

# VALGANCICLOVIR TEVA

Datum: 17.7.2013, Version: 2.1

## OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN

### VI.2 Delområden av den offentliga sammanfattningen

#### VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

De flesta människor kommer i något skede av livet i kontakt med cytomegaloviruset (CMV). En CMV-infektion uppkommer oftast i åldern 10-35 år. Vanligen utvecklas ändå själva sjukdomen enbart hos personer med nedsatt immunförsvar, och endast dessa personer kan utveckla en allvarligare form av sjukdomen.

CMV-retinit förekommer främst hos personer med AIDS. Vanligast är sjukdomen hos personer med ett CD4 på mindre än 50 celler/mikroliter.

Förekomsten av CMV-sjukdom hos CMV-negativa patienter som fått ett organtransplantat av en CMV-positiv donator beror på typen av transplantat [hjärta (förekomst under ett år: 19%), lever (17%), njure (6,2%) och dubbeltransplantat (5,5%)].

#### VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

På basen av de data som samlats in via kliniska studier och klinisk erfarenhet av användning under flera års tid, är valganciclovir ett effektivt läkemedel för induktion och långtidsbehandling av CMV-retinit hos patienter med AIDS, samt som profylax mot CMV-sjukdom hos CMV-negativa patienter som fått ett organtransplantat av en CMV-positiv donator.

Valganciclovir kan anses vara en effektiv behandling för de godkända indikationerna och generellt sett vältolererat under förutsättning att läkemedlet används enligt de instruktioner som ges i produktresumén, och att alla kontraindikationer, varningar och försiktighetsåtgärder iakttas.

#### VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Ej relevant.

#### VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

##### Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Möjligheter att förebygga riskerna
------	-------------	------------------------------------

<p>Hematologisk toxicitet (som neutropeni, anemi, trombocytopeni, leukopeni, pancytopeni, benmärgsdepression och aplastisk anemi)</p>	<p>Valganciklovir inverkar på blodet: orsakar en minskning av antalet vita blodkroppar som kämpar mot infektioner, en minskning av antalet blodplättar (s.k. trombocytopeni, vilket kan orsaka blåmärken och blödningar), anemi (vilket kan orsaka trötthet och andfåddhet), en minskning i antalet av flera olika typer av blodkroppar på en gång (pancytopeni) och ett tillstånd där inga typer av blodkroppar produceras i benmärgen.</p>	<p>Försiktighet bör iakttas vid behandling med valganciklovir hos patienter med hematologisk cytopeni sedan tidigare eller läkemedelsrelaterad hematologisk cytopeni i anamnesen samt vid behandling av patienter som får strålbehandling. Uppföljning av komplett blodstatus samt av mängden blodplättar rekommenderas under behandlingen. Intensifierad hematologisk uppföljning kan vara på sin plats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter som utvecklar svår leukopeni, neutropeni, anemi och/eller trombocytopeni rekommenderas behandling med hematopoetiska tillväxtfaktorer och/eller ett avbrytande av valganciklovisdoseringen.</p>
<p>Interaktioner med andra läkemedel som orsakar myelosuppression</p>	<p>Patienter som behandlas med valganciklovir och känt myelosuppressiva läkemedel är utsatta för en ökad risk för toxiska effekter.</p>	<p>Den behandlande läkaren och patienten bör känna till de risker som anges i produktresumén och bipacksedeln. Försiktighet ska iakttas då valganciklovir ges tillsammans med andra hematotoxiska läkemedel (som zidovudin, mykofenolatmofetil, trimetoprim, dapson, pentamidin, vinkristin etc.). Valganciklovir och andra (potentiellt) myelosuppressiva läkemedel ska användas samtidigt endast om den möjliga nyttan av behandlingen överskrider de eventuella riskerna.</p>
<p>Överkänslighet</p>	<p>Anafylaktiska reaktioner är en känd, mindre vanlig biverkning. Detta läkemedel ska inte användas för behandling av patienter med känd överkänslighet mot valganciklovir eller ganciklovir.</p>	<p>Den behandlande läkaren och patienten bör känna till de risker som anges i produktresumén och bipacksedeln. Bipacksedeln anger att detta läkemedel inte ska användas vid fall av känd överkänslighet mot valganciklovir, ganciklovir, aciklovir eller valaciclovir. Dessutom uppmanas patienterna att avbryta användandet av valganciklovir och omedelbart meddela sjukhuset om de upplever symtom som tyder på en allergisk reaktion.</p>

Njurtoxicitet	Sänkt kreatininclearance i njurarna, försämrad njurfunktion, hematuri och njursvikt är kända biverkningar. Detta läkemedel får inte användas för behandling av patienter som genomgår hemodialys.	Den behandlande läkaren och patienten bör känna till de risker som anges i produktresumén och bipacksedeln. Hos patienter med försämrad njurfunktion krävs dosjustering i enlighet med kreatininclearance.
Interaktioner med läkemedel som utsöndras via njurarna	Patienter som behandlas med valganciklovir och läkemedel som inverkar på njurfunktionen är utsatta för en ökad toxicitetsrisk.	Den behandlande läkaren och patienten bör känna till de risker som anges i produktresumén och bipacksedeln. Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med valganciklovir och andra läkemedel som utsöndras via njurarna, som försämrar njurclearance och som inverkar på njurarnas funktion (som t.ex. probenecid, mykofenolatmofetil, cidofovir, foskarnet och andra nukleosidanaloger). Valganciklovir och andra läkemedel som kan försämra njurclearance eller inverka på njurarnas funktion kan användas samtidigt endast om den möjliga nyttan överskrider de eventuella riskerna.
Reproduktionstoxicitet	I djurstudier har ganciklovir konstaterats vara ett mutagent, teratogent, spermatogent och karcinogent ämne som även minskar fertiliteten hos honor. Dessutom anses det sannolikt att valganciklovir orsakar en tillfällig eller permanent blockad av spermatogenesisen.	Före en behandling med valganciklovir inleds ska patienterna informeras om de eventuella risker behandlingen kan innebära för ett foster. Valganciklovir ska anses vara ett potentiellt teratogent och karcinogent ämne hos människa och ska anses ha potential att orsaka medfödda skador hos barn, samt cancer. Fertila kvinnor ska uppmanas använda någon effektiv preventivmetod under behandlingen. Män ska uppmanas att använda barriärmetod såväl under behandlingen som i minst 90 dagars tid efter avslutad behandling, förutsatt att det inte är helt säkert att hans eventuella kvinnliga partner inte kan bli gravid. <u>Försiktighet ska iaktas vid all hantering av tablettorna. Tablettorna får inte delas eller krossas.</u> Tablettorna ska sväljas hela och i samband med måltid alltid då detta är möjligt.

#### Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inklusive orsaker till varför detta anses vara en eventuell risk)
------	--

Karcinogenicitet	Valganciklovir är ett potentiellt karcinogent ämne i det långa loppet. <u>Försiktighet ska iakttas vid all hantering av tablettarna. Tablettarna får inte delas eller krossas.</u> Tablettarna ska sväljas hela och i samband med måltid alltid då detta är <b>möjligt</b> .
Läkemedelsinteraktioner med läkemedelskombinationen imipenem och cilastatin	<u>Krampanfall</u> har rapporterats hos patienter som tagit ganciklovir och en kombination av imipenem och cilastatin samtidigt. Denna interaktion är därför även möjlig med valganciklovir.
Läkemedelsinteraktioner med didanosin	Koncentrationerna av didanosin i plasma har konstaterats vara konstant förhöjda i samband med samtidig användning tillsammans med ganciklovir. Denna interaktion är därför även möjlig med valganciklovir.

### Information saknas

Risk	Vad är känt
Behandling av patienter som genomgår hemodialys	Inga dosrekommendationer för tablettor med 450 mg valganciklovir kan ges för patienter som genomgår hemodialys. Detta p.g.a. att den individuella dosen valganciklovir för dessa patienter är mindre än 450 mg. Valganciklovir skall därför inte ges till dessa patienter.
Behandling av patienter med leversvikt	Säkerhet och effekt av valganciklovir har inte undersökts hos patienter med leversvikt. Leversvikt bör inte inverka på farmakokinetiken hos ganciklovir, eftersom ganciklovir utsöndras via njurarna. Inga specifika dosrekommendationer har därför getts.
Behandling av äldre patienter	Säkerhet och effekt har inte fastställts hos denna patientpopulation.
Behandling av pediatrika patienter	Två kliniska prövningar har utförts med pediatrika patienter. Data från dessa studier är begränsade för att man ska kunna dra några slutsatser angående säkerhet och effekt eller ge några dosrekommendationer för denna patientgrupp.
Användning under graviditet och amning	Det föreligger inga data från användning av valganciklovir hos gravida kvinnor. Den aktiva metaboliten, ganciklovir, diffunderar lätt igenom den humana placentan. Baserat på den farmakologiska verkningsmekanismen samt den reproduktionstoxicitet som observerats i djurstudier med ganciklovir, finns en teoretisk risk för fosterskadande effekt hos människa. Valganciklovir ska inte användas under graviditet om inte den terapeutiska nyttan för modern överväger den potentiella risken för fosterskadande effekt på barnet. Man känner inte till om ganciklovir utsöndras i bröstmjolk, men möjligheten att ganciklovir utsöndras i bröstmjolk och orsakar allvarliga biverkningar hos det ammade barnet kan inte uteslutas. En eventuell amning måste därför avbrytas.
Patienter med svår, okontrollerad diarré eller tecken på malabsorption	Ett av uteslutningskriterierna i de studier som utförts med originalprodukten hos patienter med AIDS var svår, okontrollerad diarré eller tecken på malabsorption. Därför saknas information om denna patientgrupp.

#### VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärderna

Inga ytterligare riskminimeringsåtgärder föreslås.

#### VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännandet för försäljning

Ingen utvecklingsplan finns.

#### VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

**Tabell 2.** Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplanen

Version nummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkningar
1.0	23.11.2012	Kända risker: Hematologisk toxicitet, överkänslighet, njurtoxicitet och reproduktionstoxicitet Eventuella risker: Inga Återstående information: Ingen	-
2.0 (intern version)	(30.5.2013)	Karcinogenicitet adderat till de eventuella riskerna. Läkemedelsinteraktioner med kombinationen imipenem och cilastatin samt med didanosin tillagda som eventuella risker. Behandling av patienter som genomgår hemodialys, behandling av patienter med leversvikt, behandling av äldre patienter, behandling av pediatrika patienter och användning i samband med graviditet eller amning lades till under rubriken återstående information.	Baserat på den utvärderingsrapport som gjorts av referenslandet UK D70; sökanden accepterade tillägget av dessa säkerhetsaspekter.
2.1	12.7.2013	Interaktioner med läkemedel som orsakar myelosuppression och interaktioner med läkemedel som utsöndras via njurarna tillagda i förteckningen över kända risker. Behandling av patienter med svår, okontrollerad diarré eller tecken på malabsorption adderats under rubriken återstående information.	Baserat på den utvärderingsrapport som gjorts av referenslandet NL D70; sökanden accepterade tillägget av dessa säkerhetsaspekter.  Denna version kombinerar kommentarerna i utvärderingsrapporterna från såväl UK som NL.