

# VALGANCICLOVIR TEVA

Päivämäärä: 17.7.2013, Versio: 2.1

## RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

### VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

#### VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Useimmat ihmiset joutuvat jossain elämänsä vaiheessa kosketuksiin sytomegaloviruksen (CMV) kanssa. CMV-infektiot kehittyvät useimmiten 10 - 35 vuoden iässä. Yleensä CMV kuitenkin aiheuttaa sairaustilan vain henkilöille, joiden immuunivaste on heikentynyt, ja vain tällaisille henkilöille kehittyy vakavampiasteinen tauti.

CMV-retiniittiä esiintyy pääosin AIDS-potilailla. Eniten tätä sairautta on todettu potilailla, joiden CD4-soluarvo oli alle 50 solua/mikrolitra.

CMV-taudin esiintyminen CMV-negatiivisilla potilailla, jotka ovat saaneet kiinteän elimen siirteen CMV-positiiviselta luovuttajalta, riippuu siirteen tyypistä [sydän (esiintyvyys vuoden aikana 19 %), maksa (17 %), munuainen (6,2 %) ja kahden elimen siirrot (5,5 %)].

#### VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Kliinisistä tutkimuksista ja useiden vuosien kliinisestä käytöstä kertyneen kokemuksen perusteella valgansikloviiri on tehokas lääke sytomegalovirusretiniitin aloitus- ja ylläpitohoitona potilaille, joilla on AIDS, sekä CMV-taudin ennaltaehkäisyä CMV-negatiivisille potilaille, jotka ovat saaneet kiinteän elimen siirron CMV-positiiviselta luovuttajalta.

Kun lääkettä käytetään valmisteyhteenvedon mukaisesti ja vasta-aiheet sekä varoitukset ja varotoimet huomioiden, valgansikloviiria voidaan pitää tehokkaana hoitona sille hyväksytyissä indikaatioissa sekä yleisesti ottaen hyvin siedettynä lääkkeenä.

#### VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Ei oleellinen.

#### VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

#### Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
-------	----------------	--------------

<p>Hematologinen toksisuus (kuten neutropenia, anemia, trombosytopenia, leukopenia, pansytopenia, luuydinlama ja aplastinen anemia)</p>	<p>Valgansikloviiri vaikuttaa vereen: infektioita torjuvien valkosolujen määrä vähenee, verihiutaleiden määrä vähenee (ns. trombosytopenia, joka voi aiheuttaa mustelmia ja verenvuotoja), anemia (ja siihen mahdollisesti liittyvä väsymys ja hengästyneisyys), useiden eri verisolutyypin määrän samanaikainen väheneminen (pansytopenia), kaikkien verisolutyypin tuotannon loppuminen luuytimessä.</p>	<p>Valgansikloviiriin käytössä on noudatettava varovaisuutta hoidettaessa potilaita, joilla on hematologinen sytopenia jo ennen hoidon aloittamista tai joilla on aikaisemmin todettu lääkkeestä johtunut hematologinen sytopenia, sekä hoidettaessa potilaita, jotka saavat sädehoitoa. Täydellisen veren kuvan ja verihiutalemäärän seuranta hoidon aikana suositellaan. Tehostettuun veriarvojen seurantaan voi olla syytä hoidettaessa potilaita, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Jos potilaalle kehittyy vaikea leukopenia, neutropenia, anemia ja/tai trombosytopenia, suositellaan harkitsemaan hoitoa hematopoieettisilla kasvutekijöillä ja/tai annostelun keskeyttämistä.</p>
<p>Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa, jotka saattavat aiheuttaa myelosuppressiota</p>	<p>Potilailla, joita hoidetaan valgansikloviirilla sekä tunnetusti myelosuppressiivisilla lääkkeillä, on riski lisääntyneelle toksisuudelle</p>	<p>Hoitavan lääkärin ja potilaan on oltava tietoisia valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainituista riskeistä. Varovaisuus on tarpeen, kun valgansikloviiriä käytetään yhdessä muiden hematotoksisten lääkkeiden (kuten tsidovudiinin, mykofenolaattimofetiilin, trimetopriimin, dapsonin, pentamidiinin, vinkristiinin jne.) kanssa. Valgansikloviiriä ja muita (mahdollisesti) myelosuppressiivisiä lääkkeitä voidaan käyttää samanaikaisesti ainoastaan tilanteissa, joissa hoidosta saatavissa olevat hyödyt ylittävät siihen mahdollisesti liittyvät riskit.</p>
<p>Yliherkkyys</p>	<p>Anafylaktinen reaktio on tunnettu, melko harvinainen haittavaikutus. Lääkettä ei saa käyttää sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on tunnettu valgansikloviiri- tai gansikloviiri-yliherkkyys.</p>	<p>Hoitavan lääkärin ja potilaan on oltava tietoisia valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainituista riskeistä. Pakkausselosteessa kerrotaan, että tätä lääkettä ei pidä käyttää, jos potilaalla on tunnettu yliherkkyys valgansikloviirille, gansikloviirille, asikloviirille tai valasikloviirille. Lisäksi potilasta varoitetaan lopettamaan valgansikloviirihoitonsa heti, ja ilmoittamaan sairaalaan välittömästi, jos he kokevat minkäänlaisia allergiseen reaktioon viittaavia oireita.</p>

<p>Munuaistoksisuus</p>	<p>Munuaisten kreatiniinipuhdistuman pieneneminen, munuaisten toiminnan heikkeneminen, hematuria ja munuaisten vajaatoiminta ovat tunnettuja haittavaikutuksia. Valmistetta ei saa käyttää hemodialyysipotilaille.</p>	<p>Hoitavan lääkärin ja potilaan on oltava tietoisia valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainituista riskeistä. Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annosta on säädettävä kreatiniinipuhdistuman mukaan.</p>
<p>Yhteisvaikutukset munuaisten kautta erittyvien lääkeaineiden kanssa</p>	<p>Toksisuuden riski suurenee, jos potilasta samanaikaisesti hoidetaan sekä valgansikloviirilla että munuaisten toimintaan vaikuttavilla lääkkeillä.</p>	<p>Hoitavan lääkärin ja potilaan on oltava tietoisia valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainituista riskeistä. Varovaisuus on tarpeen käytettäessä valgansikloviiria yhdessä muiden munuaisten kautta erittyvien, munuaispuhdistumaa vähentävien ja munuaisten toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa (kuten probenesidi, mykofenolaattimofetiili, sidofoviiri, foskarneetti ja muut nukleosidianalogit). Valgansikloviiria ja muita munuaispuhdistumaa vähentäviä tai munuaisten toimintaan mahdollisesti vaikuttavia lääkkeitä tulee käyttää yhdessä vain, jos odotettavissa olevat mahdolliset hyödyt ylittävät yhteiskäyttöön mahdollisesti liittyvät riskit.</p>

Lisääntymistoksisuus	Eläintutkimuksissa gansikloviiri on osoittautunut mutageeniseksi, teratogeeniseksi, spermatogeeniseksi ja karsinogeeniseksi aineeksi sekä naaraspuolisten eläinten hedelmällisyyden heikentäjäksi. On myös pidetty todennäköisenä, että valgansikloviiri aiheuttaa tilapäisen tai pysyvän spermatogeneesin estymisen.	Ennen valgansikloviirihoidon aloittamista potilaille on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä. Valgansikloviiria on siten pidettävä mahdollisesti teratogeenisena ja karsinogeenisena aineena ihmisillä, ja aineella on katsottava olevan potentiaalia aiheuttaa synnynnäisiä vaurioita sekä syöpää. Hedelmällisten naisten on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä hoidon aikana. Miehiä on ohjeistettava käyttämään estemenetelmää koko hoidon ajan sekä vähintään 90 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen, ellei ole täysin varmaa, että miehen mahdollinen naispuolinen partneri ei voi tulla raskaaksi. <u>Tabletit on käsiteltävä varoen, eikä niitä saa puolittaa tai murskata.</u> Tabletit on nieltävä kokonaisina ja ruokailun yhteydessä aina, kun mahdollista.
----------------------	---	---

#### Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syyt sille, miksi pidetään mahdollisena riskinä)
Karsinogeenisuus	Valgansikloviiri voi pitkällä aikavälillä olla karsinogeeninen. <u>Tabletit on käsiteltävä varoen, eikä niitä saa puolittaa tai murskata.</u> Tabletit on nieltävä kokonaisina ja ruokailun yhteydessä aina, kun <b>mahdollista</b> .
Yhteisvaikutukset imipeneemin ja silastatiinin yhdistelmän kanssa.	Gansikloviirin sekä imipeneemin ja silastatiinin yhdistelmää samanaikaisesti käyttäneillä potilailla on raportoitu <u>kouristustapauksia</u> . Tämä yhteisvaikutus on siten mahdollinen myös valgansikloviirin kanssa.
Yhteisvaikutukset didanosiinin kanssa	Didanosiinipitoisuuksien havaittiin johdonmukaisesti nousseen plasmassa, kun tätä lääkettä annettiin yhdessä gansikloviirin kanssa. Tämä yhteisvaikutus on siten mahdollinen myös valgansikloviirin kanssa.

#### Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Lääkkeen käyttö hemodialyysipotilaiden hoidossa	Hemodialyysihoitoa saaville potilaille ei voida antaa 450 mg:n tabletteja koskevia annossuosituksia, sillä tällaisten potilaiden yksilölliset annokset jäävät alle 450 mg:n. Näin ollen valgansikloviiria ei pidä käyttää näiden potilaiden hoidossa.
Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat	Valgansikloviirin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksan vajaatoiminnan ei pitäisi vaikuttaa gansikloviirin farmakokinetiikkaan, sillä gansikloviiri erittyy munuaisten kautta. Siksi erityisiä annostussuosituksia ei anneta.

lääkkäät potilaat	Lääkkeen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tässä potilasryhmässä.
Pediatriiset potilaat	Pediatriisilla potilailla on suoritettu kaksi kliinistä tutkimusta. Tutkimusten asetelut ja tulokset ovat liian rajalliset, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä valgansikloviirin tehosta ja turvallisuudesta tai antaa erityisiä annostussuosituksia lapsille.
Raskaus ja imetys	Valgansikloviirin raskaudenaikaisesta käytöstä ihmisillä ei ole olemassa tietoja. Valgansikloviirin aktiivinen metaboliitti, gansikloviiri, läpäisee ihmisen istukan helposti. Farmakologisen vaikutusmekanismin ja eläinkokeissa gansikloviirilla havaitun lisääntymistoksisuuden perusteella on olemassa teoreettinen riski, että valgansikloviiri on teratogeeninen ihmiselle. Valgansikloviiria ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei odotettu terapeuttinen hyöty äidille ole suurempi kuin mahdollinen teratogeeninen riski lapselle. Ei tiedetä, erittykö gansikloviirin ihmisen rintamaitoon, mutta mahdollisuutta, että gansikloviiri erittyisi rintamaitoon aiheuttaen vakavia haittavaikutuksia imettävänä olevalle vauvalle, ei voida jättää huomioimatta. Siksi imetys on keskeytettävä hoidon ajaksi.
Potilaat, joilla on vaikea, kontrolloimaton ripuli tai merkkejä malabsorptiosta	AIDS-potilailla alkuperäisvalmisteella suoritetuissa valgansikloviiritutkimuksissa eräs poissulkukriteereistä oli vaikea, kontrolloimaton ripuli tai osoitukset malabsorptiosta. Siksi tiedot näiden potilasryhmien hoidosta puuttuvat.

#### **VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi**

Ei esitettyjä lisätoimia riskien minimoimiseksi.

#### **VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen**

Kehityssuunnitelmaa ei ole olemassa.

#### **VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä**

**Taulukko** Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
1.0	23.11.2012	Tunnistetut riskit: Hematologinen toksisuus, yliherkkyys, munuaistoksisuus ja lisääntymistoksisuus. Mahdolliset riskit: Ei mahdollisia riskejä. Puuttuvat tiedot: Ei puuttuvia tietoja.	-
2.0 (sisäinen versio)	(30.5.2013)	Karsinogeenisuus lisätty mahdollisena riskinä; lääkeaineinteraktiot imipeneemin ja silastatiinin yhdistelmän kanssa ja lääkeaineinteraktiot didanosiin kanssa lisätty mahdollisena riskinä. Lääkkeen anto hemodialyysihoitoa saaville potilaille, maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille, iäkkäille potilaille, pediatriisille potilaille sekä raskauden ja imetyksen aikana lisätty puuttuviin tietoihin.	Perustuu viitejäsenvaltion (UK) päivän 70 arviointilauseeseen, jonka perusteella hakija suostui lisäämään nämä turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet.

2.1	12.7.2013	Yhteisvaikutukset muiden myelosuppressiota aiheuttavien lääkeaineiden sekä munuaisten kautta erittyvien lääkeaineiden kanssa lisätty tunnistettuihin riskeihin. Lääkkeen anto potilaille, joilla on vaikea ja kontrolloimaton ripuli tai merkkejä malabsorptiosta lisätty puuttuviin tietoihin.	Perustuu viitejäsenvaltion (NL) päivän 70 arviointilausuntoon, jonka perusteella hakija suostui lisäämään nämä turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet.  Tämä versio yhdistää UK:n ja NL:n arviointilausuntojen kommentit.
-----	-----------	---	---