

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Valdamin przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

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

Cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki jest najczęstszym zakażeniem oportunistycznym oka u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności.

Przed wprowadzeniem wysoce aktywnego leczenia przeciwretrowirusowego, cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki występowało w pewnym momencie życia u około 30% osób zakażonych wirusem ludzkiego niedoboru odporności. Pacjenci są zagrożeni rozwojem cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki głównie z powodu opóźnionego rozpoznania zakażenia wirusem HIV albo nieprzestrzegania, nietolerancji lub braku odpowiedzi na wysoce aktywne leczenie przeciwretrowirusowe. Pomimo znacznego zmniejszenia częstości występowania i opracowania bardziej skutecznych metod leczenia, cytomegalowirusowe zapalenie siatkówki pozostaje ważną przyczyną utraty wzroku u pacjentów z AIDS w trakcie wysoce aktywnego leczenia przeciwretrowirusowego.³

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

Wirus CMV zakaża osoby w każdym wieku, chociaż szczytowy okres zakażenia się wirusem w całej populacji występuje we wczesnej fazie życia. W całej populacji pierwotne zakażenie następuje przy bezpośrednim bliskim osobistym kontakcie przez narażenie na płyny ustrojowe takie jak ślina, łzy, mocz, kał, nasienie i mleko kobiece. Niemowlęta mogą zakażać się wirusem CMV przez łożysko wskutek wirerii u matki lub okołoporodowo przez mleko z piersi. W późniejszym dzieciństwie przenoszenie ułatwia bliski kontakt fizyczny. Warto zauważyć, że zakażenia u dzieci są zwykle bezobjawowe. Małe dzieci w żłobkach i przedszkolach przenoszą wirusa na inne dzieci, jak również na podatne osoby dorosłe, w tym biorców przeszczepów. W dużych żłobkach i przedszkolach, około połowa wszystkich dzieci przechodzi czynne zakażenia CMV i co roku zakażone zostaje 10% do 15% niezakażonych dzieci. Największa częstość występowania czynnego przenoszenia i wydalania wirusa występuje u dzieci od 13 do 24 miesiąca życia. W zależności od badanej populacji, częstość występowania przeciwciał przeciw CMV w różnych regionach waha się od 40 do 100%. W populacji ze środowisk o wysokim statusie społeczno-ekonomicznym, do 62% nastolatków jest CMV- seropozytywnych. Ocenia się, że roczna częstość zakażeń CMV wśród kobiet w wieku rozrodczym pracujących w żłobkach i przedszkolach może sięgać 20%. CMV może być przenoszony heteroseksualnie i homoseksualnie; seroprewalencja jest duża wśród pacjentów badanych w poradniach chorób przenoszonych drogą płciową. Około 50% pacjentów wydalają CMV w wydzielinach ciała (np. ślinie i moczu) na pewnym etapie po przeszczepieniu narządów; zwykle rozpoczyna się to w pierwszym miesiącu po zabiegu przeszczepienia. Wydzielanie wirusa osiąga poziom szczytowy w drugim i trzecim miesiącu po przeszczepieniu, w tym czasie może to być związane z chorobą. Częstość występowania objawów związanych z zakażeniem wirusem CMV różni się między biorcami różnych rodzajów przeszczepów allogenicznych. Ogólnie, częstość występowania choroby CMV wśród biorców przeszczepów wątroby, trzustki, płuc, jelit i serca jest większa niż wśród biorców przeszczepów nerki. Zakażenia objawowe występują u około 39 do 41% biorców przeszczepów serce-płuca, 9 do 35% biorców serca, 22 do 29% biorców wątroby i trzustki i 8

do 32% biorców przeszczepów nerki nieotrzymujących profilaktyki przeciwwirusowej. Wśród biorców allogenicznych przeszczepów nerek od żyjących krewnych występuje mniejsza chorobowość związana z zakażeniem CMV niż wśród biorców allogenicznych przeszczepów nerek ze zwłok. W populacji osób z przeszczepami obserwowane są trzy modele zakażenia CMV, każdy z inną tendencją do wywoływania choroby klinicznej. Zakażenie pierwotne rozwija się u osoby CMV-seronegatywnej, która otrzymuje produkty krwiopochodne i(lub) narząd od CMV-seropozytywnego dawcy. Większość zakażeń pierwotnych CMV u biorców przeszczepów narządowych jest spowodowana przeszczepieniem narządu z utajonym wirusem od seropozytywnego dawcy. Zakażenie wtórne lub reaktywacja zakażenia występują, gdy utajony CMV ulega reaktywacji po przeszczepieniu u CMV-seropozytywnego biorcy. Nadkażenie lub ponowne zakażenie CMV występują u CMV-seropozytywnego gospodarza, który otrzymuje komórki i(lub) narząd od seropozytywnego dawcy, z reaktywacją utajonego wirusa obecnego w przeszczepie allogenicznym lub ponownym zakażeniem przez nowy szczep CMV. Nie jest możliwe odróżnienie nadkażenia od reaktywacji zakażenia, chyba że zostaną zastosowane zaawansowane badania genetyczne.⁴

VI. 2.2. Streszczenie korzyści wynikających z leczenia

Walgancyklowir jest stosowany w leczeniu cytomegalowirusowego (CMV) zapalenia siatkówki oka u pacjentów z zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS) oraz zapobieganiu zakażeniom CMV u pacjentów niezakażonych CMV, którzy otrzymali przeszczep narządowy od osoby zakażonej CMV.

Przeprowadzono kilka badań klinicznych potwierdzających skuteczność walgancyklowiru.

Leczenie cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki:

W jednym z badań, pacjentom ze świeżo rozpoznany cytomegalowirusowym zapaleniem siatkówki przydzielano losowo leczenie indukcyjne lekiem Valcyte w dawce 900 mg 2 razy na dobę lub gancyklowirem podawanym dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. 2 razy na dobę. Proporcje pacjentów z udokumentowaną fotograficznie progresją cytomegalowirusowego zapalenia siatkówki w 4. tygodniu leczenia były porównywalne w obu leczonych grupach: 7/70 i 7/71 pacjentów z progresją odpowiednio w grupach leczonych gancyklowirem dożylnie i walgancyklowirem.⁶

Zapobieganie chorobie CMV po przeszczepieniu narządu:

W podwójnie ślepych, podwójnie maskowanym badaniu klinicznym z czynnym lekiem porównawczym uczestniczyli pacjenci po przeszczepieniu serca, wątroby i nerek z dużym ryzykiem choroby CMV, którzy otrzymywali Valcyte (900 mg, jeden raz na dobę) lub gancyklowir doustnie (1000 mg trzy razy na dobę). Badanie rozpoczęto w ciągu 10 dni po przeszczepieniu i kontynuowano przez kolejne 100 dni. Częstość występowania choroby CMV (zespół CMV wraz z chorobą inwazyjną tkanek) w ciągu pierwszych 6 miesięcy po przeszczepieniu wyniosła 12,1% w grupie otrzymującej lek Valcyte (n=239) w porównaniu z 15,2% w grupie (n=125) otrzymującej gancyklowir doustnie. Znacząca większość przypadków wystąpiła po zaprzestaniu profilaktyki (po dniu 100.), przy czym przypadki w grupie otrzymującej walgancyklowir średnio występowały później niż w grupie otrzymującej gancyklowir doustnie. Częstość wystąpienia ostrego odrzucenia przeszczepu w ciągu

pierwszych 6 miesięcy wynosiła 29,7% u pacjentów z grupy otrzymującej walgancyklowir w porównaniu z 36% u pacjentów otrzymujących doustnie gancyklowir, przy czym częstość utraty przeszczepów w obu grupach była równoważna i wynosiła 0,8% u pacjentów w każdej grupie.⁶

Jednak badania te były prowadzone z użyciem obecnie znajdującego się w sprzedaży produktu Valcyte firmy Roche Products Limited i nie przeprowadzono żadnych badań oceniających spodziewane korzyści Walgancyklowiru, uwzględniając jego podobieństwo do leku Valcyte.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami terapeutycznymi

Nie dotyczy

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwość uniknięcia
Ciężka leukopenia, neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia, zahamowanie czynności i niedokrwistość aplastyczna	<p>Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 użytkowników):</p> <p>Wpływ na krew: zmniejszenie liczby krwinek białych (neutropenia), co może zwiększać prawdopodobieństwo zakażeń, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych przenoszących tlen (niedokrwistość) – co może powodować zmęczenie i duszność przy wysiłku</p> <p>Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć od 1 do 10 na 100 użytkowników):</p> <p>Wpływ na krew: zmniejszenie liczby leukocytów (krwinek białych, które zwalczają zakażenia) (leukopenia), zmniejszenie liczby płytek krwi (małopłytkowość) – co</p>	<p>Tak</p> <p>Ponieważ istnieje ryzyko działań niepożądanych związanych z krwinkami białymi, krwinkami czerwonymi i płytkami, należy przeprowadzać badania krwi przed i w trakcie leczenia</p>

	<p>może powodować wybroczyny i krwawienia, zmniejszenie liczby kilku rodzajów krwinek w tym samym czasie (pancytopenia).</p> <p>Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć od 1 do 10 na 1000 użytkowników):</p> <p>Wpływ na krew: zmniejszenie wytwarzania krwinek w szpiku kostnym</p> <p>Rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć od 1 do 10 na 10000 użytkowników):</p> <p>Wpływ na krew: niewydolność wytwarzania wszystkich rodzajów krwinek (krwinek czerwonych, krwinek białych i płytek krwi) w szpiku kostnym.⁵</p>	
Niepłodność męska	<p>Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć od 1 do 10 na 1000 użytkowników):</p> <p>Wpływ na płodność: niepłodność u mężczyzn</p>	
Nadwrażliwość	<p>U do 1 na każde 100 osób może wystąpić nagła i ciężka reakcja uczuleniowa na walgancyklowir (wstrząs anafilaktyczny).</p>	<p>Tak Nie należy stosować leku Valvirin: w razie uczulenia (nadwrażliwości) na walgancyklowir lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tego leku (wymienioną w punkcie 6). w razie uczulenia (nadwrażliwości) na gancyklowir, acyklowir lub walacyklowir, leki stosowane</p>

		<p>w leczeniu innych zakażeń wirusowych.</p> <p>PRZERWAĆ stosowanie leku Valvirin i udać się do najbliższego szpitalnego oddziału ratunkowego w razie wystąpienia poniższych objawów:</p> <p>nasiloną, swędzącą wysypkę skórna (pokrzywka) nagły obrzęk gardła, twarzy, warg i ust, mogący powodować trudności w połykaniu lub oddychaniu nagły obrzęk dłoni, stóp lub kostek.</p>
<p>Stwierdzone interakcje: drgawki związane z jednoczesnym podawaniem imipenemu-cylastatyny</p>	<p>Przyjmowanie innych leków w tym samym czasie co Valvirin, takie połączenie może wpływać na ilość leku dostającego się do krwiobiegu lub może wywoływać szkodliwe działanie.</p> <p>Podawanie imipenemu-cylastatyny (antybiotyku) z lekiem Valvirin może powodować drgawki (konwulsje).</p>	<p>Tak</p> <p>Należy poinformować lekarza o aktualnym przyjmowaniu leków zawierających którąkolwiek z poniższych substancji.</p>
		<p>Tak</p> <p>W razie wystąpienia któregośkolwiek działania niepożądanego, należy natychmiast poinformować lekarza lub farmaceutę.</p>

Ważne potencjalne ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo
<p>Działanie rakotwórcze, teratogenne i toksyczne na układ rozrodczy</p>	<p>W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że walgancyclovir powodował mutacje, wady płodu i nowotwory. Dlatego walgancyclovir powinien być uważany za potencjalny związek mutageny i rakotwórczy u człowieka z możliwością wywoływania wad płodu i nowotworów.⁶</p>
<p>Potencjalne interakcje z lekami powodującymi zahamowanie czynności szpiku kostnego</p>	<p>W razie przyjmowania innych leków w tym samym czasie co Valvirin, takie połączenie może wpływać na ilość leku dostającego się do krwiobiegu lub może wywoływać szkodliwe działanie. Należy poinformować lekarza o</p>

	<p>aktualnym przyjmowaniu leków zawierających którąkolwiek z poniższych substancji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zalcytabina, zydowudyna, dydanozyna oraz podobne rodzaje leków stosowanych w leczeniu AIDS
Potencjalne interakcje z lekami wydalnymi przez nerki	<p>W razie przyjmowania innych leków w tym samym czasie co Valvirin, takie połączenie może wpływać na ilość leku dostającego się do krwiobiegu lub może wywoływać szkodliwe działanie. Należy poinformować lekarza o aktualnym przyjmowaniu leków zawierających którąkolwiek z poniższych substancji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • probenecyd (lek przeciw dnie moczanowej). <p>Jednoczesne przyjmowanie probenecydu i leku Valvirin może zwiększać ilość gancyklowiru we krwi.</p>

Ważne pominięte informacje

Ryzyko	Co wiadomo
Pacjenci z ciężką, niekontrolowaną biegunką lub z objawami złego wchłaniania	Walgancyklowir nie był badany u pacjentów z ciężką, niekontrolowaną biegunką lub z objawami złego wchłaniania.

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

Obecnie dostępne informacje nie potwierdzają potrzeby działań dla minimalizacji dodatkowego ryzyka.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu leku do obrotu (jeśli dotyczy)

Nie ma planowanych badań.

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

Nie dotyczy.