

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

RoValcyte 50 mg/ml pó para solução oral.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco contém 5,5 g de cloridrato de valganciclovir por 12 g de pó para solução oral.

Cada ml da solução reconstituída contém 50 mg de valganciclovir (sob a forma de cloridrato).

Excipientes com efeito conhecido:

Este medicamento contém 1 mg/ ml de benzoato de sódio e um total de 0,188 mg/ml de sódio (na forma de benzoato de sódio e sacarina sódica) após reconstituição (praticamente "isento de sódio"). Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução oral.

O pó é um granulado de cor branca a ligeiramente amarelada.

Após a dissolução do pó, é formada uma solução límpida e incolor a acastanhada.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

RoValcyte está indicado no tratamento de indução e de manutenção de retinite causada por citomegalovírus (CMV), em doentes adultos com síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA).

RoValcyte está indicado na prevenção da doença causada por CMV em adultos e crianças (desde o nascimento até aos 18 anos) CMV negativos submetidos a transplante de órgão sólido proveniente de um dador CMV positivo.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Atenção – Deve respeitar-se rigorosamente a posologia recomendada de forma a evitar a sobredosagem (ver secções 4.4 e 4.9).

O valganciclovir é rápida e extensamente metabolizado em ganciclovir, após administração oral. Uma dose de 900 mg de valganciclovir oral, duas vezes por dia, é equivalente em termos terapêuticos a 5 mg/kg de ganciclovir intravenoso, duas

vezes por dia. A exposição sistémica ao ganciclovir após a administração de 900 mg de valganciclovir solução oral é equivalente à obtida após uma dose de 900 mg de valganciclovir sob a forma de comprimidos.

Tratamento de retinite causada por citomegalovírus (CMV)

Doentes adultos

Tratamento de indução na retinite causada por CMV

No caso de doentes com retinite causada por CMV ativa, a dose recomendada é de 900 mg de valganciclovir, duas vezes por dia, durante 21 dias. Um tratamento de indução prolongado pode aumentar o risco de toxicidade da medula óssea (ver secção 4.4).

Tratamento de manutenção na retinite causada por CMV

Após o tratamento de indução, ou no caso de doentes com retinite causada por CMV inativa, a dose recomendada é de 900 mg de valganciclovir 1 vez por dia. O tratamento de indução pode ser repetido nos doentes que apresentem agravamento da retinite. No entanto, deve considerar-se a possibilidade de desenvolvimento de resistência viral.

A duração do tratamento de manutenção deve ser determinada, para cada caso, individualmente.

População pediátrica

A segurança e eficácia de RoValcyte no tratamento da retinite causada por CMV não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e bem controlados em doentes pediátricos.

Prevenção da doença causada por CMV após o transplante de órgãos sólidos

Doentes adultos

No caso de doentes submetidos a transplante renal, a dose recomendada é de 900 mg uma vez por dia, com início nos primeiros 10 dias após a transplantação e continuando até 100 dias pós-transplante. A profilaxia pode ser continuada até 200 dias pós-transplante (ver secções 4.4, 4.8 e 5.1).

No caso de doentes submetidos a outro transplante de órgão que não o rim, a dose recomendada é de 900 mg uma vez por dia, com início da terapêutica nos primeiros 10 dias após o transplante e até 100 dias pós-transplante.

População pediátrica

Nos doentes pediátricos submetidos a transplante de órgãos sólidos, com idades desde o nascimento, e que estão em risco de desenvolver doença causada por CMV, a dose diária recomendada de RoValcyte é baseada na área de superfície corporal (ASC) e na depuração da creatinina (DCr), derivada da fórmula de Schwartz (DCrS), e é calculada usando a equação abaixo:

Dose pediátrica (mg) = 7 x ASC x DCrS (ver abaixo a fórmula Mosteller ASC e a fórmula de Schwartz da depuração da creatinina).

Se a depuração da creatinina Schwartz calculada exceder 150 ml/min/1,73m², então um valor máximo de 150 ml/min/1,73m² deve ser usado na equação:

$$\text{Mosteller ASC (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm)} \times \text{Peso (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Depuração Creatinina Schwartz (ml / min / 1,73m}^2\text{)} = \frac{k \times \text{Altura (cm)}}{\text{Creatinina Sérica (mg / dl)}}$$

em que k= 0,45* nos doentes com idade < 2 anos, 0,55 nos rapazes com idade entre 2 a < 13 anos e raparigas com idades de 2 a 16 anos, e 0,7 para rapazes entre os 13 e os 16 anos. Nos doentes com idade superior a 16 anos, consultar a dose para adultos.

Os valores de k fornecidos são baseados no método de Jaffe de medição da creatinina sérica e poderão requerer correção quando forem utilizados métodos enzimáticos.

*Poderá ser necessária uma diminuição do valor de k para sub-populações apropriadas (p.ex. doentes pediátricos com baixo peso à nascença).

No caso de doentes pediátricos submetidos a transplante de rim, a dose diária recomendada em mg (7 x ASC x DCrS) deve ser iniciada 10 dias após o transplante e continuada até 200 dias pós-transplante.

No caso de doentes pediátricos submetidos a outro transplante de órgão que não o rim, a dose diária recomendada em mg (7 x ASC x DCrS) deve ser iniciada 10 dias após o transplante e continuada até 100 dias pós-transplante.

Todas as doses calculadas devem ser arredondadas para o incremento mais próximo de 25 mg da dose de entrega atual.

O dispositivo de administração por via oral está graduado em ml. A dose de 50 mg é equivalente a 1 ml:

| Dose de valganciclovir | Solução oral de RoValcyte a ser administrada |
|------------------------|----------------------------------------------|
| 50 mg | 1 ml |
| 75 mg | 1,5 ml |
| 100 mg | 2 ml |
| 500 mg | 10 ml |

Se a dose calculada exceder 900 mg (2 x 9 ml), deve ser administrada uma dose máxima de 900 mg (2 x 9 ml). A solução oral é a formulação de preferência uma vez que permite administrar a dose calculada de acordo com a fórmula acima; no entanto, RoValcyte comprimidos revestidos por película poderá ser utilizado se as doses calculadas estiverem dentro do intervalo de 10% das doses de comprimidos disponíveis, e o doente for capaz de engolir os comprimidos. Por exemplo, se a dose calculada estiver entre 405 mg e 495 mg, poderá ser tomado um comprimido de 450 mg.

É recomendada a monitorização regular dos níveis de creatinina sérica, considerar as alterações na altura e no peso corporal e adaptar a dose apropriada durante o período de profilaxia.

Instruções posológicas especiais

População pediátrica:

A dosagem nos doentes pediátricos sujeitos a transplante de órgãos sólidos é personalizada tendo por base a função renal do doente, assim como a área de superfície corporal

Doentes idosos:

A segurança e eficácia não foram estabelecidas nesta população de doentes. Não foram realizados estudos em adultos com mais de 65 anos de idade. Uma vez que a depuração renal diminui com a idade, RoValcyte deve ser administrado com especial atenção ao estado renal em doentes idosos (ver tabela abaixo).

Doentes com compromisso renal

Os valores de creatinina sérica ou a depuração da creatinina estimada devem ser cuidadosamente monitorizados. O ajuste de dose deve ser realizado em função da depuração da creatinina, de acordo com a tabela seguinte (ver secções 4.4 e 5.2).

A depuração da creatinina estimada (ml/min) pode relacionar-se com a creatinina sérica de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Homens} = \frac{(140 - \text{idade [anos]}) \times (\text{peso corporal [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{creatinina sérica [micromol/l]})}$$

$$\text{Mulheres} = 0,85 \times \text{valor masculino}$$

| DCr (ml/min) | Dose de indução de valganciclovir | Dose de manutenção/prevenção de valganciclovir |
|--------------|-----------------------------------|------------------------------------------------|
| ≥ 60 | 900 mg, duas vezes ao dia | 900 mg, uma vez ao dia |
| 40 – 59 | 450 mg, duas vezes ao dia | 450 mg, uma vez ao dia |
| 25 – 39 | 450 mg, uma vez ao dia | 225 mg, uma vez ao dia |
| 10 – 24 | 225 mg, uma vez ao dia | 125 mg, uma vez ao dia |

| | | |
|-----|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <10 | 200 mg, três vezes por semana, após diálise | 100 mg, três vezes por semana, após diálise |
|-----|---------------------------------------------|---------------------------------------------|

Posologia em doentes com compromisso renal:

| Dose de valganciclovir | Solução oral de RoValcyte a ser administrada |
|------------------------|----------------------------------------------|
| 125 mg | 2,5 ml |
| 225 mg | 4,5 ml |
| 450 mg | 9 ml |

Doentes em hemodiálise

É necessário o ajuste de dose para doentes em hemodiálise (DCr < 10 ml/min) (ver secções 4.4 e 5.2). A recomendação posológica é indicada na tabela em cima.

Doentes com afeção hepática

A segurança e a eficácia de RoValcyte não foram estabelecidas em doentes com afeção hepática (ver secção 5.2).

Doentes com leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia graves:

Ver secção 4.4 antes de iniciar a terapêutica.

Se houver uma alteração significativa na contagem de células sanguíneas, durante a terapêutica com RoValcyte, deve considerar-se o tratamento com fatores de crescimento hematopoético e/ou a interrupção da toma (ver secção 4.4).

Modo de administração

RoValcyte é administrado por via oral e, sempre que possível, deve ser administrado com alimentos (ver secção 5.2).

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

RoValcyte pó para solução oral requer a reconstituição antes da administração oral. São distribuídos dois dispositivos doseadores para via oral que são graduados até 10 ml (500 mg), com graduações de 0,5 ml (25 mg). Recomenda-se que os doentes utilizem este dispositivo. Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secções 4.4 e 6.6.

4.3 Contraindicações

RoValcyte está contraindicado em doentes com hipersensibilidade ao valganciclovir, ganciclovir ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

RoValcyte está contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade cruzada

É possível a ocorrência de reações de hipersensibilidade cruzada entre ganciclovir, o aciclovir e o penciclovir, devido à semelhança estrutural química entre estes fármacos. Deve assim ter-se cuidado quando se prescreve RoValcyte a doentes com

hipersensibilidade conhecida ao aciclovir ou ao penciclovir (ou aos seus respetivos pró-fármacos valaciclovir ou famciclovir).

Precauções a ter em conta antes de manusear

O pó e a solução reconstituída de RoValcyte devem ser manuseados com precaução, devido ao seu caráter teratogénico. Evitar a inalação. Caso o pó, ou solução, entre em contacto direto com a pele, deve lavar-se abundantemente a área com sabão e água. Se a solução entrar em contacto direto com os olhos, estes devem ser imediatamente lavados abundantemente com água (ver secção 6.6).

Mutagenicidade, teratogenicidade, carcinogenicidade, fertilidade e contraceção

Antes de iniciar a terapêutica com valganciclovir, os doentes devem ser avisados dos potenciais riscos para o feto. Nos estudos em animais determinou-se que o ganciclovir é mutagénico, teratogénico, carcinogénico e supressor da fertilidade. RoValcyte deve, por isso, ser considerado como potencialmente teratogénico e carcinogénico no ser humano, podendo potencialmente originar malformações e neoplasias (ver secção 5.3). Com base em estudos clínicos e não clínicos considera-se também provável que RoValcyte origine inibição temporária ou permanente da espermatogénese. Mulheres em idade fértil têm de ser aconselhadas a usar contraceção efetiva durante o tratamento e pelo menos 30 dias após o tratamento. Os homens têm de ser aconselhados a usar um método de contraceção do tipo barreira durante o tratamento e, pelo menos, até 90 dias depois do tratamento, a não ser que se tenha a certeza absoluta que a sua parceira não está em risco de engravidar (ver secções 4.6, 4.8 e 5.3).

A longo prazo, o valganciclovir tem o potencial de causar carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva.

Mielossupressão

Em doentes tratados com RoValcyte (e com ganciclovir) têm sido observados casos graves de leucopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, depressão da medula óssea e anemia aplástica. Não se deve iniciar a terapêutica se a contagem absoluta de neutrófilos for inferior a 500 células/mcl, ou se a contagem de plaquetas for inferior a 25000/mcl ou se o valor de hemoglobina for inferior a 8 g/dl (ver secções 4.2 e 4.8).

Ao prolongar a profilaxia para além de 100 dias, deve ser considerado o possível risco de desenvolvimento de leucopenia e neutropenia (ver secções 4.2, 4.8 e 5.1).

RoValcyte deve ser utilizado com precaução em doentes com citopenia hematológica pré-existente ou história clínica de citopenia hematológica relacionada com o fármaco e em doentes a fazer radioterapia.

Durante a terapêutica, recomenda-se a realização de análises ao sangue, com hemograma completo e contagem de plaquetas. Em doentes com compromisso renal, pode ser necessário um aumento da monitorização hematológica. Em doentes com casos de leucopenia, neutropenia, anemia e/ou trombocitopenia graves, deve considerar-se o tratamento com fatores de crescimento hematopoético e/ou a interrupção da dose (ver secções 4.2 e 4.8).

Insuficiência renal

Em doentes com função renal insuficiente, são necessários ajustes de dose de acordo com os valores da depuração da creatinina (ver secções 4.2 e 5.2).

Utilização com outros medicamentos

Em doentes a tomar imipenem-cilastatina e ganciclovir, foram notificadas crises convulsivas. RoValcyte não deve ser utilizado concomitantemente com o imipenem-cilastatina, exceto se os potenciais benefícios ultrapassarem os potenciais riscos (ver secção 4.5).

Doentes tratados com RoValcyte e com (a) didanosina, (b) fármacos conhecidos por causarem mielodepressão (por exemplo a zidovudina) ou com (c) fármacos que afetam a função renal, devem ser cuidadosamente monitorizados em relação a sinais de toxicidade adicional (ver secção 4.5).

O estudo clínico controlado em que se utilizou valganciclovir na profilaxia da doença causada por CMV em doentes submetidos a transplante, descrito na secção 5.1 não incluiu doentes submetidos a transplante de pulmão e intestinal. Desta forma, a experiência nestes doentes é limitada.

Dieta controlada

Para doentes com uma dieta controlada em sódio, este medicamento contém um total de 0,188 mg/ml de sódio (praticamente "isento de sódio").

Ácido benzoico e benzoatos (benzoato de sódio)

Este medicamento contém 100 mg de benzoato de sódio em cada frasco de 12 g, que é equivalente a 1 mg/ml após reconstituição. O sal de benzoato pode aumentar a icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos) em bebés recém-nascidos (até 4 semanas de idade).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações medicamentosas com valganciclovir

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com RoValcyte, in vivo. Uma vez que o valganciclovir é extensa e rapidamente metabolizado em ganciclovir, as interações medicamentosas associadas ao ganciclovir são também esperadas para o valganciclovir.

Interações medicamentosas com ganciclovir

Interações farmacocinéticas

Probenecida

Quando a probenecida foi administrada simultaneamente com o ganciclovir oral, verificou-se uma redução estatisticamente significativa da depuração renal do ganciclovir (20%), conduzindo a um aumento estatisticamente significativo da exposição (40%). Estas alterações foram consistentes com o mecanismo de interação que envolve competição para a secreção tubular renal. Desta forma, os doentes que estejam a tomar probenecida e valganciclovir simultaneamente, devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade do ganciclovir.

Didanosina

Verificou-se que as concentrações plasmáticas de didanosina aumentam consistentemente quando esta é administrada com o ganciclovir intravenoso. Com

doses intravenosas de 5 e 10 mg/kg/dia, observou-se um aumento na AUC da didanosina entre 38 e 67%, confirmando a interação farmacocinética durante a administração concomitante destes fármacos. Não se verificou um efeito clinicamente significativo nas concentrações do ganciclovir. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente à toxicidade da didanosina (ver secção 4.4).

Outros antirretrovirais

As isoenzimas do citocromo P450 não desempenham qualquer papel na farmacocinética do ganciclovir. Consequentemente, não são esperadas interações farmacocinéticas com inibidores da protease e inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa.

Interações farmacodinâmicas

Imipenem-cilastatina

Em doentes a tomar concomitantemente ganciclovir e imipenem-cilastatina foram notificados casos de crises convulsivas e uma interação farmacodinâmica entre estes dois fármacos não pode ser excluída. Estes fármacos não devem ser usados concomitantemente, a não ser que os potenciais benefícios ultrapassem os riscos potenciais (ver secção 4.4).

Zidovudina

Tanto a zidovudina como o ganciclovir têm potencial para provocar neutropenia e anemia. Pode ocorrer uma interação farmacodinâmica durante a administração concomitante destes fármacos. Alguns doentes podem não tolerar o tratamento concomitante na posologia completa (ver secção 4.4).

Interações medicamentosas potenciais

A toxicidade pode aumentar quando o ganciclovir/valganciclovir é coadministrado com outros medicamentos conhecidos como mielossuppressores ou em caso de compromisso renal. Estes medicamentos incluem nucleosídeos (por exemplo, zidovudina, didanosina, estavudina) e análogos de nucleosídeos (por exemplo, tenofovir e adefovir), imunossuppressores (por exemplo, ciclosporina, tacrolimus, micofenolato de mofetil), antineoplásicos (por exemplo, doxorrubicina, vinblastina, vincristina, hidroxiureia) e anti-infecciosos (trimetoprim/sulfonamidas, dapsona, anfotericina B, flucitosina, pentamidina).

Desta forma, a utilização concomitante destes fármacos com o valganciclovir, só deve ser considerada quando os potenciais benefícios ultrapassem os riscos potenciais (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção em homens e mulheres

Como resultado do potencial de toxicidade reprodutiva e teratogenicidade, as mulheres em idade fértil têm de ser aconselhadas a usar contraceção eficaz durante e pelo menos 30 dias após o tratamento. Os doentes do sexo masculino têm de ser aconselhados a usar um método de contraceção do tipo barreira durante e, pelo menos, até 90 dias após o tratamento com valganciclovir a não ser que tenha a certeza absoluta que a sua parceira não está em risco de engravidar (ver secções 4.4 e 5.3).

Gravidez

A segurança sobre a utilização de RoValcyte em mulheres grávidas não foi estabelecida. O seu metabolito ativo, o ganciclovir, difunde-se rapidamente através da placenta humana. Tendo em conta o seu mecanismo de ação farmacológica e a toxicidade reprodutiva observada nos estudos em animais com ganciclovir (ver secção 5.3), existe um risco teórico de teratogenicidade no ser humano.

RoValcyte não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que os benefícios terapêuticos para a mãe se sobreponham aos potenciais riscos teratogénicos para o feto.

Amamentação

Não se sabe se o ganciclovir é excretado pelo leite materno humano, no entanto, a possibilidade de excreção do ganciclovir no leite materno, dando origem a reações adversas graves no bebé amamentado, não pode ser excluída. Dados em animais indicam que o ganciclovir é excretado no leite de ratos lactantes. Portanto, a amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com valganciclovir (ver secções 4.3 e 5.3).

Fertilidade

Num ensaio clínico pequeno, doentes com transplante renal a receber RoValcyte para a profilaxia de CMV, por até 200 dias, demonstraram um impacto de valganciclovir na espermatogénese, com diminuição da densidade do esperma e da mobilidade avaliadas após conclusão do tratamento. Este efeito pareceu ser reversível, e aproximadamente seis meses após a descontinuação de RoValcyte, a densidade média do esperma e a mobilidade recuperaram para valores comparáveis aos observados no grupo controlo de indivíduos não tratados.

Em estudos em animais, ganciclovir comprometeu a fertilidade em ratinhos macho e fêmea e mostrou inibir a espermatogénese e induzir a atrofia testicular em ratinhos, ratos e cães em doses consideradas clinicamente relevantes.

Com base em estudos clínicos e não clínicos, considera-se provável que ganciclovir (e valganciclovir) possa causar inibição temporária ou permanente da espermatogénese humana (ver secções 4.4 e 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Com a utilização de RoValcyte e/ou ganciclovir foram notificadas reações adversas como crises convulsivas, tonturas e confusão. Se estas situações ocorrerem podem afetar a capacidade do doente para conduzir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

a. Resumo do perfil de segurança

O valganciclovir é um pró-fármaco do ganciclovir, que é rápida e extensamente metabolizado em ganciclovir, após administração oral. Os efeitos indesejáveis conhecidos por estarem associados ao uso de ganciclovir, podem ser esperados com o uso de valganciclovir. Todas as reações adversas medicamentosas observadas nos ensaios clínicos com o valganciclovir foram previamente observados com o ganciclovir. Desta forma, as reações adversas notificadas com ganciclovir IV ou oral

(formulação não disponível) ou com valganciclovir estão incluídas na tabela abaixo de reações adversas medicamentosas.

Nos doentes tratados com valganciclovir/ganciclovir as reações adversas mais graves e frequentes são reações hematológicas e incluem neutropenia, anemia e trombocitopenia – ver secção 4.4.

As frequências apresentadas na tabela de reações adversas são derivadas de uma população agrupada de doentes infetados com HIV (n = 1704) que recebem terapia de manutenção com ganciclovir ou valganciclovir. Exceto para agranulocitose, granulocitopenia e reação anafilática, cujas frequências são derivadas da experiência pós-comercialização. As reações adversas estão listadas de acordo com a classificação de sistemas de órgãos MedDRA. As categorias de frequência são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1 / 10.000$ a $<1/1.000$) e muito raras ($<1/10.000$).

O perfil de segurança global do ganciclovir / valganciclovir é consistente nas populações com HIV e em transplantados, exceto no facto de o descolamento da retina ter sido apenas reportado em doentes com HIV com retinite por CMV. No entanto, existem algumas diferenças na frequência de certas reações. O valganciclovir está associado a um maior risco de diarreia comparado ao ganciclovir intravenoso. Pirexia, infeções por candida, depressão, neutropenia grave (ANC $<500\mu\text{l}$) e reações cutâneas são reportadas com maior frequência em doentes com HIV. A disfunção renal e hepática são reportadas mais frequentemente em transplantados.

b. Lista tabular das reações adversas medicamentosas

| RA (MedDRA) System Organ Class | Frequência |
|-------------------------------------------------|-----------------|
| Infeções e infestações: | |
| Infeções por Candida, incluindo candidíase oral | Muito frequente |
| Infeção do trato respiratório superior | |
| Sépsis | Frequente |
| Gripe | |
| Infeção do trato urinário | |
| Celulite | |
| Doenças do sangue e do sistema linfático: | |
| Neutropenia | Muito frequente |
| Anemia | |
| Trombocitopenia | Frequente |
| Leucopenia | |
| Pancitopenia | |
| Falência da medula óssea | |
| | Pouco Frequente |

| RA (MedDRA) System Organ Class | Frequência |
|---------------------------------------------------|-----------------|
| Anemia aplásica | Rara |
| Agranulocitose* | |
| Granulocitopenia* | |
| Doenças do sistema imunitário: | |
| Hipersensibilidade | Frequente |
| Reação anafilática* | Rara |
| Doenças do metabolismo e da nutrição: | |
| Diminuição do apetite | Muito frequente |
| Diminuição de peso | Frequente |
| Perturbações do foro psiquiátrico: | |
| Depressão | Frequente |
| Estado confusional | |
| Ansiedade | |
| Agitação | Pouco frequente |
| Perturbação psicótica | |
| Alterações do pensamento | |
| Alucinações | |
| | |
| Doenças do sistema nervoso: | |
| Cefaleia | Muito frequente |
| Insónia | Frequente |
| Neuropatia periférica | |
| Tonturas | |
| Parestesia | |
| Hipoestesia | |
| Crise convulsiva | |
| Disgeusia (alteração do paladar) | |
| Tremor | |
| | Pouco frequente |
| Afeções oculares: | |
| Diminuição da acuidade visual | Frequente |
| Descolamento da retina** | |
| Moscas volantes | |
| Dor ocular | |
| Conjuntivite | |
| Edema macular | |
| Afeções do ouvido e do labirinto: | |
| Dor de ouvidos | Frequente |
| Surdez | Pouco frequente |
| Doenças cardíacas: | |
| Arritmias | Pouco frequente |
| Vasculopatias: | |
| Hipotensão | Frequente |
| Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino: | |

| RA (MedDRA) System Organ Class | Frequência |
|-------------------------------------------------------|-----------------|
| Tosse | Muito frequente |
| Dispneia | |
| Doenças gastrointestinais: | |
| Diarreia | Muito frequente |
| Náuseas | |
| Vômito | |
| Dor abdominal | |
| Dispepsia | Frequente |
| Flatulência | |
| Dor abdominal superior | |
| Obstipação | |
| Ulceração da boca | |
| Disfagia | |
| Distensão abdominal | |
| Pancreatite | |
| Afeções hepatobiliares: | |
| Fosfatase alcalina sérica aumentada | Frequente |
| Função hepática anormal | |
| Aspartato aminotransferase aumentada | |
| Alanina aminotransferase aumentada | |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos: | |
| Dermatite | Muito frequente |
| Suores noturnos | Frequente |
| Prurido | |
| Erupção cutânea | |
| Alopécia | |
| Xerose cutânea | Pouco frequente |
| Urticária | |
| Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjutivos: | |
| Dorsalgia | Frequente |
| Mialgia | |
| Artralgia | |
| Espasmos musculares | |
| Doenças renais e urinárias: | |
| Compromisso renal | Frequente |
| Diminuição da depuração renal da creatinina | |
| Creatininemia aumentada | |
| Falência renal | Pouco frequente |
| Hematúria | |
| Doenças dos órgãos genitais e da mama: | |

| RA (MedDRA) System Organ Class | Frequência |
|-------------------------------------------------------------|------------------|
| Infertilidade masculina | Pouco frequente |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração: | |
| Pirexia | Muito frequente |
| Fatiga | |
| Dor | Frequentes |
| Arrepios | |
| Mal-estar geral | |
| Astenia | |
| Dor torácia | Pouco frequentes |

* As frequências destas reações adversas são derivadas da experiência pós-comercialização

** Descolamento da retina só foi reportado em doentes com HIV tratados para retinite por CMV.

Descrição de reações adversas selecionadas

Neutropenia

O risco de neutropenia não é previsível com base no número de neutrófilos antes do tratamento. A neutropenia normalmente ocorre durante a primeira ou a segunda semana do tratamento de indução. A contagem de células normalmente normaliza dentro de 2 a 5 dias após a interrupção ou redução da dose do fármaco (ver secção 4.4).

Trombocitopenia

Os doentes com linha basal baixa de contagem de plaquetas (<100 000/mcl) têm um risco aumentado de desenvolver trombocitopenia. Os doentes com imunossupressão iatrogénica devido ao tratamento com fármacos imunossupressores estão em maior risco de trombocitopenia do que doentes com SIDA (ver secção 4.4). A trombocitopenia grave pode estar associada a hemorragia potencialmente fatal.

Influência da duração do tratamento ou indicação nas reações adversas

A neutropenia grave (CAN < 500 células /mcl) é observada mais frequentemente em doentes com renite por CMV (14%) em tratamento com valganciclovir, ganciclovir intravenoso ou oral do que em doentes submetidos a transplante de órgãos sólidos em tratamento com valganciclovir ou ganciclovir oral.

Nos doentes tratados com valganciclovir ou ganciclovir oral até ao dia 100 após o transplante, a incidência de neutropenia grave foi de 5% e 3% respetivamente, enquanto que nos doentes tratados com valganciclovir até ao dia 200 após o transplante a incidência de neutropenia grave foi de 10%.

Verificou-se um maior aumento da creatinina sérica em doentes submetidos a transplante de órgãos sólidos tratados, até ao Dia 100 ou ao Dia 200 após o transplante, com valganciclovir e ganciclovir oral quando comparados com doentes com retinite por CMV. No entanto, a função renal comprometida é uma característica comum em doentes submetidos a transplante de órgãos sólidos.

Nos doentes submetidos a transplante de rim com elevado risco, o perfil global de segurança de RoValcyte não alterou com a extensão da profilaxia até 200 dias. No braço de 200 dias, foi notificada uma incidência ligeiramente superior de leucopenia, enquanto a incidência da neutropenia, anemia e trombocitopenia foram semelhantes em ambos os braços.

c. População pediátrica

RoValcyte foi estudado em 179 doentes pediátricos (com idades entre as 3 semanas e os 16 anos) submetidos a transplante de órgãos sólidos, com elevado risco de desenvolverem doença causada por CMV e em 133 recém-nascidos com doença CMV congénita sintomática (idades entre os 2 e 31 dias), com uma duração de exposição ao ganciclovir entre 2 e 200 dias.

As reações adversas notificadas com maior frequência nos ensaios clínicos para tratamento de doentes pediátricos foram diarreia, náusea, neutropenia, leucopenia e anemia.

Nos doentes pediátricos submetidos a transplante de órgãos sólidos, o perfil global de segurança foi semelhante em comparação com os adultos. Nos dois estudos realizados em doentes pediátricos sujeitos a transplante de órgãos sólidos, foi notificada uma incidência ligeiramente superior de neutropenia, quando comparados com os adultos, no entanto, na população pediátrica não se observou uma correlação entre neutropenia e acontecimentos adversos infecciosos. Um maior risco de citopenias em recém-nascidos e lactentes justifica a cuidadosa monitorização da contagem sanguínea nestes grupos etários (ver secção 4.4).

Nos doentes pediátricos submetidos a transplante de rim, o prolongamento da exposição a valganciclovir até 200 dias não foi associada a um aumento global na incidência de acontecimentos adversos. A incidência de neutropenia grave foi superior (CAN < 500/mcl) nos doentes pediátricos renais tratados até ao Dia 200 em comparação com os doentes pediátricos tratados até ao Dia 100 e com os doentes adultos submetidos a transplante do rim tratados até ao Dia 100 ou Dia 200 (ver secção 4.4).

Os dados disponíveis em recém-nascidos ou lactentes com infeção por CMV congénita sintomática tratados com RoValcyte são limitados, no entanto, a segurança parece ser consistente com o perfil de segurança conhecido de valganciclovir/ganciclovir.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sobredosagem com valganciclovir e ganciclovir intravenoso

Espera-se que uma sobredosagem de valganciclovir possa resultar num aumento da toxicidade renal (ver secção 4.2 e secção 4.4).

Foram notificados casos de sobredosagem com ganciclovir intravenoso, alguns com resultado fatal em ensaios clínicos e no período de comercialização. Em alguns destes casos, não foram reportados acontecimentos adversos. A maioria dos doentes sofreu um ou mais dos seguintes acontecimentos adversos:

- Toxicidade hematológica: mielosupressão incluindo pancitopenia, insuficiência da medula óssea, leucopenia, neutropenia, granulocitopenia
- Hepatotxicidade: hepatite, alteração da função hepática;
- Toxicidade renal: agravamento da hematúria num doente com compromisso renal pré-existente, insuficiência renal aguda, creatinina elevada;
- Toxicidade gastrointestinal: dor abdominal, diarreia, vômitos;
- Neurotoxicidade: tremor generalizado, crises convulsivas.

Em caso de sobredosagem com valganciclovir, a hemodiálise e a hidratação podem ser benéficas para a diminuição das concentrações plasmáticas do valganciclovir (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.3.2. Medicamentos Anti-infecciosos. Antivíricos. Outros antivíricos. Código ATC: J05A B14

Mecanismo de ação

O valganciclovir é um éster L-valil (pró-fármaco) do ganciclovir. Após administração oral o valganciclovir é rápida e extensamente metabolizado pelas esterases intestinais e hepáticas em ganciclovir. O ganciclovir é um análogo sintético do nucleósido 2'-desoxiguanosina e inibe a replicação do vírus herpes in vitro e in vivo. Os vírus humanos sensíveis incluem o citomegalovírus humano (CMVH), vírus herpes simplex -1 e -2 (VHS-1 e VHS-2), vírus herpes humano -6, -7 e -8 (VHH-6, VHH-7, VHH-8), vírus Epstein-Barr (VEB), vírus varicela-zoster (VVZ) e vírus da hepatite B (VHB).

Em células infetadas por CMV, o ganciclovir é inicialmente fosforilado a monofosfato de ganciclovir pela cinase viral proteica, pUL97. Posteriormente ocorre fosforilação através de cinases celulares dando origem ao trifosfato de ganciclovir, que é lentamente metabolizado a nível intracelular. O metabolismo do trifosfato observou-se em células infetadas por vírus herpes simplex e citomegalovírus humano com semividas de 18 e entre 6 e 24 horas respetivamente, após remoção do ganciclovir

extracelular. Uma vez que a fosforilação é largamente dependente da cinase viral, a fosforilação do ganciclovir ocorre preferencialmente nas células infectadas por vírus.

A atividade virustática do ganciclovir é devida à inibição da síntese do ADN viral por: (a) inibição competitiva da incorporação da desoxiguanosina-trifosfato no ADN, através da ADN polimerase viral, e (b) incorporação do trifosfato de ganciclovir no ADN viral, causando a terminação da cadeia de ADN viral ou uma elongação muito limitada desta.

Atividade antivírica

O valor da atividade antivírica in vitro, determinado pela CI50 do ganciclovir contra o CMV, é da ordem de 0,08 microM (0,02 microgramas/ml) a 14 microM (3,5 microgramas/ml).

O efeito clínico antivírico do RoValcyte foi demonstrado no tratamento de doentes com SIDA com retinite causada por CMV recentemente diagnosticada. A eliminação do CMV na urina existente em 46% (32/69) dos doentes no início do estudo diminuiu, passando a estar presente em apenas 7% (4/55) dos doentes após 4 semanas de tratamento com RoValcyte.

Eficácia e segurança clínicas

Doentes adultos

Tratamento da retinite causada por CMV:

Num estudo, doentes com retinite causada por CMV recentemente diagnosticada foram aleatoriamente incluídos em 2 grupos de tratamento de indução: um com RoValcyte, 900 mg (duas vezes por dia) e outro com ganciclovir intravenoso, 5 mg/kg (duas vezes por dia). A proporção de doentes com progressão de retinite por CMV, determinada por fotografia, na semana 4, foi comparável nos 2 grupos de tratamento, 7 doentes num total de 70 doentes progrediram no grupo de tratamento com ganciclovir intravenoso e 7 doentes num total de 71 doentes progrediram no grupo de tratamento com RoValcyte.

Após o tratamento de indução, todos os doentes deste estudo iniciaram o tratamento de manutenção com uma dose diária de RoValcyte de 900 mg. O tempo médio (mediana), desde a distribuição aleatória dos doentes, até à progressão de retinite causada por CMV foi de 226 (160) dias no grupo de tratamento de indução e de manutenção com RoValcyte e de 219 (125) dias no grupo de tratamento de indução com ganciclovir intravenoso e de tratamento de manutenção com RoValcyte.

Prevenção da doença causada por CMV após o transplante

Um ensaio clínico em dupla ocultação, double-dummy, com comparador ativo realizou-se em doentes submetidos a transplante de coração, fígado e rim (neste estudo não se incluíram doentes submetidos a transplante de pulmão ou gastrointestinal) com elevado risco de desenvolverem doença causada por CMV (D+/R-), tratados com RoValcyte (900 mg, uma vez por dia) ou ganciclovir oral (1000 mg, três vezes por dia). O tratamento teve início nos primeiros 10 dias após o transplante e terminou no Dia 100 após o transplante. A incidência de doença causada por CMV (síndrome causado por CMV + doença invasiva do tecido), durante os primeiros 6 meses após o transplante foi de 12,1 % no braço de RoValcyte (n= 239), comparativamente com 15,2 % no braço do ganciclovir oral (n= 125). A

grande maioria dos casos ocorreu após a finalização da profilaxia (após o Dia 100) ocorrendo mais tarde (em média) no braço de valganciclovir do que no braço do ganciclovir oral. A incidência de rejeição aguda nos primeiros 6 meses foi de 29,7% em doentes aleatoriamente distribuídos para o braço de valganciclovir, comparativamente com 36,0% em doentes incluídos no braço do ganciclovir oral. A incidência de perda do enxerto foi equivalente em ambos os braços de tratamento, ocorrendo em 0,8% dos doentes.

Foi realizado um estudo em dupla ocultação, controlado por placebo, em 326 doentes submetidos a transplante de rim, com risco elevado de desenvolverem doença causada por CMV (D+/R-), para avaliar a eficácia e a segurança de prolongar a profilaxia do CMV com RoValcyte de 100 para 200 dias após o transplante. Os doentes foram aleatorizados (1:1) para receber RoValcyte comprimidos (900 mg/dia) com início nos 10 dias após o transplante e até ao dia 200 ou até ao dia 100 após o transplante seguido de 100 dias de placebo.

A proporção de doentes que desenvolveu doença causada por CMV durante os primeiros 12 meses após o transplante é mencionada abaixo.

Percentagem de doentes submetidos a transplante de rim com doença causada por CMV1, população ITT aos 12 mesesA

| | Valganciclovir 900 mg/dia 100 Dias (N= 163) | Valganciclovir 900 mg/dia 200 Dias (N= 155) | Diferença entre grupos de tratamento |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Doentes com doença causada por CMV confirmada ou assumida ² | 71 (43,6%) [35,8% ; 51,5%] | 36 (23,2%) [16,8% ; 30,7%] | 20,3% [9,9% ; 30,8%] |
| Doentes com doença causada por CMV confirmada | 60 (36,8%) [29,4% ; 44,7%] | 25 (16,1%) [10,7% ; 22,9%] | 20,7% [10,9% ; 30,4%] |

1 Doença causada por CMV é definida como síndrome CMV ou CMV com invasão de tecidos.

2 Doença CMV confirmada é um caso de doença causada por CMV confirmado clinicamente. Assumiu-se que os doentes tinham doença causada por CMV nos casos em que não tivesse sido realizada avaliação à semana 52 e não tivesse havido confirmação de doença causada por CMV antes dessa altura.

A Os resultados obtidos até aos 24 meses estavam em linha com os resultados obtidos até aos 12 meses: a incidência de doença causada por CMV confirmada ou assumida foi de 48,5% no braço de tratamento dos 100 dias versus 34,2% no braço de tratamento dos 200 dias; a diferença entre os grupos de tratamento foi de 14,3% [3,2 %; 25,3%].

Significativamente menos doentes de alto risco submetidos a transplante de rim desenvolveram doença causada por CMV sob profilaxia do CMV com RoValcyte até ao dia 200 pós-transplante, comparativamente com doentes que receberam RoValcyte para profilaxia do CMV até ao Dia 100 pós-transplante.

A taxa de sobrevivência do enxerto, bem como a incidência de rejeição aguda comprovada por biopsia, foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento. A taxa de sobrevivência do enxerto aos 12 meses pós-transplante foi de 98,2% (160/163) para o regime de 100 dias e de 98,1% (152/155) para o regime de 200

dias. Até aos 24 meses após o transplante foram notificados quatro casos adicionais de perda do enxerto, todos no grupo dos 100 dias de tratamento. A incidência de rejeição aguda comprovada por biopsia aos 12 meses após o transplante foi de 17,2% (28/163) para o regime de 100 dias e de 11,0% (17/155) para o regime de 200 dias. Até aos 24 meses após o transplante foi notificado um caso adicional no grupo de 200 dias de tratamento.

Resistência viral

Após tratamento prolongado com valganciclovir, pode ocorrer resistência viral ao ganciclovir, através da seleção de mutações no gene da cinase viral (UL97), responsável pela monofosforilação do ganciclovir, e/ou do gene da polimerase viral (UL54). Em isolados clínicos, as substituições associadas à resistência ao ganciclovir mais frequentemente notificadas são sete substituições canónicas UL97, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S, C603W. Os vírus que contenham mutações no gene UL97 são resistentes só ao ganciclovir, enquanto vírus com mutações ao nível do gene UL54 são resistentes ao ganciclovir, mas podem demonstrar resistência cruzada a outros antivíricos que também atuam na polimerase viral.

Tratamento da retinite causada por CMV:

Uma análise genotípica do CMV em isolados de leucócitos polimorfonucleares (LPMN) provenientes de 148 doentes, com retinite causada por CMV, incluídos num ensaio clínico, demonstrou que após 3, 6, 12 e 18 meses de tratamento com valganciclovir, 2,2%, 6,5%, 12,8% e 15,3% respetivamente, continham mutações no gene UL97.

Prevenção da doença causada por CMV após o transplante:

Estudo com comparador ativo

A resistência foi estudada através de análises genotípicas do CMV em amostras de LPMN recolhidos i) no Dia 100 (final do estudo de profilaxia, com o fármaco) e ii) em casos de suspeita de doença causada por CMV até 6 meses após o transplante. Foram recolhidas 198 amostras do Dia 100 de 245 doentes randomizados para o braço de valganciclovir e da avaliação não se observaram mutações de resistência ao ganciclovir. Em 103 amostras recolhidas de doentes no braço comparador de ganciclovir oral, observaram-se 2 (1,9%) mutações de resistência ao ganciclovir.

Dos 245 doentes randomizados para o braço de valganciclovir, testaram-se amostras de 50 doentes com suspeita de doença causada por CMV e não se observaram mutações de resistência. Dos 127 doentes randomizados para o braço comparador de ganciclovir, analisaram-se amostras de 29 doentes com suspeita de doença causada por CMV. Observaram-se duas mutações de resistência, correspondendo a uma incidência de resistência de 6,9%.

Estudo de prolongamento da profilaxia pós-transplante de 100 para 200 dias

A análise genotípica foi realizada nos genes UL54 e UL97 derivados de vírus extraídos de 72 doentes que obedeciam ao critério de análise de resistência: doentes que revelavam uma carga viral positiva (>600 cópias/ml) no final da profilaxia e/ou doentes que tinham confirmação de doença causada por CMV até aos 12 meses (52 semanas) após o transplante. Três doentes em cada grupo de tratamento tinham uma resistência conhecida ao ganciclovir.

População pediátrica

Tratamento da retinite causada por CMV:

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação da realização de estudos em todas as subpopulações de doentes pediátricos imunocomprometidos com infeção causada por CMV e tratados com RoValcyte (ver secção 4.2 para informação sobre uso pediátrico)

Prevenção da doença causada por CMV após o transplante:

Um estudo farmacocinético e de segurança de fase II em doentes pediátricos recetores de transplante de órgão sólido (com idades entre os 4 meses e os 16 anos, n = 63) a receber valganciclovir, uma vez por dia até 100 dias, de acordo com um algoritmo posológico pediátrico (ver secção 4.2) produziu exposições semelhantes às dos adultos (ver secção 5.2). O seguimento após o tratamento foi de 12 semanas. O estado serológico CMV D/R inicial era D+/R- em 40%, D+/R+ em 38%, D-/R+ em 19% e D-/R- em 3% dos casos. A presença do vírus CMV foi notificada em 7 doentes. As reações adversas medicamentosas foram de natureza semelhante às observadas nos adultos (ver secção 4.8).

Um estudo de tolerabilidade de fase IV em doentes pediátricos recetores de transplante de rim (com idades entre o 1 e os 16 anos, n=57) a receber valganciclovir uma vez por dia até 200 dias, de acordo com o algoritmo posológico (ver secção 4.2) resultou numa baixa incidência de CMV. O seguimento após tratamento foi de 24 semanas. O estado serológico CMV D/R inicial era D+/R+ em 45%, D+/R- em 39%, D-/R+ em 7%, D-/R- em 7% e ND/R+ em 2% dos casos. Foi notificada viremia em 3 doentes e houve suspeita de um caso de síndrome causada por CMV num doente, no entanto, não foi confirmada pela realização do teste de detecção de CMV por PCR por um laboratório de referência. As reações adversas a medicamentos observadas foram de natureza semelhante às observadas nos doentes adultos (ver secção 4.8).

Estes dados suportam a extrapolação dos dados de eficácia dos adultos para crianças e fornecem recomendações posológicas para os doentes pediátricos.

Um estudo de farmacocinética e segurança de fase I em doentes sujeitos a transplante do coração (com idades compreendidas entre as 3 semanas e os 125 dias, n=14) que receberam, em 2 dias consecutivos, uma dose única de valganciclovir de acordo com o algoritmo de dosagem pediátrica (ver secção 4.2), produziram exposições semelhantes à dos adultos (ver secção 5.2). O seguimento após o tratamento foi de 7 dias. O perfil de segurança com outros estudos pediátricos e em adultos foi consistente, no entanto, neste estudo o número de doentes e a exposição ao valganciclovir foram limitados.

Doença CMV congénita

A eficácia e segurança do ganciclovir e/ou valganciclovir foram estudadas em 2 estudos em recém-nascidos e crianças com infeção CMV congénita e sintomática.

No primeiro estudo, a farmacocinética e segurança de uma dose única de valganciclovir (dose variando entre 14-16-20 mg/kg/dose) foram estudadas em 24 recém-nascidos (com idades entre os 8 e os 34 dias) com doença CMV congénita sintomática (ver secção 5.2). Os recém-nascidos receberam 6 semanas de tratamento anti-viral. Dezanove dos 24 doentes receberam até 4 semanas de tratamento com valganciclovir oral e nas 2 semanas remanescentes receberam ganciclovir i.v.. Os restantes 5 doentes receberam ganciclovir i.v. durante a maior

parte do período de estudo. No segundo estudo, a eficácia e segurança foram estudadas em 109 crianças, com idades entre os 2 e os 30 dias, com doença CMV congénita sintomática tratadas com valganciclovir durante seis semanas versus seis meses. Todas as crianças receberam uma dose oral de valganciclovir a 16 mg/kg, duas vezes por dia, durante 6 semanas. Após 6 semanas de tratamento, as crianças foram aleatorizadas 1:1 para continuarem o tratamento com a mesma dose de valganciclovir ou para receberem o placebo correspondente até completarem 6 meses de tratamento.

Esta indicação de tratamento não é atualmente recomendada para valganciclovir. O desenho dos estudos e os resultados obtidos são demasiado limitados para permitir conclusões apropriadas de eficácia e segurança acerca de valganciclovir.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas do valganciclovir foram avaliadas em doentes seropositivos ao VIH e CMV, em doentes com SIDA e retinite causada por CMV e em doentes submetidos a transplantes de órgãos.

A proporcionalidade entre a dose administrada e a AUC de ganciclovir, após administração de doses entre 450 e 2625 mg de valganciclovir, só foi demonstrada com a ingestão concomitante de alimentos.

Absorção

O valganciclovir é um pró-fármaco do ganciclovir. É bem absorvido a partir do trato gastrointestinal e é rápida e extensamente metabolizado em ganciclovir na parede intestinal e no fígado. A exposição sistémica ao valganciclovir é transitória e baixa. A biodisponibilidade do ganciclovir a partir de dosagens orais de valganciclovir é de aproximadamente 60% em toda a população de doentes estudada e a exposição resultante ao ganciclovir é semelhante à que é observada com o ganciclovir após administração intravenosa (ver tabela seguinte).

Valganciclovir em doentes VIH-positivos, CMV-positivos:

A exposição sistémica em doentes seropositivos para o VIH e para o CMV após administração do ganciclovir e valganciclovir, duas vezes por dia, durante uma semana é a seguinte:

| Parâmetro | Ganciclovir (5 mg/kg, IV) n = 18 | Valganciclovir (900 mg, p.o.) n = 25 | |
|----------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|
| | | Ganciclovir | Valganciclovir |
| AUC (0-12 h) (mcg.h/ml) | 28,6 ± 9,0 | 32,8 ± 10,1 | 0,37 ± 0,22 |
| Cmax (mcg/ml) | 10,4 ± 4,9 | 6,7 ± 2,1 | 0,18 ± 0,06 |

Demonstrou-se que a eficácia do ganciclovir no aumento do tempo até à progressão de retinite causada por CMV está relacionada com a exposição sistémica (AUC).

Valganciclovir em doentes submetidos a transplante de órgãos sólidos:

A exposição sistémica do ganciclovir, no estado de equilíbrio, após administração oral diária de ganciclovir e valganciclovir, em doentes submetidos a transplante de órgãos sólidos é a seguinte:

| Parâmetro | Ganciclovir (1000 mg, três vezes por dia) n = 82 | Valganciclovir (900 mg, uma vez por dia) n = 161 |
|----------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| | | Ganciclovir |
| AUC (0-24 h) (mcg.h/ml) | 28,0 ± 10,9 | 46,3 ± 15,2 5,3 ± 1,5 |
| Cmax (mcg/ml) | 1,4 ± 0,5 | |

A exposição sistémica do ganciclovir em doentes submetidos a transplante de coração, rim e fígado foi semelhante após administração oral do valganciclovir, considerando o ajuste posológico estabelecido de acordo com a função renal.

Após a administração de valganciclovir sob a forma de solução oral, obteve-se uma exposição sistémica do ganciclovir equivalente à obtida com a formulação sob a forma de comprimidos.

Efeito dos alimentos:

Quando o valganciclovir foi administrado com alimentos, na dose recomendada de 900 mg, observaram-se valores médios mais elevados da AUC (aproximadamente 30%) e da Cmax de ganciclovir (aproximadamente 14%), comparativamente com a administração realizada em jejum. Quando RoValcyte foi administrado com alimentos verificou-se uma diminuição da variação interindividual na exposição ao ganciclovir. No âmbito dos ensaios clínicos, o RoValcyte foi unicamente administrado com alimentos. Desta forma, recomenda-se que RoValcyte seja administrado com alimentos (ver secção 4.2).

Distribuição

Dada a rápida conversão do valganciclovir em ganciclovir, a ligação do valganciclovir às proteínas plasmáticas não foi determinada. Após administração intravenosa do ganciclovir, o volume de distribuição no estado de equilíbrio (Vd), foi de 0,680 ± 0,161 l/kg (n = 114). Para o ganciclovir IV, o volume de distribuição está correlacionado com o peso corporal, com valores de volume de distribuição no estado estacionário entre 0,54-0,87 l/kg. O ganciclovir penetra o líquido cefalorraquidiano. A ligação às proteínas plasmáticas foi de 1% - 2% em relação às concentrações de ganciclovir de 0,5 e 51 µg/ml.

Biotransformação

O valganciclovir é rápida e extensamente metabolizado a ganciclovir. Não foram detetados outros metabolitos. O ganciclovir não é metabolizado de forma significativa.

Eliminação

Após a toma de valganciclovir oral, o fármaco é rapidamente hidrolisado em ganciclovir. O ganciclovir é eliminado da circulação sistémica por filtração glomerular e secreção tubular ativa.

Em doentes com função renal normal, mais de 90% do ganciclovir administrado por via IV foi recolhido, não metabolizado, na urina de 24 horas. Em doentes com função renal normal, as concentrações plasmáticas pós-pico de ganciclovir após a administração de valganciclovir, diminuiu, com a semivida a variar entre 0,4 h a 2,0 h.

Farmacocinética em populações especiais

População pediátrica

Num estudo farmacocinético e de segurança de fase II em doentes pediátricos recetores de transplante de órgão sólido (com idades entre os 4 meses e os 16 anos, n = 63) o valganciclovir foi administrado uma vez por dia durante até 100 dias. Os parâmetros farmacocinéticos foram semelhantes em todos os tipos de órgãos e intervalos de idades e foram comparáveis aos dos adultos. O modelo farmacocinético populacional sugeriu que a biodisponibilidade era de aproximadamente 60%. A depuração foi positivamente influenciada quer pela área de superfície corporal, quer pela função renal.

Num estudo de farmacocinética e segurança de fase I em recetores de transplante ao coração pediátricos (com idades entre as 3 semanas e os 125 dias, n=14), o valganciclovir foi administrado uma vez por dia durante dois dias de estudo. A população farmacocinética estimou que a biodisponibilidade média foi de 64%.

A comparação entre os resultados destes dois estudos e os resultados farmacocinéticos da população adulta mostra que os intervalos da AUC_{0-24h} foram muito semelhantes entre todos os grupos etários, incluindo os adultos. Os valores médios da AUC_{0-24h} e da C_{max} foram também semelhantes entre os grupos etários pediátricos < 12 anos de idade, embora houvesse uma tendência de diminuição dos valores médios da AUC_{0-24h} e da C_{max} entre todo o intervalo etário pediátrico, que aparentou estar correlacionado com o aumento da idade. Esta tendência foi mais aparente para os valores médios da depuração e da semivida (t_{1/2}); no entanto, já era esperado que a depuração fosse influenciada por alterações no peso, altura e função renal associados com a altura dos doentes, tal como indicado pelo modelo da população farmacocinética.

A tabela seguinte resume os intervalos do modelo estimado da AUC_{0-24h} do ganciclovir destes dois estudos, assim como os valores médios e o desvio padrão da AUC_{0-24h}, C_{max}, da depuração e t_{1/2} para os grupos etários pediátricos relevantes, comparativamente com os resultados nos adultos:

| Parâmetro Farmacocinético | Adultos* | Pediátricos | | | |
|-----------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|----------------------------|
| | ≥ 18 anos (n=160) | < 4 meses (n = 14) | 4 meses - ≤ 2 anos (n=17) | > 2 - < 12 anos (n=21) | ≥ 12 anos - 16 anos (n=25) |
| AUC _{0-24h} (mcg.h/ml) | 46,3 ± 15,2 | 68,1 ± 19,8 | 64,3 ± 29,2 | 59,2 ± 15,1 | 50,3 ± 15,0 |
| Intervalo da AUC _{0-24h} | 15,4 - 116,1 | 34 - 124 | 34 - 152 | 36 - 108 | 22 - 93 |
| C _{max} (mcg/ml) | 5,3 ± 1,5 | 10,5 ± 3,36 | 10,3 ± 3,3 | 9,4 ± 2,7 | 8,0 ± 2,4 |

| | | | | | |
|-----------------|------------|--------------|-----------|-----------|-----------|
| Depuração (l/h) | 12,7 ± 4,5 | 1,25 ± 0,473 | 2,5 ± 2,4 | 4,5 ± 2,9 | 6,4 ± 2,9 |
| t1/2 (h) | 6,5 ± 1,4 | 1,97 ± 0,185 | 3,1 ± 1,4 | 4,1 ± 1,3 | 5,5 ± 1,1 |

* Extraídos do relatório do estudo PV 16000

Em ambos os estudos descritos acima, a dose diária de RoValcyte foi baseada na área de superfície corporal (ASC) e na depuração da creatinina (DCr) derivada de uma fórmula de Schwartz modificada e foi calculada utilizando o algoritmo de dose apresentado na secção 4.2.

A farmacocinética do ganciclovir após administração do valganciclovir foi também avaliada em dois estudos em recém-nascidos e crianças com doença CMV congénita sintomática. No primeiro estudo, 24 recém-nascidos, com 8 a 34 dias de idade, receberam 6 mg/kg de ganciclovir por via intravenosa duas vezes por dia. Os doentes foram depois tratados com valganciclovir oral, em que a dose de valganciclovir pó para solução oral variou entre 14 mg/kg e 20 mg/kg duas vezes por dia; a duração total do tratamento foi de 6 semanas. Uma dose de valganciclovir pó para solução oral de 16 mg/kg duas vezes por dia originou uma exposição a ganciclovir comparável a ganciclovir 6 mg/kg por via intravenosa duas vezes por dia em recém-nascidos e também originou uma exposição a ganciclovir semelhante à dose efetiva num doente adulto de 5 mg/kg por via intravenosa.

No segundo estudo, 109 recém-nascidos, com 2 a 30 dias de idade, receberam 16 mg/kg de pó para solução oral de valganciclovir, duas vezes por dia, durante 6 semanas e subsequentemente 96 dos 109 doentes recrutados foram aleatorizados para continuarem a receber valganciclovir ou placebo durante 6 meses. No entanto, a média da AUC_{0-12h} foi inferior em comparação com os valores médios da AUC_{0-12h} do primeiro estudo.

A tabela seguinte mostra os valores médios da AUC, C_{max} e t_{1/2}, incluindo os desvios padrão, comparativamente com os resultados nos adultos:

| Parâmetro Farmacocinético | Pediátricos (recém-nascidos e crianças) | | | |
|------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| | Adultos | Pediátricos (recém-nascidos e crianças) | | |
| | 5 mg/kg GAN Dose única (n=8) | 6 mg/kg GAN Duas vezes por dia (n=19) | 16 mg/kg VAL Duas vezes por dia (n=19) | 16 mg/kg VAL Duas vezes por dia (n = 100) |
| AUC _{0-∞} (mcg.h/ml) | 25,4 ± 4,32 | - | - | - |
| AUC _{0-12h} (mcg.h/ml) | - | 38,2 ± 42,7 | 30,1 ± 15,1 | 20,85 ± 5,40 |
| C _{max} (mcg/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, i.v. VAL = Valganciclovir, oral

Estes resultados são demasiado limitados para permitir conclusões relativas à eficácia ou recomendações posológicas em doentes pediátricos com infeção congénita por CMV.

Idosos

Não foram realizados estudos de farmacocinética de valganciclovir ou ganciclovir em adultos com mais de 65 anos de idade (ver secção 4.2).

Doentes com compromisso renal

A farmacocinética de ganciclovir, para uma dose oral única de 900 mg de valganciclovir, foi avaliada em 24 indivíduos saudáveis com compromisso renal.

Parâmetros farmacocinéticos de ganciclovir, para uma dose oral única de 900 mg de comprimidos de RoValcyte, em doentes com vários graus de compromisso renal:

| Depuração Estimada de Creatinina (ml/min) | N | Depuração Aparente (ml/min) Média ± SD | AUClast (µg·h/ml) Média ± SD | Semivida (horas) Média ± SD |
|-------------------------------------------|---|----------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| 51-70 | 6 | 249 ± 99 | 49,5 ± 22,4 | 4,85 ± 1,4 |
| 21-50 | 6 | 136 ± 64 | 91,9 ± 43,9 | 10,2 ± 4,4 |
| 11-20 | 6 | 45 ± 11 | 223 ± 46 | 21,8 ± 5,2 |
| ≤10 | 6 | 12,8 ± 8 | 366 ± 66 | 67,5 ± 34 |

Uma diminuição da função renal resultou numa diminuição da depuração do ganciclovir proveniente do valganciclovir, com um correspondente aumento da semivida terminal. Deste modo, é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secções 4.2 e 4.4).

Doentes em hemodiálise

Para doentes em hemodiálise RoValcyte 50 mg/ml pó para solução oral é recomendada uma dose individual (ver secções 4.2 e 4.4).

Doentes estáveis submetidos a transplante de fígado

A farmacocinética de ganciclovir a partir de valganciclovir em doentes submetidos a transplante de fígado, estáveis, foi investigada num estudo aberto, cruzado de quatro fases (N=28).

A biodisponibilidade de ganciclovir a partir de valganciclovir, após uma dose única de 900 mg de valganciclovir sob condições alimentares, foi de aproximadamente 60%. A AUC_{0-24h} do ganciclovir foi comparável à obtida com 5 mg/kg de ganciclovir intravenoso em doentes submetidos a transplante de fígado

Doentes com afeção hepática

A eficácia e segurança do RoValcyte comprimidos revestidos por película não foram estudadas em doentes com afeção hepática. A afeção hepática não deve afetar a farmacocinética do ganciclovir, uma vez que este é excretado por via renal, consequentemente, não é recomendada nenhuma dose específica.

Doentes com fibrose cística

Num estudo de farmacocinética de fase I em recetores de transplante de pulmão com ou sem fibrose cística (FC), 31 doentes (16 FC/15 não FC) receberam profilaxia pós-transplante com 900 mg/dia de RoValcyte. O estudo indicou que em recetores de transplante de pulmão, a fibrose cística não teve influência estatisticamente significativa na exposição global sistémica média ao ganciclovir. A exposição ao ganciclovir em recetores de transplante de pulmão foi comparável à que é

demonstrada como sendo eficaz na prevenção da doença causada por CMV em outros recetores de transplante de órgãos sólidos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O valganciclovir é um pró-fármaco do ganciclovir e conseqüentemente todos os efeitos observados com o ganciclovir aplicam-se ao valganciclovir. A toxicidade de valganciclovir em estudos de segurança pré-clínicos foi a mesma do ganciclovir e foi induzida a um nível de exposição ao ganciclovir comparável, ou inferior, ao de humanos que receberam uma dose de indução.

Estes resultados foram gonadotoxicidade (perda de células testiculares) e nefrotoxicidade (uremia, degeneração celular) que foram irreversíveis; mielotoxicidade (anemia, neutropenia, linfopenia) e toxicidade gastrointestinal (necrose de células da mucosa) que foram irreversíveis.

O ganciclovir mostrou ser mutagénico em células de linfoma em ratinhos e clastogénico em células de mamífero. Estes resultados são consistentes com o estudo positivo de carcinogenicidade, em ratinhos com ganciclovir. Ganciclovir é um potencial carcinogénico.

Outros estudos demonstraram que o ganciclovir era teratogénico, embriotóxico, por inibir a espermatogénese (por ex. compromisso da fertilidade masculina) e por suprimir a fertilidade feminina.

Dados em animais indicam que ganciclovir é excretado no leite de ratos em lactação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

povidona
ácido fumárico
benzoato de sódio (E211)
sacarina sódica
manitol

Aroma de tutti-frutti:
maltodextrinas (milho)
propilenoglicol
goma-arábica (E414) e aromatizantes naturais, consistindo principalmente em aroma de banana, ananás e pêsego

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Pó para solução oral: 3 anos.

Solução reconstituída: 49 dias. Conservar no frigorífico (2°C - 8°C)

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem contendo um frasco de vidro âmbar de 100 ml com tampa de rosca de polipropileno com revestimento de polietileno resistente à abertura por crianças, um adaptador do frasco de polietileno de baixa densidade e um saco de plástico contendo 2 dispositivos para administração por via oral de polipropileno/ polietileno (tubo/ êmbolo) graduados até 10 ml (500 mg), com graduações de 0,5 ml (25 mg).

Cada frasco contém 12 g de pó para solução oral. Quando reconstituído, o volume da solução é de 100 ml, proporcionando um volume mínimo de utilização de 88 ml.

Dimensão da embalagem: um frasco contendo 12 g de pó.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Tendo em conta que RoValcyte é considerado como potencialmente teratogénico e carcinogénico no ser humano, deve ter-se cuidado no manuseamento do pó e da solução reconstituída (ver secção 4.4). Evitar a inalação e o contacto direto do pó e da solução com a pele e membranas mucosas. Caso ocorra contacto, lavar abundantemente com sabão e água. Se o pó, ou a solução, entrar em contacto com os olhos, lavar abundantemente com água.

Recomenda-se que RoValcyte pó para solução oral seja reconstituído pelo farmacêutico antes de ser dispensado ao doente.

Preparação da solução oral

1. Medir 91 ml de água numa proveta graduada.
2. Remover a cápsula de fecho resistente à abertura por crianças, adicionar a água ao frasco e fechar o frasco com a cápsula de fecho resistente à abertura por crianças. Agitar o frasco fechado até à dissolução do pó, formando uma solução límpida, incolor a acastanhada.
3. Remover a cápsula de fecho resistente à abertura por crianças e introduzir o adaptador do frasco no gargalo.
4. Fechar o frasco firmemente com a cápsula de fecho resistente à abertura por crianças. Este fecho permitirá assegurar a selagem adequada do adaptador ao frasco e a sua segurança relativamente à potencial abertura por crianças.
5. Anotar a data do prazo de validade da solução reconstituída no rótulo do frasco (ver secção 6.3).

O uso de luvas descartáveis é recomendado durante a reconstituição e ao limpar a superfície externa da garrafa/ tampa e ao limpar a mesa após a reconstituição. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

| |
|---------------------------------------|
| APROVADO EM 30-12-2020 INFARMED |
|---------------------------------------|

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Roche Farmacêutica Química, Lda.
Estrada Nacional 249-1
2720-413 Amadora

8. NÚMERO DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5105713 - 1 frasco de vidro âmbar de 100 ml.

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 21 de maio de 2008
Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO