RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valganciclovir Cipla 450 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene valganciclovir cloridrato equivalente a 450 mg di valganciclovir.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film biconvesse, di colore rosa, a forma di capsula, lisce entrambi i lati.

Lunghezza: 17.10 ± 0.20 mm (16.90 – 17.30)

Larghezza: 8.10 ± 0.20 mm (7.90 – 8.30)

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Valganciclovir Cipla 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 in modo rapido ed esteso a ganciclovir dopo somministrazione orale.

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

La dose orale di valganciclovir di 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)

Adulti

Trattamento di induzione della retinite da CMV

Per i pazienti con retinite da CMV in fase attiva, la dose raccomandata è 900 mg di valganciclovir (due compresse di Valganciclovir Cipla da 450 mg) due volte al giorno per 21 giorni, assunta, quando possibile, con il cibo. Un periodo di induzione 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 di valganciclovir è 900 mg (due compresse da 450 mg di Valganciclovir Cipla) 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 medicinale.

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

Adulti

Per i pazienti sottoposti a trapianto di rene, la dose raccomandata è 900 mg (due compresse di Valganciclovir Cipla 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 Cipla 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, che sono a rischio di sviluppare la malattia da CMV, la dose

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 m^2, nell'equazione si dovrà utilizzare un valore massimo di 150 ml/min/1,73 m^2:

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

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

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 possono richiedere una correzione quando si utilizzano metodi enzimatici.

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

Per i pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di rene, la somministrazione della dose raccomandata in mg per la monosomministrazione giornaliera (7 x BSA x 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 x BSA x 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; tuttavia è 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

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Compromissione renale

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

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

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

Per le donne = 0,85 x valore degli uomini

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 la settimana
< 10	Non raccomandata	Non raccomandata

Pazienti sottoposti a emodialisi

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per pazienti in emodialisi (CrCl < 10 ml/min) non può essere raccomandata alcuna dose. Valganciclovir Cipla compresse rivestite con film, non deve essere utilizzato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

Il dosaggio nei pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di organo solido deve essere personalizzato sulla base della funzionalità renale, dell'altezza e del peso del paziente.

Pazienti anziani

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

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).

<u>Modo di somministrazione</u>

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

Per i pazienti per i quali un dosaggio in forma solito non sia appropriato, può essere verificata la disponibilità di altre formulazioni appropriate.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

accuratamente con acqua e sapone e sciacquare con cura gli occhi con acqua sterile o con acqua corrente se quella sterile non è disponibile.

4.3 Controindicazioni

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

Data la stretta somiglianza di struttura chimica tra valganciclovir (il principio attivo di Valganciclovir Cipla), aciclovir e valaciclovir, è possibile una reazione di ipersensibilità crociata con questi medicinali. Quindi Valganciclovir Cipla è controindicato in pazienti con ipersensibilità nota ad aciclovir o valaciclovir.

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima di iniziare il trattamento con valganciclovir, i pazienti devono essere informati circa i potenziali rischi per il feto. In studi condotti sugli animali il ganciclovir è risultato mutageno, teratogeno, aspermatogeno, carcinogeno e soppressore della fertilità femminile. Pertanto Valganciclovir Cipla deve essere considerato potenzialmente teratogeno e carcinogeno per l'uomo con la potenzialità di causare difetti alla nascita e neoplasie (vedere paragrafo 5.3). E' molto probabile che valganciclovir causi la temporanea o definitiva inibizione della spermatogenesi.
Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento. Gli uomini devono utilizzare contraccettivi di barriera durante 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 può potenzialmente causare carcinogenicità e tossicità a livello riproduttivo a lungo termine.

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/µl o la conta delle piastrine è inferiore a 25000/µl 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).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Durante la terapia si raccomanda di effettuare un monitoraggio periodico della conta completa delle cellule ematiche e delle piastrine. Nei pazienti con compromissione renale e in quelli pediatrici può essere giustificato un monitoraggio ematologico più frequente, quantomeno ogni volta che il paziente si reca presso il centro trapianti. In pazienti che sviluppano leucopenia, neutropenia, anemia e/o trombocitopenia gravi deve essere considerato l'impiego di fattori di crescita emopoietici e/o l'interruzione della terapia (vedere paragrafi 4.2).

La biodisponibilità di ganciclovir dopo la somministrazione di una dose singola di 900 mg di valganciclovir è pari a circa il 60%, paragonata ad un 6% circa di biodisponibilità dopo la somministrazione orale di 1000 mg di ganciclovir (come capsule). Un'esposizione eccessiva a ganciclovir può essere associata ad eventi avversi potenzialmente letali. Di conseguenza si consiglia l'attenta aderenza allo schema di dosaggio raccomandato 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 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 maggiore di quello prescritto (vedere paragrafi 4.2 e 4.9).

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

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

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Interazioni di medicinali con valganciclovir

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

Interazioni di medicinali con ganciclovir

Imipenem-cilastatina

Sono state riportate convulsioni in pazienti che assumevano contemporaneamente ganciclovir e imipenem-cilastatina. Questi medicinali non devono essere utilizzati contemporaneamente a meno che i potenziali benefici non superino i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

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 i pazienti che assumono contemporaneamente probenecid e valganciclovir devono essere strettamente monitorati per la tossicità da ganciclovir.

Trimetoprim

Non si sono osservate interazioni farmacocinetiche clinicamente significative quando trimetoprim e ganciclovir orale sono stati somministrati in associazione. Tuttavia è possibile un potenziamento della tossicità poiché entrambi i medicinali sono noti per essere mielosoppressivi e quindi entrambi i medicinali possono essere somministrati contemporaneamente solo se i potenziali benefici superano i rischi.

Micofenolato mofetile
Dal momento che sia il micofenolato mofetile (MMF) che il ganciclovir possono indurre neutropenia e leucopenia, è necessario un monitoraggio dei pazienti per controllare la tossicità additiva.

Stavudina
Non sono state osservate significative interazioni tra stavudina e ganciclovir orale quando somministrati contemporaneamente.

Zidovudina

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Quando zidovudina è stata somministrata in presenza di ganciclovir orale si è osservato un lieve (17%) ma statisticamente significativo incremento dell'AUC della zidovudina. Quando somministrato con zidovudina, si osservavano inoltre concentrazioni di ganciclovir tendenzialmente inferiori anche se non in modo statisticamente significativo. Tuttavia, poiché sia ganciclovir che zidovudina hanno la potenzialità di causare anemia e neutropenia, alcuni pazienti possono non tollerare la terapia concomitante a dosaggio pieno (vedere paragrafo 4.4).

Didanosina
Le concentrazioni plasmatiche di didanosina sono risultate consistentemente aumentate quando questo farmaco è stato somministrato contemporaneamente a ganciclovir (sia per via orale che endovenosa).
E' stato osservato un aumento dell'AUC di didanosina compreso tra l'84 e il 124 % con somministrazioni orali di ganciclovir di 3 e 6 g/die; e analogamente è stato osservato un aumento dell'AUC di didanosina tra il
38 e il 67 % con dosi di 5 e 10 mg/kg/die di ganciclovir somministrato per via endovenosa. Non è stato osservato un effetto clinicamente significativo sulle concentrazioni di ganciclovir. I pazienti devono essere controllati attentamente per l'eventuale comparsa di tossicità da didanosina (vedere paragrafo 4.4).
Altri antiretrovirali (inclusa la terapia per HIV, HBV/HCV)

A concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti di ganciclovir e altri antivirali per l'inibizione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o HBV/HCV, è improbabile che vi sia un effetto sinergico o antagonistico sull'attività di ganciclovir o degli altri antivirali.

Il potenziale di interazione metabolica di valganciclovir o ganciclovir è basso, a causa del mancato coinvolgimento del citocromo P450 nel metabolismo sia del valganciclovir che del ganciclovir. Inoltre, ganciclovir non è un substrato della glicoproteina -P, né ha effetti sull'enzima UDP-glucuronosiltransferasi (enzima UGT). Pertanto le interazioni metaboliche e dei trasportatori del medicinale di valganciclovir o di ganciclovir con le seguenti classi di farmaci antivirali sono considerate improbabili:

- inibitori della trascrittasi inversa non nucleosidici (NNRTI), ad esempio rilpivirina, etravirina, efavirenz
- inibitori della proteasi (IP), ad esempio darunavir, boceprevir e telaprevir
- inibitori *Entry* (inibitore della fusione e del co-recettore antagonista CCR5), ad esempio enfuvirtide e maraviroc
- inibitori dell'integrasi dell'HIV (INSTI) ad esempio raltegravir.

Dal momento che ganciclovir è escreto per via renale mediante filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva (paragrafo 5.2) la cosomministrazione di valganciclovir con medicinali antivirali che condividono il percorso di secrezione tubulare può modificare le concentrazioni plasmatiche di valganciclovir e/o del medicinale co-somministrato. Alcuni esempi includono inibitori nucleosidici analoghi della trascrittasi inversa (NRTI) (compresi quelli utilizzati per la terapia HBV), ad esempio lamivudina, emtricitabina, tenofovir,

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

adefovir ed entecavir. La clearance renale di ganciclovir può essere inoltre inibita a causa della nefrotossicità causata da medicinali quali cidofovir, foscarnet, NRTI (ad esempio tenofovir, adefovir). L'uso concomitante di valganciclovir con uno qualsiasi di questi medicinali deve essere preso in considerazione solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

Altre potenziali interazioni farmacologiche

La tossicità può essere aumentata quando valganciclovir è somministrato contemporaneamente, o assunto immediatamente prima o dopo, altri medicinali che inibiscono la replicazione di popolazioni cellulari in rapida divisione come avviene nel midollo osseo, nei testicoli e negli strati germinali della pelle e della mucosa gastrointestinale. Esempi di questi tipi di medicinali sono dapsone, pentamidina, flucitosina, vincristina, vinblastina, adriamicina, anfotericina B, trimetoprim/sulfamidici in combinazione, analoghi nucleosidici, idrossiurea e interferoni peghilati/ribavirina (con o senza boceprevir o telaprevir).

L'uso concomitante di tutti questi medicinali con valganciclovir deve essere considerato solo nel caso in cui i potenziali benefici superino i potenziali rischi (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono essere informate di usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento. I pazienti di sesso maschile devono essere informati di usare contraccettivi di barriera durante, e per almeno 90 giorni, dopo il trattamento con valganciclovir a meno che non siano sicuri che la partner non sia a rischio di gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Gravidanza

Non ci sono dati sull'uso di valganciclovir in gravidanza. 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) c'è il rischio teorico di teratogenicità nell'uomo.

Valganciclovir 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Allattamento

Non è noto se ganciclovir sia escreto nel latte materno, ma non è possibile escluderne la possibilità e che questo causi gravi reazioni avverse nel bambino allattato. Perciò l'allattamento al seno deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo circa l'effetto di valganciclovir sulla fertilità. Non sono stati ripetuti studi sulla fertilità con valganciclovir a causa della rapida e massiccia conversione del valganciclovir a ganciclovir nell'organismo. Ganciclovir è associato a compromissione della fertilità negli studi sugli animali (vedere paragrafo 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 convulsioni, sedazione, capogiro, atassia e/o 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

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. Tutti gli effetti indesiderati osservati nel corso degli studi con valganciclovir sono stati precedentemente osservati con ganciclovir. Le reazioni avverse al farmaco segnalate con maggiore frequenza dopo somministrazione di valganciclovir negli adulti, sono la neutropenia, l'anemia e la diarrea.

Valganciclovir è associato ad un rischio di diarrea superiore al ganciclovir endovena. Inoltre valganciclovir comporta un maggior rischio di neutropenia e leucopenia rispetto a ganciclovir orale.

Una grave neutropenia (ANC < 500 cellule/µl) è stata riscontrata più frequentemente in pazienti con AIDS e retinite da CMV trattati con valganciclovir che in pazienti sottoposti a trapianto di organo solido trattati con valganciclovir (vedere paragrafo 4.4).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Nella tabella seguente è riportata la frequenza delle reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici con valganciclovir, ganciclovir per via orale o ganciclovir per via endovenosa. Le reazioni avverse elencate sono state segnalate nel corso di studi clinici per il trattamento di induzione e mantenimento della retinite da CMV in pazienti con AIDS, o per la profilassi della malattia da CMV in pazienti sottoposti a trapianto di fegato, rene o cuore. Nella tabella il termine (grave) tra parentesi indica che la reazione avversa è stata segnalata con quella specifica frequenza con un'intensità lieve/moderata in alcuni pazienti e grave/potenzialmente letale in altri.

Il profilo di sicurezza complessivo di valganciclovir non è cambiato estendendo la profilassi fino a 200 giorni in pazienti adulti sottoposti a trapianto di rene ad alto rischio di malattia da CMV (D+/R-). E' stata segnalata un'incidenza lievemente superiore di leucopenia nel braccio trattato per 200 giorni, mentre l'incidenza di neutropenia, anemia e trombocitopenia è risultata simile in entrambi i bracci.

Elenco tabulare delle reazioni avverse

Entro ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Sistema corporeo	**Molto comune (≥1/10)**	**Comune (da ≥1/100 a <1/10)**	**Non comune (da ≥1/1000 a <1/100)**	**Raro (da ≥1/10000 a <1/1000)**
Infezioni e infestazioni		Candidiasi orale, sepsi (batteriemia, viremia), cellulite, infezione del tratto urinario		
Patologie del sistema emolinfopoietico	(Grave) Neutropenia, anemia	Anemia grave (grave), trombocitopenia (grave), leucopenia (grave), pancitopenia	Insufficienza midollare	Anemia aplastica
Disturbi del sistema immunitario			Reazione anafilattica	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito, anoressia		
Disturbi psichiatrici		Depressione, ansia, confusione, alterazione	Agitazione, disturbi psichiatrici, allucinazioni	

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

		del pensiero		
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, insonnia, disgeusia (alterazione del gusto), ipoestesia, parestesia, neuropatia periferica, capogiro, convulsioni	Tremori	
Patologie dell'occhio		Edema maculare, distacco della retina, corpi mobili vitreali, dolore oculare	Disturbi della visione, congiuntivite	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Mal d'orecchio	Sordità	
Patologie cardiache			Aritmia	
Patologie vascolari			Ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Tosse		
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Nausea, vomito, dolore addominale, dolore all'addome superiore, dispepsia, costipazione, flatulenza, disfagia	Distensione addominale, ulcera della bocca, pancreatite	
Patologie epatobiliari		Alterazione della funzione epatica (grave), aumento della fosfatasi alcalina plasmatica, aumento dell'aspartato	Aumento dell'alanina aminotransferasi	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

		aminotransferasi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatiti, sudorazione notturna, prurito	Alopecia, orticaria, bocca secca	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Mal di schiena, mialgia, artralgia, spasmi muscolari		
Patologie renali e urinarie		Riduzione della clearance renale della creatinina, compromissione renale	Ematuria, insufficienza renale	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Infertilità maschile	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza, piressia, brividi, dolore, dolore al torace, malessere, astenia		
Esami diagnostici		Perdita di peso, aumento della creatinina sierica		

La trombocitopenia grave può essere associata a sanguinamenti potenzialmente pericolosi per la vita.
È stato segnalato distacco di retina soltanto in pazienti con AIDS trattati con valganciclovir per una retinite da CMV.

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.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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. Tuttavia, l'incidenza di alcuni eventi avversi, quali infezione delle vie aeree superiori, piressia, dolore addominale e disuria, che possono essere caratteristici della popolazione pediatrica, è risultata superiore nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti. Anche 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.

In pazienti pediatrici sottoposti a trapianto di rene, il prolungamento dell'esposizione al valganciclovir fino a 200 giorni non è stato associato a un aumento complessivo dell'incidenza di eventi avversi. L'incidenza della neutropenia grave (ANC < 500/µl) 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 http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Esperienze di sovradosaggio con valganciclovir

Un adulto ha sviluppato una depressione midollare fatale (aplasia midollare) dopo diversi giorni di terapia con dosaggi almeno 10 volte superiori a quelli raccomandati per il grado di compromissione renale del paziente (diminuzione della clearance della creatinina).

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

In pazienti che ricevono un sovradosaggio di valganciclovir, l'emodialisi e l'idratazione possono essere di beneficio nel ridurre i livelli plasmatici circolanti del farmaco (vedere paragrafo 5.2).

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Esperienze di sovradosaggio con ganciclovir per via endovenosa

Durante studi clinici e post-marketing sono stati riportati casi di sovradosaggio con ganciclovir per via endovenosa. 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:* pancitopenia, depressione midollare, aplasia midollare, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia.
- *Tossicità epatica:* epatiti, disordini della funzione epatica.
- *Tossicità renale:* peggioramento dell'ematuria in un paziente con preesistente compromissione renale, insufficienza renale acuta, aumento della creatinina.
- *Tossicità gastrointestinale:* dolore addominale, diarrea, vomito.
- *Tossicità neurologica:* tremore generalizzato, convulsioni.

5. PROPRIETA' MEDICINALELOGICHE

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'attivita 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

l'interruzione o una notevole limitazione dell'allungamento ulteriore di DNA virale.

Attività antivirale

L'attività anti-virale in vitro misurata come IC_{50} 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 e risultato pari a 226 (160) giorni, mentre nel gruppo trattato con ganciclovir per via endovenosa in induzione e poi in mantenimento con valganciclovir e 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

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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.

E' stato condotto uno studio clinico in doppio cieco verso placebo in 326 pazienti sottoposti a trapianto di rene ad alto rischio di malattia da CMV (D+/R-) per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'estensione della profilassi con valganciclovir per la malattia da CMV da 100 a 200 giorni dopo il trapianto. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) per ricevere valganciclovir compresse (900 mg una volta al giorno) entro 10 giorni dal trapianto, sia fino a 200 giorni post-trapianto sia fino a 100 giorni post-trapianto seguiti da 100 giorni di placebo.
La proporzione dei pazienti che ha sviluppato la malattia da CMV nei primi 12 mesi dopo il trapianto è indicata nella tabella sottostante.

Percentuale di pazienti sottoposti a trapianto di rene con malattia da CMV[1], 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 pazienti**
Pazienti con malattia da CMV confermata o presunta[2]	71 (43,6%) [35,8%; 51,5%]	36 (23,2%) [16,8%; 30,7%]	20,3% [9,9%; 30,8%]
Pazienti con malattia da CMV confermata	60 (36,8%) [29,4%; 44,7%]	25 (16,1%) [10,7%; 22,9%]	20,7% [10,9%; 30,4%]

[1]La malattia da CMV è definita sia come sindrome da CMV sia come infezione tissutale invasiva da CMV.
[2]La malattia da CMV confermata è un caso clinicamente confermato di malattia da CMV. Si considerano pazienti con malattia presunta da CMV se non c'è stata valutazione alla 52esima settimana e non c'è stata conferma di malattia da CMV prima di tale momento.
[A]I risultati riscontrati fino a 24 mesi sono stati in linea con quelli a 12 mesi: la malattia da CMV confermata o presunta è stata del 48,5% nel braccio di trattamento di 100 giorni verso il 34,2% nel braccio di trattamento di 200 giorni; la differenza tra i due gruppi di trattamento era del 14,3% [3,2 %; 25,3%].

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

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Resistenza virale

In seguito alla somministrazione cronica di valganciclovir si possono sviluppare virus resistenti a ganciclovir per mezzo della selezione di mutanti del gene della chinasi virale (UL97) responsabile della monofosforilazione di ganciclovir e/o del gene della polimerasi virale (UL54). In ceppi isolati clinicamente, 7 sostituzioni canoniche a carico di UL97, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W sono quelle associate alla resistenza al ganciclovir più frequentemente riportate. Virus contenenti mutazioni a livello del gene UL97 sono resistenti al solo ganciclovir, mentre virus con la mutazione a livello del gene UL54 sono resistenti a ganciclovir ma possono avere una resistenza crociata nei confronti di altri antivirali che agiscono anch'essi sulla polimerasi virale.

Trattamento della retinite da CMV

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

Prevenzione della malattia da CMV nei trapiantati

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

Dei 245 pazienti randomizzati al trattamento con valganciclovir, sono stati testati i campioni relativi a 50 pazienti con sospetta malattia da CMV e non sono state osservate mutazioni resistenti. Dei 127 pazienti randomizzati nel

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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).

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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) sono state studiate 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 proprieta 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.

<u>Assorbimento</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Valganciclovir in pazienti HIV positivi e CMV positivi

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

Parametro	Ganciclovir (5 mg/kg, e.v.) n = 18	Valganciclovir (900 mg, p.o.) n = 25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
AUC(0-12h) (µg.h/ml)	28.6 ± 9.0	32.8 ± 10.1	0.37 ± 0.22
C_{max} (µg/ml)	10.4 ± 4.9	6.7 ± 2.1	0.18 ± 0.06

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

Valganciclovir nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido

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

Parametro	Ganciclovir (1000 mg 3 volte al giorno) n = 82	Valganciclovir (900 mg 1 volta al giorno) n = 161
		Ganciclovir
AUC(0-24h)(µg.h/ml)	28.0 ± 10.9	46.3 ± 15.2
C_{max} (µg/ml)	1.4 ± 0.5	5.3 ± 1.5

L'esposizione sistemica di ganciclovir nei soggetti sottoposti a trapianto di cuore, rene o fegato è risultata simile dopo somministrazione orale di

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

valganciclovir secondo l'algoritmo che correla il dosaggio con la funzione renale.

Effetto del cibo

La proporzionalità della dose relativamente all'AUC di ganciclovir in seguito alla somministrazione di valganciclovir a dosi comprese tra 450 e 2625 mg è stata dimostrata solo a stomaco pieno. Quando ganciclovir è stato somministrato con il cibo alla dose raccomandata di 900 mg, si sono osservati aumenti sia dell'AUC di ganciclovir (circa 30%) che dei valori medi di C_{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 si raccomanda di assumere valganciclovir con cibo (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

A causa della rapida conversione di valganciclovir in ganciclovir, non è stato possibile determinare il legame proteico di valganciclovir. Il legame proteico di ganciclovir è pari circa all'1-2% per concentrazioni comprese tra 0,5 e 51 µg/ml. Il volume di distribuzione allo steady state (V_d) dopo somministrazione endovenosa di ganciclovir è pari a 0,680±0,161 l/kg (n=114).

Biotrasformazione
Valganciclovir è rapidamente e largamente metabolizzato a ganciclovir; non sono stati identificati altri metaboliti. Dopo somministrazione orale di ganciclovir radiomarcato (1000 mg in singola dose) nessun metabolita ha rappresentato più dell'1-2% di radioattività ritrovata nelle urine e nelle feci.

Eliminazione

Dopo somministrazione di valganciclovir, la più importante via di eliminazione di valganciclovir è rappresentata dall'escrezione renale come ganciclovir attraverso filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. La clearance renale rappresenta l'81,5% ± 22% (n=70) della clearance sistemica di ganciclovir. Da stime bayesiane post-hoc sulla popolazione, la clearance media apparente di ganciclovir nei pazienti con CrCl > 60 ml/min è pari a 14,05 ± 4,13 l/h. Nei pazienti con compromissione renale la clearance media apparente di ganciclovir è pari a 8,46 ± 1,67 l/h (CrCl compresa tra 40 e 60 ml/min) e 7,00 ± 1,08 l/h (CrCl compresa tra 25 e 40 ml/min). L'emivita del ganciclovir derivato da valganciclovir è di 4,1 + 0,9 ore nei pazienti HIV e CMV positivi.

Farmacocinetica in situazioni cliniche particolari

Compromissione renale

La diminuita funzionalità renale porta ad una diminuzione della clearance di ganciclovir a partire da valganciclovir con conseguente aumento dell'emivita

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

terminale. Pertanto, per pazienti con compromisisone renale è richiesto un aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Pazienti in emodialisi

Nei pazienti sottoposti ad emodialisi non è possibile raccomandare la dose di valganciclovir 450 mg compresse rivestite con film. Questo perché una dose individuale di valganciclovir richiesta per questi pazienti è inferiore alla dose contenuta nella compressa da 450 mg. Per tale ragione, valganciclovir compresse rivestite con film non deve essere utilizzato in questi pazienti (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di valganciclovir compresse rivestite con film, in pazienti con compromissione epatica non sono state studiate. La compromissione epatica non dovrebbe avere influenza sulla farmacocinetica del ganciclovir dal momento che è escreto per via renale, quindi non c'è nessuna particolare raccomandazione in merito alla dose da somministrare.

Pazienti con fibrosi cistica

In uno studio di farmacocinetica di fase I condotto su pazienti sottoposti a trapianto polmonare con o senza fibrosi cistica (CF), 31 pazienti (16 CF/15 non-CF) hanno ricevuto una profilassi post-trapianto con 900 mg/die di valganciclovir. I risultati dello studio hanno indicato che la fibrosi cistica non ha avuto un'influenza statisticamente significativa sull'esposizione sistemica media complessiva al ganciclovir in pazienti sottoposti a trapianto polmonare. L'esposizione al ganciclovir in pazienti sottoposti a trapianto polmonare è risultata sovrapponibile a quella dimostratasi efficace nella prevenzione della malattia da CMV in pazienti sottoposti ad altro trapianto di organo solido.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 funzione 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 AUC0-24h, C_{max}, CL e $t_{1/2}$ per i gruppi rilevanti di età pediatrica confrontati con i dati osservati nella popolazione adulta:

Parametri farmacocinetici	**Adulti***	**Pazienti pediatrici**			
	≥ 18 anni (n=160)	**< 4 mesi (n = 14)**	**4 mesi - ≤ 2 anni (n=17)**	**> 2 - < 12 anni (n=21)**	**≥ 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}	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.

E' 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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 $AUC_{0\text{-}12h}$ è risultato tuttavia inferiore rispetto ai valori medi di $AUC_{0\text{-}12h}$ 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**	**Parametri farmacocinetici (neonati e infanti)**		
	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)**
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (µg.h/mL)	25.4 ± 4.32	-	-	-
$AUC_{0\text{-}12h}$ (µg.h/mL)	-	38.2 ± 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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Valganciclovir è un profarmaco del ganciclovir, pertanto gli effetti osservati con ganciclovir si applicano analogamente a valganciclovir. La tossicità del valganciclovir negli studi preclinici di sicurezza è risultata la stessa osservata con ganciclovir ed è stata indotta a livelli di esposizione a ganciclovir paragonabili o inferiori a quelli utilizzati nell'uomo con la dose di induzione.

Sono stati riscontrati gonadotossicità (perdita di cellule testicolari) e nefrotossicità (uremia, degenerazione delle cellule) irreversibili, mielotossicità

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

(anemia, neutropenia, linfocitopenia) e tossicità gastrointestinale (necrosi delle cellule della mucosa) reversibili.

Ulteriori studi hanno dimostrato che ganciclovir è mutageno, carcinogeno, teratogeno, embriotossico e aspermatogeno (cioè altera la fertilità maschile) e soppressore della fertilità femminile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Crospovidone (Tipo B)
Povidone K30
Acido stearico 50

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di colore bianco opaco in polietilene ad alta densità (HDPE) con sistema di chiusura a prova di bambino in polipropilene (con rivestimento) e con un rotolo di rayon incluso.

Confezione: 60 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Cipla (EU) Limited
Hillbrow House, Hillbrow Road
Esher, Surrey, KT10 9NW
Regno Unito

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

AIC n. 044111019 – "450 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in flacone HDPE.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/05/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).