

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valaciclovir Aurobindo 500 mg compresse rivestite con film.

Valaciclovir Aurobindo 1000 mg compresse rivestite con film.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Valaciclovir Aurobindo 500 mg compresse rivestite con film.

Ogni compressa contiene valaciclovir cloridrato (idrato) equivalente a 500 mg di valaciclovir.

Valaciclovir Aurobindo 1000 mg compresse rivestite con film.

Ogni compressa contiene valaciclovir cloridrato (idrato) equivalente a 1000 mg di valaciclovir.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Valaciclovir Aurobindo 500 mg compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film a forma di capsula, di colore blu, con linea di incisione parziale su entrambi i lati con "F" su un lato e "9" e "3" sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Valaciclovir Aurobindo 1000 mg compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film a forma di capsula, di colore blu, con linea di incisione parziale su entrambi i lati con "F" su un lato e "8" e "3" sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Infezioni da virus della Varicella zoster (VZV) – herpes zoster

Valaciclovir Aurobindo è indicato per il trattamento dell'herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio) e dello zoster oftalmico in pazienti immunocompetenti (vedere paragrafo 4.4).

Valaciclovir Aurobindo è indicato per il trattamento dell'herpes zoster in pazienti adulti con immunosoppressione lieve o moderata (vedere paragrafo 4.4).

Infezioni da virus dell'Herpes simplex (HSV)

Valaciclovir Aurobindo è indicato

- Per il trattamento e la soppressione delle infezioni da HSV della pelle e delle membrane mucose incluse:
  - trattamento del primo episodio di herpes genitale in adulti e adolescenti immunocompetenti e in adulti immunocompromessi
  - trattamento delle recidive di herpes genitale in adulti e adolescenti immunocompetenti e adulti immunocompromessi
  - soppressione delle recidive di herpes genitale in adulti e adolescenti immunocompetenti e in adulti immunocompromessi

- Trattamento e soppressione di infezioni da HSV oculari ricorrenti in adulti e adolescenti immunocompetenti e in adulti immunocompromessi (vedere paragrafo 4.4)

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

#### Infezioni da citomegalovirus (CMV)

Valaciclovir Aurobindo è indicato per la profilassi dell'infezione e della patologia da citomegalovirus (CMV), a seguito di trapianto di organi solidi negli adulti e negli adolescenti (vedere paragrafo 4.4).

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### Metodo di somministrazione

Uso orale.

La compressa deve essere ingerita con una quantità sufficiente di liquidi (ad es. un bicchiere d'acqua). La compressa può essere assunta con o senza cibo.

### Infezioni da virus di Varicella zoster (VZV) - herpes zoster e zoster oftalmico

Ai pazienti deve essere consigliato di iniziare il trattamento appena possibile dopo una diagnosi di herpes zoster. Non ci sono dati sul trattamento iniziato dopo più di 72 ore dall'insorgenza del rash da zoster.

#### *Adulti immunocompetenti*

La dose nei pazienti immunocompetenti è di 1000 mg 3 volte al giorno per 7 giorni (dose totale giornaliera di 3000 mg). Questa dose deve essere ridotta secondo la clearance della creatinina (si veda Compromissione della funzionalità renale più sotto).

#### *Adulti immunocompromessi*

La dose nei pazienti immunocompromessi è di 1000 mg 3 volte al giorno per 7 giorni (dose totale giornaliera di 3000 mg) e per 2 giorni in seguito a croste sulle lesioni. Questa dose deve essere ridotta secondo la clearance della creatinina (si veda Compromissione della funzionalità renale più sotto).

Nei pazienti immunocompromessi, si suggerisce il trattamento antivirale per quei pazienti che presentano formazione di vescicole entro 1 settimana o in qualsiasi momento prima di sviluppare croste complete sulle lesioni.

### Trattamento delle infezioni da virus di Herpes simplex (HSV) negli adulti e negli adolescenti ( $\geq 12$ anni)

#### *Adulti e adolescenti immunocompetenti ( $\geq 12$ anni)*

La dose è di 500 mg di Valaciclovir Aurobindo da assumere due volte al giorno (dose giornaliera totale di 1000 mg). Questa dose deve essere ridotta secondo la clearance della creatinina (si veda Compromissione della funzionalità renale più sotto).

Per le recidive, il trattamento deve durare da 3 a 5 giorni. Per l'episodio iniziale, che può essere più grave, il trattamento deve essere esteso fino a 10 giorni. La somministrazione deve iniziare il prima possibile.

Per le recidive di herpes simplex, ciò deve avvenire preferibilmente nella fase prodromica o immediatamente alla comparsa dei primi segni o sintomi di una recidiva. Valaciclovir Aurobindo può prevenire lo sviluppo di lesioni se viene assunto ai primi segni e sintomi di una recidiva da HSV.

### *Herpes labialis*

Per l'herpes labialis (febbre delle labbra), una dose di valaciclovir 2000 mg 2 volte al giorno per un giorno è il 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. Questa dose deve essere ridotta secondo la clearance della creatinina (si veda Compromissione della funzionalità renale più sotto). Quando si utilizza questo regime posologico il trattamento non deve essere superiore a 1 giorno, poiché è stato dimostrato che non fornisce alcun beneficio clinico aggiuntivo. La terapia deve essere iniziata ai primi sintomi di una febbre delle labbra (ad es. formicolio, prurito o bruciore).

### *Adulti immunocompromessi*

Per il trattamento del HSV nei pazienti immunocompromessi, la dose è di 1000 mg 2 volte al giorno per almeno 5 giorni, in seguito alla valutazione della gravità della condizione clinica e dello stato immunologico del paziente. Per gli episodi iniziali, che possono essere più gravi, il trattamento può essere prolungato a 10 giorni. La somministrazione deve iniziare il prima possibile. Questa dose deve essere ridotta secondo la clearance della creatinina (si veda Compromissione della funzionalità renale più sotto). Per il massimo beneficio clinico, il trattamento deve essere iniziato entro 48 ore. Si consiglia uno stretto monitoraggio dell'evoluzione delle lesioni.

### Soppressione delle infezioni recidivanti da herpes simplex (HSV) in adulti e adolescenti ( $\geq 12$ anni):

#### *Adulti e adolescenti ( $\geq 12$ anni) immunocompetenti*

La dose è di 500 mg di Valaciclovir Aurobindo da assumere 1 volta al giorno. Alcuni pazienti con recidive molte frequenti ( $\geq 10$ /anno in assenza di terapia) possono ottenere ulteriore beneficio dalla dose giornaliera di 500 mg assunta in dosi separate (250 mg 2 volte al giorno). Questa dose deve essere ridotta secondo la clearance della creatinina (si veda Compromissione della funzionalità renale più sotto). Il trattamento deve essere rivalutato dopo 6-12 mesi di terapia.

#### *Adulti immunocompromessi*

La dose è di 500 mg di Valaciclovir Aurobindo 2 volte al giorno. Questa dose deve essere ridotta secondo la clearance della creatinina (si veda Compromissione della funzionalità renale più sotto). Il trattamento deve essere rivalutato dopo 6-12 mesi di terapia.

### Profilassi delle infezioni e delle patologie da citomegalovirus (CMV) in adulti e adolescenti ( $\geq 12$ anni)

La dose di Valaciclovir Aurobindo è di 2000 mg 4 volte al giorno, da iniziare appena possibile dopo il trapianto d'organo. Questa dose deve essere ridotta secondo la clearance della creatinina (vedere Compromissione renale più sotto).

Solitamente la durata del trattamento sarà di 90 giorni, ma può essere necessaria un'estensione nei pazienti ad alto rischio.

### Popolazioni speciali

#### Bambini

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

#### Anziani

Negli anziani deve essere presa in considerazione la possibilità di compromissione renale e la dose deve essere aggiustata di conseguenza (si veda Compromissione della funzionalità renale più sotto). È necessario mantenere un'idratazione adeguata.

#### Compromissione della funzionalità renale

Si raccomanda cautela quando Valaciclovir Aurobindo viene somministrato a pazienti con funzionalità renale compromessa. È necessario mantenere un'idratazione adeguata. Nei pazienti con funzionalità renale compromessa la dose di Valaciclovir Aurobindo deve essere ridotta come mostrato nella Tabella 1 più sotto.

Nei pazienti in emodialisi intermittente la dose di Valaciclovir Aurobindo deve essere somministrata dopo l'esecuzione dell'emodialisi. La clearance della creatinina deve essere monitorata frequentemente, soprattutto durante i periodi in cui la funzionalità renale cambia rapidamente, ad es. dopo trapianto renale o innesto. La dose di Valaciclovir Aurobindo deve essere aggiustata di conseguenza.

#### Compromissione della funzionalità epatica

Studi con una dose di 1000 mg di valaciclovir in pazienti adulti mostrano che non è necessario modificare la dose in pazienti con cirrosi lieve o moderata (mantenimento della funzione sintetica epatica). I dati farmacocinetici nei pazienti adulti con cirrosi avanzata (compromissione della funzione sintetica epatica e prove di cortocircuito porto-sistemico [shunt]) non indicano alcuna necessità di aggiustamento di dose. Tuttavia l'esperienza clinica è limitata. Per le dosi più alte (4000 mg al giorno e oltre) vedere paragrafo 4.4.

**Tabella 1: AGGIUSTAMENTO DI DOSE IN CASO DI COMPROMISSIONE RENALE**

<b>Indicazione terapeutica</b>	<b>Clearance della creatinina (mL/min)</b>	<b>Dose di Valaciclovir <sup>a</sup></b>
<b>Infezioni da Virus della Varicella-Zoster (VZV)</b>		
<i>Trattamento dell'herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio) in adulti immunocompetenti e immunocompromessi</i>	$\geq 50$ da 30 a 49 da 10 a 29 $< 10$	1000 mg 3 volte al giorno 1000 mg 2 volte al giorno 1000 mg 1 volta al giorno 500 mg 1 volta al giorno
<b>Infezioni da Virus dell'Herpes Simplex (HSV)</b>		
<i>Trattamento delle infezioni da HSV</i>		
- adulti e adolescenti immunocompetenti	$\geq 30$ $< 30$	500 mg 2 volte al giorno 500 mg 1 volta al giorno
- adulti immunocompromessi	$\geq 30$ $< 30$	1000 mg 2 volte al giorno 1000 mg 1 volta al giorno
<i>Trattamento dell'herpes labialis (febbre delle labbra) in adulti e adolescenti immunocompetenti (regime alternativo di 1 giorno)</i>	$\geq 50$ da 30 a 49 da 10 a 29 $< 10$	2000mg 2 volte per un giorno 1000 mg 2 volte per un giorno 500 mg 2 volte per un giorno 500 mg dose singola
<i>Soppressione dell'infezione da HSV</i>		

- adulti e adolescenti immunocompetenti	≥ 30 < 30	500 mg 1 volta al giorno <sup>b</sup> 250 mg 1 volta al giorno
- adulti immunocompromessi	≥ 30 < 30	500 mg 2 volte al giorno 500 mg 1 volta al giorno
<b>Infezioni da Citomegalovirus (CMV)</b>		
<i>Profilassi di CMV nei riceventi di trapianto d'organo solido in adulti e adolescenti</i>	≥75 da 50 a <75 da 25 a <50 da 10 a <25 <10 o in dialisi	2000 mg 4 volte al giorno 1500 mg 4 volte al giorno 1500 mg 3 volte al giorno 1500 mg 2 volte al giorno 1500 mg 1 volta al giorno

<sup>a</sup> Per pazienti in emodialisi intermittente, la dose deve essere somministrata dopo la dialisi nei giorni della dialisi

<sup>b</sup> Per la soppressione di HSV in soggetti immunocompetenti con anamnesi di ≥10 recidive/anno, possono essere ottenuti risultati migliori con 250 mg 2 volte al giorno.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al valaciclovir, aciclovir o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Idratazione

Particolare cura deve essere presa per assicurare un adeguato afflusso di fluidi in pazienti a rischio di disidratazione, in particolar modo in pazienti anziani.

Uso in pazienti con compromissione della funzionalità renale e nei pazienti anziani:  
Aciclovir viene eliminato tramite clearance renale, pertanto la dose di valaciclovir deve essere ridotta nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafo 4.2). I pazienti anziani possono presentare una ridotta funzionalità renale, pertanto, in questo gruppo di pazienti, si deve considerare la necessità di riduzione della dose. Sia i pazienti anziani che i pazienti con compromissione della funzionalità renale sono maggiormente a rischio di sviluppare effetti indesiderati neurologici e devono essere mantenuti sotto stretto controllo medico per l'eventuale comparsa di tali effetti. Nei casi riferiti queste reazioni erano generalmente reversibili alla sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.8).

#### Uso di alte dosi di valaciclovir nella compromissione della funzionalità epatica o trapianto di fegato

Non sono disponibili dati clinici relativamente all'utilizzo di alte dosi di valaciclovir (4000 mg al giorno e oltre) in pazienti con disfunzioni epatiche. Non sono stati condotti studi specifici con valaciclovir in caso di trapianto di fegato e in questi pazienti è pertanto necessario usare cautela quando si somministrano dosi giornaliere superiori ai 4000 mg.

#### Utilizzo nel trattamento dello zoster

Deve essere strettamente monitorata la risposta clinica, in particolare nei pazienti immunocompromessi. Quando la risposta alla terapia orale è considerata insufficiente, deve essere presa in considerazione la terapia antivirale per via endovenosa.

I pazienti con herpes zoster con complicazioni, ad es. quelli con implicazioni viscerali, zoster disseminati, neuropatie motorie, encefalopatie e complicazioni cerebrovascolari devono essere trattati con terapia antivirale per via endovenosa.

Inoltre, i pazienti immunocompromessi con zoster oftalmico o quelli ad alto rischio di disseminazione della malattia e implicazioni organiche viscerali devono essere trattati con terapia antivirale per via endovenosa.

#### Trasmissione dell'herpes genitale

I pazienti devono essere consigliati di evitare i rapporti sessuali in presenza di sintomi, anche se è stato iniziato il trattamento con antivirali. Durante il trattamento di soppressione con agenti antivirali, la frequenza di trasmissione virale è significativamente ridotta, tuttavia è ancora possibile il rischio di trasmissione. Pertanto, in aggiunta alla terapia con valaciclovir si raccomanda ai pazienti di utilizzare pratiche sessuali sicure.

#### Utilizzo nelle infezioni oculari da HSV

In questi pazienti deve essere strettamente monitorata la risposta clinica. Quando è improbabile che la risposta alla terapia orale sia sufficiente, deve essere presa in considerazione la terapia antivirale per via endovenosa.

#### Utilizzo nelle infezioni da CMV

I dati sull'efficacia di valaciclovir da pazienti con trapianto (~200) ad alto rischio di patologia da CMV (ad es. donatore CMV-positivo/ricevente CMV-negativo o uso di terapia di induzione di globulina antitimocita) indicano che valaciclovir in questi pazienti deve essere usato solo quando problemi di sicurezza precludono l'utilizzo di valganciclovir o ganciclovir.

Una dose elevata di valaciclovir quale quella necessaria per la profilassi del CMV può causare eventi avversi più frequenti, incluse anomalie del SNC, rispetto a quelle osservate alle dosi più basse somministrate per altre indicazioni (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere strettamente monitorati per possibili alterazioni della funzionalità renale e le dosi devono essere aggiustate di conseguenza (vedere paragrafo 4.2)

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

Deve essere esercitata cautela quando valaciclovir viene associato a medicinali nefrotossici, in particolare in soggetti con funzionalità renale compromessa e deve essere garantito il monitoraggio regolare. Ciò si applica agli aminoglicosidi, ai composti organoplatino, ai mezzi di contrasto iodati, al metotrexato, alla pentamidina, al foscarnet, alla ciclosporina e al tacrolimo.

Aciclovir viene eliminato in gran parte immutato nelle urine per secrezione tubulare renale attiva. A seguito di somministrazione di 1000 mg di valaciclovir, la cimetidina e il probenecid riducono la clearance renale di aciclovir e innalzano l'AUC di aciclovir rispettivamente di circa il 25% e il 45%, tramite 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 es. tenofovir) somministrati in concomitanza, che competono o inibiscono la secrezione tubulare attiva possono innalzare le concentrazioni plasmatiche di aciclovir tramite questo meccanismo. Similmente, la somministrazione di valaciclovir può aumentare le concentrazioni plasmatiche della sostanza somministrata in concomitanza.

In pazienti trattati con aciclovir ad elevate esposizioni (ad es. a dosi per il trattamento dello zoster o per la profilassi del CMV) è necessaria cautela durante la somministrazione concomitante con farmaci che inibiscono la secrezione tubulare renale attiva.

Sono stati mostrati aumenti della AUC plasmatica di aciclovir e del metabolita inattivo micofenolato mofetile, un immunosoppressore usato nei pazienti trapiantati, quando i farmaci vengono somministrati in concomitanza. Non sono state osservate alterazioni nelle concentrazioni massime o nelle AUC in seguito a somministrazione di valaciclovir e micofenolato mofetile in volontari sani. L'esperienza clinica con l'uso di questa associazione è limitata.

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

### Gravidanza

È disponibile una quantità limitata di dati sull'uso di valaciclovir e una moderata quantità di dati sull'uso di aciclovir durante la gravidanza dai registri sulle gravidanze che hanno documentato gli esiti della gravidanza in donne esposte a valaciclovir o aciclovir (il metabolita attivo di valaciclovir) per via orale o endovenosa; 111 e 1246 esiti (rispettivamente 29 e 756 esposte durante il primo trimestre di gravidanza) e l'esperienza post-marketing indicano assenza di tossicità malformativa o feto-neonatale. Studi su animali non hanno mostrato tossicità riproduttiva per valaciclovir (vedere paragrafo 5.3).

Valaciclovir deve essere usato durante la gravidanza solo se i potenziali benefici del trattamento superano i potenziali rischi.

### Allattamento

Aciclovir, il principale metabolita di valaciclovir, è escreto nel latte materno. Tuttavia, a dosi terapeutiche di valaciclovir, non sono previsti effetti sui neonati/infanti allattati poiché la dose ingerita dal bambino è inferiore al 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 e solo se clinicamente indicato.

### Fertilità

Valaciclovir non ha influenzato la fertilità nei ratti trattati con dosi per via orale. A dosi elevate per via parenterale di aciclovir sono state osservate atrofia testicolare e aspermatogenesi nei ratti e nei cani. Nell'uomo non sono stati eseguiti studi sulla fertilità con valaciclovir, ma in 20 pazienti dopo 6 mesi di trattamento giornaliero con 400-1000 mg di aciclovir sono state riferite alterazioni nel numero, nella motilità e nella morfologia degli spermatozoi.

## **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. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di Valaciclovir Aurobindo devono essere tenuti in considerazione quando si considerano la capacità del paziente di guidare veicoli e di utilizzare macchinari. Inoltre, sulla base della farmacologia del principio attivo non può essere previsto un effetto che pregiudichi queste attività.

## 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comuni riferite in almeno una indicazione in pazienti trattati con valaciclovir negli studi clinici sono stati cefalea e nausea. Reazioni avverse più gravi quali porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremica emolitica, compromissione renale acuta e disturbi neurologici sono discussi con maggior dettaglio in altri paragrafi dell'etichetta.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classe sistemica e alla frequenza.

Per la classificazione degli effetti avversi sono state utilizzate le seguenti classi di frequenza:

- molto comune ( $\geq 1/10$ );
- comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );
- non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ );
- raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ );
- molto raro ( $< 1/10.000$ ),

I dati degli studi clinici sono stati utilizzati per assegnare le classi di frequenza alle reazioni avverse se, negli studi, vi era evidenza di un'associazione con valaciclovir.

Per le reazioni avverse identificate dall'esperienza post-marketing, ma non osservate negli studi clinici, per assegnare la classe di frequenza è stato usato il valore più conservativo di una stima ("regola del 3"). Per le reazioni avverse identificate come associate al valaciclovir dall'esperienza post-marketing, e osservate negli studi clinici, per assegnare la classe di frequenza alle reazioni avverse è stata usata l'incidenza nello studio. Il database sulla sicurezza degli studi clinici è basato su 5855 soggetti esposti a valaciclovir negli studi clinici che coprono molteplici indicazioni (trattamento di herpes zoster, trattamento/soppressione di herpes genitale e trattamento di febbre delle labbra).

### Dati dagli studi clinici

#### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea.

#### Patologie gastrointestinali

Comune: nausea.

### Dati post-marketing

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comune: leucopenia, trombocitopenia

Leucopenia è riferita principalmente nei pazienti immunocompromessi.

#### Disturbi del sistema immunitario

Raro: anafilassi.

#### Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso

Comune: capogiri;

Non comune: confusione, allucinazioni, diminuzione dello stato di coscienza, tremore, agitazione;

Raro: atassia, disartria, convulsioni, encefalopatia, coma, sintomi psicotici, delirio.



Disturbi neurologici, a volte gravi, possono essere legati a encefalopatia e includono confusione, agitazione, convulsioni, allucinazioni, coma. Questi eventi sono generalmente reversibili e di solito sono osservati in pazienti con compromissione renale o con altri fattori predisponenti (vedere paragrafo 4.4). In pazienti con trapianto di organo che ricevono dosi elevate (8000 mg al giorno) di valaciclovir per la profilassi del CMV, le reazioni neurologiche si sono manifestate più frequentemente rispetto a dosi più basse utilizzate per altre indicazioni.

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: dispnea.

#### Patologie gastrointestinali

Comune: vomito, diarrea.

Non comune: disturbi addominali.

#### Patologie epatobiliari

Non comune: aumenti reversibili nei test per la funzionalità epatica (ad es. bilirubina, enzimi epatici) .

#### Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, compresa la fotosensibilità, prurito.

Non comune: orticaria

Raro: angioedema

#### Patologie renali e urinarie

Non comune: dolore renale, ematuria (spesso associata ad altri eventi renali)

Raro: compromissione renale, insufficienza renale acuta (in particolare nei pazienti anziani o con compromissione renale trattati con dosi superiori alle dosi raccomandate).

Il dolore renale può essere associato a insufficienza renale.

È stata inoltre riferita precipitazione intratubulare di cristalli di aciclovir nei reni. Durante il trattamento deve essere assicurata un'adeguata assunzione di liquidi (vedere paragrafo 4.4)

#### Informazioni aggiuntive sulle popolazioni speciali

Sono stati riferiti casi di insufficienza renale, anemia emolitica microangiopatica e trombocitopenia (a volte in associazione) in pazienti adulti gravemente immunocompromessi, in particolar modo in pazienti con infezione HIV allo stadio avanzato cui vengono somministrate alte dosi di valaciclovir (8000 mg/giorno) per periodi di tempo prolungati in studi clinici. Questi risultati sono stati osservati anche in individui con la stessa patologia di base o condizioni simili che non sono stati trattati con valaciclovir.

#### 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi e segni

In pazienti che hanno ricevuto sovradosaggi di valaciclovir sono stati osservati insufficienza renale acuta e sintomi neurologici, inclusi confusione, allucinazioni, agitazione, riduzione dello stato di coscienza e coma. Possono insorgere inoltre nausea e vomito. È necessaria cautela per evitare il sovradosaggio involontario. Molti dei casi riferiti riguardavano pazienti con compromissione renale e pazienti anziani trattati con dosi ripetute, a causa della mancanza di un'adeguata riduzione della dose.

### Trattamento

I pazienti devono essere tenuti sotto stretta osservazione per rilevare segni di tossicità. L'emodialisi aumenta in maniera significativa la rimozione di aciclovir dal sangue e può pertanto essere considerata un'opzione per la gestione in caso di sovradosaggio sintomatico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Antivirali per uso sistemico

Categoria farmacoterapeutica: Nucleosidi e nucleotidi esclusi inibitori della trascrittasi inversa, Codice ATC: J05AB11.

### Meccanismo d'azione

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

Nell'uomo valaciclovir viene rapidamente e quasi completamente metabolizzato in aciclovir e valina, probabilmente dall'enzima definito come valaciclovir idrolasi.

Aciclovir è un inibitore specifico dell'herpes virus con attività *in-vitro* contro il virus dell'herpes simplex (HSV) di tipo 1 e 2, il virus varicella zoster (VZV), il citomegalovirus (CMV), il virus Epstein-Barr (EBV) e l'herpes virus umano 6 (HHV-6). Aciclovir inibisce la sintesi del DNA dell'herpes virus a seguito di fosforilazione a trifosfato attivo.

La prima fase della fosforilazione richiede l'attività di un enzima specifico del virus. Nel caso di HSV, VZV e EBV questo enzima è la chinasi timidina virale (TK), che è presente solo nelle cellule infettate. Nel CMV la selettività viene mantenuta con fosforilazione, almeno in parte, essendo mediata attraverso il prodotto del gene fosfotransferasi di UL97. Questa necessità di attivazione di aciclovir da parte di enzima virus-specifico spiega ampiamente la sua selettività.

Il processo di fosforilazione viene completato (conversione da mono- a tri-fosfato) tramite chinasi cellulare. Aciclovir trifosfato inibisce in maniera competitiva la DNA polimerasi del virus e l'incorporazione dell'analogo nucleoside da luogo a una terminazione di catena obbligata, che blocca la sintesi del DNA del virus bloccandone così la replicazione.

## Effetti farmacodinamici

La resistenza all'aciclovir è di solito dovuta a fenotipo carente di timidina chinasi, che dà luogo a un virus svantaggiato nell'ospite naturale. La ridotta sensibilità all'aciclovir è stata descritta come il risultato di alterazioni sottili nella timidina chinasi del virus o nella sua DNA polimerasi. La virulenza di queste varianti è simile a quella del virus selvaggio.

Il monitoraggio degli isolati clinici di HSV e di VZV dai pazienti trattati con terapia di aciclovir o profilassi ha rivelato che il virus a ridotta sensibilità verso aciclovir è estremamente raro negli ospiti immunocompetenti e viene riscontrato raramente in individui gravemente immunocompromessi, ad es. nei trapiantati con organo solido o midollo spinale, nei pazienti trattati con chemioterapia per tumori maligni e persone infettate dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV).

## **Studi clinici**

### Infezione da virus della Varicella Zoster

Valaciclovir accelera la risoluzione del dolore: riduce la durata e la percentuale dei pazienti con dolore associato a zoster, che include nevralgia acuta e, nei pazienti di età superiore a 50 anni, anche post-erpetica. Valaciclovir riduce il rischio di complicazioni oculari dello zoster oftalmico.

Generalmente la somministrazione endovenosa è considerata terapia standard per il trattamento dello zoster in pazienti immunocompromessi; tuttavia, dati limitati indicano un beneficio clinico di valaciclovir nel trattamento dell'infezione da VZV (herpes zoster) in alcuni pazienti immunocompromessi, inclusi quello con cancro ad organo solido, HIV, malattie autoimmuni, linfoma, leucemia e trapianto di cellule staminali.

### Infezione da virus dell'Herpes Simplex

Per le infezioni oculari da HSV valaciclovir deve essere somministrato secondo le linee guida di trattamento applicabili.

Sono stati condotti studi sul trattamento con valaciclovir e la soppressione dell'herpes genitale in pazienti contemporaneamente infettati da HIV/HSV con una conta CD4 media > 100 cellule/mm<sup>3</sup>. Valaciclovir 500 mg 2 volte al giorno è stato superiore a 1000 mg 1 volta al giorno per la soppressione delle recidive sintomatiche. Valaciclovir 1000 mg 2 volte al giorno per il trattamento delle recidive è stato comparabile ad aciclovir orale 200 mg 5 volte al giorno sulla durata degli episodi di herpes. Valaciclovir non è stato studiato in pazienti con grave immunodeficienza.

L'efficacia di Valaciclovir per il trattamento di altre infezioni cutanee da HSV è stata documentata. Valaciclovir ha dimostrato efficacia nel trattamento dell'herpes labialis (febbre delle labbra), mucositi dovute a chemioterapia o radioterapia, riattivazione di HSV da resurfacing facciale e herpes gladiatorum. In base all'esperienza storica con aciclovir, valaciclovir sembra essere altrettanto efficace dell'aciclovir per il trattamento dell'eritema multiforme, dell'eczema erpetico e del paterccio erpetico.

È stato dimostrato che valaciclovir riduce il rischio di trasmissione di herpes genitale negli adulti immunocompetenti quando viene assunto come terapia soppressiva e in associazione a pratiche sessuali più sicure. Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo è stato condotto su 1.484 coppie di adulti immunocompetenti, eterosessuali che differivano per infezione da HSV-2. I risultati mostravano una significativa riduzione nel rischio di

trasmissione: 75% (acquisizione di HSV-2 sintomatico), 50% (sieroconversione ad HSV-2) e 48% (acquisizione totale di HSV-2) per il valaciclovir rispetto al placebo. Tra i soggetti partecipanti ad un sotto-studio virale di trasmissione, valaciclovir ha ridotto in maniera significativa la diffusione del 73% rispetto al placebo (vedere paragrafo 4.4 per informazioni aggiuntive sulla riduzione della trasmissione).

#### Infezione da Citomegalo virus (vedere paragrafo 4.4)

La profilassi di CMV con valaciclovir in soggetti che hanno ricevuto trapianto di organo solido (rene, cuore) riduce l'insorgenza di reazione di rigetto acuta, infezioni opportunistiche e altre infezioni da virus dell'herpes (HSV, VZV). Non ci sono studi di comparazione diretti verso il valganciclovir per definire la gestione terapeutica ottimale dei pazienti con trapianto di organi solidi.

## 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 maggiore rispetto a quanto storicamente osservato per aciclovir orale. Dopo somministrazione orale il valaciclovir viene assorbito bene e rapidamente pressoché totalmente metabolizzato ad aciclovir e valina. Questa conversione è probabilmente mediata da un enzima epatico isolato dal fegato umano definito valaciclovir idrolasi. La biodisponibilità di aciclovir da 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 di assorbimento diminuiscono con l'incremento della dose, causando un aumento meno che proporzionale della  $C_{max}$  nel range di dosaggio terapeutico e una ridotta biodisponibilità a dosi superiori a 500 mg. Di seguito sono mostrate le valutazioni del parametro farmacocinetico di aciclovir (PK) in seguito a dosi singole da 250 a 2000 mg di valaciclovir in soggetti sani con funzionalità renale normale:

Parametro PK	di	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
	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 massima;  $T_{max}$  = tempo alla concentrazione massima; AUC = area sotto la curva concentrazione-tempo. I valori per  $C_{max}$  e AUC indicano media ± deviazione standard. I valori per  $T_{max}$  indicano mediana e intervallo.

Le massime concentrazioni plasmatiche di valaciclovir immodificato sono soltanto il 4% circa dei livelli massimi di aciclovir, si verificano a un tempo mediano di 30-100 min dopo la dose e sono pari o al di sotto del limite di quantificazione 3 h dopo la dose. I profili farmacocinetici di valaciclovir e aciclovir sono simili dopo somministrazione singola e ripetuta. L'herpes zoster, l'herpes simplex e l'infezione da HIV non alterano in maniera significativa la farmacocinetica di valaciclovir e aciclovir dopo somministrazione orale di valaciclovir rispetto agli adulti sani. Nei trapiantati trattati con valaciclovir 2000 mg 4 volte al giorno, le concentrazioni massime di aciclovir sono simili o maggiori di quelle dei volontari sani trattati con la stessa dose. Le AUC giornaliere stimate sono sensibilmente maggiori.

### Distribuzione

Il legame del valaciclovir alle proteine plasmatiche è molto basso (15%). La penetrazione nel fluido cerebrospinale (CSF), determinata dal rapporto CSF/AUC plasmatica, è indipendente dalla funzionalità renale ed è di circa il 25% per aciclovir e il metabolita 8-OH-ACV, e di circa 2,5% per il metabolita CMMG.

### Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, valaciclovir viene convertito in aciclovir e L-valina tramite metabolismo di primo passaggio intestinale e/o epatico. Aciclovir viene convertito in piccola quantità nei metaboliti 9(carbossi-metossi)-metilguanina (CMMG) dall'alcool e aldeide deidrogenasi e in 8-idrossi-aciclovir (8-OH-ACV) dalle aldeide ossidasi. Circa l'88% dell'esposizione plasmatica combinata totale è attribuibile all'aciclovir, l'11% al CMMG e l'1% a 8-OH-ACV. Né valaciclovir né aciclovir sono metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450.

### Eliminazione

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

### **Popolazioni speciali**

#### Compromissione renale

L'eliminazione di aciclovir è correlata alla funzionalità renale e l'esposizione ad aciclovir aumenterà con l'aumento della compromissione renale. In pazienti con malattia renale allo stadio finale l'emivita media di eliminazione dell'aciclovir dopo somministrazione di valaciclovir, è di circa 14 ore rispetto alle 3 ore in 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 fluido cerebrospinale (CSF) è stata valutata allo stato stazionario dopo somministrazione di dosi multiple di valaciclovir in 6 soggetti con funzionalità renale normale (clearance media della creatinina 111 mL/min, range 91-144 ml/min) trattati con 2000 mg ogni 6 ore e 3 soggetti con compromissione renale grave (CLcr media 26 mL/min, range 17-31 mL/min) trattati con 1500 mg ogni 12 ore. Nel plasma nonché nel CSF, le concentrazioni di aciclovir, CMMG e 8-OH-ACV erano in media 2, 4 e 5-6 volte più elevate, rispettivamente, alla compromissione renale grave rispetto alla funzionalità renale normale.

#### Compromissione epatica

Dati di farmacocinetica indicano che la compromissione epatica riduce il tasso di conversione di valaciclovir in aciclovir ma non l'entità della conversione. L'emivita di aciclovir non è influenzata.

#### Donne in gravidanza

Uno studio di farmacocinetica su valaciclovir e aciclovir durante l'ultima fase della gravidanza indica che la gravidanza non influenza la farmacocinetica di valaciclovir.

#### Passaggio nel latte materno

In seguito a somministrazione orale di una dose di 500 mg di valaciclovir, le concentrazioni massime di aciclovir (C<sub>max</sub>) nel latte materno variavano da 0,5 a 2,3 volte le corrispondenti concentrazioni plasmatiche di aciclovir nella madre. La concentrazione mediana di aciclovir nel latte materno era di 2,24 microgrammi/ml (9,95 micromoli/L). Con una dose di valaciclovir di 500 mg 2 volte al giorno nella madre, questo livello espone un bambino allattato a una dose orale giornaliera di aciclovir di circa 0,61 mg/kg/die. L'emivita di eliminazione di aciclovir dal latte materno era simile a quella per il siero. Non è stato rilevato valaciclovir immodificato nel siero materno, nel latte e nelle urine 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.

A dosi orali valaciclovir non ha influenzato la fertilità nei maschi e nelle femmine di ratto.

Valaciclovir non è stato teratogeno nei ratti e nei conigli. Valaciclovir è quasi completamente metabolizzato in aciclovir. La somministrazione sottocutanea di aciclovir in test accettati a livello internazionale non ha prodotto effetti teratogeni nei ratti o nei conigli. In studi aggiuntivi nei ratti, sono state osservate anomalie fetali e tossicità materna a dosi per via sottocutanea che hanno prodotto livelli plasmatici di aciclovir di 100 microgrammi/mL (> 10 volte maggiori della dose singola di valaciclovir di 2000 mg nell'uomo con funzionalità renale normale).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Nucleo:*

Cellulosa microcristallina  
Crospovidone (Tipo A)  
Povidone K90  
Magnesio stearato

*Rivestimento:*

Ipromellosa  
Indigotina lacca d'alluminio (E132)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400  
Polisorbato

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo prodotto medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blisters in PVC/PVdC foglio d'alluminio o contenitore in HDPE con chiusura in PP.

##### Confezioni:

*Blisters:* 7, 10, 21, 30, 42, 50, 90 e 112 compresse.

*Contenitore in HDPE:* 30 e 500 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

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

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.  
Via San Giuseppe 102,  
21047 Saronno (VA)  
Italia

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

040942017 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
040942029 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
040942031 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 21 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
040942043 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
040942056 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
040942068 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
040942070 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
040942082 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 112 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
040942094 - "1000 Mg Compresse Rivestite Con Film" 112 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
040942106 - "1000 Mg Compresse Rivestite Con Film" 90 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
040942118 - "1000 Mg Compresse Rivestite Con Film" 50 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
040942120 - "1000 Mg Compresse Rivestite Con Film" 42 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
040942132 - "1000 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
040942144 - "1000 Mg Compresse Rivestite Con Film" 21 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
040942157 - "1000 Mg Compresse Rivestite Con Film" 10 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
040942169 - "1000 Mg Compresse Rivestite Con Film" 7 Compresse In Blister Pvc/Pvdc-Al  
040942171 - "1000 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone Hdpe  
040942183 - "1000 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Flacone Hdpe  
040942195 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 500 Compresse In Flacone Hdpe  
040942207 - "500 Mg Compresse Rivestite Con Film" 30 Compresse In Flacone Hdpe

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

18/04/2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco