

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valganciclovir Sandoz 450 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 450 mg di valganciclovir (come cloridrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compreste rivestite con film (dimensioni 16.7 x 7.8 mm) di colore rosa, di forma ovale, biconvesse, con "J" impressa su un lato e "156" sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Valganciclovir Sandoz è indicato per il trattamento di induzione e mantenimento della retinite da citomegalovirus (CMV) in pazienti adulti con sindrome di immunodeficienza acquisita (AIDS).

Valganciclovir Sandoz è indicato per la prevenzione della malattia da CMV in adulti e bambini (dalla nascita ai 18 anni di età) CMV negativi, sottoposti a trapianto di organo solido da donatore CMV positivo.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

**Attenzione – Al fine di evitare possibili sovradosaggi si raccomanda di attenersi strettamente alle indicazioni sui dosaggi; vedere paragrafi 4.4 e 4.9.**

Valganciclovir è metabolizzato a ganciclovir in modo rapido ed esteso dopo somministrazione orale. La dose orale di valganciclovir 900 mg due volte al giorno è terapeuticamente equivalente a ganciclovir 5 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa.

#### **Trattamento della retinite da citomegalovirus (CMV)**

##### Pazienti adulti

##### *Trattamento di induzione della retinite da CMV:*

Per pazienti con retinite da CMV in fase attiva, la dose raccomandata è 900 mg di valganciclovir (due compresse di Valganciclovir Sandoz da 450 mg) due volte al giorno per 21 giorni, assunta, quando possibile, con il cibo. Un periodo di induzione più prolungato può aumentare il rischio di tossicità midollare (vedere paragrafo 4.4).

##### *Trattamento di mantenimento della retinite da CMV:*

In seguito a trattamento di induzione, o in pazienti con retinite da CMV in fase inattiva, la dose raccomandata è 900 mg di valganciclovir (due compresse da 450 mg di Valganciclovir Sandoz) una volta al giorno, assunta quando possibile con il cibo. I pazienti nei quali la retinite peggiora possono ripetere il trattamento di induzione, tenendo presente la possibilità di resistenza virale al farmaco. La durata del trattamento di mantenimento deve essere determinata sulla base individuale.

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di valganciclovir nel trattamento della retinite da CMV non sono state stabilite da studi clinici adeguati e ben controllati condotti su pazienti pediatrici.

## Prevenzione della malattia da CMV nel trapianto di organo solido

### Pazienti adulti

Per i pazienti sottoposti a trapianto di rene, la dose raccomandata è di 900 mg (due compresse di Valganciclovir Sandoz da 450 mg) una volta al giorno, iniziando entro i 10 giorni successivi al trapianto e proseguendo fino a 100 giorni dopo il trapianto. Si può continuare la profilassi fino a 200 giorni dopo il trapianto (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

Per pazienti sottoposti a trapianto di organo solido escluso il rene, la dose raccomandata è 900 mg (due compresse di Valganciclovir Sandoz da 450 mg) una volta al giorno, iniziando entro i 10 giorni successivi al trapianto e proseguendo fino a 100 giorni dopo il trapianto.

Quando possibile, le compresse devono essere assunte con il cibo.

### Popolazione pediatrica

In pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di organo solido, a partire dalla nascita e a rischio di sviluppare la malattia da CMV, la dose raccomandata di Valganciclovir Sandoz, in singola somministrazione giornaliera, si basa sulla superficie corporea (BSA) e sulla clearance della creatinina (ClCr) derivata dalla formula di Schwartz (ClCrS) e si calcola usando l'equazione sotto riportata:

Dose pediatrica (mg) = 7 x BSA x ClCrS (vedere formula per la BSA di Mosteller e formula per la clearance della creatinina di Schwartz riportate sotto).

Se la clearance della creatinina calcolata con la formula di Schwartz supera i 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nell'equazione si dovrà utilizzare un valore massimo di 150 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>:

$$\text{BSA di Mosteller (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Altezza (cm)} \times \text{Peso (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Clearance della creatinina di Schwartz (ml/min /1,73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Altezza (cm)}}{\text{Creatinina sierica (mg / dl)}}$$

dove k = 0,45\* per i pazienti di età < 2 anni; 0,55 per i maschi di età compresa tra i 2 e < 13 anni e le femmine di età compresa tra i 2 e i 16 anni, e 0,7 per i maschi di età compresa tra i 13 e i 16 anni. Per i pazienti di età superiore ai 16 anni, fare riferimento al dosaggio per gli adulti.

I valori di k forniti si basano sul metodo di Jaffe per la misurazione della creatinina sierica e potrebbero richiedere una correzione quando si utilizzano metodi enzimatici.

\*Per appropriate sottopopolazioni potrebbe essere richiesta anche una riduzione del valore di k (ad esempio in pazienti pediatrici di basso peso alla nascita).

Per i pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di rene, la somministrazione della dose raccomandata in mg per la monosomministrazione giornaliera (7 x BSA x ClCrS) deve iniziare entro i 10 giorni successivi al trapianto e deve proseguire fino a 200 giorni dopo il trapianto.

Per i pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di organo solido diverso dal rene, la somministrazione della dose raccomandata in mg per la monosomministrazione giornaliera (7 x BSA x ClCrS) deve iniziare entro i 10 giorni successivi al trapianto e deve proseguire fino a 100 giorni dopo il trapianto.

Tutte le dosi calcolate devono essere arrotondate al più vicino incremento da 25 mg per la dose effettivamente erogabile. Se la dose calcolata supera i 900 mg, si dovrà somministrare una dose massima di 900 mg. La soluzione orale è la formulazione da preferire poiché consente di somministrare una dose calcolata in base alla formula sopra riportata; è tuttavia possibile utilizzare valganciclovir compresse rivestite con film se le dosi calcolate risultano comprese in un intervallo del 10% delle dosi disponibili per le compresse e il paziente è in grado di ingerire le compresse. Ad esempio, se la dose calcolata è compresa tra 405 mg e 495 mg, si potrà assumere una compressa da 450 mg.

Si raccomanda di monitorare regolarmente i livelli di creatinina sierica e valutare le modifiche di altezza e peso corporeo, adattando la dose secondo il caso durante il periodo di trattamento profilattico.

#### Istruzioni per dosaggi particolari

##### Popolazione pediatrica

Il dosaggio nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di organo solido deve essere personalizzato sulla base della funzionalità renale e della superficie corporea del soggetto.

##### Pazienti anziani

La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa popolazione di pazienti

Non ci sono studi condotti su adulti al di sopra dei 65 anni. Poiché la clearance renale diminuisce con l'età, Valganciclovir Sandoz deve essere somministrato ai pazienti anziani sotto stretto controllo della loro condizione renale (vedere tabella sotto) (vedere paragrafo 5.2)

##### Pazienti con compromissione renale:

I livelli di creatinina sierica e di clearance della creatinina stimata devono essere attentamente controllati.

Sono richiesti eventuali aggiustamenti del dosaggio in base ai livelli di clearance della creatinina riportati nella tabella sottostante (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Una stima della correlazione tra clearance della creatinina (ml/min) e creatinina sierica è data dalla seguente formula:

$$\text{Per gli uomini} = \frac{(140 - \text{età [anni]}) \times (\text{peso corporeo [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sierica [micromol/l]})}$$

Per le donne = 0,85 x valore degli uomini

ClCr (ml/min)	Dose di induzione di valganciclovir	Dose di mantenimento/prevenzione di valganciclovir
≥ 60	900 mg (2 compresse) due volte al giorno	900 mg (2 compresse) una volta al giorno
40 – 59	450 mg (1 compressa) due volte al giorno	450 mg (1 compressa) una volta al giorno
25 – 39	450 mg (1 compressa) una volta al giorno	450 mg (1 compressa) ogni due giorni
10 – 24	450 mg (1 compressa) ogni due giorni	450 mg (1 compressa) due volte alla settimana
< 10	Non raccomandato	Non raccomandato

##### Pazienti sottoposti a emodialisi:

Per pazienti in emodialisi (ClCr < 10 ml/min) non può essere raccomandato alcun dosaggio.

Valganciclovir Sandoz compresse rivestite con film, non deve essere utilizzato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

##### Pazienti con compromissione epatica:

La sicurezza e l'efficacia di valganciclovir compresse non sono state stabilite in pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

##### Pazienti con grave leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia:

Vedere paragrafo 4.4 prima di iniziare la terapia.

Se si verificasse una significativa riduzione della conta di cellule ematiche durante la terapia con Valganciclovir Sandoz, è opportuno prendere in considerazione il trattamento con fattori di crescita delle cellule emopoietiche e/o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

### Modo di somministrazione

Valganciclovir Sandoz è somministrato per via orale e, quando possibile, deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

Per i pazienti pediatrici che non sono in grado di ingerire le compresse rivestite con film di Valganciclovir Sandoz, può essere usata un'altra formulazione, ad esempio può essere somministrata la polvere per soluzione orale.

### *Precauzioni da prendere prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale:*

Le compresse non devono essere rotte o frantumate. Poiché Valganciclovir Sandoz è considerato potenzialmente teratogeno e carcinogeno per l'uomo, deve essere posta attenzione nel maneggiare le compresse rotte (vedere paragrafo 4.4). Evitare il contatto diretto della pelle e delle membrane mucose con le compresse rotte o frantumate. Se si verificasse un contatto del genere, lavare accuratamente con acqua e sapone e sciacquare con cura gli occhi con acqua sterile o con acqua corrente se quella sterile non è disponibile.

### **4.3 Controindicazioni**

Valganciclovir Sandoz è controindicato in pazienti con nota ipersensibilità a valganciclovir, ganciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Valganciclovir Sandoz è controindicato durante l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Ipersensibilità crociata

Data la stretta somiglianza di struttura chimica di ganciclovir, aciclovir e penciclovir, è possibile una reazione di ipersensibilità crociata con questi farmaci. Bisogna quindi prestare attenzione quando si prescrive Valganciclovir Sandoz a pazienti con nota ipersensibilità ad aciclovir o penciclovir (o ai relativi profarmaci, rispettivamente valaciclovir o famciclovir).

#### Mutagenicità, teratogenicità, cancerogenicità, fertilità e contraccezione

Prima di iniziare il trattamento con valganciclovir, i pazienti devono essere informati dei potenziali rischi per il feto. In studi condotti sugli animali il ganciclovir è risultato mutageno, teratogeno, aspermatogeno, carcinogeno e soppressore della fertilità femminile. Valganciclovir Sandoz, pertanto, deve essere considerato potenzialmente teratogeno e carcinogeno per l'uomo con la potenzialità di causare difetti alla nascita e neoplasie (vedere paragrafo 5.3). E' molto probabile che Valganciclovir Sandoz causi la temporanea o definitiva inibizione della spermatogenesi. Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento. Gli uomini devono utilizzare contraccettivi di barriera durante e dopo almeno 30 giorni dal trattamento e per almeno 90 giorni dopo la sospensione del medicinale, a meno di non avere l'assoluta certezza che la partner non sia a rischio di gravidanza (vedere paragrafi 4.6, 4.8 e 5.3).

Valganciclovir potrebbe causare carcinogenicità e tossicità a livello riproduttivo a lungo termine.

#### Mielosoppressione

In pazienti trattati con valganciclovir (e ganciclovir) sono state osservate grave leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, insufficienza della funzionalità del midollo osseo e anemia aplastica. La terapia non deve essere iniziata se la conta assoluta dei neutrofili è inferiore a 500 cellule/ $\mu\text{l}$  o la conta delle piastrine è inferiore a 25000/ $\mu\text{l}$  o il livello di emoglobina è inferiore a 8 g/dl (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Quando la profilassi si estende oltre i 100 giorni, si deve considerare la possibilità che si sviluppi leucopenia e neutropenia (vedere paragrafi 4.2, 4.8 e 5.1).

Valganciclovir Sandoz deve essere usato con cautela nei pazienti con emocitopenia preesistente o con storia pregressa di emocitopenia farmaco-correlata e in pazienti sottoposti a radioterapia.

Durante la terapia si raccomanda di effettuare un monitoraggio periodico della conta completa delle cellule ematiche e delle piastrine. Nei pazienti con danno renale e in quelli pediatrici deve essere

effettuato un più frequente monitoraggio della conta delle cellule ematiche, quantomeno ogni volta che il paziente si reca presso il centro trapianti. In pazienti con grave leucopenia, neutropenia, anemia e/o trombocitopenia deve considerarsi l'impiego di fattori di crescita emopoietici e/o l'interruzione della terapia (vedere paragrafi 4.2).

#### Differenza di biodisponibilità con ganciclovir orale

La biodisponibilità di ganciclovir dopo la somministrazione di una dose singola di 900 mg di valganciclovir è pari a circa il 60 %, paragonata ad un 6 % circa di biodisponibilità dopo la somministrazione orale di 1000 mg di ganciclovir (come capsule). Un'esposizione eccessiva a ganciclovir può essere associata ad eventi avversi potenzialmente letali. Di conseguenza si raccomanda la stretta aderenza allo schema di dosaggio all'inizio della terapia, al passaggio dal regime di induzione al regime di mantenimento, e nei pazienti che passano dalla terapia con ganciclovir orale a valganciclovir poiché Valganciclovir Sandoz non può sostituire le capsule di ganciclovir su una base uno a uno. I pazienti che cambiano terapia da ganciclovir capsule devono essere avvertiti del rischio di sovradosaggio in caso di assunzione di un numero di compresse di Valganciclovir Sandoz maggiore di quello prescritto (vedere paragrafi 4.2 e 4.9).

#### Compromissione renale

In pazienti con compromissione della funzionalità renale, sono necessari aggiustamenti della dose sulla base della clearance della creatinina (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

In pazienti in emodialisi Valganciclovir Sandoz compresse rivestite con film, non deve essere usato (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

#### Utilizzo con altri medicinali

In pazienti in terapia con imipenem-cilastatina e ganciclovir sono stati riportati casi di convulsioni. Valganciclovir non deve essere usato insieme a imipenem-cilastatina a meno che il potenziale beneficio non superi i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.5).

I pazienti trattati con valganciclovir e (a) didanosina, (b) altri medicinali mielosoppressivi (ad esempio zidovudina), o (c) sostanze che alterano la corretta funzionalità renale devono essere attentamente monitorati per segnali di ulteriore tossicità (vedere paragrafo 4.5).

Lo studio clinico controllato che ha utilizzato valganciclovir per la profilassi della malattia da CMV nel trapianto, come riportato in dettaglio al paragrafo 5.1, non ha incluso pazienti sottoposti a trapianto di polmone o di intestino. Quindi l'esperienza in questo tipo di pazienti è limitata.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Interazioni di medicinali con valganciclovir

Studi di interazione *in vivo* non sono stati effettuati con Valganciclovir Sandoz. Poiché valganciclovir è metabolizzato in modo rapido ed esteso a ganciclovir, sono attese le stesse interazioni farmacologiche osservate con ganciclovir.

#### Interazioni di medicinali con ganciclovir

##### *Interazioni farmacocinetiche*

##### *Probenecid*

Probenecid somministrato insieme a ganciclovir in forma orale determina una riduzione (20%) statisticamente significativa della clearance renale di ganciclovir con conseguente aumento (40%) statisticamente significativo della concentrazione plasmatica. Questi cambiamenti sono legati ad un meccanismo di interazione che determina una competizione per la secrezione tubulare renale. Pertanto pazienti che assumono contemporaneamente probenecid e Valganciclovir Sandoz devono essere strettamente monitorati per la tossicità da ganciclovir.

##### *Didanosina*

Le concentrazioni plasmatiche di didanosina sono risultate costantemente aumentate quando questo medicinale è stato somministrato con ganciclovir per via endovenosa. A dosi di 5 e 10 mg/kg/die di ganciclovir somministrato per via endovenosa, è stato osservato un aumento dell'AUC di didanosina

tra il 38 e il 67 %, a conferma di un'interazione farmacocinetica durante la somministrazione concomitante di questi medicinali. Non è stato osservato un effetto significativo sulle concentrazioni di ganciclovir. I pazienti devono essere strettamente controllati per l'eventuale comparsa di tossicità da didanosina, come la pancreatite (vedere paragrafo 4.4).

#### *Altri antiretrovirali*

Gli isoenzimi del Citocromo P450 non giocano un ruolo nella farmacocinetica di ganciclovir. Di conseguenza non si prevedono le interazioni farmacocinetiche con inibitori della proteasi e inibitori della trascrittasi inversa non nucleoside

#### Interazioni farmacodinamiche

##### *Imipenem-cilastatina*

Sono state riportate convulsioni in pazienti che assumevano contemporaneamente ganciclovir e imipenem-cilastatina e una interazione farmacodinamica tra questi due farmaci non può essere esclusa. Questi farmaci non devono essere utilizzati contemporaneamente a meno che i potenziali benefici non superino i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

##### *Zidovudina*

Sia zidovudina che ganciclovir possono causare neutropenia e anemia. Può verificarsi una interazione di tipo farmacodinamico durante la somministrazione concomitante di questi medicinali. Alcuni pazienti possono non tollerare la terapia concomitante a dosaggio pieno (vedere paragrafo 4.4).

##### *Interazioni potenziali con medicinali*

La tossicità può essere aumentata quando ganciclovir/valganciclovir è somministrato in concomitanza con altri medicinali notoriamente mielosoppressivi o associati a compromissione renale. Questo include analoghi nucleosidici (ad esempio zidovudine, didanosine, stavudine) e nucleotidici (ad esempio tenofovir, adefovir), immunosoppressori (ad esempio ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetile), agenti antineoplastici (ad esempio doxorubicina, vinblastina, vincristina, idrossiurea) e agenti anti-infettivi (trimetoprim/sulfonamidi, dapsonsone, amfotericina B, flucitosina, pentamidina). Pertanto, l'impiego concomitante di questi medicinali con valganciclovir deve essere valutato soltanto nel caso in cui i potenziali benefici superino i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Contracezione negli uomini e nelle donne

Come risultato del rischio potenziale di tossicità riproduttiva e teratogenicità, le donne in età fertile devono essere informate sulla necessità di utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con valganciclovir e per almeno 30 giorni dopo la sua conclusione. Gli uomini sessualmente attivi devono essere informati sulla necessità di usare profilattici durante il trattamento con valganciclovir e per almeno 90 giorni dopo la sua conclusione, a meno che siano sicuri che la partner non sia a rischio di gravidanza (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

#### Gravidanza

La sicurezza di Valganciclovir Sandoz per l'uso nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Il metabolita attivo ganciclovir diffonde rapidamente attraverso la placenta umana. Sulla base del meccanismo d'azione farmacologica e della tossicità riproduttiva osservata negli studi con ganciclovir sugli animali (vedere paragrafo 5.3) vi è il rischio teorico di teratogenicità nell'uomo. L'uso di Valganciclovir Sandoz in gravidanza deve essere evitato a meno che i benefici terapeutici per la madre superino i potenziali rischi di danno teratogeno per il feto.

#### Allattamento

Non è noto se ganciclovir sia escreto nel latte materno, ma non è possibile escludere la possibilità che ganciclovir venga escreto nel latte materno e causi gravi reazioni avverse nel bambino allattato. Perciò l'allattamento al seno deve essere interrotto. I dati sull'animale indicano che ganciclovir viene escreto nel latte di femmine di ratti in fase di allattamento. Pertanto, durante il trattamento con valganciclovir, l'allattamento al seno deve essere interrotto (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

## Fertilità

Un piccolo studio clinico con pazienti con trapianto renale trattati con valganciclovir per la profilassi del CMV per un periodo fino a 200 giorni ha dimostrato un impatto del valganciclovir sulla spermatogenesi, con diminuzione della densità dello sperma e motilità misurata dopo il completamento del trattamento. Questo effetto sembra essere reversibile e dopo circa sei mesi dall'interruzione di valganciclovir, la densità media dello sperma e la motilità sono tornati a livelli paragonabili a quelli osservati nei controlli dei pazienti non trattati.

Negli studi su animali, il ganciclovir ha compromesso la fertilità nei topi maschi e femmine e ha dimostrato di inibire la spermatogenesi e indurre atrofia testicolare in topi, ratti e cani a dosi considerate clinicamente rilevanti.

Sulla base di studi clinici e non clinici, si ritiene probabile che ganciclovir (e valganciclovir) possano causare inibizione temporanea o permanente della spermatogenesi umana (vedere paragrafi 4.4 e 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Con l'impiego di valganciclovir e/o ganciclovir sono state riportate reazioni avverse come crisi convulsive, capogiro e confusione. Se si verificano, tali sintomi possono influire sulle attività che richiedono vigilanza quali la guida e l'utilizzo di macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### ***a) Riassunto del profilo di sicurezza***

Valganciclovir è un profarmaco di ganciclovir che viene metabolizzato in modo rapido ed esteso a ganciclovir dopo somministrazione orale. Gli effetti indesiderati noti associati all'uso di ganciclovir possono essere attesi anche con valganciclovir. Tutte le reazioni avverse al farmaco osservate nel corso degli studi clinici con valganciclovir sono stati precedentemente osservati con ganciclovir. Pertanto, le reazioni avverse al farmaco segnalate con l'impiego di ganciclovir per via endovenosa od orale (formulazione non più disponibile) o con valganciclovir sono incluse nella relativa tabella delle reazioni avverse al farmaco di seguito riportata.

Nei pazienti trattati con valganciclovir/ganciclovir le reazioni avverse al farmaco più gravi e comuni sono state quelle ematologiche che includono neutropenia, anemia e trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4).

Le frequenze riportate nella tabella delle reazioni avverse provengono da una popolazione aggregata di pazienti (n=1704) in terapia di mantenimento con ganciclovir o valganciclovir. Eccezione fatta per la reazione anafilattica, agranulocitosi e granulocitopenia, le cui categorie di frequenza derivano dall'esperienza successiva all'immissione in commercio del prodotto. Le reazioni avverse sono elencate utilizzando la classificazione per organi e sistemi secondo MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Il profilo di sicurezza complessivo di ganciclovir/valganciclovir è coerente con quello segnalato nelle popolazioni affette da HIV o sottoposte a trapianto, ad eccezione del distacco della retina, riportato soltanto in pazienti con retinite da CMV. Nella frequenza di alcune reazioni si riscontrano tuttavia delle differenze.

Valganciclovir è associato ad un rischio maggiore di diarrea rispetto a ganciclovir per via endovenosa. Piressia, infezioni da candida, depressione, neutropenia severa (ANC  $< 500/\mu\text{l}$ ) e reazioni cutanee sono segnalate più comunemente nei pazienti affetti da HIV. Nei pazienti sottoposti a trapianto, invece, sono riportate con maggiore frequenza disfunzione renale ed epatica.

### ***b) Elenco delle reazioni avverse al farmaco sotto forma di tabella***

Classificazione per	Molto	Comune (da	Non comune	Raro
---------------------	-------	------------	------------	------

sistemi e organici secondo MedDRA	comune ( $\geq 1/10$ )	$\geq 1/100$ a $< 1/10$	(da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	(da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
Infezioni ed infestazioni	Infezioni da candida compresa candidiasi orale Infezione delle vie respiratorie superiori	Sepsi, influenza, cellulite, infezione del tratto urinario		
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia, anemia	trombocitopenia, leucopenia, pancitopenia	Insufficienza midollare	Anemia aplastica Agranulocitosi* Granulocitopenia*
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		Reazione anafilattica*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Riduzione dell'appetito	Riduzione del peso		
Disturbi psichiatrici		Depressione, stato confusionale, ansia	Agitazione, disturbi psichiatrici, allucinazioni, alterazione del pensiero	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Insomnia, disgeusia (alterazione del gusto), ipoestesia, parestesia, neuropatia periferica, capogiro, convulsione	Tremore	
Patologie dell'occhio		Compromissione della vista, distacco della retina**, corpi mobili vitreali, dolore oculare, congiuntivite, edema maculare		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Mal d'orecchio	Sordità	
Patologie cardiache			Aritmia	
Patologie vascolari		Ipotensione		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, tosse			
Patologie gastrointestinali	Diarrea nausea, vomito, dolore addominale	Dolore all'addome superiore, dispepsia, stipsi, flatulenza, disfagia, ulcera della bocca, distensione		

		addominale, pancreatite		
Patologie epatobiliari		Alterazione della funzionalità epatica, aumento della fosfatasi alcalina plasmatica, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento dell'alanina aminotransferasi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Dermatite	Sudorazione notturna, prurito, eruzione cutanea, alopecia	orticaria, secchezza cutanea	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mal di schiena, mialgia, artralgia, spasmi muscolari		
Patologie renali e urinarie		Riduzione della clearance renale della creatinina, danno renale, aumento della creatinina sierica	Ematuria, insufficienza renale	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Infertilità maschile	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia, stanchezza	Dolore, brividi, malessere, astenia	Dolore al torace	

\*Le categorie di frequenza di queste reazioni avverse provengono dall'esperienza successiva all'immissione in commercio del prodotto.

\*\*Il distacco di retina è stato segnalato soltanto in pazienti con HIV trattati per retinite da CMV.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Neutropenia*

Non è possibile prevedere il rischio di neutropenia in base al numero dei neutrofili prima del trattamento. Solitamente la neutropenia insorge durante la prima o la seconda settimana del trattamento di induzione. Di norma, la conta cellulare rientra nei valori normali 2-5 giorni dopo la sospensione del medicinale o la riduzione della dose (vedere paragrafo 4.4).

### *Trombocitopenia*

I pazienti con basse conte piastriniche ( $< 100.000 /\mu\text{l}$ ) al basale, presentano un aumento del rischio di sviluppare trombocitopenia. I pazienti con immunosoppressione iatrogena, a causa del trattamento con medicinali immunosoppressori, sono esposti a un rischio più elevato di sviluppare trombocitopenia rispetto ai pazienti affetti da AIDS (vedere paragrafo 4.4). La trombocitopenia severa può essere associata a un sanguinamento potenzialmente letale.

### *Influenza della durata del trattamento o dell'indicazione sulle reazioni avverse*

L'insorgenza di neutropenia severa ( $\text{ANC} < 500/\mu\text{l}$ ) si osserva con maggiore frequenza nei pazienti con retinite da CMV (14%) in terapia con valganciclovir e ganciclovir per via endovenosa od orale rispetto ai pazienti sottoposti a trapianto di organo solido in terapia con valganciclovir o ganciclovir per via orale. Nei pazienti trattati con valganciclovir o ganciclovir orale fino a 100 giorni dopo il trapianto, l'incidenza di neutropenia severa è risultata pari, rispettivamente, al 5% e al 3%, mentre nei pazienti trattati con valganciclovir fino a 200 giorni dopo il trapianto l'incidenza di neutropenia severa è risultata pari al 10%. Rispetto ai soggetti con retinite da CMV, nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido trattati fino a 100 o 200 giorni dopo il trapianto con valganciclovir e ganciclovir orale, è stato riscontrato un aumento maggiore dei livelli di creatinina sierica. Un'alterata funzionalità renale, tuttavia, rappresenta una caratteristica comune nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido. Nei pazienti sottoposti a trapianto di rene ad alto rischio il profilo di sicurezza complessivo di Valganciclovir Sandoz è rimasto invariato con l'estensione della profilassi fino a 200 giorni. È stata riportata leucopenia con un'incidenza leggermente maggiore nel braccio trattato fino a 200 giorni, mentre l'incidenza di neutropenia, anemia e trombocitopenia è risultata simile in entrambe le braccia.

### **c) Popolazione pediatrica**

Valganciclovir è stato studiato in 179 pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di organo solido e a rischio di sviluppare malattia da CMV (di età compresa tra le 3 settimane e i 16 anni) e in 133 neonati con malattia da CMV congenita sintomatica (di età compresa tra i 2 e i 31 giorni), con una durata dell'esposizione al ganciclovir compresa tra i 2 e i 200 giorni.

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza durante il trattamento negli studi clinici su pazienti pediatrici sono state diarrea, nausea, neutropenia, leucopenia e anemia.

In soggetti sottoposti a trapianto di organo solido, il profilo di sicurezza complessivo nei pazienti pediatrici è risultato simile a quello degli adulti. L'incidenza di neutropenia è risultata lievemente superiore nei due studi condotti su pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di organo solido rispetto agli adulti, ma non è emersa una correlazione tra neutropenia ed eventi avversi infettivi nella popolazione pediatrica. Un più alto rischio di citopenie in neonati e bambini richiede un attento monitoraggio della conta ematica in queste fasce di età (vedere paragrafo 4.4).

In pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di rene, il prolungamento dell'esposizione al valganciclovir fino a 200 giorni non si è associato a un aumento complessivo dell'incidenza di eventi avversi. L'incidenza di neutropenia grave ( $\text{ANC} < 500/\mu\text{l}$ ) è risultata superiore nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di rene trattati fino a 200 giorni rispetto ai pazienti pediatrici trattati fino a 100 giorni e rispetto a pazienti adulti sottoposti a trapianto di rene trattati fino a 100 o fino a 200 giorni (vedere paragrafo 4.4).

Sono disponibili soltanto dati limitati relativi a neonati o lattanti con infezione da CMV congenita sintomatica trattati con valganciclovir; tuttavia, la sicurezza sembra in linea con il profilo di sicurezza noto di valganciclovir/ganciclovir.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Esperienze di sovradosaggio con valganciclovir e ganciclovir per via endovenosa

È possibile che un sovradosaggio di valganciclovir possa portare ad un aumento della tossicità renale (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Durante studi clinici ed esperienza post-marketing sono stati riportati casi di sovradosaggio con ganciclovir per via endovenosa, alcuni con esito fatale. In alcuni di questi casi non sono stati riferiti eventi avversi. La maggior parte dei pazienti ha presentato uno o più dei seguenti eventi avversi:

- *tossicità ematologica*: mielosoppressione, ivi compresa pancitopenia, insufficienza midollare, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia
- *tossicità epatica*: epatite, disturbo della funzionalità epatica
- *tossicità renale*: peggioramento dell'ematuria in un paziente con una preesistente compromissione renale, danno renale acuto, aumento della creatinina
- *tossicità gastrointestinale*: dolore addominale, diarrea, vomito
- *tossicità neurologica*: tremore generalizzato, crisi convulsiva.

Nei pazienti a cui viene somministrata una dose eccessiva di valganciclovir il ricorso all'emodialisi e all'idratazione può essere di beneficio nel ridurre i livelli plasmatici in circolo (vedere paragrafo 5.2).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, nucleosidi e nucleotidi esclusi gli inibitori di trascrittasi inversa, codice ATC: J05A B14

#### Meccanismo d'azione

Valganciclovir è un L-estere valilico (profarmaco) del ganciclovir. Dopo somministrazione orale il valganciclovir è metabolizzato in modo rapido ed esteso a ganciclovir dalle esterasi epatiche ed intestinali. Ganciclovir è un analogo sintetico della 2'-deossiguanosina che inibisce la replicazione di herpes virus *in vitro* e *in vivo*. I virus umani che sono sensibili al ganciclovir sono il citomegalovirus (HCMV), herpes simplex 1 e 2 (HSV 1 e 2), herpes virus umani -6, -7 e -8 (HHV-6, HHV-7, HHV8), Epstein-Barr virus (EBV), varicella-zoster virus (VZV) e virus dell'epatite B (HBV).

Nelle cellule infettate dal CMV il ganciclovir è inizialmente fosforilato a ganciclovir monofosfato per mezzo della protein chinasi virale, pUL97. Un'ulteriore fosforilazione per mezzo delle chinasi cellulari porta alla formazione di ganciclovir trifosfato che viene metabolizzato lentamente a livello intracellulare. Questo metabolismo trifosfato è stato verificato dopo rimozione del ganciclovir extracellulare in cellule infette da HSV e da HCMV con emivita rispettivamente di 18 ore e tra 6 e 24 ore. Dato che la fosforilazione è in gran parte dipendente dalla chinasi virale, la fosforilazione del ganciclovir avviene principalmente nelle cellule infette dal virus.

L'attività virustatica del ganciclovir è dovuta essenzialmente all'inibizione della sintesi del DNA virale attraverso: (a) l'inibizione competitiva dell'incorporazione della deossiguanosina trifosfato nel DNA per mezzo della DNA polimerasi virale e (b) l'incorporazione del ganciclovir trifosfato nel DNA virale che provoca l'interruzione o una notevole limitazione dell'allungamento ulteriore di DNA virale.

#### Attività antivirale

L'attività anti-virale *in vitro* misurata come IC<sub>50</sub> di ganciclovir contro il CMV è compresa tra 0,08 µM (0.02 µg/ml) e 14 µM (3.5 µg/ml).

L'effetto clinico antivirale di valganciclovir è stato dimostrato nel trattamento di pazienti con AIDS con retinite da CMV di nuova diagnosi. Il rilascio del CMV nelle urine è diminuito dal 46% (32/69) riscontrato nei pazienti all'inizio dello studio fino al 7% (4/55) ottenuto nei pazienti dopo quattro settimane di trattamento con valganciclovir.

#### Efficacia clinica e sicurezza

##### Pazienti adulti

##### *Trattamento della retinite da CMV*

In uno studio, pazienti con retinite da CMV di nuova diagnosi sono stati assegnati in modo casuale ad una terapia di induzione sia con valganciclovir 900 mg due volte al giorno che con ganciclovir 5 mg/kg due volte al giorno per via endovenosa. La proporzione di pazienti con progressione fotografica della retinite da CMV alla 4<sup>a</sup> settimana è risultata uguale nei due gruppi di trattamento,

7/70 e 7/71 pazienti con progressione nel gruppo ganciclovir e.v. e nel gruppo valganciclovir rispettivamente.

Dopo trattamento di induzione, i pazienti nello studio hanno ricevuto un trattamento di mantenimento con valganciclovir alla dose di 900 mg una volta al giorno. Il tempo medio (mediano) dalla randomizzazione alla comparsa di retinite da CMV nel gruppo trattato con valganciclovir prima in induzione e poi in mantenimento è risultato pari a 226 (160) giorni, mentre nel gruppo trattato con ganciclovir per via endovenosa in induzione e poi in mantenimento con valganciclovir è risultato pari a 219 (125) giorni.

#### *Prevenzione della malattia da CMV nel trapianto*

E' stato condotto uno studio clinico in doppio cieco, doppio dummy, di confronto con farmaco attivo in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco, epatico e renale (nello studio non sono stati inclusi pazienti sottoposti a trapianto polmonare e gastrointestinale) ad alto rischio di malattia da CMV (D+/R-) che hanno ricevuto valganciclovir (900 mg una volta al giorno) o ganciclovir per via orale (1000 mg tre volte al giorno) entro 10 giorni dal ricevimento del trapianto fino a 100 giorni dopo il trapianto. L'incidenza della malattia da CMV (sindrome da CMV + malattia invasiva tissutale) è stata, durante i primi 6 mesi post-trapianto, del 12,1 % nel braccio con valganciclovir (n=239) verso il 15,2 % nel braccio con ganciclovir orale (n=125). La grande maggioranza dei casi si è verificata in seguito alla cessazione della profilassi (dopo il giorno 100), e i casi nel braccio con valganciclovir si sono manifestati mediamente più tardi.

rispetto a quelli nel braccio con ganciclovir orale. L'incidenza del rigetto acuto nei primi 6 mesi è stata del 29,7 % nei pazienti randomizzati a valganciclovir in confronto al 36,0 % nel braccio con ganciclovir orale. L'incidenza della perdita dell'organo trapiantato, che ha interessato lo 0,8 % dei pazienti, è stata equivalente nei due bracci.

È stato condotto uno studio clinico in doppio cieco verso placebo in 326 pazienti sottoposti a trapianto di rene ad alto rischio di malattia da CMV (D+/R-) per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'estensione della profilassi con valganciclovir per la malattia da CMV da 100 a 200 giorni dopo il trapianto. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) per ricevere valganciclovir compresse (900 mg una volta al giorno) entro 10 giorni dal trapianto, sia fino a 200 giorni post-trapianto sia fino a 100 giorni post-trapianto seguiti da 100 giorni di placebo.

La proporzione dei pazienti che ha sviluppato la malattia da CMV nei primi 12 mesi dopo il trapianto è indicata nella tabella sottostante.

#### **Percentuale di pazienti sottoposti a trapianto di rene con malattia da CMV<sup>†</sup>, popolazione ITT a 12 mesi<sup>#</sup>**

	<b>Valganciclovir 900 mg una volta al giorno 100 giorni (N = 163)</b>	<b>Valganciclovir 900 mg una volta al giorno 200 giorni (N = 155)</b>	<b>Differenze tra i gruppi di trattamento</b>
Pazienti con malattia da CMV confermata o presunta <sup>‡</sup>	71 (43,6%) [35,8% ; 51,5%]	36 (23,2%) [16,8% ; 30,7%]	20,3% [9,9% ; 30,8%]
Pazienti con malattia da CMV confermata	60 (36,8%) [29,4% ; 44,7%]	25 (16,1%) [10,7% ; 22,9%]	20,7% [10,9% ; 30,4%]

<sup>†</sup> La malattia da CMV è definita sia come sindrome da CMV sia come infezione tissutale invasiva da CMV.

<sup>‡</sup> La malattia da CMV confermata è un caso clinicamente confermato di malattia da CMV. Si considerano pazienti con malattia presunta da CMV se non c'è stata valutazione alla 52<sup>a</sup> settimana e non c'è stata conferma di malattia da CMV prima di tale momento.

<sup>#</sup> I risultati riscontrati fino a 24 mesi sono stati in linea con quelli a 12 mesi: la malattia da CMV confermata o presunta è stata del 48,5% nel braccio di trattamento di 100 giorni verso il 34,2% nel braccio di trattamento di 200 giorni; la differenza tra i due gruppi di trattamento era del 14,3% [3,2% ; 25,3%].

Un numero significativamente minore di pazienti ad alto rischio, che hanno subito trapiantato di rene, hanno sviluppato la malattia da CMV in seguito alla profilassi per CMV con valganciclovir fino a 200 giorni dopo il trapianto rispetto ai pazienti che hanno ricevuto la profilassi per CMV con valganciclovir fino a 100 giorni dopo il trapianto.

Sia la percentuale di sopravvivenza dell'organo trapiantato che l'incidenza del rigetto acuto confermato da biopsia è risultata simile in entrambi i gruppi di trattamento. La percentuale di sopravvivenza dell'organo trapiantato a 12 mesi post-trapianto è stata del 98,2% (160/163) per il regime posologico da 100 giorni e 98,1% (152/155) per il regime posologico da 200 giorni. Fino a 24 mesi post-trapianto sono stati segnalati altri quattro casi di perdita dell'organo trapiantato, tutti nel gruppo di trattamento da 100 giorni. L'incidenza di rigetto acuto confermato da biopsia a 12 mesi post-trapianto è stata del 17,2% (28/163) per il regime posologico da 100 giorni e di 11,0% (17/155) per il regime posologico da 200 giorni. Fino a 24 mesi post-trapianto, un caso aggiuntivo è stato segnalato nel gruppo di trattamento da 200 giorni.

#### Resistenza virale

In seguito alla somministrazione cronica di valganciclovir si possono sviluppare virus resistenti a ganciclovir per mezzo della selezione di mutanti del gene della chinasi virale (UL97) responsabile della monofosforilazione di ganciclovir e/o del gene della polimerasi virale (UL54). In ceppi isolati clinicamente, sette canoniche sostituzioni a carico di UL97, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W sono quelle associate a resistenza al ganciclovir più frequentemente riportate. Virus contenenti mutazioni a livello del gene UL97 sono resistenti al solo ganciclovir, mentre virus con la mutazione a livello del gene UL54 sono resistenti a ganciclovir ma possono avere una resistenza crociata nei confronti di altri antivirali che agiscono anch'essi sulla polimerasi virale.

#### *Trattamento della retinite da CMV:*

L'analisi genotipica del CMV in isolati di leucociti polimorfonucleati (PMNL) provenienti da 148 pazienti con retinite da CMV, arruolati in uno studio clinico, ha dimostrato che dopo 3, 6, 12 e 18 mesi di trattamento con valganciclovir si osservava la presenza di mutazioni a livello del gene UL97 nel 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % e 15,3 % dei casi rispettivamente.

#### *Prevenzione della malattia da CMV nei trapiantati*

##### Studio di confronto con trattamento attivo

È stata studiata la resistenza mediante l'analisi genotipica del CMV in campioni PMNL raccolti i) al giorno 100 (al termine della profilassi) e ii) in caso di sospetta malattia da CMV fino a 6 mesi dopo il trapianto. Dei 245 pazienti randomizzati al trattamento con valganciclovir, 198 campioni, raccolti al giorno 100, sono risultati disponibili per il test e non sono state osservate mutazioni resistenti al ganciclovir. Ciò in confronto alle 2 mutazioni resistenti al ganciclovir rilevate nei 103 campioni testati (1,9 %) relativi ai pazienti del braccio di confronto con ganciclovir orale.

Dei 245 pazienti randomizzati al trattamento con valganciclovir, sono stati testati i campioni relativi a 50 pazienti con sospetta malattia da CMV e non sono state osservate mutazioni resistenti. Dei 127 pazienti randomizzati nel braccio di confronto con ganciclovir sono stati testati campioni relativi a 29 pazienti con sospetta malattia da CMV e sono state rilevate 2 mutazioni resistenti al ganciclovir con un'incidenza della resistenza pari a 6,9%.

##### Studio di estensione della profilassi da 100 a 200 giorni dopo il trapianto

L'analisi genotipica è stata eseguita sui geni UL54 e UL97 derivati da virus estratti da 72 pazienti che hanno incontrato i criteri di resistenza durante l'analisi: pazienti che manifestavano una carica virale positiva (> 600 copie/ml) alla fine della profilassi e/o pazienti che avevano confermato la malattia da CMV fino a 12 mesi (52 settimane) dopo il trapianto. Tre pazienti in ciascun gruppo di trattamento hanno avuto una mutazione nota di resistenza al ganciclovir.

#### Popolazione pediatrica

##### *Trattamento della retinite da CMV*

L'agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con valganciclovir in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'infezione da CMV in pazienti immunocompromessi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.)

### *Prevenzione della malattia da CMV nei pazienti sottoposti a trapianto*

Uno studio di fase II di farmacocinetica e di sicurezza condotto in pazienti pediatrici (età compresa tra i 4 mesi e i 16 anni, n= 63) ricevanti un trapianto di organo solido in trattamento con valganciclovir una volta al giorno per 100 giorni secondo l'algoritmo di dosaggio per i pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.2) ha evidenziato esposizioni simili a quelle osservate nella popolazione adulta (vedere paragrafo 5.2). Il follow-up dopo il trattamento è stato di 12 settimane. La condizione sierologica CMV D/R al basale è stata D+/R- nel 40%, D+/R+ nel 38%, D-/R+ nel 19% e D-/R- nel 3% dei casi. La presenza di CMV è stata segnalata in 7 pazienti. Le reazioni avverse al medicinale osservate sono state di natura simile a quelle osservate nella popolazione adulta (vedere paragrafo 4.8).

Da uno studio di tollerabilità di fase IV condotto su pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di rene (di età compresa tra 1 e 16 anni, n = 57) in trattamento con valganciclovir una volta al giorno per un massimo di 200 giorni in base all'algoritmo di dosaggio (vedere paragrafo 4.2) è emersa una bassa incidenza di CMV. Il follow-up dopo il trattamento è avvenuto a 24 settimane. La condizione sierologica CMV D/R al basale è stata D+/R+ nel 45%, D+/R- nel 39%, D-/R+ nel 7% e ND-/R+ nel 2% dei casi. La presenza di CMV è stata segnalata in 3 pazienti e vi è stato un caso di sospetta sindrome da CMV in un paziente, non confermata però dall'esame CMV PCR condotto dal laboratorio centrale. Le reazioni avverse al medicinale osservate sono state di natura simile a quelle riscontrate nella popolazione adulta (vedere paragrafo 4.8).

Questi dati avvalorano l'estrapolazione dei dati di efficacia dagli adulti ai bambini e consentono la formulazione di raccomandazioni posologiche per i pazienti pediatrici.

Uno studio di fase I di farmacocinetica e sicurezza condotto su pazienti sottoposti a trapianto di cuore (di età compresa tra le 3 settimane e i 125 giorni, n = 14) trattati con una singola dose giornaliera di valganciclovir in base all'algoritmo di dosaggio pediatrico (vedere paragrafo 4.2) per 2 giorni consecutivi ha rilevato esposizioni analoghe a quelle degli adulti (vedere paragrafo 5.2). Il follow-up dopo il trattamento è avvenuto a 7 giorni. Il profilo di sicurezza è risultato in linea con altri studi condotti su pazienti pediatrici e adulti, sebbene in questo studio il numero di pazienti e l'esposizione al valganciclovir siano stati limitati.

### *CMV congenito*

L'efficacia e la sicurezza di ganciclovir e/o di valganciclovir sono state studiate in neonati e lattanti con infezione da CMV congenita e sintomatica nell'ambito di due studi.

Nel primo studio la farmacocinetica e la sicurezza di una singola dose di valganciclovir (intervallo della dose 14-16-20 mg/kg/dose) è stata studiata in 24 neonati (età da 8 a 34 giorni) con malattia sintomatica congenita da CMV (vedere paragrafo 5.2). I neonati hanno ricevuto 6 settimane di trattamento antivirale, laddove 19 dei 24 pazienti hanno ricevuto fino a 4 settimane di trattamento con valganciclovir orale, nelle 2 settimane rimanenti hanno ricevuto ganciclovir per via endovenosa. I 5 pazienti rimanenti hanno ricevuto ganciclovir per via endovenosa per la maggior parte del tempo del periodo di studio. Nel secondo studio sono state studiate l'efficacia e la sicurezza di sei settimane vs. sei mesi di trattamento con valganciclovir in 109 neonati di età compresa tra 2 e 30 giorni con malattia da CMV congenita sintomatica. Tutti i neonati hanno ricevuto valganciclovir orale alla dose di 16 mg/kg 2 volte al giorno per 6 settimane. Dopo 6 settimane di trattamento i neonati sono stati randomizzati in un rapporto di 1:1 a proseguire il trattamento con valganciclovir alla stessa dose o a ricevere placebo corrispondente per completare 6 mesi di trattamento.

Questa indicazione di trattamento non è attualmente raccomandata per valganciclovir. Il disegno degli studi ed i risultati ottenuti sono troppo limitati per consentire conclusioni appropriate di efficacia e sicurezza su valganciclovir.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche di valganciclovir sono state valutate in pazienti HIV e CMV sieropositivi, in pazienti con AIDS e retinite da CMV e in pazienti sottoposti a trapianto di organo solido.

La proporzionalità della dose relativamente all'esposizione sistemica (AUC) di ganciclovir in seguito alla somministrazione di valganciclovir a dosi comprese tra 450 e 2625 mg è stata dimostrata soltanto a stomaco pieno.

### Assorbimento

Valganciclovir è un profarmaco di ganciclovir. Viene ben assorbito dal tratto gastrointestinale e metabolizzato in modo rapido ed esteso a ganciclovir a livello del fegato e della parete intestinale. L'esposizione sistemica a ganciclovir è transitoria e ridotta. La biodisponibilità di ganciclovir a partire da dosi orali di valganciclovir è del 60 % circa nell'insieme delle popolazioni di pazienti studiate e la risultante esposizione a ganciclovir è simile a quella che si ottiene dopo somministrazione endovena (vedere sotto). Per confronto, la biodisponibilità di ganciclovir dopo somministrazione di 1000 mg di ganciclovir orale (come capsule) è pari al 6-8 %.

#### *Valganciclovir in pazienti HIV positivi e CMV positivi*

L'esposizione sistemica di pazienti positivi all'HIV e al CMV dopo somministrazione di ganciclovir due volte al giorno e valganciclovir per una settimana è:

Parametro	Ganciclovir (5 mg/kg, e.v.) n = 18	Valganciclovir (900 mg, p.o.) n = 25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
AUC <sub>(0-12h)</sub> (µg.h/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
C <sub>max</sub> (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

È stato dimostrato che l'efficacia di ganciclovir nell'allungare il tempo alla progressione della retinite da CMV si correla con l'esposizione sistemica (AUC).

#### *Valganciclovir nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido*

L'esposizione sistemica del ganciclovir allo steady state, in pazienti sottoposti a trapianto di organo solido, dopo somministrazione giornaliera orale di ganciclovir e valganciclovir è la seguente:

Parametro	Ganciclovir (1000 mg 3 volte al giorno) n = 82	Valganciclovir (900 mg, 1 volta al giorno) n = 161	
		Ganciclovir	Valganciclovir
AUC <sub>(0-24h)</sub> (µg.h/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2	
C <sub>max</sub> (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5	

L'esposizione sistemica di ganciclovir nei soggetti sottoposti a trapianto di cuore, rene o fegato è risultata simile dopo somministrazione orale di valganciclovir secondo l'algoritmo che correla il dosaggio con la funzionalità renale.

#### *Effetto del cibo*

Quando ganciclovir è stato somministrato con il cibo alla dose raccomandata di 900 mg si sono osservati aumenti sia dell'AUC di ganciclovir (circa 30 %) che dei valori medi di C<sub>max</sub> di ganciclovir (circa 14 %) rispetto alla condizione di digiuno. Anche la variabilità inter individuale di esposizione a ganciclovir diminuisce quando valganciclovir è assunto con il cibo. Negli studi clinici valganciclovir è stato somministrato solo con il cibo. Pertanto viene raccomandato di assumere valganciclovir con cibo (vedere paragrafo 4.2).

### Distribuzione

A causa della rapida conversione di valganciclovir in ganciclovir, non è stato possibile determinare il legame proteico di valganciclovir. Il volume di distribuzione allo steady state (V<sub>d</sub>) dopo somministrazione endovenosa di ganciclovir è pari a 0,680 ± 0,161 l/kg (n=114).

Il volume di distribuzione di ganciclovir somministrato per via endovenosa è correlato al peso corporeo con valori all'equilibrio dinamico compresi tra 0,54 e 0,87 l/kg. Ganciclovir penetra nel liquido cerebrospinale. La capacità di legame alle proteine plasmatiche è risultata pari all'1-2% per concentrazioni di ganciclovir comprese tra 0,5 e 51 µg/ml.

### Biotrasformazione

Valganciclovir è rapidamente e largamente metabolizzato a ganciclovir; non sono stati identificati altri metaboliti. Ganciclovir non viene metabolizzato in misura significativa.

### Eliminazione

Dopo somministrazione di valganciclovir per uso orale, il medicinale è rapidamente metabolizzato a ganciclovir. Ganciclovir è eliminato dalla circolazione sistemica tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. Nei pazienti con funzionalità renale normale oltre il 90% della dose di ganciclovir somministrato per via endovenosa è stata ritrovata nelle urine in forma non metabolizzata entro 24 ore. Nei pazienti con funzionalità renale normale, dopo somministrazione di valganciclovir, le concentrazioni plasmatiche di ganciclovir successive a quella di picco diminuiscono con un'emivita compresa tra 0,4 e 2,0 ore.

### Farmacocinetica in situazioni cliniche particolari

#### *Popolazione pediatrica*

In uno studio di fase II di farmacocinetica e di sicurezza condotto in pazienti pediatrici (età compresa tra i 4 mesi e i 16 anni, n= 63) riceventi un trapianto di organo solido valganciclovir è stato somministrato una volta al giorno per 100 giorni. I parametri di farmacocinetica sono risultati simili per tipo di organo ed intervallo di età e sovrapponibili a quelli osservati nella popolazione adulta. Il modello farmacocinetico di popolazione ha suggerito che la biodisponibilità è stata circa del 60%. La clearance è stata positivamente influenzata dall'area di superficie corporea e dalla funzione renale.

In uno studio di farmacocinetica e sicurezza di fase I condotto su pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di cuore (di età compresa tra le 3 settimane e i 125 giorni, n = 14) valganciclovir è stato somministrato una volta al giorno per due giorni di studio. Dall'analisi di farmacocinetica di popolazione è emersa una stima della biodisponibilità media pari al 64%.

Confrontando i risultati di questi due studi con i risultati di farmacocinetica ottenuti sulla popolazione adulta emerge che gli intervalli dei valori di  $AUC_{0-24h}$  sono stati molto simili in tutte le fasce d'età, inclusi gli adulti. Anche i valori medi di  $AUC_{0-24h}$  e  $C_{max}$  sono risultati simili tra le fasce di età pediatriche < 12 anni, sebbene sia stata osservata la tendenza a valori medi più bassi per  $AUC_{0-24h}$  e  $C_{max}$  in tutte le fasce d'età pediatriche, e ciò è parso correlato all'aumento dell'età. Tale tendenza è stata più evidente per i valori medi di clearance ed emivita ( $t_{1/2}$ ); questo dato era comunque prevedibile poiché la clearance è influenzata dalle variazioni di peso, altezza e funzionalità renale associate alla crescita del paziente, come indica il modello di farmacocinetica di popolazione. La tabella seguente riassume gli intervalli di  $AUC_{0-24h}$  per ganciclovir stimati secondo il modello e tratti dai risultati dei due studi sopracitati, nonché i valori medi e di deviazione standard di  $AUC_{0-24h}$ ,  $C_{max}$ , CL e  $t_{1/2}$  per i gruppi rilevanti di età pediatrica confrontati con i dati osservati nella popolazione adulta:

Parametri farmacocinetici	Adulti*	Pazienti pediatrici			
		≥ 18 anni (n=160)	< 4 mesi (n = 14)	4 mesi - ≤ 2 anni (n=17)	> 2 - < 12 anni (n=21)
$AUC_{0-24h}$ (µgh/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Intervallo di $AUC_{0-24h}$	15,4 – 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
$C_{max}$ (µg/ml)	5,3 ± 1,5	10,5 ± 3,36	10,3 ± 3,3	9,4 ± 2,7	8,0 ± 2,4
Clearance (l/h)	12,7 ± 4,5	1,25 ± 0,473	2,5 ± 2,4	4,5 ± 2,9	6,4 ± 2,9
$t_{1/2}$ (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ± 1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

\* Estratto dal report dello studio PV 16000

La monosomministrazione giornaliera di valganciclovir in entrambi gli studi sopradescritti è stata basata sulla superficie corporea (BSA) e sulla clearance della creatinina (ClCr) derivata dalla formula modificata di Schwartz ed è stata calcolata usando l'algoritmo di dosaggio illustrato al paragrafo 4.2.

È stata anche valutata la farmacocinetica di ganciclovir dopo la somministrazione di valganciclovir in due studi condotti su neonati e lattanti affetti da malattia sintomatica congenita da CMV. Nel primo studio 24 neonati di età compresa tra 8 e 34 giorni hanno ricevuto ganciclovir per via endovenosa 6mg/kg due volte al giorno. I pazienti sono stati quindi trattati con valganciclovir orale, dove la dose della polvere per soluzione orale di valganciclovir variava da 14 mg/kg a 20 mg/kg due volte al giorno; la durata totale del trattamento era pari a 6 settimane. Una dose di 16 mg/kg due volte al giorno di polvere per soluzione orale di valganciclovir ha determinato esposizioni sovrapponibili a ganciclovir come ganciclovir 6 mg/kg somministrato per via endovenosa due volte al giorno in neonati, e ha anche raggiunto esposizioni di ganciclovir simili a quelle determinate dalla dose efficace somministrata per via endovenosa di 5 mg/kg negli adulti.

Nel secondo studio, 109 neonati di età compresa tra 2 e 30 giorni hanno ricevuto 16 mg/kg di valganciclovir polvere per soluzione orale due volte al giorno per 6 settimane e successivamente 96 dei 109 pazienti arruolati sono stati randomizzati a proseguire il trattamento con valganciclovir o placebo per 6 mesi. Il valore medio di AUC<sub>0-12h</sub> è risultato tuttavia inferiore rispetto ai valori medi di AUC<sub>0-12h</sub> emersi nel primo studio. Nella tabella che segue sono illustrati i valori medi di AUC, C<sub>max</sub> e t<sub>1/2</sub> e relative deviazioni standard confrontati con i dati degli adulti:

Parametri farmacocinetici	Adulti		Pazienti pediatrici (neonati e lattanti)	
	5 mg/kg GAN Dose singola (n=8)	6 mg/kg GAN Due volte al giorno (n=19)	16 mg/kg VAL Due volte al giorno (n=19)	16 mg/kg VAL Due volte al giorno (n = 100)
AUC <sub>0-∞</sub> (µg·h/mL)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC <sub>0-12h</sub> (µg·h/mL)	-	38,2 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C <sub>max</sub> (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
t <sub>1/2</sub> (h)	3,32 ± 0,47	2,52 ± 0,55	2,98 ± 1,26	2,98 ± 1,12

GAN = Ganciclovir, e.v.

VAL = Valganciclovir, orale

Questi dati sono troppo limitati per consentire conclusioni relative a raccomandazioni di efficacia e di posologia nei pazienti pediatrici con infezione congenita da CMV.

#### Anziani

Non sono stati condotti studi sulla farmacocinetica di valganciclovir o di ganciclovir in pazienti adulti di età superiore ai 65 anni (vedere paragrafo 4.2).

#### Pazienti con compromissione renale

La farmacocinetica di ganciclovir da una singola dose orale di 900 mg di valganciclovir è stata valutata in 24 soggetti con compromissione renale altrimenti sani. Parametri farmacocinetici di ganciclovir dopo una singola dose orale di 900 mg di valganciclovir compresse in pazienti con compromissione renale di vario grado:

Clearance della creatinina stimata (ml/min)	N	Clearance apparente (ml/min) Media ± DS	AUC <sub>clast</sub> (µg·h/ml) Media ± DS	Emivita (ore) Media ± DS
51-70	6	249 ± 99	49.5 ± 22.4	4.85 ± 1.4
21-50	6	136 ± 64	91.9 ± 43.9	10.2 ± 4.4
11-20	6	45 ± 11	223 ± 46	21.8 ± 5.2
≤10	6	12.8 ± 8	366 ± 66	67.5 ± 34

La riduzione della funzionalità renale ha provocato una diminuzione della clearance di ganciclovir da valganciclovir con un corrispondente aumento dell'emivita terminale. Pertanto, in pazienti con alterata funzionalità renale sono necessari aggiustamenti della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

### *Pazienti sottoposti a emodialisi*

Per i pazienti sottoposti a emodialisi non possono essere stabilite dosi raccomandate per Valganciclovir Sandoz 450 mg compresse rivestite con film. Questo perché una singola dose di Valganciclovir Sandoz richiesta per questi pazienti è inferiore al dosaggio di una compressa da 450 mg. Di conseguenza, Valganciclovir Sandoz compresse rivestite con film non deve essere usato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

### *Pazienti stabili sottoposti a trapianto del fegato*

Uno studio in aperto, con crossover a 4 vie, ha valutato la farmacocinetica di ganciclovir da valganciclovir in pazienti stabili sottoposti a trapianto epatico (N=28). La biodisponibilità di ganciclovir da valganciclovir, dopo somministrazione di una singola dose di 900 mg di valganciclovir a stomaco pieno, era circa il 60%. L'esposizione a ganciclovir ( $AUC_{0-24h}$ ) è risultata simile a quella raggiunta dopo somministrazione per via endovenosa di 5 mg/kg di ganciclovir in pazienti con trapianto epatico.

### *Pazienti con compromissione epatica*

La sicurezza e l'efficacia di Valganciclovir Sandoz compresse rivestite con film non sono state studiate in pazienti con compromissione epatica. La compromissione epatica non dovrebbe influire sulla farmacocinetica di ganciclovir poiché la sua eliminazione avviene per via renale e, pertanto, non vengono formulate raccomandazioni dose-specifiche.

### *Pazienti con fibrosi cistica*

In uno studio farmacocinetico di fase I condotto su riceventi di trapianto polmonare con o senza fibrosi cistica (CF), 31 pazienti (16 CF/15 non-CF) sono stati sottoposti a profilassi post-trapianto con 900 mg/die di valganciclovir. Lo studio ha dimostrato che la fibrosi cistica non influisce in modo statisticamente significativo sull'esposizione sistemica media globale a ganciclovir nei pazienti sottoposti a trapianto polmonare. L'esposizione a ganciclovir nei pazienti sottoposti a trapianto polmonare è stata comparabile a quella che si è dimostrata efficace nella prevenzione della malattia da CMV in altri riceventi di trapianto d'organo solido.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Valganciclovir è un profarmaco del ganciclovir, pertanto gli effetti osservati con ganciclovir si applicano analogamente a valganciclovir.

La tossicità del valganciclovir negli studi preclinici di sicurezza è risultata la stessa osservata con ganciclovir ed è stata indotta a livelli di esposizione a ganciclovir paragonabili o inferiori a quelli utilizzati nell'uomo con la dose di induzione.

Sono stati riscontrati, gonadotossicità (perdita di cellule testicolari) e nefrotossicità (uremia, degenerazione delle cellule) che erano irreversibili, mielotossicità (anemia, neutropenia, linfocitopenia) e tossicità gastrointestinale (necrosi delle cellule della mucosa) che erano reversibili. Il ganciclovir era mutageno nelle cellule di linfoma di topo e clastogenico nelle cellule di mammifero. Tali risultati sono coerenti con lo studio positivo sulla carcinogenicità del topo con ganciclovir.

Il ganciclovir è un potenziale cancerogeno.

Ulteriori studi hanno dimostrato che ganciclovir è teratogeno, embriotossico e aspermatogeno (cioè altera la fertilità maschile) e soppressore della fertilità femminile. I dati sugli animali indicano che ganciclovir è escreto nel latte di di ratti che allattano.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### **Nucleo della compressa:**

Cellulosa microcristallina (PH101)

Crospovidone (Tipo A)

Povidone (K-30)

Acido stearico 50

**Rivestimento della compressa:**

Rosa opadry 15B24005:  
Ipromellosa (E 464) (3 cP)  
Ipromellosa (E 464) (6 cP)  
Titanio diossido (E 171)  
Macrogol 400 (E 1521)  
Ossido di ferro rosso (E 172)  
Polisorbato 80 (E 433)

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità**

3 anni

Validità dopo prima apertura:  
Flacone: 2 mesi.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse rivestite con film sono confezionate in Blister alluminio/PVC/ alluminio/OPA e inserite in una scatola di cartone o in un flacone in HDPE con tappo a vite a prova di bambino in polipropilene con separatore in alluminio e con incluso un batuffolo di cotone.

Blister: 10, 30, 60, 90, 120 compresse rivestite con film.

Flacone: 60 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz S.p.A.  
L.go U. Boccioni 1  
21040 Origgio (VA)  
Italia

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n. 043694013 - "450 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/AL/OPA

AIC n. 043694025 - "450 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/AL/OPA

AIC n. 043694037 - "450 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/AL/OPA

AIC n. 043694049 - "450 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/AL/OPA

AIC n. 043694052 - "450 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 120 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/AL/OPA

AIC n. 043694064 - "450 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 01 Luglio 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco