uważnie kontrolować, czy nie mają objawów dodatkowego działania toksycznego. |

Brakujące informacje

| Ryzyko | Aktualna wiedza |
|--|-----------------|
| Pacjenci z ciężką, nieopanowaną biegunką lub z potwierdzonymi zaburzeniami wchłaniania | Brak |

VI.2.5 Podsumowanie informacji o działaniach mających na celu minimalizację ryzyka, z wyszczególnieniem zagrożeń bezpieczeństwa

Opracowano charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) dotyczące wszystkich leków. W dokumentach tych zawarto szczegółowe informacje o sposobie stosowania leku oraz o zagrożeniach i sposobach ich ograniczania, przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych osób wykonujących zawody medyczne. Skrócona wersja tych informacji przedstawiona potocznym językiem jest przekazywana w postaci ulotki dołączonej do opakowania (*package leaflet*, PL). Działania opisane w tych dokumentach są nazywane rutynowymi działaniami mającymi na celu rutynową minimalizację ryzyka.

W przypadku tego leku nie są stosowane dodatkowe metody minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie planuje się żadnych badań.

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

| Wersja | Data | Potencjalne zagrożenie bezpieczeństwa | Komentarz |
|--------|---------------|---|-----------|
| 2.0 | 10.03.2014 r. | Istotne zidentyfikowane ryzyko: <ul style="list-style-type: none"> Niepłodność męska Nadwrażliwość Dodano napady drgawkowe związane z równoczesnym | – |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | <p>podawaniem z imipenemem z cylastatyną</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usunięto zaburzenia żołądka i jelit <p>Istotne potencjalne ryzyko:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencjalne interakcje z lekami powodującymi zahamowanie czynności szpiku • Dodano potencjalne interakcje z lekami wydalanymi przez nerki. • Ryzyko „Stosowanie u pacjentów z kliresem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min²” zastąpiono możliwością przedawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek <p>Brakujące informacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dodano informację o pacjentach z ciężką, nieopanowaną biegunką lub z potwierdzonymi zaburzeniami wchłaniania • Usunięto Stosowanie produktu poza zaaprobowanymi wskazaniami u dzieci i młodzieży, Stosowanie w ciąży, Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku i Stosowanie u | |
|--|--|---|--|

| | | | |
|--|--|-------------------------------------|--|
| | | pacjentów z niewydolnością wątroby. | |
|--|--|-------------------------------------|--|

CZĘŚĆ VII: ZAŁĄCZNIKI

Załącznik 1 – Interfejs z EudraVigilance Interface

Nie dotyczy.

Aneks 2 - ChPL

Zob. punkt 1.3.1 dokumentacji.

Załącznik 3 – Status dopuszczenia do obrotu na świecie w podziale na poszczególne kraje (w tym EOG).

A3.1 Status dopuszczenia w EOG

| Kraj | Aktualny status dopuszczenia | Data udzielenia pozwolenia | Data pierwszego wprowadzenia do obrotu w kraju | Nazwa(-y) handlowa(-e) | Komentarz |
|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---|-------------------------------|------------------|
| Obecnie niedopuszczone do obrotu | | | | | – |

A3.2 Status dopuszczenia w innych częściach świata

| Kraj | Aktualny status dopuszczenia | Data udzielenia pozwolenia | Data pierwszego wprowadzenia do obrotu w kraju | Nazwa(-y) handlowa(-e) | Komentarz |
|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|---|-------------------------------|------------------|
| Obecnie niedopuszczone do obrotu | | | | | – |

Załącznik 4 – Streszczenie programu będących w toku i zakończonych badań klinicznych

Brak

Załącznik 5 – Streszczenie programu będących w toku i zakończonych badań farmakoepidemiologicznych

Brak

Załącznik 6 - Protokoły postępowania w trakcie proponowanych i będących obecnie w toku badań w kategoriach 1-3 punktu „Tabela podsumowująca dodatkowy nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii” w RMP część III

Brak

Załącznik 7 – Formularze obserwacji poszczególnych zdarzeń niepożądanych

Załącznik 8 – Protokoły proponowanych i będących w toku badań wymienionych w części IV RMP

Brak

Załącznik 9 – Nowo udostępnione sprawozdania z badań do części III i IV RMP

Brak

Załącznik 10 – Szczegółowe dane na temat proponowanych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka (o ile dotyczy)

Brak

Załącznik 11 – Wzór proponowanych dodatkowych środków minimalizacji ryzyka (o ile dotyczy)

Brak

Załącznik 12 – Inne potwierdzające dane (w tym źródła bibliograficzne)

1. ChPL Valganciclovir Hetero 450 mg, tabletki powlekane, opracowana przez firmę Hetero.
2. Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające dotyczące produktu Valcyte w dawce 50 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu doustnego.
3. Sugar EA., Jabs DA., Ahuja A., Thorne JE., Danis RP., Meinert CL. Incidence of Cytomegalovirus Retinitis in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. Am J Ophthalmol. 2012 Jun;153(6):1016-24.
4. Sia GI., Patel R. New Strategies for Prevention and Therapy of Cytomegalovirus Infection and Disease in Solid-Organ Transplant Recipients. Clin Microbiol Rev. 2000 January; 13(1): 83–121.
5. Ulotka dołączona do opakowania produktu VALCYTE® 450 mg, tabletki powlekane.