



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 mai 2017

valganciclovir

ROVALCYTE 450 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 60 (CIP : 34009 360 136 1 2)

ROVALCYTE 50 mg/ml, poudre pour solution buvable

Flacon de 100 ml (CIP : 34009 386 733 7 1)

Laboratoire ROCHE SAS

Code ATC	J05AB14 (nucléosides et nucléotides)
Motif de l'examen	Extension d'indication en pédiatrie : schéma posologique chez l'enfant (de la naissance à 18 ans).
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement prophylactique des infections à cytomégalovirus (CMV) chez les enfants (de la naissance à 18 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : ROVALCYTE® 450 mg comprimés pelliculés : 16 octobre 2002 (Procédure de reconnaissance mutuelle) ROVALCYTE® 50 mg/ml, poudre pour solution buvable : 2 juillet 2008 (Procédure Décentralisée) Rectificatif d'AMM (schéma posologique en pédiatrie) : 9 septembre 2014.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	Année 2017 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AB Nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase exclus J05AB14 valganciclovir

02 CONTEXTE

ROVALCYTE a l'AMM :

- « dans le traitement d'attaque et le traitement d'entretien de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients adultes atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).
- en traitement prophylactique des infections à CMV chez les adultes et les enfants (de la naissance à 18 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif. »

Il fait partie des options thérapeutiques de choix dans ces indications, en alternative au vanciclovir IV, chez l'adulte et chez l'enfant.

Cependant, le RCP mentionnait (rubrique 4.2 Posologie) que « *La sécurité et l'efficacité de Rovalcyte n'ont pas encore été établies chez l'enfant dans des études cliniques appropriées et contrôlées. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.* »

Aussi, suite à la finalisation du plan d'investigation pédiatrique, le RCP a été actualisé dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle, pour fournir des recommandations posologiques en pédiatrie.

Le dossier s'appuie sur des études de pharmacocinétique, dont l'objectif principal était de définir les posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique comparable à celui des adultes. Une étude de tolérance de phase IV a été également réalisée dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique.

Ces données ont permis d'extrapoler les données d'efficacité des adultes aux enfants et de proposer des recommandations posologiques dans la population pédiatrique quel que soit l'âge, dans le traitement prophylactique des infections à CMV.

Le RCP de ROVALCYTE a été mis à jour afin de refléter les données pédiatriques issues des études pharmacocinétiques et une étude de tolérance de phase IV (cf. annexe).

Dans ce cadre, le laboratoire Roche sollicite la modification des conditions d'inscription dans l'indication « en traitement prophylactique des infections à CMV chez les enfants (de la naissance

à 18 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif » de ROVALCYTE avec un « SMR important » et une « ASMR de niveau V ».

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

Population pédiatrique

« ROVALCYTE® est indiqué en traitement prophylactique des infections à CMV chez les enfants (de la naissance à 18 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif. »

04 POSOLOGIE, MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

04.1 Posologie

« **Attention – Il est essentiel d'observer strictement les recommandations posologiques afin d'éviter un surdosage ; voir rubriques 4.4 et 4.9 du RCP.**

Le valganciclovir est rapidement et largement métabolisé en ganciclovir après administration orale. Sur le plan thérapeutique, un traitement par valganciclovir per os à la posologie de 900 mg (soit deux comprimés à 450 mg 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.

Population pédiatrique

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

Chez des enfants ayant reçu une greffe d'organe solide, dès la naissance, qui ont un risque de développer une infection à CMV, la dose quotidienne unique recommandée de ROVALCYTE® est calculée en fonction de la surface corporelle (SC) et de la clairance de la créatinine (ClCr), calculée avec 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/mn/1,73 m², alors une valeur maximale de 150 ml/mn/1,73 m² doit être utilisée dans l'équation :

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

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

k = 0,45* pour les patients âgés de moins de 2 ans ; 0,55 pour les garçons âgés de 2 à moins de 13 ans et pour les filles âgées de 2 à 16 ans ; et 0,7 pour les garçons âgés de 13 à 16 ans. Pour les patients âgés 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 du k peut également être nécessaire (par exemple chez les enfants ayant un faible poids à la naissance).

Pour les enfants 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 la transplantation.

Pour les enfants 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 la transplantation.

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, une dose maximum de 900 mg doit être administrée. 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 ROVALCYTE® peuvent être utilisés si la dose calculée est comprise dans une fenêtre de plus ou moins 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 la créatinine sérique régulièrement et de prendre en compte les variations de la taille et de poids corporel, puis d'adapter la posologie en conséquence au cours de la période de prophylaxie. »

Instructions posologiques particulières et Mode d'administration (cf. RCP)

04.2 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Cf. RCP de chacune des spécialités pour plus de précisions

« En raison du caractère tératogène, la poudre Rovalcyte et la solution reconstituée doivent être manipulées avec précaution. L'inhalation doit être évitée. En cas de contact de la poudre ou de la solution avec la peau, la surface doit être soigneusement lavée avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec les yeux, ceux-ci doivent être immédiatement et soigneusement rincés avec de l'eau.

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, aspermatogénique et carcinogène, ainsi qu'un agent altérant la fertilité chez les femelles. Rovalcyte 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 du RCP). Il est également probable que Rovalcyte 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 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 du RCP).

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

Une leucopénie, une neutropénie, une anémie, une thrombopénie, une pancytopénie, une myélosuppression et une anémie d'origine centrale, de caractère sévère, ont été observées chez des patients traités par Rovalcyte (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 du RCP).

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 sections 4.2, 4.8 et 5.1 du RCP).

Rovalcyte 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 régulièrement durant le traitement. Une surveillance hématologique plus étroite peut être nécessaire 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 de caractère sévère, il est recommandé d'envisager un traitement par facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou une interruption du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.8 du RCP).

La biodisponibilité du ganciclovir après administration unique de 900 mg de valganciclovir est d'environ 60 % comparée 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 Rovalcyte 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 Rovalcyte doivent être avertis du risque de surdosage s'ils prennent un nombre de comprimés de Rovalcyte supérieur au nombre prescrit (voir rubriques 4.2 et 4.9 du RCP).

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

Rovalcyte ne doit pas être utilisé chez les patients sous hémodialyse (voir rubriques 4.2 et 5.2 du RCP).

Des convulsions ont été rapportées chez des patients recevant de l'imipénème-cilastatine et du ganciclovir. Rovalcyte 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 du RCP).

Chez les patients traités par Rovalcyte 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 du RCP).

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 du RCP, 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.

Pour les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium, ce médicament (en solution buvable) contient un total de 0,188 mg/ml de sodium. »

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ZELITREX® (Valaciclovir) GlaxoSmithKline	Oui	Infections à Cytomégalovirus (CMV) ZELITREX® est indiqué en prophylaxie des infections et maladies à CMV, après transplantation d'organe, chez l'adulte et l'adolescent.	06 juin 2012	Important	NA	Sécu/Coll.
CYMEVAN® (Ganciclovir) Roche	Oui	CYMEVAN® est indiqué chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans pour : - le traitement des infections à cytomégalovirus (CMV) chez les patients immunodéprimés - la prévention des infections à CMV chez les patients présentant une immunosuppression induite par un traitement médicamenteux (par exemple à la suite d'une greffe d'organe ou d'une chimiothérapie anticancéreuse).	-	-	-	Coll. (02/08/02)

*classe pharmaco-thérapeutique

Population pédiatrique

A noter que ces spécialités n'ont pas d'AMM chez les enfants de moins de 12 ans, mais la prophylaxie antivirale dans cette population fait appel au ganciclovir par voie intraveineuse (IV GCV) et au valganciclovir oral (VGCV). Le RCP actuel de CYMEVAN mentionne (rubrique 4.2 posologie et mode d'administration que : « *Les informations sur la sécurité et l'efficacité du ganciclovir chez enfants de moins de 12 ans, y compris les nouveau-nés, sont limitées (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP). Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2 du RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Les recommandations thérapeutiques doivent être consultées.* »

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

06 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

➤ 18 juin 2003

Date de l'avis (motif de la demande)	18 juin 2003 : Inscription Sécurité Sociale et collectivités ROVALCYTE® 450 mg comprimés pelliculés.
Indication	ROVALCYTE est indiqué dans le traitement d'attaque et le traitement d'entretien de la rétinite à cytomégalo virus (CMV) chez les patients atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	ROVALCYTE représente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II en termes de commodité et de sécurité d'emploi (absence de recours à un cathéter)

➤ 11 février 2004

Date de l'avis (motif de la demande)	11 février 2004 : extension d'indication ROVALCYTE 450 mg, comprimés pelliculés, Boîte de 60 comprimés
Indication	Extension de l'indication : - ROVALCYTE est indiqué en traitement prophylactique des infections à CMV chez les patients CMV-négatif ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	ROVALCYTE ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à CYMEVAN formes orales dans une population limitée aux patients CMV-négatif ayant bénéficié d'une transplantation à partir d'un donneur CMV-positif.

➤ 12 novembre 2008

Date de l'avis (motif de la demande)	12 novembre 2008 : - Inscription Sécurité Sociale et Collectivités ROVALCYTE 50 mg/ml, poudre pour solution buvable - Renouvellement d'inscription ROVALCYTE 450 mg, comprimés pelliculés, Boîte de 60 comprimés
Indications	- Traitement d'attaque et traitement d'entretien de la rétinite à cytomégalo virus (CMV) chez les patients atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). - Traitement prophylactique des infections à CMV chez les patients CMV-négatif ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	Sans objet

➤ 9 mai 2012

Date de l'avis (motif de la demande)	9 mai 2012 : Modification des conditions d'inscription <u>Le schéma d'administration en prophylaxie de la maladie à CMV en transplantation rénale a été modifié avec une durée de la prophylaxie initialement fixée à 100 jours qui peut être poursuivie jusqu'à 200 jours après la transplantation</u>
Indications	- Traitement d'attaque et traitement d'entretien de la rétinite à cytomégalo virus (CMV) chez les patients atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). - Traitement prophylactique des infections à CMV chez les patients CMV-négatif ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	Sans objet

➤ 18 décembre 2013

Date de l'avis (motif de la demande)	18 décembre 2013 : Renouvellement d'inscription ROVALCYTE 50 mg/ml, poudre pour solution buvable ROVALCYTE 450 mg, comprimés pelliculés, Boîte de 60 comprimés
Indications	- Traitement d'attaque et traitement d'entretien de la rétinite à cytomégalo virus (CMV) chez les patients atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). - Traitement prophylactique des infections à CMV chez les patients CMV-négatif ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	Sans objet

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

Aucune étude clinique d'efficacité n'a été réalisée dans la population pédiatrique. L'efficacité chez l'enfant est extrapolée des données observées chez l'adulte (cf. RCP annexe : Rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

07.2 Tolérance/Effets indésirables

Selon le RCP en vigueur,

« a. Résumé du profil de sécurité d'emploi

Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir, qui est rapidement et largement métabolisée en ganciclovir après administration orale. Lors d'un traitement par le valganciclovir, la survenue des effets indésirables imputables à l'utilisation du ganciclovir peut être attendue. Tous les effets indésirables observés dans les études cliniques du valganciclovir avaient déjà été observés avec le ganciclovir. Les réactions indésirables médicamenteuses les plus fréquemment rapportées suite à l'administration de valganciclovir chez les adultes sont la neutropénie, l'anémie et la diarrhée.

Le valganciclovir est associé à un risque plus élevé de diarrhée, par comparaison au ganciclovir utilisé par voie intraveineuse. De plus, le valganciclovir est associé à un risque plus élevé de neutropénie et de leucopénie, par comparaison au ganciclovir utilisé par voie orale.

La neutropénie de caractère sévère (< 500 PNN/ μ l) est rencontrée plus fréquemment chez les patients atteints de rétinite à CMV et traités par valganciclovir que chez les patients transplantés d'organes solides recevant du valganciclovir (voir rubrique 4.4 du RCP).

La fréquence des réactions indésirables rapportées au cours des essais cliniques avec le valganciclovir, le ganciclovir oral ou le ganciclovir intraveineux, est présentée dans le tableau ci-dessous. Les réactions indésirables décrites proviennent d'essais cliniques chez des patients atteints de SIDA en traitement d'attaque ou d'entretien de la rétinite à CMV, ou chez des patients transplantés de foie, de rein ou de cœur pour la prophylaxie de la maladie à CMV. Le terme (sévère) entre parenthèses dans le tableau indique que la réaction indésirable a été rapportée chez les patients avec une intensité à la fois légère/modérée et sévère/menaçant le pronostic vital et ce, à la fréquence spécifiée.

Le profil global de sécurité d'emploi de Rovalcyte est resté similaire lorsque la prophylaxie a été prolongée jusqu'à 200 jours chez des patients adultes ayant reçu une greffe de rein exposés à un risque élevé d'infection à CMV (Donneur+/Receveur -). Des cas de leucopénie ont été rapportés

selon une incidence légèrement supérieure dans le bras des 200 jours, tandis que les incidences de la neutropénie, de l'anémie et de la thrombocytopénie ont été similaires dans les deux bras.

b. Tableau des effets indésirables

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Système classe	Organe-	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, <1/1000)
Infections et infestations			Candidose buccale, sepsis (bactériémie, virémie), cellulite, infection des voies urinaires		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Neutropénie (sévère), anémie	Anémie sévère, thrombopénie (sévère), leucopénie (sévère), pancytopenie (sévère)	Myélosuppression	Anémie aplasique
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylactique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Diminution de l'appétit, anorexie		
Affections psychiatriques			Dépression, anxiété, confusion, troubles de la pensée	Agitation, trouble psychotique, hallucination	
Affections du système nerveux			Céphalées, insomnie, dysgueusie (perturbations du goût), hypoesthésies, paresthésies, neuropathie périphérique, étourdissements, convulsions,	Tremblements	
Affections oculaires			Œdème maculaire, décollement de la rétine, douleur oculaire, corps flottants	Troubles de la vision, conjonctivite	
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	Distension abdominale, ulcérations buccales, pancréatite.	
Affections hépatobiliaires			Troubles de la fonction hépatique (sévères), augmentation des phosphatases alcalines, augmentation des ASAT	Augmentation des ALAT	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Dermite, sueurs nocturnes, prurit	Alopécie, urticaire, sécheresse cutanée	

Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses		Douleurs dorsales, myalgie, arthralgie, crampes musculaires		
Affections du rein et des voies urinaires		Diminution de la clairance rénale de la créatinine, altération de la fonction rénale,	Hématurie insuffisance rénale,	
Affections des organes de reproduction et du sein			Infertilité masculine	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, fièvre, frissons, douleur, douleur dans la poitrine, malaise, asthénie		
Investigations		Perte de poids, augmentation de la créatininémie		

Une thrombopénie sévère peut être associée à une hémorragie pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Un décollement de la rétine a été rapporté uniquement chez les patients atteints de SIDA traités par Rovalcyte pour une rétinite à CMV.

c. Population pédiatrique

Rovalcyte a été étudié chez 179 enfants (âgés de 3 semaines à 16 ans) ayant reçu une greffe d'organe solide et étant à risque de développer une infection à CMV et chez 133 nouveau-nés présentant une infection à CMV congénitale symptomatique (âgés de 2 à 31 jours), la durée de l'exposition au ganciclovir étant comprise entre 2 et 200 jours.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement dans les études cliniques pédiatriques ont été les suivants : diarrhée, nausées, neutropénie, leucopénie et anémie.

Chez les patients ayant reçu une greffe d'organe solide, globalement le profil de tolérance chez les enfants était similaire à celui des adultes. Cependant, certains événements indésirables, notamment infection des voies respiratoires supérieures, pyrexie, douleur abdominale et dysurie, qui peuvent être caractéristiques de la population pédiatrique, ont été rapportés avec une incidence supérieure chez les enfants par rapport aux adultes. Les cas de neutropénie ont également été rapportés avec une incidence légèrement supérieure dans les deux études réalisées chez des enfants ayant reçu une greffe d'organe solide par rapport aux adultes, mais aucune corrélation entre la neutropénie et les événements indésirables infectieux n'a été observée dans la population pédiatrique.

Chez les enfants 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 (numération absolue des neutrophiles [NAN] < 500/ μ l) a été supérieure chez les enfants ayant bénéficié d'une greffe de rein traités pendant 200 jours à celle des enfants traités pendant 100 jours ainsi qu'à celle des adultes ayant reçu une greffe de rein traités pendant 100 ou 200 jours (voir rubrique 4.4 du RCP).

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

07.3 Plan de gestion des risques (PGR)

ROVALCYTE (valganciclovir) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) européen dont la dernière version (version 7.1) a été approuvée en Procédure de Reconnaissance Mutuelle (MRP) le 20 Juin 2014.

Le profil de sécurité de ROVALCYTE est établi comme suit :

- **Risques importants identifiés :**
 - o Cytopénies avec infections et hémorragies associées
 - o Hypersensibilité
- **Risques importants potentiels :**
 - o Infertilité masculine
 - o Effets sur la grossesse
 - o Carcinogénicité
 - o Risque de surdosage chez les patients avec une insuffisance rénale
- **Informations manquantes :**
 - o Tolérance chez les patients avec une diarrhée grave non contrôlée ou atteints de malabsorption
 - o Population pédiatrique de moins de 4 mois

Le plan de pharmacovigilance comprend :

- La pharmacovigilance de routine (collection, documentation, analyse, déclaration des effets indésirables, détection de signal, rapports périodiques de tolérance).
- La mise en place d'études complémentaires pour mieux caractériser certains risques identifiés, confirmer ou infirmer certains risques potentiels et obtenir des données complémentaires de tolérance dans des populations/situations particulières :
 - o Infertilité masculine : Etude de phase IV sur le risque d'altération de la spermatogénèse chez les hommes adultes transplantés rénaux (étude WV25651).

Le plan de minimisation :

- Information des professionnels de santé : mise à disposition et actualisation du Résumé des Caractéristiques du Produit
- Information des patients : mise à disposition et actualisation de la Notice Patient

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

Dans la population pédiatrique, les traitements sont insuffisamment validés et doivent être prescrits dans le cadre de protocoles par des équipes spécialisées capables d'assurer un suivi adapté.

Selon les guidelines internationales¹, les principes qui guident l'approche du traitement prophylactique des infections à CMV sont similaires chez les adultes et les enfants et sont définies par le type de transplantation ainsi que par le statut CMV du donneur et du receveur. La prophylaxie antivirale fait appel au ganciclovir par voie intraveineuse (IV GCV) et au valganciclovir oral (VGCV). Le besoin de données dans la population pédiatrique a été souligné dans ces guidelines.

A noter que le valganciclovir (VGCV) a l'AMM uniquement dans le traitement prophylactique des infections à CMV chez les enfants CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif (D+/R-).

Protocole recommandé pour la prévention du CMV chez l'enfant¹

TABLE 9. Recommended regimens for CMV prevention in children

Organ	Serostatus ^a	Risk level	Recommended	Alternate
All, except small bowel	D-/R-	Lowest ^b	Monitoring for clinical symptoms	Preemptive monitoring
Kidney	R+	Low	2–4 weeks IV GCV/VGC with sequential monitoring ^c	3–6 months of VGCV as recommended in adults ^c
	D+/R-	Intermediate to high	2–4 weeks IV GCV/VGC with sequential monitoring OR 3–6 months of IV GCV/VGC as recommended in adults ^c	
Liver	R+	Intermediate	2 weeks of IV GCV/VGC with sequential monitoring ^c (VGCV not FDA approved in liver)	3–4 months of VGCV OR Preemptive monitoring ^c
	D+/R-	Intermediate to high	2 weeks of IV GCV/VGC with sequential monitoring ^c (VGCV not FDA approved in liver) OR 3–4 months of IV GCV/VGC	Preemptive monitoring ^c
Heart	R+	Intermediate to high	2–4 weeks IV GCV/VGC with sequential monitoring OR 3 months of IV GCV/VGC ^c	Some experts add CMV Ig
	D+/R-	High	4 weeks IV GCV/VGC with sequential monitoring OR 3 months of IV GCV/VGC ^c	Some experts add CMV Ig
Lung	R+ or D+/R-	High	3–6 months of IV GCV/VGC	Shorter courses have been used with sequential monitoring
Small bowel ^d	D-/R-	Low	Preemptive monitoring OR 2 weeks IV ganciclovir with sequential monitoring	Some experts add CMV Ig
	R+	High	2 weeks IV GVC with sequential monitoring OR 3–12 months IV GCV/VGC +/- CMV Ig	
	D+/R-	High	3–12 months IV GCV/VGC + CMV Ig	

^a Refer to serostatus recommendation for infants <12 months.

^b Risk of CMV infection in D-/R- is ~5–7% within 12 months of transplantation.

^c T-cell-depleting induction is associated with increased risk of CMV DNAemia and disease; consider prolonged prophylaxis or more intensive monitoring.

^d VGCV should be used with extreme caution due to concerns for malabsorption in small bowel transplant recipients.

Some experts recommend CMV Ig for intermediate- and higher-risk recipients, but there are no randomized studies indicating that CMV Ig is any better than ganciclovir or valganciclovir alone. The above regimens do not imply an exclusive course of action.

IV, intravenous; GCV, ganciclovir; PO, oral; VGCV, valganciclovir.

¹ Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM et Al. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation. Transplantation 2013; 96; 333-360

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

09.1 Service Médical Rendu

Population pédiatrique

« Traitement prophylactique des infections à cytomégalovirus (CMV) chez les enfants (de la naissance à 18 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif. »

► L'infection à CMV peut être associée à une maladie invasive, à une augmentation de la mortalité et de la morbidité après transplantation et à une diminution de la survie du greffon. Le risque est majeur chez le patient transplanté d'organe lorsque le donneur est séropositif pour le CMV et le receveur séronégatif (D+/R-).

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

► Cette spécialité est un médicament de première intention.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

► Il existe peu d'alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ROVALCYTE est important dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications de RCP qui ne sont pas de nature à modifier ses précédentes évaluations.

Elle souhaite également une actualisation du RCP de CYMEVAN (ganciclovir) pour refléter les modalités d'utilisation dans la population pédiatrique (enfants de moins de 12 ans) conformément à la pratique clinique.

► **Conditionnements** : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Annexe : Tableau face-face modification de RCP ROVALCYTE extension pédiatrique

Les ajouts en **orange** et les suppressions sont ~~barrées noir~~ concernent les modifications (du 8 Septembre 2015)

Résumé des caractéristiques du produit Version initiale	Résumé des caractéristiques du produit version actuelle (RCP du 8 Septembre 2015)
4. DONNEES CLINIQUES	
4.1 Indications thérapeutiques	
Rovalcyte est indiqué dans le traitement d'attaque et le traitement d'entretien de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).	Rovalcyte est indiqué dans le traitement d'attaque et le traitement d'entretien de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients adultes atteints de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).
Rovalcyte est indiqué en traitement prophylactique des infections à CMV chez les patients CMV-négatif ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.	Rovalcyte est indiqué en traitement prophylactique des infections à CMV chez les patients CMV-négatif adultes et les enfants (de la naissance à 18 ans) CMV-négatifs ayant bénéficié d'une transplantation d'organe solide à partir d'un donneur CMV-positif.
4.2 Posologie et mode d'administration	
	<u>Population pédiatrique</u>
	La tolérance et l'efficacité de Rovalcyte dans le traitement de la rétinite à CMV n'ont pas été établies au cours d'études cliniques adéquates et bien contrôlées chez des enfants.
Les comprimés doivent être pris dans la mesure du possible avec des aliments.	Les comprimés doivent être pris dans la mesure du possible avec des aliments. Lorsque cela est possible, les comprimés doivent être administrés pendant un repas.
	<u>Population pédiatrique</u>
	Chez des enfants ayant reçu une greffe d'organe solide, dès la naissance, qui ont un risque de développer une infection à CMV, la dose quotidienne unique recommandée de Rovalcyte est calculée en fonction de la surface corporelle (SC) et de la clairance de la créatinine (CICr), calculée avec la formule de Schwartz (CICrS), selon l'équation suivante :
	Posologie pédiatrique (mg) = 7 × SC × CICrS (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/mn/1,73 m ² , alors une valeur maximale de 150 ml/mn/1,73 m ² doit être utilisée dans l'équation :
	$SC \text{ Mosteller (m}^2\text{)} = \sqrt{[Taille (cm) \times Poids (kg)] / 3600}$

Annexe : Tableau face-face modification de RCP ROVALCYTE extension pédiatrique

	<i>Clairance de la créatinine de Schwartz (ml/mn/1,73 m²)</i> $= \frac{k \times \text{Taille (cm)}}{\text{Créatinine sérique (mg/dl)}}$ k = 0,45* pour les patients âgés de moins de 2 ans ; 0,55 pour les garçons âgés de 2 à moins de 13 ans et pour les filles âgées de 2 à 16 ans ; et 0,7 pour les garçons âgés de 13 à 16 ans. Pour les patients âgés 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 du k peut également être nécessaire (par exemple chez les enfants ayant un faible poids à la naissance). Pour les enfants ayant reçu une greffe de rein, la dose quotidienne unique recommandée en mg (7 × SC × ClCrS) doit être administrée dans les 10 jours suivant la transplantation et se poursuivre jusqu'à 200 jours après la transplantation. Pour les enfants ayant reçu une greffe d'organe solide autre que le rein, la dose quotidienne unique recommandée en mg (7 × SC × ClCrS) doit être administrée dans les 10 jours suivant la transplantation et se poursuivre jusqu'à 100 jours après la transplantation. 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, une dose maximum de 900 mg doit être administrée. 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 Rovalcyte peuvent être utilisés si la dose calculée est comprise dans une fenêtre de plus ou moins 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 la créatinine sérique régulièrement et de prendre en compte les variations de la taille et de poids corporel, puis d'adapter la posologie en conséquence au cours de la période de prophylaxie.
La sécurité et l'efficacité de Rovalcyte n'ont pas encore été établies chez l'enfant dans des études cliniques appropriées et contrôlées. Les données actuellement disponibles	La sécurité et l'efficacité de Rovalcyte n'ont pas encore été établies chez l'enfant dans des études cliniques appropriées et contrôlées. Les données actuellement disponibles

Annexe : Tableau face-face modification de RCP ROVALCYTE extension pédiatrique

sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.	sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. La posologie administrée à des enfants ayant reçu une greffe d'organe solide est déterminée sur la base de la fonction rénale du patient, de sa taille et de son poids corporel.
	Mode d'administration Chez les enfants qui ne sont pas en mesure d'avaler les comprimés pelliculés, Rovalcyte poudre pour solution buvable peut être administré.
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. 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 rubriques 4.2 et 4.8).	Il est recommandé de surveiller la numération formule sanguine et le nombre des plaquettes régulièrement durant le traitement. Une surveillance hématologique plus étroite peut être nécessaire 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 de caractère sévère, il est recommandé d'envisager un traitement par facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou une interruption du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.8).
Triméthoprim <u>Zidovudine</u> L'administration de zidovudine à des patients traités par le ganciclovir oral s'est accompagnée d'une augmentation faible (17 %) mais statistiquement significative de l'ASC de la zidovudine. Lorsque la zidovudine est administrée de façon concomitante avec le ganciclovir, une tendance vers des concentrations plus faibles en ganciclovir a été relevée mais non statistiquement significative. Toutefois, comme la zidovudine et le ganciclovir ont tous les deux la capacité d'induire une neutropénie et une anémie, certains patients peuvent ne pas tolérer un traitement simultané par ces deux produits à la posologie usuelle (voir rubrique 4.4). <u>Didanosine</u> Les concentrations plasmatiques de didanosine se sont révélées constamment augmentées en cas d'administration concomitante de ganciclovir (par voie intraveineuse ou orale). Aux doses orales de 3 et 6 g de ganciclovir par jour, une augmentation de l'ASC de la didanosine comprise entre 84 et 124 % a été observée ; de même, 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. Aucun effet cliniquement	Triméthoprim Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lorsque du triméthoprim et du ganciclovir oral ont été administrés en association. Toutefois, une augmentation potentielle de la toxicité est attendue. Ces composés étant tous deux connus comme des myélosuppresseurs; les deux médicaments ne devront être utilisés concomitamment que si les bénéfices potentiels justifient les risques encourus. <u>Zidovudine</u> L'administration de zidovudine à des patients traités par le ganciclovir oral s'est accompagnée d'une augmentation faible (17 %) mais statistiquement significative de l'ASC de la zidovudine. Lorsque la zidovudine est administrée de façon concomitante avec le ganciclovir, une tendance vers des concentrations plus faibles en ganciclovir a été relevée mais non statistiquement significative. Toutefois, comme la zidovudine et le ganciclovir ont tous les deux la capacité d'induire une neutropénie et une anémie, certains patients peuvent ne pas tolérer un traitement simultané par ces deux produits à la posologie usuelle (voir rubrique 4.4). <u>Didanosine</u> Les concentrations plasmatiques de didanosine se sont révélées constamment augmentées en cas d'administration concomitante de ganciclovir (par voie intraveineuse ou orale). Aux doses orales de 3 et 6 g de ganciclovir par jour, une augmentation de l'ASC de la didanosine comprise entre 84 et 124 % a été observée ; de même, aux doses intraveineuses de 5 et 10 mg de ganciclovir/kg/jour, une

Annexe : Tableau face-face modification de RCP ROVALCYTE extension pédiatrique

significatif sur les concentrations de ganciclovir n'a été observé. Les patients devront être étroitement surveillés en ce qui concerne la toxicité de la didanosine (voir rubrique 4.4).	augmentation de l'ASC de la didanosine comprise entre 38 et 67 % a été observée. Aucun effet cliniquement significatif sur les concentrations de ganciclovir n'a été observé. Les patients devront être étroitement surveillés en ce qui concerne la toxicité de la didanosine (voir rubrique 4.4).
Mycophénolate mofétil Compte tenu des résultats d'une étude par administration unique aux doses recommandées de mycophénolate mofétil (MMF) par voie orale et de ganciclovir par voie intraveineuse et des effets connus de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du MMF et du ganciclovir, on peut s'attendre à ce que l'administration concomitante de ces médicaments (susceptibles d'entrer en compétition pour la sécrétion tubulaire rénale) conduise à des augmentations des concentrations du glucuronide phénolique de l'acide mycophénolique (MPAG) et du ganciclovir. Aucune modification importante de la pharmacocinétique de l'acide mycophénolique (MPA) n'est attendue et il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie du MMF. Chez les insuffisants rénaux devant recevoir simultanément du MMF et du ganciclovir, la posologie recommandée pour le ganciclovir sera respectée et les patients seront étroitement surveillés. Le mycophénolate mofétil (MMF) et le ganciclovir pouvant potentiellement entraîner des neutropénies et des leucopénies, les patients doivent être surveillés en raison de cette toxicité additive. Zalcitabine Aucune modification pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée après administration concomitante de ganciclovir et de zalcitabine. Le valganciclovir et la zalcitabine peuvent tous deux provoquer une neuropathie périphérique et les patients devront être surveillés en ce qui concerne la survenue de tels événements.	Mycophénolate mofétil Compte tenu des résultats d'une étude par administration unique aux doses recommandées de mycophénolate mofétil (MMF) par voie orale et de ganciclovir par voie intraveineuse et des effets connus de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du MMF et du ganciclovir, on peut s'attendre à ce que l'administration concomitante de ces médicaments (susceptibles d'entrer en compétition pour la sécrétion tubulaire rénale) conduise à des augmentations des concentrations du glucuronide phénolique de l'acide mycophénolique (MPAG) et du ganciclovir. Aucune modification importante de la pharmacocinétique de l'acide mycophénolique (MPA) n'est attendue et il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie du MMF. Chez les insuffisants rénaux devant recevoir simultanément du MMF et du ganciclovir, la posologie recommandée pour le ganciclovir sera respectée et les patients seront étroitement surveillés. Le mycophénolate mofétil (MMF) et le ganciclovir pouvant potentiellement entraîner des neutropénies et des leucopénies, les patients doivent être surveillés en raison de cette toxicité additive. Zalcitabine Aucune modification pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée après administration concomitante de ganciclovir et de zalcitabine. Le valganciclovir et la zalcitabine peuvent tous deux provoquer une neuropathie périphérique et les patients devront être surveillés en ce qui concerne la survenue de tels événements.
	Zidovudine L'administration de zidovudine à des patients traités par le ganciclovir oral s'est accompagnée d'une augmentation faible (17%) mais statistiquement significative de l'ASC de la zidovudine. Lorsque la zidovudine est administrée de façon concomitante avec le ganciclovir, une tendance à une faible diminution des concentrations en ganciclovir a été observée mais non statistiquement significative. Toutefois, comme la zidovudine et le ganciclovir ont tous les deux la capacité d'induire une neutropénie et une anémie, certains patients peuvent ne pas tolérer un traitement simultané par ces deux produits à la posologie usuelle (voir rubrique 4.4).
	Didanosine Les concentrations plasmatiques de didanosine se sont révélées constamment augmentées en cas d'administration concomitante de ganciclovir (par voie intraveineuse ou orale). Aux doses orales de 3 et 6 g de ganciclovir par jour, une augmentation de l'ASC de la didanosine comprise entre 84 et 124 % a été observée ; de même, aux doses intraveineuses de 5 et 10 mg de ganciclovir/kg/jour, une augmentation de l'ASC

Annexe : Tableau face-face modification de RCP ROVALCYTE extension pédiatrique

<u>Triméthoprim</u> Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lorsque du triméthoprim et du ganciclovir oral ont été administrés en association. Toutefois, une augmentation potentielle de la toxicité est attendue, ces composés étant tous deux connus comme des myélosuppresseurs ; les deux médicaments ne devront donc être utilisés de façon concomitante que si les bénéfices potentiels justifient les risques encourus.	de la didanosine comprise entre 38 et 67 % a été observée. 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 la rubrique 4.4). <u>Triméthoprim</u> Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lorsque du triméthoprim et du ganciclovir oral ont été administrés en association. Toutefois, une augmentation potentielle de la toxicité est attendue, ces composés étant tous deux connus comme des myélosuppresseurs ; les deux médicaments ne devront donc être utilisés de façon concomitante que si les bénéfices potentiels justifient les risques encourus.
Autres antirétroviraux (incluant les traitements pour le VIH, VHB/VHC) Aux concentrations rencontrées en clinique de ganciclovir et autres antiviraux il est peu probable qu'un effet synergique ou antagoniste se manifeste sur l'inhibition du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) en présence de ganciclovir ou sur l'inhibition du CMV en présence de divers autres antirétroviraux. La possibilité d'interaction métabolique de valganciclovir ou ganciclovir est faible avec, par exemple, les antiprotéases ou les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), sont improbables car le système du fait de l'absence d'implication du cytochrome P450 n'intervient pas dans le métabolisme du valganciclovir ou du ganciclovir.	Autres antirétroviraux (incluant les traitements pour le VIH, VHB/VHC) Aux concentrations plasmatiques cliniquement pertinentes rencontrées en clinique de ganciclovir et autres antiviraux il est peu probable qu'un effet synergique ou antagoniste se manifeste sur pour l'inhibition du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou VHB/VHC, il est peu probable qu'un effet synergique ou antagoniste se manifeste sur l'activité en présence de ganciclovir ou sur l'inhibition du CMV en présence de divers d'autres antirétroviraux. La possibilité d'interaction métabolique de valganciclovir ou ganciclovir est faible avec, par exemple, les antiprotéases ou les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), sont improbables car le système du fait de l'absence d'implication du cytochrome P450 n'intervient pas dans le métabolisme du valganciclovir ou du ganciclovir. De plus, ganciclovir n'est pas un substrat de la P-glycoprotéine et n'affecte pas l'UDP-glucuronyl-transférase (enzyme UGT). Par conséquent, les interactions métaboliques ainsi que celles liées aux transporteurs de valganciclovir ou de ganciclovir avec les classes antivirales suivantes sont considérées comme peu probables : • Les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNRT), par exemple la rilpivirine, l'étravirine, l'émtrévir • Les inhibiteurs de protéases (IP), par exemple le darunavir, le bocéprevir et le télaprévir • Les inhibiteurs d'entrée (inhibiteur de fusion et antagoniste du récepteur CCR5), par exemple l'enfuvirtide et le maraviroc • L'inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase du VIH, par exemple le raltégravir. Le ganciclovir étant excrété par le rein via la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire active (rubrique 5.2), la co-administration du valganciclovir avec des antiviraux qui ont la même voie d'élimination par sécrétion tubulaire peut modifier les concentrations du valganciclovir et/ou des médicaments co-administrés. Des exemples incluent des analogues nucléos(t)idiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (NRTIs)

Annexe : Tableau face-face modification de RCP ROVALCYTE extension pédiatrique

	(incluant ceux utilisés pour le traitement du VHB), par exemple la lamivudine, emtricitabine, le ténofovir, adéfovir et entécavir. La clairance rénale du ganciclovir peut aussi être inhibée par néphrotoxicité induite des médicaments tel que : cidofovir, foscarnet, NRTIs (exemple : ténofovir, adefovir). L'utilisation concomitante du valganciclovir avec l'ensemble de ces médicaments devra être considérée uniquement si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (voir la rubrique 4.4).
La toxicité peut être accrue lorsque le valganciclovir est administré avec, ou immédiatement avant ou après d'autres médicaments inhibant la réplication des populations cellulaires en division rapide, notamment celles de la moelle osseuse, des testicules et des couches germinatives de la peau et de la muqueuse digestive. De tels médicaments sont par exemple la dapsonne, la pentamidine, la flucytosine, la vincristine, la vinblastine, l'adriamycine, l'amphotéricine B, les associations triméthoprim/sulfamide, les analogues nucléosidiques, l'hydroxyurée.	La toxicité peut être accrue lorsque le valganciclovir est administré avec, ou immédiatement avant ou après d'autres médicaments inhibant la réplication des populations cellulaires en division rapide, notamment celles de la moelle osseuse, des testicules et des couches germinatives de la peau et de la muqueuse digestive. De tels médicaments sont par exemple la dapsonne, la pentamidine, la flucytosine, la vincristine, la vinblastine, l'adriamycine, l'amphotéricine B, les associations triméthoprim/sulfamide, les analogues nucléosidiques, l'hydroxyurée et les interférons pégylés / ribavirine (avec ou sans bocéprevir ou télaprévir).
Le ganciclovir étant excrété par le rein (rubrique 5.2), la toxicité peut également être accrue lors de l'administration concomitante de valganciclovir et de médicaments susceptibles de réduire la clairance rénale du ganciclovir et donc d'augmenter l'exposition au ganciclovir. La clairance rénale du ganciclovir peut être diminuée par deux mécanismes : (a) une néphrotoxicité, provoquée par des médicaments tels que le cidofovir et le foscarnet, et (b) une inhibition compétitive de la sécrétion tubulaire active du rein provoquée par exemple par d'autres analogues nucléosidiques. De ce fait, on n'envisagera d'associer tous ces médicaments au valganciclovir que si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (voir rubrique 4.4).	Le ganciclovir étant excrété par le rein (rubrique 5.2), la toxicité peut également être accrue lors de l'administration concomitante de valganciclovir et de médicaments susceptibles de réduire la clairance rénale du ganciclovir et donc d'augmenter l'exposition au ganciclovir. La clairance rénale du ganciclovir peut être diminuée par deux mécanismes : (a) une néphrotoxicité, provoquée par des médicaments tels que le cidofovir et le foscarnet, et (b) une inhibition compétitive de la sécrétion tubulaire active du rein provoquée par exemple par d'autres analogues nucléosidiques. L'utilisation concomitante du valganciclovir avec l'ensemble de ces médicaments devra être envisagée que si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (voir rubrique 4.4).
4.6 Grossesse et allaitement	
	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. De ce fait, l'allaitement maternel doit être arrêté, (voir la rubrique 4.3). Fertilité Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement. Les hommes doivent être informés de la nécessité d'avoir recours à une méthode de contraception mécanique durant le traitement par Rovalcyte et pendant au moins 90 jours après ce traitement, sauf s'il est certain que la partenaire n'est pas susceptible de procréer (voir rubrique 5.3).

Annexe : Tableau face-face modification de RCP ROVALCYTE extension pédiatrique

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. De ce fait, l'allaitement maternel doit être arrêté, (voir la rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement. Les hommes doivent être informés de la nécessité d'avoir recours à une méthode de contraception mécanique durant le traitement par Rovalcyte et pendant au moins 90 jours après ce traitement, sauf s'il est certain que le partenaire n'est pas à risque de procréer (voir rubrique 5.3).		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. De ce fait, l'allaitement maternel doit être arrêté, (voir la rubrique 4.3). Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement. Les hommes doivent être informés de la nécessité d'avoir recours à une méthode de contraception mécanique durant le traitement par Rovalcyte et pendant au moins 90 jours après ce traitement, sauf s'il est certain que le partenaire n'est pas à risque de procréer (voir rubrique 5.3).	
4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité d'emploi			
		Le profil global de sécurité d'emploi de Rovalcyte est resté similaire lorsque la prophylaxie a été prolongée jusqu'à 200 jours chez des patients adultes ayant reçu une greffe de rein exposés- et étant à un risque élevé d'infection à CMV (Donneur+/Receveur -). Des cas de leucopénie ont été rapportés selon une incidence légèrement supérieure dans le bras des 200 jours, tandis que les incidences de la neutropénie, de l'anémie et de la thrombocytopénie ont été similaires dans les deux bras. Un décollement de la rétine a été rapporté uniquement chez les patients atteints de SIDA traités par Rovalcyte pour une rétinite à CMV.	
<u>Population pédiatrique :</u> Il existe très peu de données concernant l'exposition au valganciclovir dans la population pédiatrique (Voir aussi les rubriques 5.1 et 5.2). Ci-après, un résumé des événements indésirables observés chez plus de 10 % (très fréquent) de l'ensemble de la population pédiatrique sous traitement :		<u>Population pédiatrique :</u> Il existe très peu de données concernant l'exposition au valganciclovir dans la population pédiatrique (Voir aussi les rubriques 5.1 et 5.2). Ci-après, un résumé des événements indésirables observés chez plus de 10 % (très fréquent) de l'ensemble de la population pédiatrique sous traitement :	
Système Organe-classe	Evénements indésirables très fréquents rapportés au cours des essais cliniques	Système Organe-classe	Evénements indésirables très fréquents rapportés au cours des essais cliniques
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, neutropénie	Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie, neutropénie
Affections vasculaires	Hypertension	Affections vasculaires	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Infections des voies respiratoires supérieures	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Infections des voies respiratoires supérieures
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, nausées, vomissements, constipation	Affections gastro-intestinales	Diarrhée, nausées, vomissements, constipation

Annexe : Tableau face-face modification de RCP ROVALCYTE extension pédiatrique

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie, rejet du greffon	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie, rejet du greffon
		Rovalcyte a été étudié chez 179 enfants (âgés de 3 semaines à 16 ans) ayant reçu une greffe d'organe solide et étant à un risque de développer une infection à CMV et chez 133 nouveau-nés présentant une infection à CMV congénitale symptomatique (âgés de 2 à 31 jours), la durée de l'exposition au ganciclovir étant comprise entre 2 et 200 jours. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement dans les études cliniques pédiatriques ont été les suivants : diarrhée, nausées, neutropénie, leucopénie et anémie. Chez les patients ayant reçu une greffe d'organe solide, globalement le profil de sécurité d'emploi chez les enfants était similaire à celui des adultes. Cependant, certains événements indésirables, notamment infection des voies respiratoires supérieures, pyrexie, douleur abdominale et dysurie, qui peuvent être caractéristiques de la population pédiatrique, ont été rapportés avec une incidence supérieure chez les enfants par rapport aux adultes. Les cas de neutropénie ont également été rapportés avec une incidence légèrement supérieure dans les deux études réalisées chez des enfants ayant reçu une greffe d'organe solide par rapport aux adultes, mais aucune corrélation entre la neutropénie et les événements indésirables infectieux n'a été observée dans la population pédiatrique. Chez les enfants ayant bénéficié d'une greffe de rein, la prolongation de l'exposition 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 (numération absolue des neutrophiles [NAN] < 500/μl) a été supérieure plus élevée chez les enfants ayant bénéficié d'une greffe de rein traités pendant 200 jours à celle des que chez les enfants traités pendant 100 jours ainsi des que chez les 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 symptomatiques à CMV traités par Rovalcyte. Cependant, le profil de sécurité d'emploi semble être conforme au profil de sécurité d'emploi connu du valganciclovir et du 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.	
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES			

Annexe : Tableau face-face modification de RCP ROVALCYTE extension pédiatrique

5.1 Propriétés pharmacodynamiques	
Classe pharmaco-thérapeutique: code ATC : J05AB14, (anti-infectieux pour usage systémique, antiviraux pour usage systémique, antiviraux d'action directe)	Classe pharmaco-thérapeutique: code ATC : J05AB14, (anti-infectieux pour usage systémique, antiviraux pour usage systémique, antiviraux d'action directe) Classe pharmaco-thérapeutique : antiviraux pour usage systémique, inhibiteurs nucléotides et nucléosides de la transcriptase inverse, code ATC : J05AB14
<u>Population pédiatrique</u> 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 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 4.8). Ces données sont trop limitées pour permettre de conclure sur l'efficacité ou fournir des recommandations posologiques pour la population pédiatrique (rubrique 4.8).	<u>Population pédiatrique</u> <u>Traitement de la rétinite à CMV :</u> L'Agence européenne des médicaments a accordé une dispense vis-à-vis de l'obligation d'effectuer des études avec Rovalcyte dans tous les sous types de population pédiatrique dans le traitement de l'infection à CMV chez des patients immunodéprimés (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'utilisation pédiatrique). <u>Prévention des infections à CMV en cas de transplantation :</u> 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 4.8). Ces données sont trop limitées pour permettre de conclure sur l'efficacité ou fournir des recommandations posologiques pour la population pédiatrique (rubrique 4.8). Une étude de tolérance de phase IV 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 post-thérapeutique a été de 24 semaines. Le statut sérologique des donneurs et des receveurs (D/R) vis-à-vis du CMV à l'inclusion a été le suivant : D+/R+ 45 % ; D+/R- 39 % ; D-/R+ 7 % ; D-/R- 7 % et non déterminé (ND)/R + dans 2 % des cas. Une virémie à CMV a été rapportée chez trois patients et une maladie à CMV a été suspectée chez un patient, mais non confirmée par une PCR effectuée sur le CMV par le laboratoire central. Les effets indésirables observés ont été de nature similaire à ceux survenant chez les patients adultes (voir rubrique 4.8). Ces données soutiennent l'extrapolation des données d'efficacité des adultes à des enfants, et permettent de fournir des recommandations posologiques pour les enfants.

Annexe : Tableau face-face modification de RCP ROVALCYTE extension pédiatrique

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.	Une étude de pharmacocinétique et de tolérance de phase I chez des patients ayant bénéficié d'une greffe cardiaque (âgés de 3 semaines à 125 jours, n = 14), traités par 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 post-thérapeutique a été de sept jours. Le profil de tolérance a été 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 à CMV congénitale : L'efficacité et la tolérance du ganciclovir et/ou du valganciclovir ont été étudiées dans deux études chez des nouveau-nés et des nourrissons présentant une infection symptomatique congénitale à CMV. Au cours de 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 seconde étude, l'efficacité et la tolérance d'un traitement par le valganciclovir de six semaines par rapport à six mois ont été étudiées chez 109 nourrissons âgés de 2 à 30 jours présentant une infection symptomatique congénitale à CMV. Tous les nourrissons ont reçu le 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 une proportion de 1:1 pour poursuivre le traitement par le valganciclovir à la même posologie ou recevoir un placebo afin de compléter les six mois de traitement.
5.2 Propriétés pharmacocinétiques	
<u>Élimination</u> Après administration de Rovalcyte, l'excrétion rénale sous forme de ganciclovir par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active est la principale voie d'élimination du valganciclovir. La clairance rénale représente 81,5 % ± 22 % (n = 70) de la clairance systémique du ganciclovir. La demi-vie du ganciclovir issu du valganciclovir est de 4,1 ± 0,9 heures chez des patients séropositifs pour le VIH et le CMV.	<u>Élimination</u> Après administration de Rovalcyte, l'excrétion rénale sous forme de ganciclovir par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active est la principale voie d'élimination du valganciclovir. La clairance rénale représente 81,5 % ± 22 % (n = 70) de la clairance systémique du ganciclovir. La demi-vie du ganciclovir issu du valganciclovir est de 4,1 ± 0,9 heures chez des patients séropositifs pour le VIH et le CMV. Des estimations bayésiennes post hoc de la clairance apparente moyenne du ganciclovir, chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 60 ml/min, est de 14,05 ± 4,13

Annexe : Tableau face-face modification de RCP ROVALCYTE extension pédiatrique

	l/h. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, la clairance apparente moyenne du ganciclovir est de $8,46 \pm 1,67$ L/h ($40 < \text{ClCr (ml/min)} < 60$ ml/min) et de $7,00 \pm 1,08$ l/h ($25 < \text{ClCr (ml/min)} < 40$). La demi-vie du ganciclovir issu du valganciclovir est de $4,1 \pm 0,9$ heures chez des patients séropositifs pour le VIH et le CMV. Patients atteints de mucoviscidose : Dans une étude de pharmacocinétique de phase I chez des patients ayant bénéficié d'une greffe de poumon avec ou sans mucoviscidose (FK), 31 patients (16FK, 15-nonFK) ont reçu après la transplantation un traitement en prophylaxie par Rovalcyte à la posologie de 900 mg/jour. L'étude a démontré que la mucoviscidose n'a pas d'influence significative sur l'exposition systémique au ganciclovir chez les patients ayant bénéficié d'une greffe de poumon. L'exposition au ganciclovir chez ces patients était comparable à celle démontrée comme étant efficace dans la prévention des infections à CMV chez les autres transplantés d'organes solides.																																																												
<u>Population pédiatrique</u> Dans une étude de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi 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. La clairance totale était en moyenne de 5,3 l/h (88,3 ml/min) pour un patient ayant une clairance de la créatinine de 70,4 ml/min. Le tableau, ci-après, présente les valeurs moyennes de la C_{max}, de la t_{1/2} et de l'ASC, incluant les écarts types, pour les groupes d'âge pédiatriques pertinents comparativement aux valeurs obtenues chez l'adulte :	<u>Population pédiatrique</u> Dans une étude de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi 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. La clairance totale était en moyenne de 5,3 l/h (88,3 ml/min) pour un patient ayant une clairance de la créatinine de 70,4 ml/min. Le tableau, ci-après, présente les valeurs moyennes de la C_{max}, de la t_{1/2} et de l'ASC, incluant les écarts types, pour les groupes d'âge pédiatriques pertinents comparativement aux valeurs obtenues chez l'adulte :																																																												
<table><tr><th>Paramètre PK</th><th>Adultes*</th><th colspan="4">Enfants</th></tr><tr><th></th><th>≥ 18 ans (n = 160)</th><th>≤ 2 ans (n = 17)</th><th>> 2 - < 12 ans (n = 21)</th><th>≥ 12 ans (n = 25)</th><th></th></tr><tr><td>ASC_{0-24h} (µg h/ml)</td><td>46.3 ± 15.2</td><td>64.3 ± 29.2</td><td>59.2 ± 15.1</td><td>50.3 ± 15.0</td><td></td></tr><tr><td>C_{max} (µg/ml)</td><td>5.3 ± 1.5</td><td>10.3 ± 3.3</td><td>9.4 ± 2.7</td><td>8.0 ± 2.4</td><td></td></tr><tr><td>Clairance</td><td>12.7 ± 4.5</td><td>2.5 ± 2.4</td><td>4.5 ± 2.9</td><td>6.4 ± 2.9</td><td></td></tr></table>	Paramètre PK	Adultes*	Enfants					≥ 18 ans (n = 160)	≤ 2 ans (n = 17)	> 2 - < 12 ans (n = 21)	≥ 12 ans (n = 25)		ASC _{0-24h} (µg h/ml)	46.3 ± 15.2	64.3 ± 29.2	59.2 ± 15.1	50.3 ± 15.0		C _{max} (µg/ml)	5.3 ± 1.5	10.3 ± 3.3	9.4 ± 2.7	8.0 ± 2.4		Clairance	12.7 ± 4.5	2.5 ± 2.4	4.5 ± 2.9	6.4 ± 2.9		<table><tr><th>Paramètre PK</th><th>Adultes*</th><th colspan="4">Enfants</th></tr><tr><th></th><th>≥ 18 ans (n = 160)</th><th>≤ 2 ans (n = 17)</th><th>> 2 - < 12 ans (n = 21)</th><th>≥ 12 ans (n = 25)</th><th></th></tr><tr><td>ASC_{0-24h} (µg h/ml)</td><td>46.3 ± 15.2</td><td>64.3 ± 29.2</td><td>59.2 ± 15.1</td><td>50.3 ± 15.0</td><td></td></tr><tr><td>C_{max} (µg/ml)</td><td>5.3 ± 1.5</td><td>10.3 ± 3.3</td><td>9.4 ± 2.7</td><td>8.0 ± 2.4</td><td></td></tr><tr><td>Clairance</td><td>12.7 ± 4.5</td><td>2.5 ± 2.4</td><td>4.5 ± 2.9</td><td>6.4 ± 2.9</td><td></td></tr></table>	Paramètre PK	Adultes*	Enfants					≥ 18 ans (n = 160)	≤ 2 ans (n = 17)	> 2 - < 12 ans (n = 21)	≥ 12 ans (n = 25)		ASC _{0-24h} (µg h/ml)	46.3 ± 15.2	64.3 ± 29.2	59.2 ± 15.1	50.3 ± 15.0		C _{max} (µg/ml)	5.3 ± 1.5	10.3 ± 3.3	9.4 ± 2.7	8.0 ± 2.4		Clairance	12.7 ± 4.5	2.5 ± 2.4	4.5 ± 2.9	6.4 ± 2.9	
Paramètre PK	Adultes*	Enfants																																																											
	≥ 18 ans (n = 160)	≤ 2 ans (n = 17)	> 2 - < 12 ans (n = 21)	≥ 12 ans (n = 25)																																																									
ASC _{0-24h} (µg h/ml)	46.3 ± 15.2	64.3 ± 29.2	59.2 ± 15.1	50.3 ± 15.0																																																									
C _{max} (µg/ml)	5.3 ± 1.5	10.3 ± 3.3	9.4 ± 2.7	8.0 ± 2.4																																																									
Clairance	12.7 ± 4.5	2.5 ± 2.4	4.5 ± 2.9	6.4 ± 2.9																																																									
Paramètre PK	Adultes*	Enfants																																																											
	≥ 18 ans (n = 160)	≤ 2 ans (n = 17)	> 2 - < 12 ans (n = 21)	≥ 12 ans (n = 25)																																																									
ASC _{0-24h} (µg h/ml)	46.3 ± 15.2	64.3 ± 29.2	59.2 ± 15.1	50.3 ± 15.0																																																									
C _{max} (µg/ml)	5.3 ± 1.5	10.3 ± 3.3	9.4 ± 2.7	8.0 ± 2.4																																																									
Clairance	12.7 ± 4.5	2.5 ± 2.4	4.5 ± 2.9	6.4 ± 2.9																																																									

Annexe : Tableau face-face modification de RCP ROVALCYTE extension pédiatrique

(l/h)				
t½ (h)	6.5 ± 1.4	3.1 ±1.4	4.1 ± 1.3	5.5 ± 1.1

La dose unique quotidienne de Rovalcyte a été déterminée sur la base de la surface corporelle (SC) et de la clairance de la créatinine (CrCl) selon la formule de Schwartz

(l/h)				
t½ (h)	6.5 ± 1.4	3.1 ±1.4	4.1 ± 1.3	5.5 ± 1.1

Dans une étude de pharmacocinétique et de tolérance de phase I chez des enfants ayant bénéficié d'une greffe de cœur (âgés de 3 semaines à 125 jours, n = 14), le valganciclovir a été administré une fois par jour durant deux jours. Les propriétés pharmacocinétiques de population ont permis d'estimer une biodisponibilité moyenne de 64 %.

Une comparaison des résultats de ces deux études avec les résultats pharmacocinétiques obtenus dans la population adulte montre que les intervalles de l'ASC0-24h ont été semblables dans toutes les tranches d'âge, y compris les adultes. Les valeurs moyennes de l'ASC0-24h et de la Cmax ont également été similaires dans toutes les tranches d'âge pédiatriques inférieures à 12 ans, bien qu'il ait été observé une tendance à une diminution des valeurs moyennes de l'ASC0-24h et de la Cmax dans l'ensemble de la population pédiatrique, montrant une corrélation avec l'augmentation de l'âge. Cette tendance a été plus prononcée pour les valeurs moyennes de la clairance et de la demi-vie (t½). Cependant, ces résultats étaient attendus dans la mesure où la clairance est influencée par les changements 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, ci-après, résume les intervalles des ASC0-24h estimés par le modèle pour le ganciclovir à partir de ces deux études, ainsi que les valeurs moyennes et l'écart type de l'ASC0-24h, de la Cmax, de la clairance et de la t½ pour les groupes d'âge pédiatriques pertinents comparativement aux valeurs obtenues chez l'adulte :

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)
ASC0-24h (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'ASC0-24h	15,4 – 116,1	34 - 124	34 - 152	36 - 108	22 - 93
Cmax (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
t1/2 (h)	6,5 ± 1,4	1,97 ± 0,185	3,1 ±1,4	4,1 ± 1,3	5,5 ± 1,1

La dose unique quotidienne de Rovalcyte dans les deux études décrites ci-dessus a été déterminée sur la base de la surface corporelle (SC) et de la clairance de la créatinine

Annexe : Tableau face-face modification de RCP ROVALCYTE extension pédiatrique

modifiée et a été calculée comme ci-dessous : Dose pédiatrique (mg) = 7 x SC x CrCl (calculée selon la formule de Schwartz modifiée) : k = 0,45 pour les patients âgés < 2 ans, 0,55 pour les garçons âgés de 2 à < 13 ans et les filles âgées de 2 à 16 ans et 0,7 pour les garçons âgés de 13 à 16 ans. La dose ne doit pas dépasser la dose adulte de 900 mg. Par ailleurs, si la clairance de la créatinine calculée selon la formule de Schwartz dépasse 150 ml/min/1,73m², une valeur maximale de 150 ml/min/1,73m² doit être alors utilisée dans l'équation. Il convient de noter que l'algorithme d'adaptation posologique pédiatrique a été développé sur la base de données. Les propriétés pharmacocinétiques uniquement et qu'il n'a pas été vérifié dans le cadre d'études d'efficacité et de sécurité (voir 5.1). Dose pédiatrique (mg) = 7 x SC x CrCl (calculée selon la formule de Schwartz modifiée) : $SC (m^2) \text{ selon la formule de Mosteller} = \sqrt{\frac{\text{Taille (cm)} \times \text{Poids (kg)}}{3600}}$ Clairance de la Créatinine (ml / min / 1.73m²) selon la formule de Schwartz = $\frac{k \times \text{taille (cm)}}{\text{Créatininémie (mg / dl)}}$ k = 0,45 pour les patients âgés < 2 ans, 0,55 pour les garçons âgés de 2 à < 13 ans et les filles âgées de 2 à 16 ans et 0,7 pour les garçons âgés de 13 à 16 ans. La dose ne doit pas dépasser la dose adulte de 900 mg. Par ailleurs, si la clairance de la créatinine calculée selon la formule de Schwartz dépasse 150 ml/min/1,73m², une valeur maximale de 150 ml/min/1,73m² doit être alors utilisée dans l'équation. Il convient de noter que l'algorithme d'adaptation posologique pédiatrique a été développé sur la base de données. Les propriétés pharmacocinétiques uniquement et qu'il n'a pas été vérifié dans le cadre d'études d'efficacité et de sécurité (voir 5.1). Les propriétés pharmacocinétiques du ganciclovir ont également été évaluées chez 24 nouveau-nés âgés de 8 à 34 jours, ont reçu 6 mg/kg de ganciclovir intraveineux deux fois par jour. 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. La durée totale du traitement a été de six semaines. 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	(CrCl) selon la formule de Schwartz modifiée et a été calculée comme ci-dessous : en utilisant l'algorithme posologique présenté dans la section 4.2. Dose pédiatrique (mg) = 7 x SC x CrCl (calculée selon la formule de Schwartz modifiée) : k = 0,45 pour les patients âgés < 2 ans, 0,55 pour les garçons âgés de 2 à < 13 ans et les filles âgées de 2 à 16 ans et 0,7 pour les garçons âgés de 13 à 16 ans. La dose ne doit pas dépasser la dose adulte de 900 mg. Par ailleurs, si la clairance de la créatinine calculée selon la formule de Schwartz dépasse 150 ml/min/1,73m², une valeur maximale de 150 ml/min/1,73m² doit être alors utilisée dans l'équation. Il convient de noter que l'algorithme d'adaptation posologique pédiatrique a été développé sur la base de données. Les propriétés pharmacocinétiques uniquement et qu'il n'a pas été vérifié dans le cadre d'études d'efficacité et de sécurité (voir 5.1). Dose pédiatrique (mg) = 7 x SC x CrCl (calculée selon la formule de Schwartz modifiée) : $SC (m^2) \text{ selon la formule de Mosteller} = \sqrt{\frac{\text{Taille (cm)} \times \text{Poids (kg)}}{3600}}$ Clairance de la Créatinine (ml / min / 1.73m²) selon la formule de Schwartz = $\frac{k \times \text{taille (cm)}}{\text{Créatininémie (mg / dl)}}$ k = 0,45 pour les patients âgés < 2 ans, 0,55 pour les garçons âgés de 2 à < 13 ans et les filles âgées de 2 à 16 ans et 0,7 pour les garçons âgés de 13 à 16 ans. La dose ne doit pas dépasser la dose adulte de 900 mg. Par ailleurs, si la clairance de la créatinine calculée selon la formule de Schwartz dépasse 150 ml/min/1,73m², une valeur maximale de 150 ml/min/1,73m² doit être alors utilisée dans l'équation. Il convient de noter que l'algorithme d'adaptation posologique pédiatrique a été développé sur la base de données. Les propriétés pharmacocinétiques uniquement et qu'il n'a pas été vérifié dans le cadre d'études d'efficacité et de sécurité (voir 5.1). 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 infection congénitale symptomatique à CMV. Dans la première étude, 24 nouveau-nés âgés de 8 à 34 jours, ont reçu 6 mg/kg de ganciclovir intraveineux deux fois par jour. 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. La durée totale du traitement a été de six semaines. Une dose de 16 mg/kg deux fois par jour de valganciclovir poudre pour solution buvable a
--	---

Annexe : Tableau face-face modification de RCP ROVALCYTE extension pédiatrique

intraveineuse efficace de 5 mg/kg chez l'adulte. Le modèle pharmacocinétique a suggéré que les valeurs type de la clairance (l/h), du volume de distribution (L) et de la biodisponibilité du ganciclovir chez les nouveau-nés étaient respectivement de 0,146 x Poids¹, 68, 1,15 x Poids et 54 %. 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.	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 poudre pour solution buvable deux fois par jour pendant six semaines, puis 96 des 109 patients ont été randomisés pour continuer à recevoir le valganciclovir ou un placebo pendant six mois. Cependant, les valeurs moyennes de l'ASC0-12h ont été inférieures par rapport à celles de la première étude. Le modèle pharmacocinétique a suggéré que les valeurs type de la clairance (l/h), du volume de distribution (L) et de la biodisponibilité du ganciclovir chez les nouveau-nés étaient respectivement de 0,146 x Poids¹, 68, 1,15 x Poids et 54 %. 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.
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur	
60 comprimés	1 boîte contenant 1 flacon de 60 comprimés