

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Valcyte 450 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 496,3 mg de chlorhydrate de valganciclovir équivalent à 450 mg de valganciclovir (sous forme de base).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Comprimés pelliculés de forme ovale, convexe, de couleur rose, portant en relief la mention « VGC » sur une face et la mention « 450 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Valcyte est indiqué dans le traitement d'attaque et le traitement d'entretien de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les adultes atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

Valcyte est indiqué en traitement prophylactique des infections à CMV chez les adultes et des enfants (de la naissance à 18 ans) CMV-négatif ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Attention – 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 administration orale. Sur le plan thérapeutique, un traitement par le valganciclovir per os à la posologie de 900 mg deux fois par jour équivaut à un traitement par le ganciclovir administré par voie IV à la posologie de 5 mg/kg deux fois par jour.

Traitement de la rétinite à cytomégalovirus (CMV)

Adultes

Traitement d'attaque de la rétinite à CMV

Pour les patients présentant une rétinite à CMV évolutive, la posologie recommandée est de 900 mg de valganciclovir (deux comprimés de Valcyte dosés à 450 mg) deux fois par jour pendant 21 jours ; les comprimés doivent être pris dans la mesure du possible avec des aliments. 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 évolutive, la posologie recommandée est de 900 mg de valganciclovir (deux comprimés de Valcyte dosés à 450

mg) une fois par jour ; les comprimés doivent être pris dans la mesure du possible avec des aliments. Le traitement d'attaque peut être répété chez les patients dont la rétinite s'aggrave ; toutefois, la possibilité d'une résistance virale au médicament devra être envisagée.

La durée du traitement d'entretien sera déterminée individuellement.

Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de Valcyte dans le traitement de la rétinite à CMV n'ont pas été établies dans des études cliniques adéquates et bien contrôlées chez les patients pédiatriques.

Traitement prophylactique de la maladie à CMV en transplantation d'organes solides

Adultes

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

Les comprimés doivent être pris dans la mesure du possible avec des aliments.

Population pédiatrique

Chez les patients pédiatriques ayant subi une greffe d'organe solide (*solid organ transplant*, SOT), quelque jeunes qu'ils soient, qui sont à risque de développer une maladie à CMV, la dose de Valcyte recommandée une fois par jour est basée sur la surface corporelle (SC) et sur la clairance de la créatinine (Clcr) dérivée de la formule de Schwartz (ClcrS), et se calcule à l'aide de l'équation ci-dessous :

Dose pédiatrique (mg) = 7 x SC x ClcrS (voir ci-dessous la formule de Mosteller pour le calcul de la SC et la formule de Schwartz pour le calcul de la clairance de la créatinine).

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

$$\text{Formule de Mosteller pour le calcul de la SC (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Taille (cm)} \times \text{Poids (kg)}}{3600}}$$

$$\text{Formule de Schwartz pour le calcul de la clairance de la créatinine (ml / min / 1,73 m}^2\text{)} = \frac{K \times \text{Taille (cm)}}{\text{Créatinine sérique (mg / dl)}}$$

où k = 0,45* pour les patients âgés < 2 ans, 0,55 pour les garçons âgés de 2 à < 13 ans et pour les filles âgées de 2 à 16 ans, et 0,7 pour les garçons âgés de 13 à 16 ans. Se reporter au dosage pour les adultes pour les patients âgés de plus de 16 ans.

Les valeurs de k fournies sont basées sur la méthode de Jaffe pour mesurer la créatinine sérique et peuvent nécessiter une correction lorsque les méthodes enzymatiques sont utilisées.

* Pour les sous-populations appropriées, une diminution de la valeur de k peut également s'avérer nécessaire (par exemple chez les patients pédiatriques dont le poids de naissance est bas).

Pour les patients pédiatriques ayant subi une greffe de rein, le traitement à la dose en milligrammes une fois par jour recommandée (7 x SC x ClcrS) doit débuter dans les 10 jours qui suivent la greffe et être poursuivi jusqu'à 200 jours après la greffe.

Pour les patients pédiatriques ayant subi une greffe d'organe solide autre que le rein, le traitement à la dose en milligrammes une fois par jour recommandée (7 x SC x Clcr) doit débuter dans les 10 jours qui suivent la greffe et être poursuivi jusqu'à 100 jours après la greffe.

Toutes les doses calculées doivent être arrondies au palier de 25 mg le plus proche pour la dose réelle à administrer. Si la dose calculée excède 900 mg, une dose maximale de 900 mg sera administrée. La solution buvable est la formulation préférée car elle permet d'administrer une dose calculée conformément à la formule ci-dessus ; toutefois, les comprimés pelliculés de Valcyte peuvent être utilisés si la dose calculée ne diffère pas de plus de 10 % de la dose disponible en comprimés et si le patient est capable d'avaler des comprimés. Par exemple, on peut prendre un comprimé de 450 mg si la dose calculée se situe entre 405 mg et 495 mg.

Il est recommandé de surveiller régulièrement le taux de créatinine sérique et de tenir compte des changements dans la taille et le poids corporel et, au besoin, d'adapter la dose pendant la période de prophylaxie.

Instructions posologiques particulières

Population pédiatrique

L'administration de la dose aux patients pédiatriques ayant subi une greffe d'organe solide est individualisée en fonction de leur fonction rénale et de leur surface corporelle.

Patients âgés

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population. Aucune étude n'a été conduite chez les adultes de plus de 65 ans. Étant donné que la clairance rénale diminue avec l'âge, Valcyte sera administré chez les patients âgés avec une attention particulière à leur état rénal (voir le tableau ci-dessous) (voir rubrique 5.2).

Insuffisants rénaux

La créatinine sérique ou la clairance estimée de la créatinine doivent être étroitement surveillées. 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 de la formule suivante :

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

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

Clcr (ml/min)	Posologie du valganciclovir Traitement d'attaque	Posologie du valganciclovir Traitement d'entretien – Prophylaxie
≥ 60	900 mg (2 comprimés) 2 fois par jour	900 mg (2 comprimés) 1 fois par jour
40 - 59	450 mg (1 comprimé) 2 fois par jour	450 mg (1 comprimé) 1 fois par jour
25 - 39	450 mg (1 comprimé) 1 fois par jour	450 mg (1 comprimé) tous les 2 jours
10 - 24	450 mg (1 comprimé) tous les 2 jours	450 mg (1 comprimé) 2 fois par semaine

< 10	Non recommandé	Non recommandé

Patients hémodialysés

Pour les patients sous hémodialyse (Clcr < 10 ml/min), il n'est pas possible de recommander une posologie. De ce fait, Valcyte comprimés pelliculés ne devra pas être utilisé chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisants hépatiques

La sécurité et l'efficacité de Valcyte comprimés n'ont pas été établies chez l'insuffisant hépatique (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une leucopénie, une neutropénie, une anémie, une thrombopénie ou une pancytopénie de caractère 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 Valcyte, l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou l'interruption du traitement doivent être envisagées (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Valcyte est administré par voie orale et doit, dans la mesure du possible, être pris avec des aliments (voir rubrique 5.2).

Pour les patients pédiatriques qui ne peuvent pas avaler les comprimés pelliculés de Valcyte, il est possible d'administrer du Valcyte en poudre pour solution buvable.

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

Les comprimés ne doivent être ni cassés ni broyés. Valcyte étant considéré comme potentiellement tératogène et carcinogène chez l'homme, des précautions doivent être prises pour la manipulation de comprimés cassés (voir rubrique 4.4). Éviter le contact direct des comprimés cassés 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

Valcyte 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.

Valcyte est contre-indiqué durant 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 et celle de l'aciclovir et du penciclovir, une réaction d'hypersensibilité croisée entre ces médicaments est possible. La prudence sera donc de mise lors de la prescription de Valcyte aux patients présentant une hypersensibilité connue à l'aciclovir ou au penciclovir (ou à leurs pro-médicaments, respectivement le valaciclovir ou le famciclovir).

Mutagenèse, tératogenèse, carcinogenèse, fertilité et contraception

Avant l'initiation du traitement par le valganciclovir, les patients doivent être avertis des risques potentiels pour le fœtus. Dans les études chez l'animal, le ganciclovir s'est révélé mutagène, tératogène et carcinogène, ainsi qu'un agent altérant la fertilité. Valcyte doit donc être considéré comme

potentiellement tératogène et carcinogène chez l'homme, avec la capacité de provoquer des malformations congénitales et des cancers (voir rubrique 5.3). D'après des études cliniques et non cliniques, il est également probable que Valcyte 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 durant et au moins 30 jours après le traitement. Les hommes doivent être informés de la nécessité d'avoir recours à une méthode de contraception mécanique durant le traitement, et pendant au moins 90 jours après le traitement, sauf s'il est certain que la partenaire n'est pas à risque de procréer (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 moëlle osseuse et une anémie d'origine centrale, de caractère sévère, ont été observées chez des patients traités par Valcyte (ou par le ganciclovir). Aucun traitement ne devra être entrepris si le nombre absolu des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 500 cellules/ μ l, ou le nombre des plaquettes inférieur à 25 000/ μ l, ou la valeur de l'hémoglobine inférieure à 8 g/dl (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Lorsque la prophylaxie est prolongée au-delà de 100 jours, le risque éventuel de développer une leucopénie et une neutropénie doit être pris en compte (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.1).

Valcyte doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant 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 le nombre des plaquettes durant le traitement. Une surveillance hématologique plus étroite peut être nécessaire chez les insuffisants rénaux et pédiatriques, au moins chaque fois que le patient se rend à la clinique de transplantation.

Chez les patients développant une leucopénie, une neutropénie, une anémie et/ou une thrombopénie de caractère sévère, 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 administration unique de 900 mg de valganciclovir est d'environ 60 % comparé à environ 6 % après administration orale de 1000 mg de ganciclovir (en gélules). Une exposition excessive au ganciclovir peut entraîner des effets indésirables pouvant menacer le pronostic vital. Il est donc conseillé de respecter scrupuleusement les posologies recommandées lors de l'instauration du traitement, lors du passage du traitement d'attaque au traitement d'entretien, ainsi que chez les patients qui passent du ganciclovir oral au valganciclovir, car Valcyte 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 Valcyte doivent être avertis du risque de surdosage s'ils prennent un nombre de comprimés de Valcyte 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).

Valcyte 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 crises d'épilepsie ont été rapportées chez des patients recevant de l'imipénème-cilastatine et du ganciclovir. Valcyte 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 Valcyte et par (a) la didanosine, (b) des médicaments connus comme myélosuppresseurs (par exemple 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'essai clinique contrôlé 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 bénéficié d'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'interaction

Interactions médicamenteuses avec valganciclovir

Aucune étude *in vivo* d'interactions médicamenteuses avec Valcyte 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 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 recevant du probénécide et Valcyte doivent être étroitement surveillés en ce qui concerne la toxicité du ganciclovir.

Didanosine

Les concentrations plasmatiques de didanosine se sont révélées constamment augmentées en cas d'administration concomitante de ganciclovir par voie intraveineuse. Aux doses intraveineuses de 5 et 10 mg de ganciclovir/kg/jour, une augmentation de l'ASC de la didanosine comprise entre 38 et 67 % a été observée, confirmant une interaction pharmacocinétique pendant l'administration concomitante de ces médicaments. Aucun effet cliniquement significatif sur les concentrations de ganciclovir n'a été observé. Les patients doivent être étroitement surveillés en ce qui concerne la toxicité de la didanosine (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 la protéase et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ne sont pas prévues.

Interactions pharmacodynamiques

Imipénème-cilastatine

Des crises d'épilepsie ont été rapportées chez des patients recevant de façon 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 façon concomitante sauf si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (voir rubrique 4.4).

Zidovudine

Ensemble, la zidovudine et le ganciclovir ont le potentiel 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 dose complète (voir rubrique 4.4).

Interactions médicamenteuses potentielles

La toxicité peut être augmentée lorsque le ganciclovir/valganciclovir est co-administré avec d'autres médicaments connus pour être myélosuppresseurs ou associés à une insuffisance rénale. Cela comprend les nucléosides (par ex., la zidovudine, la didanosine, la stavudine) et les analogues nucléosidiques (par ex., le ténofovir, l'adéfovir), les immunosuppresseurs (par ex., la ciclosporine, le tacrolimus, le mycophénolate mofétil), les agents antinéoplasiques (par ex., la doxorubicine, la vinblastine, la vincristine, l'hydroxyurée) et les agents anti-infectieux (triméthoprim/sulfamides, dapsone,

amphotéricine B, flucytosine, pentamidine). Par conséquent, ces médicaments ne seront pris en considération pour une utilisation concomitante avec le valganciclovir que si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels (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 de la tératogenèse, les femmes en âge de procréer doivent être invitées à utiliser une contraception efficace pendant et au moins 30 jours après le traitement. Les patients masculins doivent être invités à utiliser des préservatifs pendant et au moins 90 jours après le traitement par le valganciclovir, à moins qu'il soit certain que la partenaire féminine ne risque pas d'être enceinte (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Grossesse

L'innocuité de Valcyte concernant son 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 des effets nocifs sur la reproduction observés avec le ganciclovir dans les études chez l'animal (voir rubrique 5.3), il existe un risque théorique de tératogénicité chez l'homme.

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

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible sur la sécrétion de ganciclovir dans le lait maternel ; toutefois, l'éventualité d'une excrétion du ganciclovir dans le lait maternel, provoquant des réactions indésirables graves chez le nourrisson, ne peut être écartée. Les données animales indiquent que le ganciclovir est excrété dans le lait des rates qui allaitent. De ce fait, l'allaitement maternel doit être arrêté pendant le traitement par valganciclovir (voir rubrique 4.3 et 5.3).

Fertilité

Valcyte 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 Valcyte, 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 section 4.4 et 5.3).

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

Des effets indésirables comme des crises d'épilepsie, des étourdissements et une confusion ont été rapportés lors d'un traitement par Valcyte et/ou ganciclovir. En cas de survenue, ces effets peuvent affecter les tâches nécessitant une capacité de vigilance, notamment l'aptitude du patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

a. Résumé du profil d'innocuité

Le valganciclovir est un pro-médicament du ganciclovir, qui est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir après administration orale. Lors d'un traitement par le valganciclovir, la survenue des effets indésirables imputables à l'utilisation du ganciclovir peuvent être attendus. Tous les effets indésirables

observés dans les études cliniques du valganciclovir avaient déjà été observés avec le ganciclovir. Par conséquent, les effets indésirables rapportés avec le ganciclovir IV ou oral (la formulation n'est plus disponible) ou avec du valganciclovir sont inclus dans le tableau des effets indésirables ci-dessous.

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

Les fréquences présentées dans le tableau des effets indésirables proviennent d'une population groupée de patients (n = 1704) recevant une thérapie d'entretien avec du ganciclovir ou du valganciclovir. Une exception est faite pour l'agranulocytose, la granulocytopénie et la réaction anaphylactique; dont les fréquences proviennent de l'expérience post-commercialisation. Les réactions indésirables sont listées 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 ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1000$) et très rare ($<1/10\ 000$).

Le profil global de sécurité du ganciclovir/valganciclovir est cohérent dans les populations VIH et les transplantés, à l'exception du décollement de la rétine qui n'a été signalé que chez les patients atteints du VIH avec une rétinite par CMV. Cependant, il existe des différences dans la fréquence de certains effets. Le valganciclovir est associé à un risque plus élevé de diarrhée par rapport au ganciclovir intraveineux. La pyrexie, les candidoses, la dépression, la neutropénie sévère (ANC $<500/\mu\text{l}$) et les réactions cutanées sont signalées plus fréquemment chez les patients atteints du VIH. Le dysfonctionnement rénal et hépatique est signalé plus fréquemment chez les patients transplantés.

b. Liste tabulée des effets indésirables

Effets indésirables (MedDRA) classe de systèmes d'organes	Categorie de fréquence
<i>Infections et infestations:</i>	
Candidoses, y compris buccales	Très fréquent
Infection des voies respiratoires supérieures	
Septicémie	Fréquent
Grippe	
Infection urinaire	
Cellulite	
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique:</i>	
Neutropénie	Très fréquent
Anémie	
Thrombopénie	Fréquent
Leucopénie	
Pancytopénie	
Défaillance médullaire	
Anémie aplasique	Rare
Agranulocytose*	
Granulopénie*	
<i>Affections du système immunitaire:</i>	
Hypersensibilité	Fréquent
Réaction anaphylactique*	Rare
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition:</i>	
Diminution de l'appétit	Très fréquent

Effets indésirables (MedDRA) classe de systèmes d'organes	Categorie de fréquence
Diminution du poids	Fréquent
<i>Affections psychiatriques:</i>	
Dépression	Fréquent
Etat confusionnel	
Anxiété	
Agitation	Peu fréquent
Troubles psychotiques	
Troubles de la pensée	
Hallucinations	
<i>Affections su système nerveux:</i>	
Céphalées	Très fréquent
Insomnie	Fréquent
Neuropathie périphérique	
Vertiges	
Paresthésies	
Hypoesthésie	
Crises d’épilepsie	
Dysgeusie (perturbation du goût)	
Tremblements	Peu fréquent
<i>Affections oculaires:</i>	
Altération de la vision	Fréquent
Décollement de la rétine**	
Corps flottants du vitré	
Douleur oculaire	
Conjonctivite	
Oedème maculaire	
<i>Affections de l’oreille et du labyrinthe:</i>	
Douleur auriculaire	Fréquent
Surdité	Peu fréquent
<i>Affections cardiaques:</i>	
Arrhythmies	Peu fréquent
<i>Affections vasculaires:</i>	
Hypotension	Fréquent
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</i>	
Toux	Très fréquent
Dyspnée	
<i>Affections gastro-intestinales:</i>	
Diarrhée	Très fréquent
Nausées	
Vomissements	
Douleurs abdominales	
Dyspepsie	Fréquent
Flatulences	
Douleurs abdominales hautes	
Constipation	
Ulcération buccale	
Dysphagie	

Effets indésirables (MedDRA) classe de systèmes d'organes	Categorie de fréquence
Distention abdominal	
Pancréatite	
Affections hépatobiliaires:	
Augmentation de la phosphatase alcaline sérique	Fréquent
Anomalie de la fonction hépatique	
Augmentation de l’aspartate aminotransférase	
Augmentation de l’alanine aminotransférase	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	
Dermatite	Très fréquent
Sueurs nocturnes	Fréquent
Prurit	
Eruption cutanée	
Alopécie	
Peau sèche	Peu fréquent
Urticaire	
Affections musculosquelettiques et systémiques:	
Dorsalgies	Fréquent
Myalgies	
Arthralgies	
Spasmes musculaires	
Affections du rein et des voies urinaires:	
Altération de la fonction rénale	Fréquent
Diminution de la clairance rénale de la créatinine	
Augmentation de la créatininémie	
Insuffisance rénale	Peu fréquent
Hématurie	
Affections des organes de reproduction et du sein:	
Infertilité masculine	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d’administration:	
Pyrexie	Très fréquent
Fatigue	
Douleur	Fréquent
Frissons	
Malaise	
Asthénie	
Douleur thoracique	Peu fréquent

* Les fréquences de ces effets indésirables sont tirées de données post-commercialisation.

** Le décollement de la rétine n'a été rapporté que chez les patients atteints du VIH avec une rétinite par CMV.

Description d'une sélection d'effets indésirables

Neutropénie

Le risque de neutropénie ne peut être prévu sur la base du nombre de polynucléaires neutrophiles avant traitement. La neutropénie apparaît habituellement durant la première ou la deuxième semaine du traitement d'induction. La numération des polynucléaires neutrophiles se normalise habituellement en 2 à 5 jours après l'arrêt du médicament ou une réduction de sa dose (voir rubrique 4.4).

Thrombopénie

Les patients présentant une faible numération plaquettaire initiale ($<100\,000/\mu\text{l}$) présentent un risque accru de développer une thrombopénie. Les patients atteints d'immunosuppression iatrogène due au traitement par des médicaments immunosuppresseurs courent un risque accru de thrombopénie par rapport aux patients atteints du SIDA (voir la section 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 ($\text{ANC} < 500/\mu\text{l}$) chez les patients atteints de rétinite à CMV (14%) sous traitement par valganciclovir, ganciclovir intraveineuse ou oral que chez les patients transplantés recevant du valganciclovir ou du 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 transplantation, l'incidence de neutropénie sévère était de 10%.

On a observé une augmentation accrue de la créatinine sérique chez les patients transplantés traités jusqu'au jour 100 ou 200 après la transplantation à la fois avec le valganciclovir et le ganciclovir oral par rapport aux patients atteints de rétinite par CMV. Cependant, une altération de la fonction rénale est une caractéristique fréquente chez les patients transplantés.

Le profil d'innocuité global de Valcyte 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 la neutropénie, de l'anémie et de la thrombopénie était similaire dans les deux bras.

c. Population pédiatrique

Valcyte a été étudié chez 179 patients pédiatriques ayant subi une greffe d'organe solide qui étaient à risque de développer une maladie à CMV (âgés de 3 semaines à 16 ans) et chez 133 nouveau-nés atteints d'une maladie à CMV congénitale symptomatique (âgés de 2 à 31 jours), avec une durée d'exposition au ganciclovir allant de 2 à 200 jours.

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sous traitement dans les essais cliniques pédiatriques étaient les diarrhées, les nausées, la neutropénie, la leucopénie et l'anémie.

Chez les patients ayant subi une greffe d'organe solide, le profil d'innocuité global était similaire chez les patients pédiatriques, comparativement aux adultes. La neutropénie a été signalée à une incidence légèrement plus élevée dans deux études menées auprès de patients pédiatriques ayant subi une greffe d'organe solide, comparativement aux adultes, mais il n'y avait pas de corrélation entre la neutropénie et les événements indésirables infectieux dans 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 section 4.4).

Chez les patients pédiatriques ayant subi une greffe de rein, le prolongement de l'exposition au valganciclovir pendant maximum 200 jours n'a pas été associé à une augmentation globale de l'incidence des événements indésirables. L'incidence de la neutropénie sévère (numération absolue des neutrophiles [NAN] $< 500/\mu\text{l}$) était plus élevée chez les patients pédiatriques ayant subi une greffe du rein traités jusqu'au jour 200, comparativement aux patients pédiatriques traités jusqu'au jour 100, et comparativement aux patients adultes ayant subi une greffe du rein traités jusqu'au jour 100 ou jusqu'au jour 200 (voir rubrique 4.4).

Les données sur les nouveau-nés ou les nourrissons présentant une infection à CMV congénitale symptomatique traités avec Valcyte sont limitées, mais l'innocuité semble cadrer avec le profil d'innocuité 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 le système national de déclaration – voir ci-dessous :

Pour la Belgique

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

Pour le Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Expérience du surdosage en valganciclovir et ganciclovir intraveineux

On peut s'attendre à ce qu'un surdosage en valganciclovir puisse se traduire par une toxicité rénale accrue (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Des cas de surdosage en ganciclovir intraveineux, certains avec une issue fatale, ont été rapportés durant les études cliniques et après mise sur le marché. Dans certains cas, aucun événement indésirable n'a été rapporté. La majorité des patients a présenté un ou plusieurs des événements indésirables suivants :

- *Toxicité hématologique* : myélosuppression, y compris pancytopénie, insuffisance médullaire, leucopénie, neutropénie, granulopénie
- *Hépatotoxicité* : hépatite, troubles de la fonction hépatique
- *Néphrotoxicité* : aggravation de l'hématurie chez un patient avec insuffisance rénale préexistante, atteinte rénale aiguë, élévation de la créatinine
- *Toxicité gastro-intestinale* : douleurs abdominales, diarrhée, vomissements
- *Neurotoxicité* : tremblements généralisés, crises d'épilepsie

L'hémodialyse et l'hydratation pourraient être bénéfiques en permettant une réduction des concentrations plasmatiques chez les patients ayant reçu un surdosage de valganciclovir (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique: antiviraux pour un usage systémique, nucléosides et nucléotides excl. Inhibiteurs de transcriptase reverse. Code ATC: J05A B14.

Mécanisme d'action

Le valganciclovir est un L-valyl ester (prodrogue) du ganciclovir. Après administration 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 du groupe 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 en ganciclovir 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 6 à 24 heures, après élimination du ganciclovir extracellulaire. Comme la phosphorylation est largement dépendante de la kinase virale, la phosphorylation du ganciclovir se produit préférentiellement 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) inhibition compétitive de l'incorporation du désoxyguanosine-triphosphate dans l'ADN par l'ADN-polymérase virale, et (b) incorporation de 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 CI50 du ganciclovir vis-à-vis du CMV, est comprise entre 0,08 μ M (0,02 μ g/ml) et 14 μ M (3,5 μ g/ml).

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

Efficacité et sécurité clinique

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 Valcyte (900 mg deux fois par jour) ou par le ganciclovir intraveineux (5 mg/kg deux fois par jour). La proportion des patients avec progression photographique de la rétinite à CMV à la 4^{ème} semaine était comparable dans les deux groupes traités, une progression étant constatée chez 7 patients sur 70 dans le groupe ganciclovir intraveineux et chez 7 patients sur 71 dans le groupe valganciclovir.

Après le traitement d'attaque, tous les patients de cette étude ont reçu un traitement d'entretien par Valcyte 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 Valcyte et de 219 (125) jours dans le groupe ayant reçu un traitement d'attaque par le ganciclovir intraveineux et un traitement d'entretien par Valcyte.

Prophylaxie de la maladie à CMV en transplantation d'organes

Une étude clinique randomisée en double aveugle avec comparateur actif a été conduite chez des patients ayant reçu une greffe de cœur, de foie ou de rein (les patients ayant reçu une greffe de poumon ou d'intestin n'ont pas été inclus dans cette étude), à haut risque de maladie à CMV (D+/R-) et qui ont reçu soit Valcyte (900 mg une fois par jour) soit du ganciclovir oral (1000 mg trois fois par jour), le traitement étant débuté dans les 10 jours suivant la transplantation et poursuivi jusqu'à 100 jours après celle-ci. L'incidence de la maladie à CMV (syndrome viral avec virémie à CMV ou maladie à CMV avec invasion tissulaire) au cours des six premiers mois suivant la transplantation était de 12,1% dans le bras Valcyte (n = 239) et de 15,2 % dans le bras ganciclovir oral (n = 125). La grande majorité des cas s'est produite après l'arrêt de la prophylaxie (100 jours après transplantation) avec une apparition en moyenne plus tardive des cas dans le bras valganciclovir que dans le bras ganciclovir oral. L'incidence du 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 oral avec une incidence équivalente de perte du greffon se produisant chez 0,8% des patients dans chacun des bras.

Une étude clinique contrôlée versus placebo, en double aveugle, a été conduite chez 326 patients ayant reçu une greffe de rein à haut risque de maladie à CMV (D+/R-) pour évaluer l'efficacité et la sécurité de la prolongation de la durée de la prophylaxie de 100 jours à 200 jours après la transplantation. Les patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir les comprimés de Valcyte (900 mg une fois par jour) dans les 10 jours suivant la transplantation et 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 dans les 12 premiers mois après la transplantation est présentée dans le tableau ci-dessous.

Pourcentage de patients ayant reçu une greffe de rein et ayant développé une maladie à CMV¹, population en ITT dans les 12 mois ^A

	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
Maladie à CMV confirmée ou suspectée ²	71 (43,6%) [35,8% ; 51,5%]	36 (23,2%) [16,8% ; 30,7%]	20,3% [9,9% ; 30,8%]
Maladie à CMV confirmée	60 (36,8%) [29,4% ; 44,7%]	25 (16,1%) [10,7% ; 22,9%]	20,7% [10,9% ; 30,4%]

¹ La maladie à CMV est définie soit par un syndrome à CMV ou par une maladie à CMV avec invasion tissulaire.

² Une maladie à CMV confirmée est une maladie à CMV prouvée cliniquement. Une maladie à CMV a été considérée pour les patients sans évaluation à 52 semaines et pour ceux sans confirmation de maladie à CMV avant cette période.

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

Le nombre de transplantés rénaux à haut risque de maladie à CMV qui ont développé une maladie à CMV après une prophylaxie par Valcyte de 200 jours après transplantation est significativement moins élevé comparé au nombre de patients ayant reçu une prophylaxie par Valcyte de 100 jours après la transplantation.

Le taux de survie du greffon ainsi que l'incidence d'un rejet aigu prouvé par biopsie est similaire dans les deux groupes de traitement. Le taux de survie du greffon à 12 mois après transplantation était de 98,2% (160/163) pour une durée de prophylaxie de 100 jours et 98,1% (152/155) pour une durée de prophylaxie de 200 jours. Quatre cas supplémentaires de perte de greffon ont été rapportés, tous dans le 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 transplantation était de 17,2% (28/163) pour une durée de prophylaxie de 100 jours et de 11,0% (17/155) pour une durée de prophylaxie 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 traitement chronique par le valganciclovir, par sélection de 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 de polynucléaires (PMNL) obtenus chez 148 patients ayant une rétinite à CMV inclus dans une étude clinique a révélé des taux de présence de

mutations UL97 de 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % et 15,3 % après respectivement 3, 6, 12 et 18 mois de traitement par le valganciclovir.

Prophylaxie de la maladie à CMV en transplantation d'organes

Etude de comparateur actif

La résistance a été étudiée par une analyse génotypique des CMV dans des PMNL collectés 1) à J100 (fin de la prophylaxie) et 2) en cas de suspicion de maladie à CMV jusqu'à 6 mois après transplantation. Parmi les 245 patients randomisés dans le bras ganciclovir, 198 échantillons à J100 ont été recueillis pour être testés et aucune mutation de résistance au ganciclovir n'a été observée.

Ceci est à comparer aux deux mutations de résistance au ganciclovir détectées dans les 103 échantillons testés (1,9%) des patients du bras comparateur (ganciclovir oral).

Parmi les 245 patients randomisés dans le bras valganciclovir, 50 échantillons issus de patients pour lesquels une maladie à CMV était suspectée ont été testés et aucune mutation de résistance n'a été observée. Parmi les 127 patients randomisés dans le bras comparateur ganciclovir, 29 échantillons issus de patients pour lesquels une maladie à CMV était suspectée ont été testés et deux mutations de résistance ont été observées soit une incidence de résistance de 6,9 %.

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

Une analyse génotypique a été conduite sur les gènes viraux UL54 et UL97 extraits de 72 patients qui ont répondu au critère d'analyse de la résistance : patients qui ont eu une charge virale positive (> 600 copies/mL) à la fin de la prophylaxie et/ou patients qui ont une maladie à CMV confirmée jusqu'à 12 mois (52 semaines) après la transplantation. Trois patients dans chaque groupe de traitement ont eu 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 soumettre les résultats d'études réalisées avec Valcyte dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'infection due au CMV chez les patients immuno-compromis (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Prévention de la maladie à CMV dans le cadre de la greffe

Dans une étude de pharmacocinétique et de sécurité de phase II chez des enfants ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide (âgés de 4 mois à 16 ans, n = 63), le valganciclovir a été donné une fois par jour jusqu'à 100 jours selon un algorithme d'adaptation posologique 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 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 chez des receveurs de greffe de rein pédiatriques (âgés de 1 à 16 ans, n = 57) recevant du valganciclovir une fois par jour pendant maximum 200 jours conformément à l'algorithme de dosage (voir rubrique 4.2) a eu pour résultat une faible incidence du CMV. Le suivi après le traitement était de 24 semaines. Le statut D/R de la sérologie du CMV en début d'étude était D+/R+ dans 45 % des cas, D+/R- dans 39 % des cas, D-/R+ dans 7 % des cas, D-/R- dans 7 % des cas et ND/R+ dans 2 % des cas. Une virémie à CMV a été signalée chez 3 patients, et un cas de syndrome à CMV a été suspecté chez un patient, mais n'a pas été confirmé par le dépistage du CMV par PCR réalisé au laboratoire central. Les effets indésirables liés au médicament observés étaient de nature similaire à ceux des adultes (voir rubrique 4.8).

Ces données appuient l'extrapolation des données d'efficacité provenant des adultes aux enfants et fournissent des recommandations pour la posologie destinée aux patients pédiatriques.

Une étude de phase I sur la pharmacocinétique et l'innocuité menée auprès de patients ayant subi une greffe du cœur (âgés de 3 semaines à 125 jours, n = 14) qui avaient reçu une dose journalière unique de

valganciclovir conformément à l'algorithme de dosage pédiatrique (voir rubrique 4.2) pendant 2 jours consécutifs a produit des expositions similaires à celles des adultes (voir rubrique 5.2). Le suivi après le traitement était de 7 semaines. Le profil d'innocuité était cohérent avec celui d'autres études sur des patients pédiatriques et adultes, même si le nombre de patients et l'exposition au valganciclovir étaient limités dans cette étude.

CMV congénital

L'efficacité et l'innocuité du ganciclovir et/ou du valganciclovir ont été étudiées chez des nouveau-nés et des nourrissons présentant une infection au CMV congénitale symptomatique dans deux études.

Dans la première étude, la pharmacocinétique et la tolérance d'une dose unique de valganciclovir (écart de doses : 14-16-20 mg/kg/dose) ont été étudiées chez 24 nouveau-nés (âgés de 8 à 34 jours) atteints d'une infection congénitale à CMV symptomatique (voir rubrique 5.2). Les nouveau-nés ont reçu 6 semaines de traitement antiviral. Parmi les 24 patients, 19 ont reçu jusqu'à 4 semaines de traitement oral par valganciclovir suivi de ganciclovir par voie I.V. au cours des 2 semaines suivantes. Les 5 autres patients ont reçu le ganciclovir par voie I.V. pendant la période de suivi de l'étude. Dans la deuxième étude, l'efficacité et l'innocuité de l'administration du traitement par valganciclovir pendant six semaines par rapport à six mois ont été étudiées chez 109 nourrissons âgés de 2 à 30 jours atteints d'une maladie à CMV congénitale symptomatique. Tous les nourrissons ont reçu du valganciclovir par voie orale à la dose de 16 mg/kg deux fois par jour pendant 6 semaines. Au bout de 6 semaines de traitement, les nourrissons ont été randomisés selon un rapport de 1/1 pour continuer le traitement par valganciclovir à la même dose ou pour recevoir un placebo correspondant afin de compléter le traitement de 6 mois.

Le valganciclovir n'est actuellement pas recommandé dans cette indication thérapeutique. Le design de l'étude et les résultats obtenus sont trop limités pour conclure sur l'efficacité et la sécurité 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 transplantés.

La proportionnalité de la dose par rapport à l'ASC du ganciclovir après administration de 450 à 2625 mg de valganciclovir n'a été démontrée que chez le sujet ayant pris des aliments.

Absorption

Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir. Il est bien absorbé à partir du tube digestif et 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 administration intraveineuse de ganciclovir (voir ci-dessous). En comparaison, la biodisponibilité du ganciclovir après une administration orale de 1000 mg (en gélules) est de 6 à 8 %.

Valganciclovir chez les patients positifs pour le VIH et positifs pour le CMV

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

Paramètre	Ganciclovir (5 mg/kg, IV) n = 18	Valganciclovir (900 mg, <i>per os</i>) n = 25	
		Ganciclovir	Valganciclovir
ASC(0-12 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 délai avant progression de la rétinite à CMV s'est révélée corrélée avec l'exposition systémique (ASC).

Valganciclovir chez les patients transplantés d'organes solides

L'exposition systémique à l'état d'équilibre de patients transplantés après administration quotidienne orale de ganciclovir et de valganciclovir est la suivante :

Paramètre	Ganciclovir (1000 mg 3x/j) n = 82	Valganciclovir (900 mg 1 fois par jour) n = 161
		Ganciclovir
ASC(0-24 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, ou de rein ou de foie après administration orale de valganciclovir en respectant l'algorithme de réduction de la posologie tenant compte de l'état de la fonction rénale.

Effet de l'alimentation

Lorsque le valganciclovir était administré en présence d'aliments à la dose recommandée de 900 mg, des augmentations étaient constatées à la fois pour l'ASC moyenne du ganciclovir (environ 30 %) et pour la Cmax moyenne du ganciclovir (environ 14 %), par comparaison à l'administration à jeun. En outre, les variations interindividuelles de l'exposition au ganciclovir diminuent lorsque Valcyte est pris avec des aliments. Valcyte a toujours été administré avec des aliments au cours des études cliniques. Il est par conséquent recommandé d'administrer Valcyte avec des aliments (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 administration 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 allant de 0,54 à 0,87 l/kg. Le ganciclovir pénètre dans le liquide céphalorachidien. La liaison du ganciclovir aux protéines plasmatiques était de 1 à 2 % sur des concentrations 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 de manière significative.

Élimination

Après administration orale de valganciclovir, 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 ayant 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.

La demi-vie d'élimination du ganciclovir après administration de valganciclovir une fois par jour est de $4,1 \pm 0,9$ heures (moyenne $\pm$ écart-type) chez les patients adultes séropositifs pour le VIH et pour le CMV. Consulter le tableau ci-dessous pour connaître la demi-vie d'élimination du ganciclovir après administration de valganciclovir une fois par jour chez les patients adultes ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières

Population pédiatrique

Dans une étude de pharmacocinétique et de sécurité de phase II chez des enfants ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide (âgés de 4 mois à 16 ans, $n = 63$), le valganciclovir a été donné une fois par jour jusqu'à 100 jours. Les paramètres pharmacocinétiques obtenus ont été similaires quel que soit l'organe transplanté, l'âge et ont été comparables à ceux obtenus chez l'adulte. Un modèle pharmacocinétique de population a démontré que la biodisponibilité était d'environ 60 %. La clairance a été corrélée positivement à la fois à la surface corporelle et à la fonction rénale.

Dans une étude de phase I sur la pharmacocinétique et l'innocuité menée auprès de receveurs pédiatrique d'une greffe du cœur (âgés de 3 semaines à 125 jours, $n = 14$), le valganciclovir a été administré une fois par jour pendant les deux jours de l'étude. La pharmacocinétique de la population estimait que la biodisponibilité moyenne était de 64 %.

Une comparaison des résultats provenant de ces deux études et les résultats de la pharmacocinétique provenant de la population adulte montre que les plages de l' $ASC_{0-24\text{ h}}$ étaient similaires dans tous les groupes d'âges, y compris les adultes. Les valeurs moyennes pour l' $ASC_{0-24\text{ h}}$ et la C_{max} étaient également similaires dans les groupes d'âges pédiatriques < 12 ans, même s'il y avait une tendance à une diminution des valeurs moyennes pour l' $ASC_{0-24\text{ h}}$ et la C_{max} pour toute la gamme d'âges pédiatriques, qui a paru être en corrélation avec l'augmentation de l'âge. Cette tendance était plus apparente pour les valeurs moyennes de la clairance et de la demi-vie ($t_{1/2}$) ; cependant, cela était à prévoir car la clairance est influencée par les changements dans le poids et la fonction rénale associés à la croissance du patient, comme indiqué dans la modélisation de la pharmacocinétique de la population.

Le tableau suivant résume les plages de l' $ASC_{0-24\text{ h}}$ estimées selon le modèle pour le ganciclovir à partir de ces deux études, ainsi que les valeurs de la moyenne et de l'écart-type pour l' $ASC_{0-24\text{ h}}$, la C_{max} , la Cl et la $t_{1/2}$ pour les groupes d'âges pédiatriques pertinents comparativement aux données des adultes :

Paramètre PK	Adultes*	Pédiatriques			
	≥ 18 jaar (n=160)	< 4 maanden (n=14)	4 maanden - ≤ 2 jaar (n = 17)	> 2 - < 12 jaar (n = 21)	≥ 12 jaar – 16 jaar (n = 25)
ASC _{0-24h} (µg·h/ml)	46.3 ± 15.2	68.1 ± 19.8	64.3 ± 29.2	59.2 ± 15.1	50.3 ± 15.0
Range of AUC _{0-24h}	15.4 ± 116.1	34 – 124	34 – 152	36 - 108	22 - 93
C _{max} (µg/ml)	5.3 ± 1.5	10.5 ± 3.36	10.3 ± 3.3	9.4 ± 2.7	8.0 ± 2.4
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

* Extrait du rapport d'étude PV 16000

La dose de Valcyte administrée une fois par jour dans les deux études décrites ci-dessus se base sur la surface corporelle et la clairance de la créatinine (ClCr) dérivée d'une formule modifiée de Schwartz, et a été calculée à l'aide de l'algorithme de dosage présenté dans la rubrique 4.2.

La pharmacocinétique du ganciclovir suite à l'administration du valganciclovir a également été évaluée dans les deux études sur les nouveau-nés et les nourrissons atteints d'une maladie à CMV congénitale symptomatique. Dans la première étude, la pharmacocinétique du ganciclovir a également été évaluée chez 24 nouveau-nés âgés de 8 à 34 jours recevant 6 mg/kg de ganciclovir intraveineux deux fois par jour. La durée de traitement était 6 semaines. Les patients ont ensuite été traités par valganciclovir oral, la dose de valganciclovir poudre pour solution buvable étant comprise entre 14 mg/kg et 20 mg/kg deux fois par jour. Chez les nouveau-nés, une dose de 16 mg/kg deux fois par jour de valganciclovir poudre pour solution buvable a démontré une exposition au ganciclovir comparable à 6 mg/kg de ganciclovir intraveineux deux fois par jour et a permis d'atteindre une exposition au ganciclovir similaire à une dose intraveineuse efficace de 5 mg/kg chez l'adulte.

Dans 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 6 semaines, puis 96 des 109 patients inclus ont été randomisés pour continuer à recevoir du valganciclovir ou un placebo pendant 6 mois. Toutefois, l'ASC_{0-12 h} moyenne était inférieure comparée aux valeurs d'ASC_{0-12h} moyennes provenant de la première étude. Le tableau suivant indique les valeurs moyennes de l'ASC, de la C_{max}, et de la t_{1/2}, y compris les écarts-types comparativement aux données des adultes :

Paramètre PK	Population pédiatrique (nouveau-nés et enfants)			
	Adultes			
	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-∞} (µg·h/ml)	25.4 ± 4.32	-	-	-
ASC _{0-12h} (µg·h/ml)	-	38.2 ± 42.7	30.1 ± 15.1	20.85 ± 5.40
C _{max} (µg/ml)	9.03 ± 1.26	12.9 ± 21.5	5.44 ± 4.04	-
t _{1/2} (h)	3.32 ± 0.47	2.52 ± 0.55	2.98 ± 1.26	2.98 ± 1.12

GAN = Ganciclovir, IV

VAL = Valganciclovir, oral

Ces données sont trop limitées pour conclure en matière d'efficacité ou de donner des recommandations posologiques pour les enfants souffrant d'infection congénitale à CMV.

Patients âgés

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

Patients atteints d'insuffisance rénale

La pharmacocinétique du ganciclovir à partir d'une dose orale unique de 900 mg de valganciclovir a été évaluée chez 24 personnes en bonne santé souffrant d'insuffisance rénale.

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

Clairance de créatinine estimée	N	Clairance apparente (ml/min) Moyenne ± SD	ASC (µg·h/ml) Moyenne ± SD	Demi-vie (heures) Moyenne ± SD
---------------------------------	---	---	----------------------------	--------------------------------

(ml/min)				
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 par rapport au valganciclovir avec une augmentation correspondante de la demi-vie terminale. Par conséquent, un ajustement de la posologie est nécessaire pour les patients atteints de troubles rénaux (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Patients sous hémodialyse

Pour les patients sous hémodialyse, des recommandations de dose pour Valcyte 450 mg comprimés pelliculés ne peuvent pas être données. En effet, une dose individuelle de Valcyte requise pour ces patients est inférieure à la dose de 450 mg. Ainsi, les comprimés pelliculés de Valcyte ne doivent pas être utilisés chez ces patients (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Patients greffés du foie et stables

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

Patients souffrant d'insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité de Valcyte n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'insuffisance hépatique ne devrait pas affecter la pharmacocinétique du ganciclovir puisqu'il est excrété par voie rénale et, par conséquent, aucune recommandation de dose spécifique n'est faite.

Patients atteints de mucoviscidose

Dans une étude pharmacocinétique de phase I menée chez les transplantés pulmonaires avec ou sans mucoviscidose (M), 31 patients (16 M / 15 non-M) ont reçu une prophylaxie post-transplantation avec 900 mg/jour de Valcyte. L'étude a indiqué que la mucoviscidose n'a eu aucune influence statistiquement significative sur l'exposition systémique moyenne globale au ganciclovir chez les transplantés pulmonaires. L'exposition au ganciclovir chez les transplantés pulmonaires était comparable à celle démontrée efficace dans la prévention de la maladie à CMV chez d'autres receveurs de greffe d'organe solide.

5.3 Données de sécurité précliniques

Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir, par conséquent les effets observés avec le ganciclovir sont également applicables 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. De tels résultats sont compatibles avec l'étude positive de carcinogenèse chez la souris avec le ganciclovir. Le ganciclovir est un cancérigène 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 qui allaitent.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

povidone K30 (E1201)
crospovidone (E1202)
cellulose microcristalline (E460(i))
acide stéarique (E570)

Pelliculage

OPADRY rose 15B24005 contenant :
hypromellose (E464)
dioxyde de titane (E171)
macrogol 400
oxyde de fer rouge (E172)
polysorbate 80 (E433)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en polyéthylène de haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant en polypropylène.
Un tampon de coton est inclus.

Emballage : Flacon avec 60 comprimés

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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

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

BE: BE236941

LU: 2009070439

- 0321072: 1*60 cpr. (flacon)

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

27 mai 2002/ 4 novembre 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2026

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé : <http://www.fagg-afmps.be/fr/>