

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valaciclovir Mylan Generics 500 mg compresse rivestite con film
Valaciclovir Mylan Generics 1000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene valaciclovir cloridrato, equivalente rispettivamente a 500 mg o a 1000 mg di valaciclovir.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

500 mg compresse rivestite con film:

Comprese rivestite con film di forma biconvessa, di colore da bianco a bianco sporco, a forma di capsula, con impresso "VC 500" su un lato e "G" sull'altro lato.

1.000 mg compresse rivestite con film:

Comprese rivestite con film di forma biconvessa, di colore da bianco a bianco sporco, a forma di capsula, con impresso "VC 1000" su un lato e "G" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezioni da virus Varicella zoster (VZV) – herpes zoster

Valaciclovir Mylan Generics è indicato per il trattamento dell'herpes zoster e dello zoster oftalmico negli adulti immunocompetenti (vedere paragrafo 4.4).

Valaciclovir Mylan Generics è indicato per il trattamento dell'herpes zoster nei pazienti adulti con immunosoppressione di entità lieve o moderata (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni da virus Herpes simplex (HSV)

Valaciclovir Mylan Generics è indicato

- per il trattamento e la soppressione delle infezioni da HSV della cute e delle mucose che includono
 - trattamento del primo episodio di herpes genitale negli adulti e adolescenti immunocompetenti e negli adulti immunocompromessi
 - trattamento delle infezioni ricorrenti di herpes genitale negli adulti e adolescenti immunocompetenti e negli adulti immunocompromessi
 - soppressione dell'herpes genitale ricorrente negli adulti e adolescenti immunocompetenti e negli adulti immunocompromessi
- per il trattamento e la soppressione di infezioni oculari ricorrenti dell'HSV negli adulti e adolescenti immunocompetenti e negli adulti immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4).

Non sono stati condotti studi clinici in pazienti con infezione da HSV immunocompromessi per altre cause diverse dall'infezione da HIV (vedere paragrafo 5.1).

Infezioni da Cytomegalovirus (CMV)

Valaciclovir Mylan Generics è indicato per la profilassi dell'infezione e della malattia da CMV conseguente a trapianto d'organo solido negli adulti e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Infezioni da virus Varicella zoster (VZV) – herpes zoster e zoster oftalmico

Si deve consigliare ai pazienti di iniziare il trattamento il più presto possibile dopo la diagnosi di herpes zoster. Non vi sono dati sul trattamento iniziato più di 72 ore dopo la comparsa dell'eruzione cutanea dello zoster.

Adulti immunocompetenti

La dose nei pazienti immunocompetenti è di 1000 mg tre volte al giorno per sette giorni (dose complessiva giornaliera 3000 mg). Tale dose deve essere ridotta in base alla clearance della creatinina (vedere Insufficienza renale di seguito).

Adulti immunocompromessi

La dose nei pazienti immunocompromessi è di 1000 mg tre volte al giorno per almeno sette giorni (dose complessiva giornaliera 3000 mg) e per 2 giorni dopo la formazione delle croste sulle lesioni. Tale dose deve essere ridotta in base alla clearance della creatinina (vedere Insufficienza renale di seguito). Nei pazienti immunocompromessi il trattamento antivirale è consigliato per i pazienti che si presentano entro una settimana dalla formazione delle vescicole o in qualsiasi momento prima della formazione delle croste sulle lesioni.

Trattamento delle infezioni da virus herpes simplex (HSV) negli adulti e adolescenti (≥12 anni)

Adulti e adolescenti (≥12 anni) immunocompetenti

La dose è di 500 mg di Valaciclovir Mylan Generics da assumere due volte al giorno (dose complessiva giornaliera 1000 mg). Tale dose deve essere ridotta in base alla clearance della creatinina (vedere Insufficienza renale di seguito).

Negli episodi ricorrenti il trattamento deve essere dai tre ai cinque giorni. Per gli episodi iniziali, che possono essere più gravi, il trattamento può dover essere esteso a dieci giorni. La terapia deve iniziare il più presto possibile. Negli episodi ricorrenti di herpes simplex il trattamento dovrebbe avvenire preferibilmente durante la fase prodromica o immediatamente all'apparire dei primi segni o sintomi.

Valaciclovir Mylan Generics può prevenire lo sviluppo delle lesioni se preso ai primi segni e sintomi di un'infezione ricorrente da HSV.

Herpes labiale

Per l'herpes labiale, Valaciclovir Mylan Generics 2000 mg due volte al giorno per un solo giorno è un trattamento efficace negli adulti e negli adolescenti. La seconda dose deve essere assunta circa 12 ore (non prima di 6 ore) dopo la prima dose. Tale dose deve essere ridotta in base alla clearance della creatinina (vedere Insufficienza renale di seguito).

Quando si usa tale regime posologico, il trattamento non deve essere superiore ad un giorno dal momento che ciò non ha mostrato di fornire un'ulteriore beneficio clinico. La terapia deve iniziare al primo sintomo di herpes labiale (ad esempio formicolio, prurito o bruciore).

Adulti immunocompromessi

Per il trattamento dell'HSV negli adulti immunocompromessi, il dosaggio è di 1000 mg due volte al giorno per almeno 5 giorni, a seguito della valutazione della gravità della condizione clinica e dello stato immunologico del paziente. Per gli episodi iniziali, che possono essere più gravi, il trattamento può dover essere esteso a dieci giorni. La somministrazione della dose deve iniziare il più presto possibile. Tale dose deve essere ridotta in base alla clearance della creatinina (vedere Insufficienza renale di seguito). Per un massimo beneficio clinico il trattamento deve essere iniziato entro 48 ore. Si raccomanda uno stretto controllo dell'evoluzione delle lesioni.

Soppressione delle infezioni ricorrenti da virus herpes simplex negli adulti e adolescenti (≥ 12 anni)

Adulti e adolescenti (≥12 anni) immunocompetenti

La dose è di 500 mg di Valaciclovir Mylan Generics da assumere una volta al giorno. Alcuni pazienti con episodi di recidive molto frequenti (≥ 10 /anno in assenza di terapia) possono trarre maggiore beneficio dall'assunzione di una dose giornaliera di 500 mg suddivisa in due somministrazioni (250 mg due volte al giorno). Tale dose deve essere ridotta in base alla clearance della creatinina (vedere Insufficienza renale di seguito). Il trattamento deve essere rivalutato dopo 6-12 mesi di terapia.

Adulti immunocompromessi

La dose è di 500 mg di Valaciclovir Mylan Generics due volte al giorno. Tale dose deve essere ridotta in base alla clearance della creatinina (vedere Insufficienza renale di seguito). Il trattamento deve essere rivalutato dopo 6-12 mesi di terapia.

Profilassi dell'infezione e della malattia da cytomegalovirus (CMV) negli adulti e adolescenti (≥ 12 anni)

Il dosaggio di Valaciclovir Mylan Generics è di 2000 mg quattro volte al giorno, da iniziare il prima possibile dopo il trapianto. Tale dose deve essere ridotta in base alla clearance della creatinina (vedere Insufficienza renale di seguito).

La durata del trattamento è in genere di 90 giorni, ma può essere necessario che sia prolungato nei pazienti ad alto rischio.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

L'efficacia di Valaciclovir Mylan Generics nei bambini al di sotto dei 12 anni di età non è stata valutata.

Anziani

Nell'anziano si deve tener conto della possibilità d'insufficienza renale e la dose deve essere modificata di conseguenza (vedere Insufficienza renale di seguito). Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione.

Pazienti con insufficienza renale

Si consiglia cautela nel somministrare Valaciclovir Mylan Generics nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Deve essere mantenuta un'adeguata idratazione. La dose di Valaciclovir Mylan Generics deve essere ridotta nei pazienti con funzionalità renale compromessa come mostrato di seguito nella Tabella 1.

Nei pazienti in emodialisi intermittente, la dose di Valaciclovir Mylan Generics deve essere somministrata dopo aver effettuato l'emodialisi stessa. La clearance della creatinina deve essere monitorata frequentemente, soprattutto nei periodi in cui la funzionalità renale cambia rapidamente, ad esempio immediatamente dopo il trapianto di rene o il suo attecchimento. Il dosaggio di Valaciclovir Mylan Generics deve essere modificato di conseguenza.

Pazienti con insufficienza epatica

Studi eseguiti con una dose di 1000 mg di valaciclovir nei pazienti adulti mostrano che non è richiesta una modifica della dose nei pazienti con cirrosi lieve o moderata (funzione di sintesi epatica mantenuta). Dati di farmacocinetica nei pazienti adulti con cirrosi avanzata (funzione di sintesi epatica compromessa ed evidenza di shunt porto-sistemico) non indicano la necessità di una modifica della dose; tuttavia l'esperienza clinica è limitata. Per i dosaggi superiori (4000 mg o più al giorno) vedere paragrafo 4.4.

Tabella 1: AGGIUSTAMENTI DELLA POSOLOGIA NELL'INSUFFICIENZA RENALE

Indicazioni terapeutiche	Clearance della creatinina (ml/min)	Valaciclovir Dosaggio ^a
Infezioni da Varicella-Zoster Virus (VZV)		
<i>Trattamento dell'herpes zoster negli adulti immunocompetenti e immunocompromessi</i>	≥ 50 da 30 a 49 da 10 a 29 <10	1000 mg tre volte al giorno 1000 mg due volte al giorno 1000 mg una volta al giorno 500 mg una volta al giorno
Infezioni da Herpes Simplex Virus (HSV)		
<i>Trattamento delle infezioni da HSV</i>		
- adulti e adolescenti immunocompetenti	≥ 30 < 30	500 mg due volte al giorno 500 mg una volta al giorno
- adulti immunocompromessi	≥ 30 < 30	1000 mg due volte al giorno 1000 mg una volta al giorno
<i>Trattamento dell'herpes labiale negli adulti e adolescenti immunocompetenti (regime alternativo di 1- giorno)</i>	≥ 50 da 30 a 49 da 10 a 29 < 10	2000 mg due volte in un giorno 1000 mg due volte in un giorno 500 mg due volte in un giorno 500 mg singola dose
<i>Soppressione delle infezioni da HSV</i>		
- adulti e adolescenti immunocompetenti	≥ 30 < 30	500 mg una volta al giorno ^b 250 mg una volta al giorno
- adulti immunocompromessi	≥ 30 < 30	500 mg due volte al giorno 500 mg una volta al giorno
Infezioni da Cytomegalovirus (CMV)		
<i>Profilassi da CMV negli adulti e adolescenti con trapianto di organo solido</i>	≥ 75 da 50 a <75 da 25 a <50 da 10 a <25 <10 o in dialisi	2000 mg quattro volte al giorno 1500 mg quattro volte al giorno 1500 mg tre volte al giorno 1500 mg due volte al giorno 1500 mg una volta al giorno

^a Per i pazienti in emodialisi intermittente, la dose deve essere somministrata dopo la dialisi nei giorni di dialisi.

^b Per la soppressione dell'HSV nei soggetti immunocompetenti con un'anamnesi di recidive per anno ≥ 10 si possono ottenere migliori risultati con 250 mg due volte al giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad aciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti (elencati al paragrafo 6.1).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Stato di idratazione

Si deve porre attenzione per assicurare che i pazienti a rischio di disidratazione, in particolare gli anziani, assumano un'adeguata quantità di liquidi.

Uso nei pazienti con insufficienza renale e nei pazienti anziani

Aciclovir è eliminato per mezzo della clearance renale, pertanto la dose di valaciclovir deve essere ridotta nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.2). E' probabile che i pazienti anziani abbiano una funzionalità renale ridotta e pertanto in tale gruppo di pazienti si deve considerare la necessità di una riduzione della dose. Sia i pazienti anziani che i pazienti con insufficienza renale sono ad aumentato rischio di sviluppo di effetti indesiderati a livello neurologico e devono essere attentamente controllati per la comparsa di tali effetti. Nelle segnalazioni riportate, queste reazioni sono state generalmente reversibili una volta sospeso il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Uso di dosi più elevate di valaciclovir in caso di insufficienza epatica e trapianto di fegato

Non sono disponibili dati relativi all'uso di dosi più elevate di valaciclovir (4000 mg o più al giorno) in pazienti con malattia epatica. Non sono stati condotti studi specifici con valaciclovir nel trapianto di fegato e quindi si deve usare cautela nel somministrare dosi giornaliere superiori a 4000 mg a questi pazienti.

Uso per il trattamento dello zoster

La risposta clinica deve essere strettamente controllata in particolare nei pazienti immunocompromessi. Si deve prendere in considerazione la terapia antivirale per via endovenosa qualora la risposta alla terapia orale sia considerata insufficiente.

I pazienti con herpes zoster complicato ad esempio quelli con coinvolgimento viscerale, zoster disseminato, neuropatia motoria, encefalite e complicazioni cerebrovascolari devono essere trattati con una terapia antivirale endovenosa.

Inoltre, i pazienti immunocompromessi con zoster oftalmico o quelli ad alto rischio di disseminazione della malattia e di coinvolgimento degli organi viscerali, devono essere trattati con una terapia antivirale endovenosa.

Trasmissione dell'herpes genitale

I pazienti devono essere avvertiti di evitare i rapporti quando i sintomi sono presenti, anche se è stato iniziato un trattamento con un antivirale. Durante il trattamento soppressivo con un agente antivirale la frequenza della diffusione virale viene ridotta in maniera significativa. Tuttavia, il rischio di trasmissione è ancora possibile. Pertanto, in aggiunta alla terapia con valaciclovir, si raccomanda che i pazienti abbiano rapporti sessuali protetti.

Uso nelle infezioni oculari da HSV

La risposta clinica deve essere strettamente controllata in questi pazienti. Si deve prendere in considerazione la terapia antivirale per via endovenosa qualora la risposta alla terapia orale sia considerata insufficiente.

Uso nelle infezioni da CMV

I dati sull'efficacia di valaciclovir nei pazienti con trapianto (~200) ad alto rischio di malattia da CMV (ad esempio donatore CMV-positivo/ricevente CMV-negativo o uso di terapia induttiva con globulina anti-timociti) indicano che valaciclovir deve essere usato solo in questi pazienti qualora problemi di tollerabilità precludano l'uso di valganciclovir o ganciclovir.

L'alta dose di valaciclovir richiesta per la profilassi da CMV può risultare in una frequenza maggiore di effetti indesiderati inclusi anomalie del sistema nervoso centrale rispetto a quella osservata con dosi più basse somministrate per altre indicazioni (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere strettamente controllati per i cambiamenti nella funzionalità renale e la dose modificata in maniera appropriata (vedere paragrafo 4.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

La somministrazione concomitante di valaciclovir con medicinali nefrotossici deve essere effettuata con cautela, specialmente nei soggetti con funzionalità renale compromessa e richiede un controllo regolare della funzionalità renale. Questo riguarda la somministrazione concomitante di aminoglicosidi, composti a base di platino, mezzi di contrasto iodinati, metotrexato, pentamidina, foscarnet, ciclosporina e tracolimus.

Aciclovir viene eliminato immodificato principalmente nelle urine attraverso la secrezione tubulare renale attiva. Dopo somministrazione di 1000 mg di valaciclovir, la cimetidina e il probenecid riducono la clearance renale di aciclovir e aumentano l'AUC di aciclovir di circa il 25% e 45% rispettivamente, mediante l'inibizione della secrezione renale attiva di aciclovir. Cimetidina e probenecid assunti insieme a valaciclovir aumentano l'AUC di aciclovir di circa il 65%. Altri medicinali (incluso ad esempio tenofovir) somministrati in concomitanza, che competono con o inibiscono la secrezione tubulare attiva, possono aumentare le concentrazioni di aciclovir mediante questo meccanismo. Allo stesso modo, la somministrazione di valaciclovir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di altre sostanze somministrate contemporaneamente.

Nei pazienti esposti a dosaggi maggiori di aciclovir dal valaciclovir (ad esempio ai dosaggi per il trattamento dello zoster o per la profilassi da CMV) si richiede cautela durante la somministrazione concomitante con farmaci che inibiscono la secrezione tubulare renale attiva.

Un aumento della AUC plasmatica di aciclovir e del metabolita inattivo del mofetil micofenolato, un agente immunosoppressore usato nei pazienti trapiantati, sono stati osservati quando i medicinali vengono somministrati in concomitanza. Nessun cambiamento nelle concentrazioni al picco o dell'AUC è stato osservato con la somministrazione concomitante di valaciclovir e mofetil micofenolato in volontari sani. Vi è una limitata esperienza clinica dell'impiego di tale associazione.

4.6 Fertilità, Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sono disponibili dati limitati sull'uso di valaciclovir e dati in quantità moderata sull'uso di aciclovir in gravidanza provenienti dai registri sull'uso in gravidanza (che hanno documentato gli esiti delle gravidanze in donne esposte a valaciclovir o ad aciclovir per via orale o per via endovenosa – il metabolita attivo di valaciclovir); 111 e 1246 esiti (29 e 756 esposte durante il primo trimestre di gravidanza rispettivamente) e l'esperienza successiva all'immissione in commercio non hanno indicato alcuna malformazione o tossicità fetale/neonatale. Studi sull'animale non mostrano tossicità della riproduzione per valaciclovir (vedere paragrafo 5.3). Valaciclovir deve essere usato in gravidanza solamente se il potenziale beneficio del trattamento supera il potenziale rischio.

Allattamento

Aciclovir, il principale metabolita del valaciclovir, viene escreto nel latte materno. Tuttavia, alle dosi terapeutiche di valaciclovir non è previsto alcun effetto sui neonati/bambini allattati al seno dal momento che la dose ingerita dal bambino è meno del 2% della dose terapeutica di aciclovir per via endovenosa per il trattamento dell'herpes neonatale (vedere paragrafo 5.2). Valaciclovir deve essere usato con cautela durante l'allattamento al seno e solo se clinicamente indicato.

Fertilità

Valaciclovir non ha effetti sulla fertilità nei ratti trattati per via orale. Ad alti dosaggi di aciclovir per via parenterale sono stati osservati atrofia testicolare e aspermatogenesi nei ratti e nei cani. Nessuno studio sulla fertilità nell'uomo è stato effettuato con valaciclovir ma nessun cambiamento nella conta, motilità e morfologia degli spermatozoi è stato riportato in 20 pazienti dopo 6 mesi di trattamento giornaliero con dosi da 400 mg a 1000 mg di aciclovir.

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.

La condizione clinica del paziente e il profilo delle reazioni avverse di Valaciclovir Mylan Generics devono essere tenuti in considerazione se si considera la capacità del paziente di guidare i veicoli e di usare macchinari.

Ulteriori effetti dannosi su tali attività non possono essere previsti in base alla farmacologia del principio attivo.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comuni riportate in almeno un'indicazione da pazienti trattati con Valaciclovir Mylan Generics negli studi clinici sono state cefalea e nausea. Reazioni avverse più gravi come porpora trombotica trombocitopenica/sindrome emolitico-uremica, insufficienza renale acuta e disturbi neurologici sono descritte in maggior dettaglio in altri paragrafi del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito per sistemi e organi e per frequenza.

Le seguenti categorie di frequenza sono usate per classificare gli effetti indesiderati:

Molto comune $\geq 1/10$,

Comune $\geq 1/100$ a $< 1/10$,

Non comune $\geq 1/1000$ a $< 1/100$,

Raro $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$,

Molto raro $< 1/10.000$

I dati provenienti dagli studi clinici sono stati impiegati per assegnare le categorie di frequenza alle reazioni avverse se, negli studi, vi era evidenza di un'associazione con valaciclovir.

Per le reazioni avverse identificate dall'esperienza successiva all'immissione in commercio, ma non osservate negli studi clinici, il valore più conservativo del punto di stima ("regola del tre") è stato usato per assegnare le categorie di frequenza delle reazioni avverse. Per le reazioni avverse identificate come associate a valaciclovir dall'esperienza successiva all'immissione in commercio e osservate negli studi clinici, l'incidenza riportata nello studio è stata usata per assegnare le categorie di frequenza delle reazioni avverse. Un database di farmacovigilanza degli studi clinici si basa su 5855 soggetti esposti a valaciclovir negli studi clinici che copre più indicazioni (trattamento dell'herpes zoster, trattamento/soppressione dell'herpes genitale & trattamento dell'herpes labiale).

Dati dagli studi clinici

Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Nausea

Dati post commercializzazione

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune:	Leucopenia, trombocitopenia. Leucopenia è riportata per la maggior parte dei casi in pazienti immunocompromessi.
Disturbi del sistema immunitario	
Raro:	Anafilassi
Disturbi psichiatrici	

Non comune:	Stato confusionale, allucinazioni, agitazione
Raro:	Sintomi psicotici, delirio
Patologie del sistema nervoso	
Common:	Capogir
Uncommon:	Abbassamento dello stato di coscienza, tremori,
Rare:	Atassia, disartria, convulsioni, encefalopatia, coma. Disturbi neurologici talvolta gravi, possono essere associati all'encefalopatia e comprendono confusione, agitazione, convulsioni, allucinazioni, coma. Tali eventi sono di solito reversibili e si osservano in genere in pazienti con insufficienza renale o altri fattori di predisposizione (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con trapianto d'organo che ricevono alte dosi di Valaciclovir Mylan Generics (8000 mg al giorno) per la profilassi del CMV, reazioni neurologiche si sono manifestate in misura più frequente se confrontate con la somministrazione di dosaggi più bassi utilizzati per altre indicazioni.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune:	Dispnea
Patologie gastrointestinali	
Common:	Vomito, diarrea
Non comune:	Disturbi addominali
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Alterazioni reversibili nei test di funzionalità epatica (ad esempio bilirubina, enzimi epatici)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Eruzioni cutanee inclusa fotosensibilizzazione, prurito
Non comune:	Orticaria
Raro:	Angioedema.
Patologie renali e urinarie dolore renale, ematuria (spesso associata ad altri eventi renali)	
Non comune:	Dolore renale, ematuria (spesso associata ad altri eventi renali)
Raro:	Compromissione della funzionalità renale, insufficienza renale acuta (specialmente nei pazienti anziani o nei pazienti con insufficienza renale che ricevono dosi più alte di quelle raccomandate). Il dolore renale può essere associato ad insufficienza renale.

	E' stata riportata anche precipitazione intratubulare di cristalli di aciclovir nel rene. Si deve assicurare un'adeguata assunzione di liquidi durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).
--	---

Ulteriori informazioni su speciali popolazioni di pazienti

In pazienti adulti gravemente immunocompromessi, particolarmente quelli con malattia da HIV in stadio avanzato, in trattamento con dosi elevate (8000 mg al giorno) di valaciclovir per periodi prolungati nel corso degli studi clinici, vi sono state segnalazioni di insufficienza renale, anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia (talvolta associate). Queste evidenze sono state osservate anche in pazienti non trattati con valaciclovir in presenza delle stesse condizioni di base o concomitanti.

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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web:

http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili*.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Nei pazienti che avevano ricevuto un sovradosaggio di valaciclovir sono stati riportati insufficienza renale acuta e sintomi a livello neurologico che comprendevano stato confusionale, allucinazioni, agitazione, diminuzione dello stato di coscienza e coma. Sono stati riportati anche nausea e vomito.

È richiesta cautela per prevenire un sovradosaggio accidentale. Molti di questi casi riportati riguardavano pazienti anziani e con funzionalità renale compromessa che avevano ricevuto sovradosaggi ripetuti a causa di una mancata riduzione appropriata del dosaggio.

Trattamento

I pazienti devono essere osservati attentamente per rilevare segni di tossicità. L'emodialisi contribuisce significativamente alla rimozione dell'aciclovir dal sangue e può, pertanto, essere considerata un'opzione in caso di sovradosaggio sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Nucleosidi e nucleotidi esclusi gli inibitori della trascrittasi inversa.

Codice ATC: J05AB11.

Meccanismo d'azione

Valaciclovir, un antivirale, è l'estere dell'aciclovir con la L-valina. Aciclovir è un analogo nucleosidico purinico (guanina).

Valaciclovir viene rapidamente e pressoché totalmente convertito nell'uomo in aciclovir e valina probabilmente dall'enzima noto come valaciclovir idrolasi.

L'aciclovir è un inibitore specifico dei virus erpetici con attività, *in vitro*, nei confronti dei virus Herpes simplex (HSV) di tipo 1 e 2, del virus Varicella zoster (VZV), del Cytomegalovirus (CMV), del virus Epstein-Barr (EBV) e del virus erpetico umano di classe 6 (HHV-6). L'aciclovir, una volta fosforilato nella sua forma attiva trifosfato, inibisce la sintesi del DNA dei virus erpetici.

Il primo stadio di fosforilazione richiede l'attività di un enzima virale specifico. Nel caso dei virus HSV, VZV ed EBV tale enzima è la timidina chinasi (TK) virale che è presente soltanto nelle cellule infettate da virus. Nel caso del CMV la selettività è mantenuta con la fosforilazione, almeno in parte, mediata del gene

UL97 della fosfotransferasi. La necessità che l'aciclovir venga attivato da un enzima virale specifico spiega largamente la sua selettività di azione.

Il processo di fosforilazione (da aciclovir-monofosfato a trifosfato) è completato da chinasi cellulari. L'aciclovir-trifosfato inibisce competitivamente la DNA polimerasi virale e l'incorporazione di questo analogo nucleosidico nel DNA virale determina l'interruzione del processo di allungamento della catena di quest'ultimo con conseguente blocco della sintesi del DNA e della replicazione virale.

Effetti farmacodinamici

La resistenza all'aciclovir è normalmente dovuta ad una deficienza fenotipica della timidina chinasi che risulta in un virus che è svantaggiato nell'ospite naturale. La ridotta sensibilità all'aciclovir è stata descritta come il risultato di alterazioni minime della timidina chinasi virale o della DNA polimerasi virale. La virulenza di questi fenotipi varianti è simile a quella del virus selvaggio.

Un monitoraggio degli isolati clinici dell'HSV e VZV di pazienti sottoposti a terapia o in profilassi con aciclovir, ha rivelato che la riduzione della sensibilità virale all'aciclovir è estremamente rara negli ospiti immunocompetenti e si osserva solo infrequentemente nei pazienti gravemente immunocompromessi quali, ad esempio, i pazienti sottoposti a trapianto d'organo o midollo osseo, i pazienti sottoposti a chemioterapia per neoplasie maligne ed i pazienti infettati dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

Efficacia e sicurezza clinica

Infezione da Varicella Zoster Virus

Valtrex accelera la risoluzione del dolore: riduce la durata del dolore associato allo zoster e il numero di pazienti con dolore associato allo zoster inclusa nevralgia acuta e, nei pazienti con età superiore ai 50 anni, nevralgia post-erpetica. Valtrex riduce il rischio di complicazioni oculari dello zoster oftalmico.

In genere la terapia endovenosa è considerata lo standard per il trattamento dello zoster dei pazienti immunocompromessi. Tuttavia, dati limitati indicano un beneficio clinico di valaciclovir nel trattamento dell'infezione da VZV (herpes zoster) in alcuni pazienti immunocompromessi inclusi quelli con tumore degli organi solidi, HIV, malattie autoimmuni, linfoma, leucemia e trapianti di cellule staminali.

Infezione da Herpes Simplex Virus

Valaciclovir per le infezioni oculari da HSV deve essere somministrato in accordo con le linee guida di trattamento applicabili.

Sono stati condotti studi con valaciclovir per il trattamento e la soppressione dell'herpes genitale in pazienti con infezione concomitante da HIV/HSV con una conta mediana di CD4 maggiore di 100 cellule/mm³.

Valaciclovir 500 mg due volte al giorno è risultato superiore al dosaggio di 1000 mg una volta al giorno nella soppressione delle recidive sintomatiche. Valaciclovir 1000 mg due volte al giorno per il trattamento delle recidive, sulla durata di un episodio di herpes, era paragonabile a 200 mg di aciclovir per via orale cinque volte al giorno. Valaciclovir non è stato studiato nei pazienti con grave immunodeficienza.

L'efficacia di valaciclovir per il trattamento di altre infezioni cutanee da HSV è stata documentata.

Valaciclovir ha dimostrato di essere efficace nel trattamento dell'herpes labiale, della mucosite dovuta a chemioterapia o radioterapia, della riattivazione dell'HSV da riaffioramento sul viso, dell'*herpes gladiatorum*. Sulla base dell'esperienza storica di aciclovir, sembra che valaciclovir sia efficace come aciclovir nel trattamento dell'eritema multiforme, dell'eczema erpetico e della paronichia erpetica.

Valaciclovir ha dimostrato di ridurre il rischio di trasmissione dell'herpes genitale negli adulti immunocompetenti se assunto come terapia soppressiva e combinato a rapporti sessuali protetti.

Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo è stato condotto in 1484 coppie di adulti immunocompetenti, eterosessuali, discordanti per la presenza o meno dell'infezione da HSV-2. I risultati hanno mostrato una riduzione significativa del rischio di trasmissione: 75% (acquisizione sintomatica dell'HSV-2), 50% (sieroconversione HSV-2) e 48 % (acquisizione completa dell'HSV-2) per valaciclovir in confronto al placebo. Tra i soggetti partecipanti ad un sotto-studio di diffusione virale valaciclovir ha ridotto in maniera significativa la diffusione del 73% in confronto al placebo (vedere paragrafo 4.4 per ulteriori informazioni sulla riduzione della trasmissione).

Infezione da Cytomegalovirus (vedere paragrafo 4.4)

La profilassi da CMV con valaciclovir nei soggetti che ricevono un trapianto di organo solido (rene, cuore), riduce l'insorgenza di rigetto acuto di trapianto, le infezioni opportunistiche e altre infezioni erpetiche (HSV, VZV). Non esiste uno studio diretto di confronto verso valganciclovir per definire la gestione terapeutica ottimale nei pazienti con trapianto di organo solido.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Valaciclovir è un profarmaco di aciclovir. La biodisponibilità di aciclovir da valaciclovir è di circa 3,3-5,5 volte più grande di quella osservata storicamente per aciclovir orale. Dopo somministrazione orale, valaciclovir viene assorbito bene e rapidamente ed è pressoché totalmente convertito ad aciclovir e valina. Tale conversione è probabilmente mediata da un enzima isolato dal fegato umano noto come valaciclovir idrolasi. La biodisponibilità di aciclovir da una dose di 1000 mg di valaciclovir è del 54% e non viene ridotta dall'assunzione di cibo. La farmacocinetica di valaciclovir non è proporzionale alla dose. La velocità e l'entità dell'assorbimento diminuiscono con l'aumentare della dose, con un conseguente incremento meno che proporzionale nella C_{max} oltre l'intervallo della dose terapeutica e una ridotta biodisponibilità alle dosi sopra i 500 mg. Le previsioni dei parametri farmacocinetici (PK) di aciclovir dopo somministrazione di singole dosi di 250-2000 mg di valaciclovir in soggetti volontari sani con funzionalità renale normale sono riportate di seguito.

Aciclovir PK Parametro		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C_{max}	microgrammi/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T_{max}	ore (h)	0,75 (0,75–1,5)	1,0 (0,75–2,5)	2,0 (0,75–3,0)	2,0 (1,5–3,0)
AUC	h.microgrammi/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = concentrazione al picco; T_{max} = tempo alla concentrazione al picco; AUC = area sotto la curva tempo-concentrazione. I valori di C_{max} e AUC indicano la media ± la deviazione standard. I valori di T_{max} indicano la mediana e l'intervallo.

Le concentrazioni plasmatiche al picco del valaciclovir immodificato sono soltanto il 4% dei livelli al picco di aciclovir, si ottengono dopo un tempo mediano di 30-100 minuti dopo somministrazione della dose e sono al limite o sotto il limite della quantificazione, dopo 3 ore dall'assunzione. I profili di farmacocinetica del valaciclovir e dell'aciclovir sono simili sia dopo dosi singole che dopo dosi ripetute. L'herpes zoster e l'herpes simplex e l'infezione da HIV non alterano significativamente la farmacocinetica di valaciclovir e aciclovir dopo somministrazione orale di valaciclovir in confronto agli adulti sani. Nei soggetti con trapianto che ricevono valaciclovir 2000 mg 4 volte al giorno le concentrazioni al picco di aciclovir sono simili o maggiori di quelle presenti nei volontari sani che ricevono lo stesso dosaggio. Le AUC presumibili giornaliere sono sensibilmente più alte.

Distribuzione

Il legame del valaciclovir alle proteine plasmatiche è molto basso (15%).

La penetrazione nel liquido cerebrospinale (CSF) determinata dal rapporto CSF/AUC plasmatica, è indipendente dalla funzionalità renale ed è stata di circa il 25% per aciclovir e il metabolita 8-OH-ACV e di circa il 2,5% per il metabolita CMMG.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, valaciclovir è convertito in aciclovir e L-valina da un primo passaggio intestinale e/o dal metabolismo epatico. Aciclovir è convertito in una piccola quantità di metaboliti in 9 (carbossimetossi) metilguanina (CMMG) dall'alcol e dall'aldeide deidrogenasi, in 8-idrossi-aciclovir (8-OH-

ACV) dall'aldeide ossidasi. Circa l'88% dell'esposizione totale plasmatica combinata è attribuibile ad aciclovir, l'11% a CMMG e l'1% a 8-OH-ACV. Né valaciclovir né aciclovir vengono metabolizzati dal citocromo P450.

Eliminazione

Il valaciclovir viene principalmente eliminato nelle urine come aciclovir (più dell'80% della dose ritrovata) e come metabolita dell'aciclovir CMMG (circa il 14% della dose ritrovata). Il metabolita 8-OH-ACV è rilevabile solo in piccole quantità nelle urine (< 2% della dose ritrovata). Meno dell'1% della dose somministrata di valaciclovir è ritrovata nelle urine come farmaco immodificato. Nei pazienti con funzionalità renale normale l'emivita di eliminazione plasmatica di aciclovir sia dopo singola dose che dosi multiple di valaciclovir è di circa 3 ore.

Popolazioni speciali

Insufficienza renale

L'eliminazione di aciclovir è correlata alla funzionalità renale e l'esposizione all'aciclovir aumenterà con l'incremento dell'insufficienza renale. In pazienti con malattia renale allo stadio finale, l'emivita media di eliminazione di aciclovir dopo somministrazione di valaciclovir è di circa 14 ore, rispetto a circa 3 ore nel caso di funzionalità renale normale (vedere paragrafo 4.2).

L'esposizione ad aciclovir e ai suoi metaboliti CMMG e 8-OH-ACV nel plasma e nel liquido cerebrospinale (CSF) è stata valutata allo *steady-state* dopo la somministrazione di dosi multiple di valaciclovir in 6 soggetti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina media 111 ml/min, intervallo 91-144 ml/min) trattati con 2000 mg ogni 6 ore e in 3 soggetti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina media 26 ml/min, intervallo 17-31 ml/min) trattati con 1500 mg ogni 12 ore. Nel plasma, così come nel liquido cerebrospinale, le concentrazioni di aciclovir e dei metaboliti CMMG e 8-OH-ACV sono state in media 2, 4 e 5-6 volte superiori, rispettivamente, nell'insufficienza renale grave rispetto alla funzionalità renale normale.

Insufficienza epatica

I dati di farmacocinetica indicano che l'insufficienza epatica diminuisce il tasso di trasformazione di valaciclovir in aciclovir ma non la totale trasformazione. L'emivita di aciclovir non è interessata.

Donne in gravidanza

Uno studio di farmacocinetica di valaciclovir e aciclovir condotto durante l'ultima fase della gravidanza indica che la gravidanza non ha effetti sulla farmacocinetica di valaciclovir.

Trasferimento nel latte materno

Dopo somministrazione di una dose orale di 500 mg di valaciclovir le concentrazioni al picco di aciclovir C_{max} raggiunte nel latte materno avevano un intervallo di valori da 0,5 a 2,3 volte le corrispondenti concentrazioni sieriche materne di aciclovir. La concentrazione media di aciclovir nel latte materno è stata di 2,24 microgrammi/ml (9,95 micromoli/l). Con un dosaggio materno di 500 mg di valaciclovir due volte al giorno, questo livello potrebbe esporre un neonato allattato al seno ad un dosaggio orale giornaliero di aciclovir di circa 0,61mg/kg/die. L'emivita di eliminazione di aciclovir dal latte materno era simile a quella dal siero. Valaciclovir immodificato non è stato ritrovato nel siero materno, nel latte materno o nell'urina del bambino.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Valaciclovir non ha effetto sulla fertilità nei ratti maschi o femmine trattati per via orale.

Il valaciclovir non è risultato teratogeno nei ratti o nei conigli. Il valaciclovir viene quasi completamente metabolizzato in aciclovir. La somministrazione sottocutanea di aciclovir in test internazionalmente accettati non ha prodotto effetti teratogeni nei ratti e nei conigli. In ulteriori studi nei ratti sono state osservate anomalie fetali e tossicità materna a dosi sottocutanee che determinavano livelli plasmatici di aciclovir di

100 microgrammi/ml (più di 10 volte maggiore della dose singola di 2000 mg di valaciclovir nell'uomo con funzionalità renale normale).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo:

Cellulosa microcristallina

Crospovidone

Povidone

Magnesio stearato

Rivestimento:

titanio diossido (E171)

Macrogol 400

Polisorbato 80 (E433)

Ipromellosa (E464)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non necessita di alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in film di alluminio / PVC-PVdC in confezioni da 10, 21, 24, 30, 42, 60, 90, 100, 112 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessun speciale raccomandazione per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.

Via Vittor Pisani, 20

20124 Milano

Italia

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

“500 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister Al/Pvc/Pvdc AIC n. 039107091

“500 mg compresse rivestite con film” 21 compresse in blister Al/Pvc/Pvdc AIC n. 039107103

“500 mg compresse rivestite con film” 24 compresse in blister Al/Pvc/Pvdc AIC n. 039107115

“500 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister Al/Pvc/Pvdc AIC n. 039107127

“500 mg compresse rivestite con film” 42 compresse in blister Al/Pvc/Pvdc AIC n. 039107139
“500 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister Al/Pvc/Pvdc AIC n. 039107141
“500 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister Al/Pvc/Pvdc AIC n. 039107154
“500 mg compresse rivestite con film” 112 compresse in blister Al/Pvc/Pvdc AIC n. 039107166
“1000 mg compresse rivestite con film” 10 compresse in blister Al/Pvc/Pvdc AIC n. 039107178
“1000 mg compresse rivestite con film” 21 compresse in blister Al/Pvc/Pvdc AIC n. 039107180
“1000 mg compresse rivestite con film” 24 compresse in blister Al/Pvc/Pvdc AIC n. 039107192
“1000 mg compresse rivestite con film” 30 compresse in blister Al/Pvc/Pvdc AIC n. 039107204
“1000 mg compresse rivestite con film” 42 compresse in blister Al/Pvc/Pvdc AIC n. 039107216
“1000 mg compresse rivestite con film” 60 compresse in blister Al/Pvc/Pvdc AIC n. 039107228
“1000 mg compresse rivestite con film” 90 compresse in blister Al/Pvc/Pvdc AIC n. 039107230
“1000 mg compresse rivestite con film” 112 compresse in blister Al/Pvc/Pvdc AIC n. 039107242

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO