

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Valganciclovir Sandoz 450 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 450 mg de valganciclovir (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Les comprimés pelliculés (16,7 x 7,8 mm) sont de couleur rose, de forme ovale, biconvexes et présentant la mention « J » sur une face et la mention « 156 » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Valganciclovir Sandoz est indiqué dans les traitements d'attaque et d'entretien de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients adultes atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

Valganciclovir Sandoz est indiqué en traitement préventif des maladies à CMV chez les patients adultes et les enfants (dès la naissance jusqu'à 18 ans) à CMV négatif ayant reçu une greffe d'organe solide à partir d'un donneur à CMV positif.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Mise en garde - il est essentiel d'observer strictement les recommandations posologiques afin d'éviter un surdosage ; voir rubriques 4.4 et 4.9.

Le valganciclovir est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir après une administration par voie orale. Sur le plan thérapeutique, l'administration per os de 900 mg de valganciclovir, deux fois par jour, équivaut à un traitement par ganciclovir administré par voie IV à la posologie de 5 mg/kg deux fois par jour.

Traitement de la rétinite à cytomégalovirus (CMV)

Patients adultes

Traitement d'attaque de la rétinite à CMV :

Pour les patients présentant une rétinite à CMV active, la posologie recommandée est de 900 mg de valganciclovir (deux comprimés de Valganciclovir Sandoz à 450 mg) deux fois par jour pendant 21 jours, et si possible, à prendre au cours d'un repas. Un traitement d'attaque prolongé peut accroître le risque de toxicité médullaire (voir rubrique 4.4).

Traitement d'entretien de la rétinite à CMV :

En poursuite d'un traitement d'attaque ou chez les patients présentant une rétinite à CMV non active, la posologie recommandée est de 900 mg de valganciclovir (deux comprimés de Valganciclovir Sandoz à 450 mg) une fois par jour, et si possible, à prendre au cours d'un repas. Le traitement d'attaque peut être répété chez les patients dont la rétinite s'aggrave. Toutefois, il faudra envisager la possibilité d'une résistance virale au médicament.

La durée du traitement d'entretien doit être déterminée au cas par cas.

Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité du valganciclovir dans le traitement de la rétinite à CMV n'ont pas été établies au cours d'études cliniques adéquates et bien contrôlées menées chez des patients pédiatriques.

Prévention de la maladie à CMV en transplantation d'organes pleins

Patients adultes

Chez les patients ayant reçu une greffe de rein, la posologie recommandée est de 900 mg (deux comprimés de Valganciclovir Sandoz à 450 mg) une fois par jour. Le traitement doit être débuté dans les 10 jours suivant la transplantation et poursuivi jusqu'à 100 jours après celle-ci. La prophylaxie peut être poursuivie jusqu'à 200 jours après la transplantation (voir rubrique 4.4, 4.8 et 5.1).

Chez les patients ayant reçu une greffe d'organe solide autre que le rein, la posologie recommandée est de 900 mg (deux comprimés de Valganciclovir Sandoz à 450 mg) une fois par jour. Le traitement doit être débuté dans les 10 jours suivant la transplantation et poursuivi jusqu'à 100 jours après celle-ci.

Dans la mesure du possible, les comprimés doivent être pris au cours d'un repas.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques ayant reçu, dès la naissance, une greffe d'organe solide, qui présentent un risque de développer une maladie à CMV, la dose quotidienne unique recommandée de Valganciclovir Sandoz est calculée en fonction de la surface corporelle (SC) et de la clairance de la créatinine (ClCr), à partir de la formule de Schwartz (ClCrS), selon l'équation suivante : Posologie pédiatrique (mg) = 7 × SC × ClCrS (voir la formule de la surface corporelle de Mosteller et la formule de la clairance de la créatinine de Schwartz ci-dessous).

Si la clairance de la créatinine calculée selon la formule de Schwartz dépasse 150 ml/min./1,73 m², alors une valeur maximale de 150 ml/min./1,73 m² doit être utilisée dans l'équation :

$$SC \text{ Mosteller (m}^2\text{)} = \sqrt{[Taille \text{ (cm)} \times Poids \text{ (kg)}] / 3600}$$

$$Clairance \text{ de la créatinine de Schwartz (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{k \times Taille \text{ (cm)}}{Créatinine \text{ sérique (mg/dl)}}$$

où k = 0,45* pour les patients de < 2 ans ; 0,55 pour les garçons de 2 à < 13 ans et pour les filles de 2 à 16 ans ; et 0,7 pour les garçons de 13 à 16 ans. Pour les patients de plus de 16 ans, se référer à la posologie de l'adulte.

Les valeurs de k sont basées sur la méthode de Jaffé pour la mesure de la créatinine sérique et peuvent nécessiter une correction lorsque des méthodes enzymatiques sont utilisées.

* Pour certaines sous-populations, une diminution de la valeur de k peut également être nécessaire (p.ex., chez les patients pédiatriques présentant un faible poids à la naissance).

Pour les patients pédiatriques ayant reçu une greffe de rein, la dose quotidienne unique recommandée en mg ($7 \times SC \times ClCrS$) doit être administrée dans les 10 jours suivant la transplantation et se poursuivre jusqu'à 200 jours après celle-ci.

Pour les patients pédiatriques ayant reçu une greffe d'organe solide autre que le rein, la dose quotidienne unique recommandée en mg ($7 \times SC \times ClCrS$) doit être administrée dans les 10 jours suivant la transplantation et se poursuivre jusqu'à 100 jours après celle-ci.

Toutes les doses calculées doivent être arrondies à l'incrément de 25 mg le plus proche pour la dose réelle administrable. Si la dose calculée dépasse 900 mg, il faut administrer une dose maximale de 900 mg. La solution buvable est la formulation recommandée dans la mesure où elle permet d'administrer une dose calculée selon la formule ci-dessus. Cependant, les comprimés pelliculés de valganciclovir peuvent être utilisés si la dose calculée est comprise dans un intervalle de 10 % des dosages disponibles en comprimés, et si le patient est en mesure d'avaler des comprimés. Par exemple, si la dose calculée est comprise entre 405 mg et 495 mg, un comprimé à 450 mg peut être administré. Il est recommandé de contrôler les taux de créatinine sérique régulièrement et de prendre en compte les variations de taille et de poids corporel, puis d'adapter la posologie en conséquence au cours de la période de prophylaxie.

Instructions posologiques particulières

Population pédiatrique :

La posologie administrée aux patients pédiatriques ayant subi une greffe d'organe solide est établie au cas par cas sur base de la fonction rénale et de la surface corporelle du patient.

Patients âgés :

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population de patients.

Aucune étude n'a été réalisée chez les adultes âgés de plus de 65 ans. Étant donné que la clairance rénale diminue avec l'âge, Valganciclovir Sandoz doit être administré aux patients âgés en tenant particulièrement compte de leur statut rénal (voir tableau ci-dessous) (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une insuffisance rénale :

Il faut surveiller étroitement les taux de créatinine sérique ou la clairance de la créatinine estimée. La posologie doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine, comme indiqué dans le tableau ci-dessous (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Une estimation de la clairance de la créatinine (ml/min.) peut être obtenue à partir de la valeur de la créatinine sérique au moyen des formules suivantes :

$$\text{Chez l'homme} = \frac{(140 - \text{âge [ans]}) \times (\text{poids corporel [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{créatinine sérique [micromoles/l]})}$$

$$\text{Chez la femme} = 0,85 \times \text{la valeur chez l'homme}$$

ClCr (ml/min.)	Dose d'attaque du valganciclovir	Dose de maintien/prophylactique du valganciclovir
≥ 60	900 mg (2 comprimés) deux fois par jour	900 mg (2 comprimés) une fois par jour
40 – 59	450 mg (1 comprimé) deux fois par jour	450 mg (1 comprimé) une fois par jour
25 – 39	450 mg (1 comprimé) une fois par jour	450 mg (1 comprimé) tous les deux jours
10 – 24	450 mg (1 comprimé) tous les deux jours	450 mg (1 comprimé) deux fois par semaine
< 10	Non recommandé	Non recommandé

Patients hémodialysés :

Pour les patients sous hémodialyse (ClCr < 10 ml/min.), il est impossible de recommander une posologie. Par conséquent, **Valganciclovir Sandoz**, comprimés pelliculés ne devra pas être utilisé chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Patients présentant une insuffisance hépatique :

L'innocuité et l'efficacité du valganciclovir en comprimés n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une leucopénie, une neutropénie, une anémie, une thrombopénie ou une pancytopenie sévère : voir rubrique 4.4 avant de débiter le traitement.

En cas de dégradation significative de la numération formule sanguine au cours du traitement par **Valganciclovir Sandoz**, il faut envisager l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou l'interruption du traitement (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Les comprimés de **Valganciclovir Sandoz** doivent être administrés par voie orale, et si possible, être pris au cours d'un repas (voir rubrique 5.2).

Pour les patients pédiatriques qui ne sont pas capables d'avaler les comprimés pelliculés de **Valganciclovir Sandoz**, une autre forme pharmaceutique peut être utilisée, p. ex. la poudre pour solution buvable peut être administrée.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Les comprimés ne doivent être ni coupés ni broyés. Étant donné que **Valganciclovir Sandoz** est considéré comme potentiellement tératogène et carcinogène chez l'Homme, il faut prendre des précautions lors de la manipulation de comprimés endommagés (voir rubrique 4.4). Éviter tout contact direct des comprimés endommagés ou broyés avec la peau ou les muqueuses. En cas de contact, laver abondamment au savon et à l'eau ; rincer les yeux abondamment à l'eau stérile ou à l'eau courante en l'absence d'eau stérile.

4.3 Contre-indications

Valganciclovir Sandoz est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au valganciclovir, au ganciclovir ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Valganciclovir Sandoz est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité croisée

En raison de la similarité de structure chimique du ganciclovir avec celle de l'aciclovir et du penciclovir, une réaction d'hypersensibilité croisée entre ces médicaments est possible. La prudence est donc de rigueur lors de la prescription de **Valganciclovir Sandoz** à des patients présentant une hypersensibilité connue à l'aciclovir ou au penciclovir (ou à leurs prodrogues que sont respectivement le valaciclovir ou le famciclovir).

Mutagenicité, tératogénicité, carcinogénicité, fertilité et contraception

Avant l'initiation du traitement par valganciclovir, les patients doivent être avertis des risques potentiels pour le fœtus. Dans les études menées chez l'animal, le ganciclovir s'est révélé mutagène, tératogène, aspermatogénique et carcinogène, ainsi qu'un agent altérant la fertilité chez les femelles. Il faut donc considérer **Valganciclovir Sandoz** comme potentiellement tératogène et carcinogène chez l'Homme, avec la capacité de provoquer des malformations congénitales et des cancers (voir rubrique 5.3). Il est également probable que **Valganciclovir Sandoz** provoque une inhibition temporaire ou définitive de la spermatogenèse. Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 7 mois après celui-ci. Les hommes, quant à eux, doivent être informés de la nécessité d'avoir recours à une méthode de contraception mécanique pendant le traitement, et pendant au moins 4 mois après celui-ci, sauf s'ils sont certains que leur partenaire ne présente aucun risque de grossesse (voir rubriques 4.6, 4.8 et 5.3).

Le valganciclovir est potentiellement carcinogène et toxique à long terme sur la reproduction.

Myélosuppression

Une leucopénie, une neutropénie, une anémie, une thrombopénie, une pancytopénie, une défaillance de la moelle osseuse et une anémie aplasique sévères ont été observées chez des patients traités par valganciclovir (ou par ganciclovir). Aucun traitement ne doit être initié si le nombre absolu des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 500 cellules/ μ l, ou si la numération plaquettaire est inférieure à 25 000/ μ l, ou si la valeur de l'hémoglobine est inférieure à 8 g/dl (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Lorsque la prophylaxie est prolongée au-delà de 100 jours, il faut prendre en compte le risque éventuel pour le patient de développer une leucopénie et une neutropénie (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.1).

Valganciclovir Sandoz doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une cytopénie préexistante ou des antécédents de cytopénie d'origine médicamenteuse, ainsi que chez les patients sous radiothérapie.

Il est recommandé de surveiller la numération formule sanguine et la numération plaquettaire régulièrement pendant le traitement. Une surveillance hématologique plus importante peut être justifiée chez les insuffisants rénaux et chez les enfants, au minimum à chaque fois que le patient se rend dans l'établissement où il a été greffé. Chez les patients développant une leucopénie, une neutropénie, une anémie et/ou une thrombopénie sévères, il est recommandé d'envisager un traitement par facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou une interruption du traitement (voir rubrique 4.2).

Différence de biodisponibilité du ganciclovir oral

La biodisponibilité du ganciclovir après une administration unique de 900 mg de valganciclovir est d'environ 60 % par rapport à environ 6 % après l'administration par voie orale de 1 000 mg de ganciclovir (en gélules). Une exposition excessive au ganciclovir peut entraîner des effets indésirables graves pouvant mettre en danger la vie du patient. Il est donc conseillé de respecter scrupuleusement les posologies recommandées lors de l'initiation du traitement, lors du passage du traitement d'attaque au traitement d'entretien, ainsi que chez les patients qui passent du ganciclovir administré par voie orale au valganciclovir, étant donné que Valganciclovir Sandoz ne peut être substitué au ganciclovir en gélules sur la base d'un comprimé pour une gélule. Les patients passant des gélules de ganciclovir à Valganciclovir Sandoz doivent être avertis du risque de surdosage s'ils prennent un nombre de comprimés de Valganciclovir Sandoz supérieur au nombre prescrit (voir rubriques 4.2 et 4.9).

Insuffisance rénale

Chez les insuffisants rénaux, la posologie doit être ajustée en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Valganciclovir Sandoz, comprimés pelliculés, ne doit pas être utilisé chez les patients sous hémodialyse (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Utilisation avec d'autres médicaments

Des convulsions ont été signalées chez des patients ayant pris de l'imipénème-cilastatine et du ganciclovir. Le valganciclovir ne doit pas être utilisé en même temps que l'imipénème-cilastatine sauf si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (voir rubrique 4.5).

Chez les patients traités par valganciclovir et par (a) didanosine, (b) des médicaments connus pour être des myélosuppresseurs (p.ex., la zidovudine), ou (c) des substances modifiant la fonction rénale, la recherche de signes de toxicité accrue devra être étroitement surveillée (voir rubrique 4.5).

L'étude clinique contrôlée utilisant le valganciclovir dans le traitement prophylactique de la maladie à CMV en transplantation, tel que décrit dans la rubrique 5.1, n'a pas inclus de patients ayant reçu une greffe de poumon ou d'intestin. Par conséquent, l'expérience chez ces patients transplantés reste limitée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions médicamenteuses avec valganciclovir

Aucune étude *in vivo* portant sur les interactions médicamenteuses avec Valganciclovir Sandoz n'a été réalisée. Le valganciclovir étant rapidement et largement métabolisé en ganciclovir, les interactions médicamenteuses observées avec le ganciclovir sont attendues avec le valganciclovir.

Interactions médicamenteuses avec ganciclovir

Interactions pharmacocinétiques

Probenécide

L'administration de probénécide et de ganciclovir per os a entraîné à une diminution statistiquement significative de la clairance rénale du ganciclovir (20 %), provoquant une augmentation statistiquement significative de l'exposition au ganciclovir (40 %). Ces modifications étaient compatibles avec un mécanisme d'interaction faisant intervenir une compétition pour la sécrétion

tubulaire rénale. Par conséquent, les patients prenant du probénécide et Valganciclovir Sandoz doivent être étroitement surveillés en ce qui concerne la toxicité du ganciclovir.

Didanosine

Il a été constaté que les concentrations plasmatiques de didanosine augmentaient systématiquement en cas d'administration avec du ganciclovir par voie IV. Aux doses intraveineuses de 5 et 10 mg/kg/jour, une augmentation de l'ASC de la didanosine comprise entre 38 et 67 % a été observée, confirmant une interaction pharmacocinétique lors de l'administration concomitante de ces médicaments. Aucun effet cliniquement significatif sur les concentrations de ganciclovir n'a été observé. Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance en ce qui concerne la toxicité de la didanosine, comme p. ex. la pancréatite (voir rubrique 4.4).

Autres antirétroviraux

Les isoenzymes du cytochrome P450 ne jouent aucun rôle dans la pharmacocinétique du ganciclovir. En conséquence, des interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs de protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ne sont pas attendues.

Interactions pharmacodynamiques

Imipénème-cilastatine

Des convulsions ont été rapportées chez des patients prenant de manière concomitante du ganciclovir et de l'imipénème-cilastatine, et une interaction pharmacodynamique entre ces deux médicaments ne peut être écartée. Ces médicaments ne doivent pas être utilisés de manière concomitante sauf si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques encourus (voir rubrique 4.4).

Zidovudine

La zidovudine et le ganciclovir sont tous deux susceptibles de provoquer une neutropénie et une anémie. Une interaction pharmacodynamique peut se produire lors de l'administration concomitante de ces médicaments. Certains patients peuvent ne pas tolérer un traitement concomitant à la posologie complète (voir rubrique 4.4).

Interactions médicamenteuses potentielles

La toxicité peut être accentuée lorsque le ganciclovir/valganciclovir est administré en concomitance avec d'autres médicaments connus comme étant myélosuppresseurs ou associés à une insuffisance rénale. Ceux-ci comprennent les analogues de nucléosides (p. ex. zidovudine, didanosine, stavudine) et de nucléotides (p. ex. ténofovir, adéfovir), les immunosuppresseurs (p. ex. ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil), les agents antinéoplasiques (p. ex. doxorubicine, vinblastine, vincristine, hydroxyurée) et les agents anti-infectieux (triméthoprime/sulfamides, dapsone, amphotéricine B, flucytosine, pentamidine). Par conséquent, ces médicaments ne doivent être envisagés pour une utilisation concomitante avec le valganciclovir que si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques encourus (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez l'homme et la femme

En raison du potentiel de toxicité sur la reproduction et du potentiel de tératogénicité, les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une contraception efficace durant le traitement ainsi que pendant au moins 7 mois après celui-ci. Les patients masculins doivent être informés de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception de barrière durant le traitement par

valganciclovir ainsi que pendant au moins 4 mois après celui-ci, sauf en cas de certitude que la partenaire féminine ne présente aucun risque de grossesse (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Grossesse

La sécurité de Valganciclovir Sandoz dans le cadre d'une utilisation chez la femme enceinte n'a pas été établie. Son métabolite actif, le ganciclovir, traverse facilement le placenta humain. Compte tenu de son mécanisme d'action pharmacologique et de la toxicité pour la reproduction observée avec le ganciclovir dans les études menées chez l'animal (voir rubrique 5.3), il existe un risque théorique de tératogénicité chez l'Homme.

Valganciclovir Sandoz ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si les bénéfices thérapeutiques attendus pour la mère justifient les risques tératogènes potentiels pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si le ganciclovir est excrété dans le lait maternel humain. Toutefois, l'éventualité d'une excrétion du ganciclovir dans le lait maternel, provoquant des effets indésirables graves chez le nourrisson, ne peut être écartée. Les données animales indiquent que le ganciclovir est excrété dans le lait des rates allaitantes. Par conséquent, l'allaitement maternel doit être arrêté durant le traitement par valganciclovir (voir rubriques 4.3 et 5.3).

Fertilité

Une petite étude clinique chez des patients ayant subi une greffe de rein et recevant du valganciclovir dans le cadre d'une prophylaxie des infections à CMV jusqu'à 200 jours a démontré un impact du valganciclovir sur la spermatogenèse avec une diminution de la densité et de la motilité des spermatozoïdes mesurés à la fin du traitement. Cet effet semble être réversible, et environ 6 mois après l'arrêt du valganciclovir, la densité moyenne et la motilité des spermatozoïdes retrouvent des niveaux comparables à ceux observés chez les témoins non traités.

Lors d'études pratiquées chez l'animal, le ganciclovir a altéré la fertilité chez les souris mâles et femelles et il a été montré qu'il inhibait la spermatogenèse et induisait une atrophie testiculaire chez la souris, le rat et le chien à des doses considérées comme cliniquement appropriées.

Sur la base d'études cliniques et non cliniques, il est probable que le ganciclovir (et le valganciclovir) puisse provoquer une inhibition temporaire ou permanente de la spermatogenèse chez l'homme (voir rubriques 4.4 et 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune étude n'a été menée concernant les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des effets indésirables comme des convulsions, des vertiges et une confusion ont été signalés lors du traitement par valganciclovir et/ou ganciclovir. En cas de survenue, ces effets peuvent affecter les tâches nécessitant une capacité de vigilance, notamment pour l'aptitude du patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a) Résumé du profil de sécurité d'emploi

Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir, qui est rapidement et largement métabolisée en ganciclovir après une administration par voie orale. La survenue des effets indésirables imputables à

L'utilisation du ganciclovir peut être attendue lors d'un traitement par valganciclovir. Tous les effets indésirables observés dans les études cliniques portant sur le valganciclovir ont déjà été observés avec le ganciclovir. Par conséquent, les effets indésirables rapportés avec le ganciclovir IV ou oral (cette formulation n'est plus disponible) ou avec le valganciclovir sont inclus dans le tableau des effets indésirables ci-après.

Chez les patients traités par valganciclovir/ganciclovir, les effets indésirables les plus graves et les plus fréquents sont des réactions hématologiques et comprennent neutropénie, anémie et thrombopénie – voir rubrique 4.4.

Les fréquences présentées dans le tableau des effets indésirables proviennent d'une population poolée de patients (n = 1 704) sous traitement d'entretien par ganciclovir ou valganciclovir. Une exception à cela concerne la réaction anaphylactique, l'agranulocytose et la granulocytopénie dont les fréquences sont issues de l'expérience post-commercialisation.

Les effets indésirables sont énumérés selon la classification MedDRA par classe de systèmes d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Le profil de sécurité global du ganciclovir/valganciclovir est uniforme dans les populations atteintes du VIH et transplantées, à l'exception du décollement de la rétine qui n'a été signalé que chez les patients atteints d'une rétinite à CMV. Toutefois, il existe des différences du point de vue de la fréquence de certaines réactions. Le valganciclovir est associé à un risque plus élevé de diarrhée par rapport au ganciclovir intraveineux. Des cas de pyrexie, de candidoses, de dépression, de neutropénie sévère (ANC $< 500/\mu\text{l}$) et de réactions cutanées sont plus souvent rapportés chez les patients atteints du VIH. Des dysfonctionnements rénaux et hépatiques sont plus fréquemment signalés chez les receveurs de greffe d'organe.

b) Tableau des effets indésirables

Effets indésirables (MedRA) Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Infections et infestations	Candidoses, y compris candidose buccale, infection des voies respiratoires supérieures	Septicémie, grippe, cellulite, infection des voies urinaires		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie, anémie	Thrombopénie, leucopénie, pancytopénie	Insuffisance médullaire	Anémie aplasique, Agranulocytose*, Granulocytopénie*
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Réaction anaphylactique*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Perte de poids		

Affections psychiatriques		Dépression, état confusionnel, anxiété	Agitation, trouble psychotique, hallucinations, trouble de la pensée	
Affections du système nerveux	Céphalées	Insomnie, dysgueusie (perturbations du goût), hypoesthésies, paresthésies, neuropathie périphérique, vertiges, convulsions	Tremblements	
Affections oculaires		Altération de la vision, décollement de la rétine**, corps flottants, douleur oculaire, conjonctivite, œdème maculaire		
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Douleur auriculaire	Surdité	
Affections cardiaques			Arythmies	
Affections vasculaires		Hypotension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, toux			
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, nausées, vomissements, douleurs abdominales	Douleurs abdominales hautes, dyspepsie, constipation, flatulence, dysphagie, ulcération buccale, distension abdominale, pancréatite		
Affections hépatobiliaires		Troubles de la fonction hépatique, augmentation des phosphatases alcalines dans le sang, augmentation des aspartate		

		aminotransférases, augmentation des alanine aminotransférases		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Dermite	Sueurs nocturnes, prurit, rash, alopecie	Urticaire, sécheresse cutanée	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs dorsales, myalgie, arthralgie, crampes musculaires		
Affections du rein et des voies urinaires		Diminution de la clairance rénale de la créatinine, insuffisance rénale, élévation de la créatininémie	Hématurie, insuffisance rénale	
Affections des organes de reproduction et du sein			Stérilité masculine	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie, fatigue	Douleur, frissons, malaise, asthénie	Douleur thoracique	

* Les fréquences de ces effets indésirables sont tirées de l'expérience post-commercialisation

** Le décollement de la rétine n'a été rapporté que chez les patients atteints du VIH traités pour une rétinite à CMV

Description d'une sélection d'effets indésirables

Neutropénie

Le risque de neutropénie n'est pas prévisible sur la base du nombre de neutrophiles avant traitement. La neutropénie apparaît habituellement durant la première ou la deuxième semaine du traitement d'induction. La numération cellulaire se normalise habituellement dans un délai de 2 à 5 jours après l'arrêt du médicament ou une réduction de la dose (voir rubrique 4.4).

Thrombopénie

Les patients présentant un faible taux plaquettaire initial (<100 000/μl) sont exposés à un risque accru de développer une thrombopénie. Les patients atteints d'une immunosuppression iatrogène résultant d'un traitement par médicaments immunosuppresseurs sont exposés à un risque accru de thrombopénie par rapport aux patients atteints du SIDA (voir rubrique 4.4). Une thrombopénie sévère peut être associée à des saignements potentiellement mortels.

Influence de la durée du traitement ou de l'indication sur les effets indésirables

On observe plus fréquemment une neutropénie sévère (ANC <500/μl) chez les patients atteints de rétinite à CMV (14 %) sous traitement par valganciclovir, ganciclovir intraveineux ou oral que chez les patients ayant subi une greffe d'organe solide sous valganciclovir ou ganciclovir oral. Chez les patients recevant du valganciclovir ou du ganciclovir oral jusqu'au jour 100 après la greffe, l'incidence

de neutropénie sévère était respectivement de 5 % et 3 %, tandis que chez les patients recevant du valganciclovir jusqu'au jour 200 après la greffe, l'incidence de neutropénie sévère était de 10 %.

On a observé une plus grande élévation de la créatininémie chez les patients ayant subi une greffe d'organe solide traités jusqu'au jour 100 ou 200 après la greffe à la fois avec le valganciclovir et le ganciclovir oral par rapport aux patients atteints de rétinite à CMV. Cependant, une altération de la fonction rénale est une caractéristique fréquente chez les patients ayant subi une greffe d'organe solide.

Le profil de sécurité global de Valganciclovir Sandoz n'a pas changé avec l'extension de la prophylaxie jusqu'à 200 jours chez les patients transplantés rénaux à haut risque. Une leucopénie a été signalée avec une incidence légèrement plus élevée dans le bras de 200 jours alors que l'incidence de neutropénie, d'anémie et de thrombopénie était similaire dans les deux bras.

c) Population pédiatrique

Le valganciclovir a été étudié chez 179 patients pédiatriques (âgés de 3 semaines à 16 ans) ayant reçu une greffe d'organe solide et qui présentaient un risque de développer une maladie à CMV et chez 133 nouveau-nés souffrant d'une maladie congénitale à CMV symptomatique (âgés de 2 à 31 jours), la durée d'exposition au ganciclovir allant de 2 à 200 jours.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement administré pendant les essais cliniques pédiatriques ont été les suivants : diarrhée, nausées, neutropénie, leucopénie et anémie. Pour les patients ayant reçu une greffe d'organe solide, le profil global de sécurité d'emploi chez les patients pédiatriques était identique à celui des adultes. Des cas de neutropénie ont, également, été signalés avec une incidence légèrement supérieure dans les deux études réalisées chez des patients pédiatriques ayant reçu une greffe d'organe solide par rapport aux adultes. Toutefois, aucune corrélation entre la neutropénie et les événements indésirables infectieux n'a été établie au sein de la population pédiatrique. Un risque plus élevé de cytopénies chez les nouveau-nés et les nourrissons justifie une surveillance plus étroite de la numération globulaire au sein de ces groupes d'âge (voir rubrique 4.4).

Chez les patients pédiatriques ayant bénéficié d'une greffe de rein, l'exposition prolongée au valganciclovir jusqu'à 200 jours n'a pas été associée à une augmentation globale de l'incidence des événements indésirables. L'incidence des neutropénies sévères ($ANC < 500/\mu l$) a été plus élevée chez les patients pédiatriques ayant bénéficié d'une greffe de rein et traités pendant 200 jours que chez les patients pédiatriques traités pendant 100 jours, ainsi que chez les patients adultes ayant reçu une greffe de rein traités pendant 100 ou 200 jours (voir rubrique 4.4).

Seules des données limitées sont disponibles chez les nouveau-nés ou les nourrissons présentant des infections congénitales à CMV symptomatiques et traités par valganciclovir. Cependant, le profil de sécurité d'emploi semble être conforme au profil de sécurité d'emploi connu du valganciclovir/ganciclovir.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Cas de surdosage de valganciclovir et ganciclovir intraveineux

On s'attend à ce qu'un surdosage de valganciclovir se traduise éventuellement par une toxicité rénale accrue (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Des cas de surdosage de ganciclovir intraveineux, dont certains se sont avérés fatals, ont été rapportés durant les études cliniques et l'expérience post-commercialisation. Dans certains de ces cas, aucun événement indésirable n'a été rapporté. La majorité des patients ont manifesté un ou plusieurs des événements indésirables suivants :

- *Toxicité hématologique* : myélosuppression, y compris pancytopenie, aplasie médullaire, leucopénie, neutropénie, granulocytopenie.
- *Hépatotoxicité* : hépatite, troubles de la fonction hépatique.
- *Néphrotoxicité* : aggravation de l'hématurie chez un patient avec insuffisance rénale préexistante, insuffisance rénale aiguë, élévation de la créatinine.
- *Toxicité gastro-intestinale* : douleurs abdominales, diarrhée, vomissements.
- *Neurotoxicité* : tremblements généralisés, convulsions.

L'hémodialyse et l'hydratation peuvent être bénéfiques en réduisant les taux plasmatiques chez les patients ayant reçu un surdosage de valganciclovir (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux pour usage systémique, nucléotides et nucléosides (excl. inhibiteurs de la transcriptase inverse). Code ATC : J05A B14.

Mécanisme d'action :

Le valganciclovir est un L-valyl ester (prodrogue) du ganciclovir. Après une administration par voie orale, le valganciclovir est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir par des estérases intestinales et hépatiques. Le ganciclovir est un analogue de synthèse de la 2'-désoxyguanosine, qui inhibe la réplication des virus de l'herpès *in vitro* et *in vivo*. Les virus humains sensibles comprennent le cytomégalovirus humain (CMV), les Herpesvirus simplex 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2), les Herpesvirus humains 6, 7 et 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), le virus d'Epstein-Barr (EBV), le virus varicelle-zona (VZV) et le virus de l'hépatite B (VHB).

Dans les cellules infectées par le CMV, le ganciclovir est initialement phosphorylé en ganciclovir monophosphate par la protéine kinase virale pUL97. Une phosphorylation ultérieure sous l'influence de kinases cellulaires conduit au ganciclovir triphosphate, qui subit ensuite un métabolisme intracellulaire lent. Le métabolisme du triphosphate a été mis en évidence dans des cellules infectées par le HSV et le CMV, avec des demi-vies respectives de 18 heures et comprises entre 6 et 24 heures, après élimination du ganciclovir extracellulaire. Comme la phosphorylation dépend largement de la kinase virale, la phosphorylation du ganciclovir se produit de préférence dans les cellules infectées par le virus.

L'activité virustatique du ganciclovir est due à l'inhibition de la synthèse de l'ADN viral par : (a) l'inhibition compétitive de l'incorporation du désoxyguanosine-triphosphate dans l'ADN par l'ADN-polymérase virale, et (b) l'incorporation du ganciclovir triphosphate dans l'ADN viral provoquant l'arrêt de l'élongation de l'ADN viral ou la limitant très fortement.

Activité antivirale

L'activité antivirale *in vitro*, mesurée par la CI_{50} du ganciclovir vis-à-vis du CMV, se situe dans l'intervalle allant de 0,08 μM (0,02 $\mu g/ml$) à 14 μM (3,5 $\mu g/ml$).

L'effet antiviral clinique du valganciclovir a été démontré dans le traitement de patients atteints du SIDA qui présentaient une rétinite à CMV nouvellement diagnostiquée. L'excrétion urinaire de CMV a diminué de 46 % des patients (32/69) à l'inclusion dans l'étude à 7 % des patients (4/55) après quatre semaines de traitement par valganciclovir.

Efficacité et sécurité clinique

Patients adultes

Traitement de la rétinite à CMV :

Des patients présentant une rétinite à CMV nouvellement diagnostiquée ont été randomisés dans une étude pour recevoir un traitement d'attaque par valganciclovir (900 mg deux fois par jour) ou par ganciclovir administré par voie intraveineuse (5 mg/kg deux fois par jour). La proportion des patients avec progression photographique de la rétinite à CMV à la 4^e semaine était comparable dans les deux groupes traités, une progression étant constatée respectivement chez 7 patients sur 70 dans le bras traité par ganciclovir administré par voie intraveineuse et chez 7 patients sur 71 dans le bras valganciclovir.

Après le traitement d'attaque, tous les patients de cette étude ont reçu un traitement d'entretien par valganciclovir à la dose de 900 mg une fois par jour. Le délai moyen (médian) entre la randomisation et la progression de la rétinite à CMV a été de 226 (160) jours dans le groupe ayant reçu un traitement d'attaque et un traitement d'entretien par valganciclovir et de 219 (125) jours dans le groupe ayant reçu un traitement d'attaque par ganciclovir administré par voie intraveineuse et un traitement d'entretien par valganciclovir.

Prévention de la maladie à CMV en transplantation d'organes :

Une étude clinique contre comparateur actif, en double aveugle et à double placebo a été menée chez des patients ayant reçu une greffe de cœur, une greffe de foie ou de rein (les patients ayant reçu une greffe de poumon ou d'intestin n'ont pas été inclus dans cette étude), qui présentaient un risque élevé de développer une maladie à CMV (D+/R-). Ceux-ci ont reçu soit du valganciclovir (900 mg une fois par jour), soit du ganciclovir administré par voie orale (1 000 mg trois fois par jour), le traitement étant initié dans les 10 jours suivant la transplantation et poursuivi jusqu'à 100 jours après celle-ci. L'incidence de la maladie à CMV (syndrome à CMV + maladie à CMV avec invasion tissulaire) au cours des six premiers mois suivant la transplantation était de 12,1% dans le bras valganciclovir (n = 239) par rapport à 15,2 % dans le bras ganciclovir par voie orale (n = 125). La grande majorité des cas s'est produite après l'arrêt de la prophylaxie (100 jours après la transplantation) avec une apparition en moyenne plus tardive des cas dans le bras valganciclovir que dans le bras ganciclovir par voie orale. L'incidence d'un rejet aigu au cours des six premiers mois était de 29,7 % chez les patients randomisés dans le bras valganciclovir contre 36,0 % dans le bras ganciclovir par voie orale avec une incidence équivalente de perte du greffon se produisant chez 0,8 % des patients dans chacun des bras.

Une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo a été menée chez 326 patients ayant reçu une greffe de rein et présentant un risque élevé de développer une maladie à CMV (D+/R-) pour évaluer l'efficacité et l'innocuité relatives à la prolongation de la durée de prophylaxie de la maladie à CMV par valganciclovir de 100 jours à 200 jours après la transplantation. Les patients ont été randomisés (1/1) pour recevoir les comprimés de valganciclovir (900 mg une fois par jour) dans les 10 jours

suivant la transplantation soit jusqu'à 200 jours après celle-ci, soit jusqu'à 100 jours après celle-ci suivi de 100 jours de placebo.

La proportion de patients qui ont développé une maladie à CMV au cours des 12 premiers mois après la transplantation figure dans le tableau ci-dessous.

Pourcentage de patients ayant reçu une greffe de rein et ayant développé une maladie à CMV[†], population[#] en ITT à 12 mois

	Valganciclovir 900 mg une fois par jour 100 jours (N = 163)	Valganciclovir 900 mg une fois par jour 200 jours (N = 155)	Différence entre les groupes de traitement
Patients présentant une maladie [‡] à CMV confirmée ou suspectée	71 (43,6 %) [35,8 % ; 51,5 %]	36 (23,2 %) [16,8 % ; 30,7 %]	20,3 % [9,9 % ; 30,8 %]
Patients présentant une maladie à CMV confirmée	60 (36,8 %) [29,4 % ; 44,7 %]	25 (16,1 %) [10,7 % ; 22,9 %]	20,7 % [10,9 % ; 30,4 %]

[†] La maladie à CMV se définit soit comme un syndrome à CMV, soit comme une maladie à CMV avec invasion tissulaire.

[‡] Une maladie à CMV confirmée est prouvée cliniquement. Il a été supposé que les patients étaient atteints d'une maladie à CMV en l'absence d'une évaluation à 52 semaines, mais sans confirmation de la maladie à CMV avant cette période.

[#] Les résultats à 24 mois étaient conformes à ceux obtenus à 12 mois : maladie à CMV confirmée ou suspectée chez 48,5 % des patients dans le bras de prophylaxie à 100 jours versus 34,2 % des patients dans le bras de prophylaxie à 200 jours. La différence entre les groupes de traitement était de 14,3 % [3,2 % ; 25,3 %].

Le nombre de transplantés rénaux présentant un risque élevé de développer une maladie à CMV, qui ont développé une maladie à CMV après une prophylaxie par valganciclovir de 200 jours après la transplantation, est significativement moins élevé par rapport au nombre de patients ayant reçu une prophylaxie par valganciclovir de 100 jours après la transplantation.

Le taux de survie du greffon, ainsi que l'incidence d'un rejet aigu prouvé par biopsie, était similaire dans les deux groupes de traitement. Le taux de survie du greffon à 12 mois après la transplantation était de 98,2 % (160/163) pour une durée de traitement de 100 jours et de 98,1 % (152/155) pour une durée de traitement de 200 jours. Quatre cas supplémentaires de perte de greffon ont été signalés, tous étaient issus du groupe de traitement à 100 jours, jusqu'à 24 mois après la transplantation. L'incidence d'un rejet aigu prouvé par biopsie à 12 mois après la transplantation était de 17,2 % (28/163) pour une durée de traitement de 100 jours et de 11,0 % (17/155) pour une durée de traitement de 200 jours. Un cas supplémentaire a été rapporté, jusqu'à 24 mois après la transplantation, dans le groupe de traitement à 200 jours.

Résistance virale

Des virus résistants au ganciclovir peuvent apparaître après un traitement chronique par valganciclovir, par sélection des mutations au niveau du gène de la kinase virale (UL97), responsable de la monophosphorylation du ganciclovir, et/ou au niveau du gène de la polymérase virale (UL54). Dans les isolats cliniques, sept substitutions canoniques UL97, M460V/I, H520Q, C592G, A594V,

L595S, C603W sont les substitutions associées à une résistance au ganciclovir les plus fréquemment rapportées. Les virus contenant des mutations au niveau du gène UL97 sont résistants au ganciclovir seul, tandis que les virus contenant des mutations au niveau du gène UL54 sont résistants au ganciclovir, mais peuvent présenter une résistance croisée à d'autres antiviraux qui ciblent également la polymérase virale.

Traitement de la rétinite à CMV :

Une analyse génotypique des CMV dans des isolats des leucocytes polymorphonucléaires (PMNL), obtenus chez 148 patients atteints d'une rétinite à CMV inclus dans une étude clinique, a révélé des taux de mutations sur le UL97 de 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % et 15,3 % après, respectivement, 3, 6, 12 et 18 mois de traitement par valganciclovir.

Prévention de la maladie à CMV en transplantation d'organes :

Étude contre comparateur actif

La résistance a été étudiée par une analyse génotypique des CMV dans des échantillons de PMNL recueillis i) au jour 100 (fin de la prophylaxie) et ii) en cas de suspicion de maladie à CMV jusqu'à 6 mois après la transplantation. Parmi les 245 patients randomisés dans le groupe recevant du ganciclovir, 198 échantillons au jour 100 ont été recueillis pour être analysés. Aucune mutation de résistance au ganciclovir n'a été observée. Ainsi, il faut comparer ces résultats aux deux mutations de résistance au ganciclovir détectées dans les 103 échantillons analysés (1,9 %) des patients du bras comparateur (ganciclovir par voie orale).

Sur les 245 patients randomisés dans le groupe recevant du valganciclovir, aucune mutation de résistance n'a été observée chez les 50 échantillons analysés qui provenaient de patients pour lesquels une maladie à CMV était suspectée. Sur les 127 patients randomisés dans le bras comparateur ganciclovir, deux mutations de résistance ont été observées, soit une incidence de résistance de 6,9 %, chez les 29 échantillons analysés qui provenaient de patients pour lesquels une maladie à CMV était suspectée.

Étude de prolongation de la prophylaxie de 100 jours à 200 jours après la transplantation

Une analyse génotypique a été réalisée sur les gènes viraux UL54 et UL97 de 72 patients, qui ont répondu au critère d'analyse de la résistance : les patients qui ont présenté une charge virale positive (> 600 copies/ml) à la fin de la prophylaxie et/ou les patients qui présentaient une maladie à CMV confirmée jusqu'à 12 mois (52 semaines) après la transplantation. Trois patients de chaque groupe de traitement présentaient une mutation de résistance au ganciclovir.

Population pédiatrique

Traitement de la rétinite à CMV :

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de réaliser des études sur le valganciclovir dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'infection à CMV chez des patients immunodéprimés (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Prévention de la maladie à CMV en transplantation d'organes

Dans une étude de pharmacocinétique de phase II sur l'innocuité menée chez des enfants ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide (âgés de 4 mois à 16 ans, n = 63), le valganciclovir a été administré une fois par jour jusqu'à 100 jours selon un algorithme de traitement pédiatrique (voir rubrique 4.2) permettant d'obtenir des expositions similaires à celles de l'adulte (voir rubrique 5.2). Le suivi après le traitement était de 12 semaines. Le statut sérologique CMV D/R initial était de D+/R-

dans 40 % des cas, D+/R+ dans 38 %, D-/R+ dans 19 % et D-/R- dans 3 % des cas. La présence du virus CMV a été rapportée chez 7 patients. Les effets indésirables observés étaient de nature similaire à ceux rapportés chez l'adulte (voir rubrique 4.8).

Une étude de phase IV sur la tolérance menée chez des enfants ayant bénéficié d'une greffe de rein (âgés de 1 à 16 ans, n = 57) recevant du valganciclovir une fois par jour jusqu'à 200 jours, selon l'algorithme posologique (voir rubrique 4.2), a mis en évidence une faible incidence du CMV. Le suivi après le traitement était de 24 semaines. Le statut sérologique CMV D/R initial était de D+/R+ dans 45 % des cas, D+/R- dans 39 %, D-/R+ dans 7 %, D-/R- dans 7 % et ND/R+ dans 2 % des cas. Une virémie à CMV a été rapportée chez trois patients et un syndrome à CMV a été suspecté chez un patient, mais non confirmé par une PCR effectuée sur le CMV par le laboratoire central. Les effets indésirables observés étaient de nature similaire à ceux rapportés chez l'adulte (voir rubrique 4.8). Ces données soutiennent l'extrapolation des données d'efficacité des adultes par rapport aux enfants, et permettent de fournir des recommandations posologiques pour les patients pédiatriques.

Une étude de pharmacocinétique de phase I sur l'innocuité menée chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation cardiaque (âgés de 3 semaines à 125 jours, n = 14), qui ont reçu une dose quotidienne unique de valganciclovir selon l'algorithme posologique pédiatrique (voir rubrique 4.2) pendant deux jours consécutifs, a mis en évidence des expositions similaires à celles constatées chez l'adulte (voir rubrique 5.2). Le suivi après le traitement était de 7 jours. Le profil d'innocuité était conforme à celui observé au cours d'autres études menées chez des enfants et des adultes, bien que le nombre de patients et l'exposition au valganciclovir aient été limités au cours de cette étude.

Infection congénitale à CMV

L'efficacité et l'innocuité du ganciclovir et/ou du valganciclovir ont été étudiées dans deux études réalisées chez des nouveau-nés et des nourrissons présentant une infection congénitale à CMV symptomatique. Au cours de la première étude, la pharmacocinétique et l'innocuité d'une dose unique de valganciclovir (intervalle de doses :

14-16-20 mg/kg/dose) ont été étudiées chez 24 nouveau-nés (âgés de 8 à 34 jours) atteints d'une maladie congénitale à CMV symptomatique (voir rubrique 5.2). Les nouveau-nés ont reçu 6 semaines de traitement antiviral, tandis que sur les 24 patients, 19 ont reçu jusqu'à 4 semaines de traitement par valganciclovir administré par voie orale, et du ganciclovir par voie I.V. pendant les deux dernières semaines de traitement. Les 5 autres patients ont reçu du ganciclovir par voie I.V. pendant quasiment toute la période d'étude. Lors de la seconde étude, l'efficacité et l'innocuité du traitement par valganciclovir de six semaines par rapport à six mois ont été étudiées chez 109 nourrissons, âgés de 2 à 30 jours, présentant une maladie congénitale à CMV symptomatique. Tous les nourrissons ont reçu du valganciclovir par voie orale à la posologie de 16 mg/kg, deux fois par jour, pendant six semaines. Après six semaines de traitement, les nourrissons ont été randomisés selon un rapport de 1/1 pour poursuivre le traitement par valganciclovir à la même posologie ou recevoir un placebo afin de compléter les six mois de traitement.

Le valganciclovir n'est actuellement pas recommandé dans cette indication thérapeutique. Les plans d'études et les résultats obtenus sont trop limités pour conclure sur l'efficacité et l'innocuité du valganciclovir.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du valganciclovir ont été évaluées chez des patients séropositifs pour le VIH et le CMV, chez des patients atteints du SIDA et de rétinite à CMV et chez des patients ayant reçu une greffe d'organes solide.

La proportionnalité à la dose de l'ASC du ganciclovir après l'administration de valganciclovir à des doses comprises entre 450 et 2 625 mg n'a été démontrée que chez les sujets ayant consommé des aliments.

Absorption

Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir. Il est absorbé correctement par l'appareil digestif. De plus, il est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir dans la paroi intestinale et le foie. L'exposition systémique au valganciclovir est transitoire et faible. La biodisponibilité du ganciclovir issu de l'administration orale de valganciclovir est d'environ 60 % pour l'ensemble des populations de patients étudiées et l'exposition résultante au ganciclovir est similaire à celle obtenue après l'administration par voie intraveineuse de ganciclovir (voir ci-dessous). En comparaison, la biodisponibilité du ganciclovir après une administration par voie orale de 1 000 mg (en gélules) est de 6 à 8 %.

Valganciclovir chez les patients VIH positif, CMV positif :

L'exposition systémique de patients VIH positif, CMV positif après une administration, deux fois par jour, de ganciclovir et de valganciclovir, pendant une semaine, est la suivante :

Paramètre	Ganciclovir (5 mg/kg, par voie IV) n = 18	Valganciclovir (900 mg, per os) n = 25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
ASC (0 à 12 h) (µg.h/ml)	28,6 ± 9,0	32,8 ± 10,1	0,37 ± 0,22
Cmax (µg/ml)	10,4 ± 4,9	6,7 ± 2,1	0,18 ± 0,06

L'efficacité du ganciclovir à accroître le temps jusqu'à progression de la rétinite à CMV a montré une corrélation avec l'exposition systémique (ASC).

Valganciclovir chez les patients ayant reçu une greffe d'organe solide :

L'exposition systémique à l'état d'équilibre de patients ayant reçu une greffe d'organe solide après l'administration quotidienne par voie orale de ganciclovir et de valganciclovir est la suivante :

Paramètre	Ganciclovir (1 000 mg, trois fois par jour) n = 82	Valganciclovir (900 mg, une fois par jour) n = 161	
		Ganciclovir	Valganciclovir
ASC (0 à 24 h) (µg.h/ml)	28,0 ± 10,9	46,3 ± 15,2	
Cmax (µg/ml)	1,4 ± 0,5	5,3 ± 1,5	

L'exposition systémique au ganciclovir était similaire chez les patients ayant reçu une greffe de cœur, de rein ou de foie après l'administration par voie orale de valganciclovir conformément à l'algorithme posologique dépendant de la fonction rénale.

Effet de l'alimentation :

Lorsque le valganciclovir a été administré avec des aliments, à la dose recommandée de 900 mg, des valeurs plus élevées ont été constatées à la fois pour l'ASC moyenne du ganciclovir (environ 30 %) et pour la Cmax moyenne du ganciclovir (environ 14 %), par rapport à l'administration à jeun. En outre, les variations entre individus de l'exposition au ganciclovir diminuent lorsque le valganciclovir est pris avec des aliments. Les études cliniques n'ont été menées que sur le valganciclovir administré avec des aliments. C'est pourquoi, il est recommandé d'administrer le valganciclovir avec de la nourriture (voir rubrique 4.2).

Distribution

En raison de la conversion rapide du valganciclovir en ganciclovir, la liaison du valganciclovir aux protéines n'a pas été déterminée. Le volume de distribution (V_d) du ganciclovir à l'état d'équilibre après une administration par voie intraveineuse était de $0,680 \pm 0,161$ l/kg ($n = 114$). Pour le ganciclovir IV, le volume de distribution est corrélé au poids corporel, avec des valeurs pour le volume de distribution à l'état d'équilibre comprises entre 0,54 et 0,87 l/kg. Le ganciclovir pénètre dans le liquide céphalorachidien. La liaison aux protéines plasmatiques était de 1 à 2 % sur des concentrations de ganciclovir de 0,5 et 51 µg/ml.

Biotransformation

Le valganciclovir est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir ; aucun autre métabolite n'a été détecté. Le ganciclovir lui-même n'est pas métabolisé dans une mesure significative.

Elimination

Après l'administration de valganciclovir par voie orale, le médicament est rapidement hydrolysé en ganciclovir. Le ganciclovir est éliminé de la circulation systémique par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Chez les patients présentant une fonction rénale normale, plus de 90 % du ganciclovir administré par voie intraveineuse ont été retrouvés non métabolisés dans l'urine dans les 24 heures. Chez les patients présentant une fonction rénale normale, les concentrations plasmatiques post-pic du ganciclovir après l'administration de valganciclovir diminuent avec une demi-vie comprise entre 0,4 h et 2 h.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières

Population pédiatrique

Lors d'une étude de pharmacocinétique de phase II sur l'innocuité menée chez des enfants ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide (âgés de 4 mois à 16 ans, $n = 63$), le valganciclovir a été administré une fois par jour jusqu'à 100 jours. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus étaient similaires, quel que soit l'organe transplanté et l'âge du patient. De plus, ils étaient comparables à ceux obtenus chez l'adulte. Un modèle pharmacocinétique de population a montré que la biodisponibilité était d'environ 60 %. La clairance a été influencée positivement à la fois par la surface corporelle et par la fonction rénale.

Lors d'une étude de pharmacocinétique de phase I sur l'innocuité menée chez des enfants ayant bénéficié d'une greffe de cœur (âgés de 3 mois à 125 jours, $n = 14$), le valganciclovir a été administré une fois par jour pendant deux jours d'étude. Les propriétés pharmacocinétiques de population ont permis d'estimer une biodisponibilité moyenne de 64 %.

Une comparaison entre les résultats de ces deux études et les résultats pharmacocinétiques obtenus dans la population adulte a montré que les intervalles de l' $ASC_{0 \text{ à } 24 \text{ h}}$ sont très semblables pour toutes les tranches d'âge, y compris les adultes. Les valeurs moyennes de l' $ASC_{0 \text{ à } 24 \text{ h}}$ et de la $C_{\max}$ sont également similaires pour toutes les tranches d'âge pédiatriques < 12 ans, bien qu'il ait été observé une tendance à la diminution des valeurs moyennes de l' $ASC_{0 \text{ à } 24 \text{ h}}$ et de la $C_{\max}$ dans l'ensemble de la population pédiatrique, montrant une corrélation avec l'augmentation de l'âge. Cette tendance a été plus frappante pour les valeurs moyennes de la clairance et de la demi-vie ($t_{1/2}$). Cependant, ces résultats étaient attendus dans la mesure où la clairance est influencée par les variations du poids, de la taille et de la fonction rénale associés à la croissance des patients, comme cela est indiqué par la modélisation des propriétés pharmacocinétiques de population.

Le tableau suivant récapitule les intervalles des $ASC_{0 \text{ à } 24 \text{ h}}$ estimés par le modèle pour le ganciclovir à partir de ces deux études, ainsi que les valeurs moyennes et l'écart type de l' $ASC_{0-24 \text{ h}}$, de la $C_{\max}$, de la clairance et de la $t_{1/2}$ pour les groupes d'âge pédiatriques pertinents par rapport aux valeurs obtenues chez les adultes.

Paramètre PK	Adultes*	Enfants			
	≥ 18 ans (n=160)	< 4 mois (n = 14)	4 mois - ≤ 2 ans (n = 17)	> 2 - < 12 ans (n = 21)	≥ 12 ans – 16 ans (n = 25)
ASC _{0 à 24 h} (µg·h/ml)	46,3 ± 15,2	68,1 ± 19,8	64,3 ± 29,2	59,2 ± 15,1	50,3 ± 15,0
Intervalle d'ASC _{0 à 24 h}	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
Clairance (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

* Données issues du rapport d'étude PV 16000

La dose unique quotidienne de valganciclovir dans les deux études décrites ci-dessus a été déterminée en fonction de la surface corporelle (SC) et de la clairance de la créatinine (CrCl) selon la formule de Schwartz modifiée et a été calculée en utilisant l'algorithme posologique présenté à la rubrique 4.2.

Les propriétés pharmacocinétiques du ganciclovir, après l'administration de valganciclovir, ont également été évaluées au cours de deux études menées chez des nouveau-nés et des nourrissons présentant une maladie congénitale à CMV symptomatique. Lors de la première étude, 24 nouveau-nés âgés de 8 à 34 jours ont reçu 6 mg/kg de ganciclovir par voie intraveineuse, deux fois par jour. Les patients ont, ensuite, été traités par valganciclovir administré par voie orale. La dose de valganciclovir en poudre pour solution buvable allait de 14 mg/kg à 20 mg/kg, deux fois par jour. La durée totale du traitement a été de six semaines. L'administration d'une dose de 16 mg/kg de valganciclovir en poudre pour solution buvable, deux fois par jour, a montré une exposition au ganciclovir comparable à 6 mg/kg de ganciclovir administré par voie intraveineuse, deux fois par jour, chez les nouveau-nés et a permis d'atteindre une exposition au ganciclovir similaire à une dose efficace de 5 mg/kg administrée par voie intraveineuse chez l'adulte.

Lors de la deuxième étude, 109 nouveau-nés, âgés de 2 à 30 jours, ont reçu 16 mg/kg de valganciclovir en poudre pour solution buvable deux fois par jour, pendant six semaines, puis 96 des 109 patients ont été randomisés pour poursuivre le traitement par valganciclovir ou par placebo pendant six mois. Cependant, les valeurs moyennes de l' $ASC_{0 \text{ à } 12 \text{ h}}$ ont été inférieures par rapport à celles de la première étude. Le tableau figurant ci-dessous présente les valeurs moyennes de l' ASC , de la $C_{\max}$ et de la $t_{1/2}$, avec les écarts types, par rapport aux données obtenues chez les adultes :

Paramètre PK	Adultes	Enfants (nouveau-nés et nourrissons)		
	5 mg/kg GAN Dose unique (n = 8)	6 mg/kg GAN Deux fois par jour (n = 19)	16 mg/kg VAL Deux fois par jour (n = 19)	16 mg/kg VAL Deux fois par jour (n = 100)
ASC _{0 à ∞} (µg·h/ml)	25,4 ± 4,32	-	-	-
ASC _{0 à 12 h} (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, par voie IV. VAL = Valganciclovir, par voie orale

Ces données sont trop limitées pour permettre d'aboutir à une conclusion concernant l'efficacité ou de donner des recommandations posologiques pour les patients pédiatriques souffrant d'une infection congénitale à CMV.

Sujets âgés

Aucune recherche sur la pharmacocinétique du valganciclovir ou du ganciclovir n'a été entreprise chez les adultes âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 4.2).

Patients atteints d'une insuffisance rénale

La pharmacocinétique du ganciclovir à partir d'une dose orale unique de 900 mg de valganciclovir a été évaluée chez 24 individus atteints d'une insuffisance rénale et par ailleurs en bonne santé.

Paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir à partir d'une dose orale unique de 900 mg de valganciclovir en comprimés chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale :

Clairance de la créatinine estimée (ml/min)	N	Clairance apparente (ml/min) Moyenne ± ET	ASC (µg·h/ml) Moyenne ± ET	Demi-vie (heures) Moyenne ± ET
51-70	6	249 ± 99	49,5 ± 22,4	4,85 ± 1,4
21-50	6	136 ± 64	91,9 ± 43,9	10,2 ± 4,4
11-20	6	45 ± 11	223 ± 46	21,8 ± 5,2
≤10	6	12,8 ± 8	366 ± 66	67,5 ± 34

La diminution de la fonction rénale a entraîné une diminution de la clairance du ganciclovir issu du valganciclovir et une augmentation correspondante de la demi-vie terminale. Par conséquent, un ajustement posologique est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Patients hémodialysés

Chez les patients hémodialysés, aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour Valganciclovir Sandoz 450 mg comprimés pelliculés. En effet, la dose individuelle de Valganciclovir Sandoz requise pour ces patients est inférieure au dosage du comprimé (450 mg). Par conséquent, il ne faut pas utiliser Valganciclovir Sandoz 450 mg comprimés pelliculés chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Patients transplantés hépatiques stables

La pharmacocinétique du ganciclovir issu du valganciclovir chez les patients transplantés hépatiques stables a été étudiée dans le cadre d'une étude croisée ouverte en 4 parties (N = 28). La biodisponibilité du ganciclovir issu du valganciclovir, après une dose unique de 900 mg de valganciclovir chez des sujets ayant consommé des aliments, était d'environ 60 %. L'ASC_{0-24h} du ganciclovir était comparable à celle obtenue avec 5 mg/kg de ganciclovir par voie intraveineuse chez des patients transplantés hépatiques.

Patients atteints d'une insuffisance hépatique

La sécurité et l'efficacité de Valganciclovir Sandoz comprimés pelliculés n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. L'insuffisance hépatique ne devrait pas influencer la pharmacocinétique du ganciclovir puisqu'il est excrété par voie rénale. Par conséquent, aucune recommandation posologique spécifique n'est donnée.

Patients atteints de mucoviscidose

Dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique de phase I menée chez des patients transplantés pulmonaires atteints ou non de mucoviscidose (M), 31 patients (16 M, 15 non-M) ont reçu une prophylaxie post-transplantation consistant en 900 mg/jour de valganciclovir. Cette étude a révélé que la mucoviscidose n'avait aucune influence statistiquement significative sur l'exposition systémique moyenne globale au ganciclovir chez les patients transplantés pulmonaires. L'exposition au ganciclovir chez les patients transplantés pulmonaires était comparable à celle démontrée comme étant efficace dans la prévention des maladies à CMV chez d'autres receveurs de greffe d'organe solide.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir. Par conséquent, les effets observés avec le ganciclovir s'appliquent également au valganciclovir.

La toxicité du valganciclovir dans les études de tolérance précliniques était la même que celle observée avec le ganciclovir et a été induite à des niveaux d'exposition au ganciclovir comparables ou inférieurs à ceux observés chez l'Homme ayant reçu la dose d'induction.

Ces résultats ont montré une toxicité au niveau des gonades (perte des cellules testiculaires) et une néphrotoxicité (urémie, dégénérescence cellulaire) qui étaient irréversibles : une myélotoxicité (anémie, neutropénie, lymphocytopénie) et une toxicité gastro-intestinale (nécrose des cellules de la muqueuse), qui elles, étaient réversibles.

Le ganciclovir était mutagène sur les cellules de lymphome de souris et clastogène sur les cellules de mammifères. Ces résultats concordent avec l'étude de carcinogénicité positive chez la souris avec le ganciclovir. Le ganciclovir est un cancérogène potentiel.

D'autres études ont montré que le ganciclovir est tératogène, embryotoxique, inhibe la spermatogenèse (c'est-à-dire qu'il nuit à la fertilité masculine) et supprime la fertilité féminine. Les données animales indiquent que le ganciclovir est excrété dans le lait des rates allaitantes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Cellulose microcristalline (PH101)
Crospovidone (type A)
Povidone (K30)
Acide stéarique 50

Pelliculage :

Opadry rose 15B24005 :
Hypromellose (E 464) (3 cP)
Hypromellose (E 464) (6 cP)

Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 400 (E 1521)
Oxyde de fer rouge (E172)
Polysorbate 80 (E 433)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Durée de conservation après la première ouverture :
Flacons : 2 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont conditionnés dans des plaquettes en aluminium/PVC/aluminium/OPA contenues dans une boîte en carton, ou conditionnés dans un flacon en PEHD muni d'un bouchon à visser en polypropylène avec sécurité enfant, avec opercule en aluminium et tampon d'ouate inclus.

Plaquette : 10, 30, 60, 90, 120 comprimés pelliculés
Flacon : 60 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Plaquettes :	BE467884
Flacon en PEHD :	BE467893

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :	19 décembre 2014
Date de dernier renouvellement :	13 mars 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2025