

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valganciclovir Accord 450 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 496,3 mg di valganciclovir cloridrato corrispondenti a 450 mg di valganciclovir (come base libera).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film di dimensioni approssimative di 16,7 x 7,8 mm, di colore rosa, di forma ovale, biconvesse, con "J" impressa su un lato e "156" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Valganciclovir Accord 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 Accord 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 Accord) 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 stabilita su 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 Accord 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 Accord 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, in singola somministrazione giornaliera, si basa sulla superficie corporea (BSA) e sulla clearance della creatinina (CrCl) derivata dalla formula di Schwartz (CrCLS) e si calcola usando l'equazione sotto riportata:

Dose pediatrica (mg) = 7 x BSA x CrCLS (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 m², nell'equazione si dovrà utilizzare un valore massimo di 150 ml/min/1,73 m²:

$$\text{Altezza (cm)} \times \text{Peso (kg)} / 3600$$

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

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

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 ($7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$) 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 ($7 \times \text{BSA} \times \text{CrCLS}$) 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 determinate in questa popolazione di pazienti e non sono stati condotti studi in soggetti adulti di età superiore ai 65 anni. Poiché l'avanzamento dell'età comporta una riduzione della clearance renale, Valganciclovir Accord deve essere somministrato a pazienti anziani sotto stretto controllo dello stato funzionale dei reni (vedere tabella sottostante e paragrafo 5.2).

Pazienti con danno 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 il valore maschile

CrCl (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 (CrCl < 10 ml/min) non può essere raccomandato alcun dosaggio. Valganciclovir 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, 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 Accord è somministrato per via orale e, quando possibile, deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

Ai pazienti pediatrici che non sono in grado di deglutire Valganciclovir Accord compresse rivestite con film, può essere somministrato valganciclovir 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 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.

4.2 Controindicazioni

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

Valganciclovir Accord 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 tra ganciclovir, aciclovir e penciclovir, è possibile una reazione di ipersensibilità crociata con questi farmaci. Si deve pertanto esercitare cautela quando si prescrive Valganciclovir Accord a pazienti con ipersensibilità nota ad aciclovir o penciclovir (o ai relativi profarmaci, rispettivamente valaciclovir e famciclovir).

Mutagenicità, teratogenicità, carcinogenicità, 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, carcinogeno e soppressore della fertilità. Valganciclovir, pertanto, deve essere considerato potenzialmente teratogeno e carcinogeno per l'uomo con la potenzialità di causare difetti alla nascita e cancro (vedere paragrafo 5.3). Sulla base di studi clinici e non clinici, è molto probabile che valganciclovir causi la temporanea o definitiva inibizione della spermatogenesi. Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci durante e per almeno 30 giorni dopo il trattamento. Gli uomini devono utilizzare contraccettivi di barriera durante il trattamento e per almeno 90 giorni dopo la sospensione del farmaco, 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, riduzione 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/ μ l o la conta delle piastrine è inferiore a 25000/ μ 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 Accord deve essere usato con cautela nei pazienti con emocitopenia preesistente o con storia progressiva 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 della biodisponibilità con ganciclovir per via orale

La biodisponibilità di valganciclovir 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 Accord 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 Accord maggiore di quello prescritto (vedere paragrafi 4.2 e 4.9).

Alterazione della funzionalità renale

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

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

Uso 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 farmaci mielosoppressivi (ad esempio zidovudina), o (c) sostanze che alterano la corretta funzionalità renale devono essere attentamente monitorati per segnali di ulteriore di 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 farmaci con valganciclovir

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

Interazioni di farmaci 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 devono essere strettamente monitorati per la tossicità da ganciclovir.

Didanosina

Le concentrazioni plasmatiche di didanosina sono risultate costantemente aumentate quando questo farmaco 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 due farmaci. 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 influiscono sulla farmacocinetica di ganciclovir. Pertanto non si prevedono interazioni farmacocinetiche con inibitori della proteasi e inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici.

Interazioni farmacodinamiche

Imipenem-cilastatina

Sono state riportate crisi epilettiche in pazienti che assumevano contemporaneamente ganciclovir e imipenem-cilastatina e la possibilità di un'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. Quando somministrati contemporaneamente, può verificarsi un'interazione farmacodinamica. Alcuni pazienti possono non tollerare la somministrazione concomitante di entrambi i farmaci a dosaggio pieno (vedere paragrafo 4.4).

Possibili interazioni farmacologiche

La tossicità può risultare incrementata quando ganciclovir/valganciclovir è somministrato in concomitanza con altri farmaci notoriamente mielosoppressivi o associati ad alterata funzionalità renale, quali analoghi nucleosidici (ad es. zidovudina, didanosina, stavudina) e nucleotidici (ad es. tenofovir, adefovir), immunosoppressori (ad es. ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetile), agenti antineoplastici (ad es. doxorubicina, vinblastina, vincristina, idrossiurea) e agenti anti-infettivi (trimetoprim/sulfonamidi, dapsone, amfotericina B, flucitosina, pentamidina). Pertanto, l'impiego concomitante di questi farmaci 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 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 dell'uso di valganciclovir 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.

Valganciclovir Accord non deve essere usato in gravidanza 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 umano, ma non è possibile escludere la possibilità che ganciclovir venga escreto nel latte materno e causi gravi reazioni avverse nel bambino allattato.

. I dati emersi dagli studi sugli animali indicano che ganciclovir è escreto nel latte di femmine di ratto in fase di allattamento. Perciò durante il trattamento con valganciclovir l'allattamento al seno deve essere interrotto (vedere paragrafi 4.3 e 5.3).

Fertilità

Un piccolo studio clinico su pazienti con trapianto renale trattati con Valganciclovir Accord per profilassi del CMV fino a 200 giorni ha dimostrato un impatto del valganciclovir sulla spermatogenesi, con diminuzione della densità e motilità dello sperma misurate dopo il completamento del trattamento. Questo effetto sembra essere reversibile e circa sei mesi dopo la sospensione di Valganciclovir Accord, si è evidenziato un recupero della densità media dello sperma e della motilità a livelli paragonabili a quelli osservati nei controlli 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 il ganciclovir (e il valganciclovir) possano causare l'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 epilettiche, 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 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 categorie di frequenza riportate nella tabella delle reazioni avverse provengono da una popolazione aggregata di pazienti (n=1704) in terapia di mantenimento con ganciclovir o valganciclovir. Fanno eccezione 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 classi 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 a un rischio maggiore di diarrea rispetto a ganciclovir per via endovenosa. Piressia, infezioni da candida, depressione, neutropenia severa ($ANC < 500/\mu l$) 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

Reazione avversa al farmaco (ADR) (MedDRA) Classificazione per organi e sistemi	Categoria di frequenza
Infezioni e infestazioni:	Molto Comune
Infezioni da candida, compresa candidiasi orale	
Infezioni delle vie respiratorie superiori	Comune
Sepsi	

Influenza	
Infezioni del tratto urinario	
Cellulite	
Patologie del sistema emolinfopoietico:	
Neutropenia	Molto Comune
Anemia	
Trombocitopenia	Comune
Leucopenia	
Pancitopenia	
Insufficienza midollare	Non comune
Anemia aplastica	Raro
Agranulocitosi*	
Granulocitopenia*	
Disturbi del sistema immunitario:	
Ipersensibilità	Comune
Reazione anafilattica*	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:	
Diminuzione dell'appetito	Molto Comune
Perdita peso	Comune
Disturbi psichiatrici:	
Depressione	Comune
Stato confusionale	
Ansia	
Agitazione	Non comune
Disturbi psicotici	
Pensiero anormale	
Allucinazioni	
Patologie del sistema nervoso:	
Cefalea	Molto Comune
Insonnia	Comune
Neuropatia periferica	
Capogiri	
Parestesia	
Ipoestesia	
Crisi epilettiche	
Disgeusia (alterazione del gusto)	
Tremore	Non Comune
Patologie dell'occhio:	
Compromissione della vista	Comune
Distacco della retina**	
Miodesopsie (corpi mobili vitreali)	
Dolore oculare	
Congiuntivite	
Edema maculare	
Patologie dell'orecchio e del labirinto:	
Dolore all'orecchio	Comune
Sordità	Non Comune
Patologie cardiache	
Aritmie	Non Comune

Patologie vascolari	
Ipotensione	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse	Molto Comune
Dispnea	
Patologie gastrointestinale	
Diarrea	Molto Comune
Nausea	
Vomito	
Dolore addominale	
Dispepsia	Comune
Flatulenza	
Dolore addominale superiore	
Stipsi	
Ulcerazione della bocca	
Disfagia	
Distensione addominale	
Pancreatite	
Patologie epatobiliari:	Comune
Aumento dei livelli di fosfatasi alcalina ematica	
Alterazione della funzionalità epatica	
Aumento dei livelli di aspartato aminotransferasi	
Aumento dei livelli di alanina aminotransferasi	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:	
Dermatite	Molto Comune
Sudorazione notturna	Comune
Prurito	
Eruzione cutanea	
Alopecia	
Secchezza cutanea	Non Comune
Orticaria	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:	
Dolore alla schiena	Comune
Mialgia	
Artralgia	
Spasmi muscolari	
Patologie renali e urinarie:	
Danno renale	Comune
Riduzione della clearance renale della creatinina	
Aumento dei livelli di creatinina ematica	
Insufficienza renale	Non Comune
Ematuria	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:	
Infertilità maschile	Non Comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	
Piressia	Molto Comune

Affaticamento	
Dolore	Comune
Brividi	
Malessere	
Astenia	
Dolore toracico	Non Comune

*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 una selezione di reazioni avverse

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 farmaco o la riduzione della dose (vedere paragrafo 4.4).

Trombocitopenia

I pazienti con basse conte piastriniche (< 100.000 / μ l) al basale, presentano un aumento del rischio di sviluppare trombocitopenia. I pazienti con immunosoppressione iatrogena, a causa del trattamento con farmaci

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 terapeutica sulle reazioni avverse

L'insorgenza di neutropenia severa (ANC <500/ μ 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 Accord 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 entrambi i bracci.

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 rischio più elevato di citopenie nei neonati e nei bambini assicura un attento monitoraggio della conta ematica in questi gruppi 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 ($ANC < 500/\mu l$) 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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Esperienze di sovradosaggio con valganciclovir e ganciclovir per via endovenosa

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

Durante studi clinici e 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 effetti collaterali. La maggior parte dei pazienti ha presentato uno o più dei seguenti eventi avversi:

- *Tossicità ematologica*: mielosoppressione, ivi compresa pancitopenia, depressione del midollo osseo, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia.
- *Tossicità epatica*: epatiti, disordini della funzionalità epatica.
- *Tossicità renale*: peggioramento dell'ematuria in un paziente con preesistente danno renale, danno renale, aumento della creatinina.
- *Tossicità gastrointestinale*: dolore addominale, diarrea, vomito.

- *Tossicità neurologica*: tremore generalizzato, crisi epilettiche

-

Nei pazienti a cui viene somministrata una dose eccessiva di valganciclovir il ricorso all'emodialisi e all'idratazione può essere utile per ridurre i livelli plasmatici circolanti del farmaco (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 IC50 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 4a 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 CMV¹, popolazione ITT a 12 mesi^A

	Valganciclovir 900 mg una volta al giorno 100 giorni (N = 163)	Valganciclovir 900 mg una volta al giorno 200 giorni (N = 155)	Differenze tra i gruppi di trattamento
Pazienti con	71 (43,6 %)	36 (23,2 %)	20,3 %

malattia da CMV confermata o presunta ²	[35,8 %; 51,5 %]	[16,8 %; 30,7 %]	[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 %]

¹ La malattia da CMV è definita sia come sindrome da CMV sia come infezione tissutale invasiva da CMV.

²La 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 52a settimana e non c'è stata conferma di malattia da CMV prima di tale momento.

^AI 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 trapianto 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 studi clinici isolati, sette sostituzioni canoniche di UL97, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W sono le sostituzioni associate alla resistenza a 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) riceventi 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 farmaco 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 farmaco 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 valganciclovir è transitoria e ridotta. La biodisponibilità assoluta di ganciclovir a partire da 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 (0 - 12 h) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	28,6 \pm 9,0	32,8 \pm 10,1	0,37 \pm 0,22
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	10,4 \pm 4,9	6,7 \pm 2,1	0,18 \pm 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 tre volte al giorno) n = 82	Valganciclovir (900 mg, una volta al giorno) n = 161
		Ganciclovir
AUC (0 - 24 h) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	28,0 \pm 10,9	46,3 \pm 15,2
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	1,4 \pm 0,5	5,3 \pm 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 valganciclovir 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_{max} 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 Accord 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_d) dopo somministrazione endovenosa di ganciclovir è pari a $0,680 \pm 0,161$ 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 μ g/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 orale, valganciclovir viene rapidamente idrolizzato a ganciclovir. Ganciclovir viene eliminato dalla circolazione sistemica attraverso 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 sopraccitati, 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			
		< 4 mesi (n=14)	4 mesi - ≤ 2 anni (n = 17)	> 2 - < 12 anni (n = 21)	≥ 12 anni – 16 anni (n = 25)
AUC_{0-24h} (µg·h/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} (µg·h/ml)	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 (CrCl) 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_{0-12h} è risultato tuttavia inferiore rispetto ai valori medi di AUC_{0-12h} emersi nel primo studio. Nella tabella che segue sono illustrati i valori medi di AUC, C_{max} e $t_{1/2}$ 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)
$AUC_{0-\infty}$ (mg.h/l)	25,4 ± 4,32	-	-	-
AUC_{12h} (mg.h/l)	-	38,25 ± 42,7	30,1 ± 15,1	20,85 ± 5,40
C_{max} (µg/ml)	9,03 ± 1,26	12,9 ± 21,5	5,44 ± 4,04	-
$t_{1/2}$ (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.

Pazienti 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 alterata funzionalità renale

La farmacocinetica di ganciclovir da una singola dose orale da 900 mg di valganciclovir è stata valutata in 24 soggetti con alterazione della funzionalità renale altrimenti sani.

Parametri farmacocinetici di ganciclovir dopo una singola dose orale di 900 mg di Valganciclovir Accord compresse in pazienti con alterazione della funzionalità renale di vario grado:

Clearance della creatinina (mL/min)	N	Clearance apparente (mL/min) Media □SD	AUClast (µg·h/mL) Media □SD	Emivita (ore) Media □SD
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 stabiliti dei dosaggi raccomandati per Valganciclovir Accord 450 mg compresse rivestite con film, poiché una singola dose di Valganciclovir Accord richiesta per questi pazienti è inferiore al dosaggio di una compressa da 450 mg. Di conseguenza, Valganciclovir Accord compresse rivestite con film non deve essere usato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Pazienti stabili sottoposti a trapianto epatico

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 da 900 mg di valganciclovir a stomaco pieno, è stata pari a circa il 60% e la successiva 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 alterata funzionalità epatica

La sicurezza e l'efficacia di Valganciclovir Accord compresse rivestite con film non sono state studiate in pazienti con alterata funzionalità epatica. L'alterazione della funzionalità 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 Accord. 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, gonatotossicità (perdita di cellule testicolari) e nefrotossicità (uremia, degenerazione delle cellule) irreversibili, mielotossicità (anemia, neutropenia, linfocitopenia) e tossicità gastrointestinale (necrosi delle cellule della mucosa) reversibili.

Ganciclovir ha dimostrato attività mutagenica in cellule linfomatose murine e un effetto clastogenico in cellule di mammifero. Questi risultati sono coerenti con lo studio di cancerogenicità su topi positivi condotto con ganciclovir. Ganciclovir è un potenziale cancerogeno.

Ulteriori studi hanno dimostrato che il ganciclovir è teratogeno, embriotossico, per inibire la spermatogenesi (cioè la fertilità maschile) e per sopprimere la fertilità femminile.

I dati sugli animali indicano che ganciclovir è escreto nel latte di ratti che allattano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina
Crosprovidone Tipo A
Povidone (K-30)
Acido stearico (50)

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa 3 cP
Ipromellosa 6 cP
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400
Ossido di ferro rosso (E172)
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister OPA-Alluminio-PVC/Alluminio, confezionato in una scatola: 60 compresse

Flacone in HDPE riempito di cotone purificato, con tappo a vite in polipropilene a prova di bambino con pasta di rivestimento (fatta di un supporto, di cera, stagnola, PET e saldatura a caldo): 60 compresse.

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

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319
Pinner Road, Harrow,
Middlesex, HA1 4HF
Regno Unito

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

044086015 - "450 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

044086027 - "450 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO