

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cymevene 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 500 mg de ganciclovir (sous forme de ganciclovir sodique).

Après reconstitution avec 10 ml d'eau pour préparations injectables, chaque ml contient 50 mg de ganciclovir.

Excipient(s) à effet notable : environ 43 mg (2 mEq) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer).

Lyophilisat blanc à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cymevene est indiqué chez les adultes et les adolescents ≥ 12 ans pour :

- le traitement des infections à cytomégalo­virus (CMV) chez les patients immunodéprimés
- la prévention des infections à CMV en utilisant un traitement préemptif 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).

Cymevene est également indiqué dès la naissance pour :

- prévention des infections à CMV en utilisant une prophylaxie universelle chez les patients présentant une immunodépression induite par un traitement médicamenteux (par exemple suite à une greffe d'organe ou une chimiothérapie anticancéreuse).

Il convient de prendre en compte les recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des agents antiviraux.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement des infections à CMV

Adultes et population pédiatrique ≥ 12 ans ayant une fonction rénale normale

- Traitement d'induction : 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 12 heures pendant 14 à 21 jours.
- Traitement d'entretien : un traitement d'entretien peut être administré aux patients immunodéprimés exposés à un risque de rechute. 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une heure une fois par jour 7 jours par semaine, ou 6 mg/kg administrés une fois par jour 5 jours par semaine. La durée du traitement d'entretien doit être déterminée au cas par cas en tenant compte des recommandations thérapeutiques locales.
- Traitement d'une progression de la maladie : Le traitement peut être administré ou réadministré à la posologie indiquée pour le traitement d'induction chez tout patient dont l'infection à CMV progresse sous traitement d'entretien ou à la suite de l'arrêt du traitement par ganciclovir.

Population pédiatrique de la naissance à < 12 ans :

Les données pédiatriques actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Prophylaxie des infections à CMV en utilisant un traitement préemptif

Adultes et population pédiatrique ≥ 12 ans ayant une fonction rénale normale

Traitement d'induction : 5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse d'une heure toutes les 12 heures pendant 7 à 14 jours.
Traitement d'entretien : 5 mg/kg par perfusion intraveineuse d'une heure une fois par jour 7 jours par semaine, ou 6 mg/kg une fois par jour 5 jours par semaine. La durée du traitement d'entretien doit être déterminée selon le risque d'infection à CMV ; les recommandations thérapeutiques locales doivent être consultées.

Population pédiatrique de la naissance à < 12 ans :

Les données pédiatriques actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Prévention des infections à CMV en utilisant une prophylaxie universelle

Adultes et population pédiatrique > 16 ans :

5 mg/kg administrés par perfusion intraveineuse pendant une heure une fois par jour pendant 7 jours par semaine, ou 6 mg/kg une fois par jour pendant 5 jours par semaine. La durée est basée sur le risque de contracter une infection à CMV, tout en tenant compte des recommandations thérapeutiques locales.

Population pédiatrique de la naissance à ≤ 16 ans :

La dose unique quotidienne recommandée de ganciclovir administrée par perfusion intraveineuse pendant une heure est déterminée en fonction de la surface corporelle (SC) au moyen de la formule de Mostellar BSA et de la clairance de la créatinine dérivée de la formule de Schwartz (CrCLS). Elle se calcule à l'aide des équations ci-dessous. La durée du traitement prophylactique universel est basée sur le risque de contracter une infection à CMV et doit être déterminée au cas par cas.

Dose pédiatrique (mg) = $3 \times SC \times CrCLS$ (voir ci-dessous la formule de Mostellar 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 par la formule de Schwartz excède 150 ml/min/1,73 m², une valeur maximale de 150 ml/min/1,73 m² doit 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 = 0,33 pour les patients < 1 an dont le poids de naissance est bas, 0,45 pour les patients < 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 . 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 mesure de Jaffé pour mesurer la créatinine sérique et peuvent nécessiter une correction lorsque les méthodes enzymatiques sont utilisées.

Il est recommandé de surveiller régulièrement le taux de créatinine sérique ainsi que les changements dans la taille et le poids et, au besoin, d'adapter la dose.

Instructions posologiques particulières

Insuffisance rénale

Les patients pédiatriques (de la naissance à ≤ 16 ans) avec une insuffisance rénale recevant une dose prophylactique de ganciclovir calculée à l'aide de l'algorithme de dosage 3 x SC x CrCLS n'ont pas besoin d'une modification supplémentaire de la dose car celle-ci est déjà ajustée en fonction de la clairance de la créatinine.

Chez les patients insuffisants rénaux âgés de 12 ans et plus traités sur base d'un poids corporel en mg/kg pour un traitement préemptif et un traitement contre les infections à CMV, la dose en mg/kg de ganciclovir doit être modifiée selon la clairance de la créatinine comme indiqué dans le tableau ci-dessous (voir les rubriques 4.4 et 5.2).

Modifications posologiques chez les patients insuffisants rénaux recevant des doses en mg/kg :

CICr	Dose d'induction	Dose d'entretien
>70 ml/min	5,0 mg/kg toutes les 12h	5,0 mg/kg/jour
50-69 ml/min	2,5 mg/kg toutes les 12h	2,5 mg/kg/jour
25-49 ml/min	2,5 mg/kg/jour	1,25 mg/kg/jour
10-24 ml/min	1,25 mg/kg/jour	0,625 mg/kg/jour
<10 ml/min	1,25 mg/kg 3x/sem après l'hémodialyse	0,625 mg/kg 3x/sem après l'hémodialyse

Une estimation de la clairance de la créatinine peut être calculée à partir de la créatininémie en utilisant la formule suivante :

Pour un homme :
$$\frac{(140 - \text{âge [années]}) \times (\text{poids corporel [kg]})}{72 \times (0,011 \times \text{créatininémie [micromole/l]})}$$

Pour une femme : 0,85 x valeur pour un homme

La créatininémie ou la clairance estimée de la créatinine doit être surveillée car des modifications de posologie sont recommandées chez les patients insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique

L'innocuité et l'efficacité de Cymevene n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie ou pancytopenie sévère

Voir rubrique 4.4 avant l'instauration du traitement.

Si la numération sanguine diminue significativement au cours du traitement par ganciclovir, un traitement par facteurs de croissance hématopoïétique et/ou l'arrêt de l'administration du ganciclovir doivent être envisagés (voir les rubriques 4.4 et 4.8).

Patients âgés

Aucune étude de l'efficacité ou de la sécurité d'emploi du ganciclovir chez les patients âgés n'a été menée. Étant donné que la fonction rénale régresse avec l'âge, le ganciclovir doit être administré aux patients âgés en prêtant bien attention à leur statut rénal (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Attention :

Le ganciclovir doit être administré par perfusion intraveineuse d'une heure à une concentration ne dépassant pas 10 mg/mL. Ne pas administrer par injection intraveineuse rapide ou en bolus, car les concentrations plasmatiques excessives qui en résulteraient peuvent augmenter la toxicité du ganciclovir.

Ne pas administrer par injection intramusculaire ou sous-cutanée, car cela peut provoquer une irritation tissulaire sévère due au pH élevé (~11) de la solution de ganciclovir (voir rubrique 4.8).

Ne pas dépasser la posologie, la fréquence et la vitesse de perfusion recommandées.

Cymevene est une poudre pour solution à diluer pour perfusion. Après reconstitution, Cymevene est une solution incolore à légèrement jaunâtre pratiquement dépourvue de particules visibles.

La perfusion doit être administrée dans une veine dont le débit sanguin est adéquat, de préférence au moyen d'une canule en plastique.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

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

Le ganciclovir étant considéré comme potentiellement tératogène et cancérigène chez l'homme, des précautions doivent être prises lors de sa manipulation.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, au valganciclovir ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité croisée

En raison de la similarité de la structure chimique du ganciclovir et de celle de l'aciclovir et du penciclovir, une réaction d'hypersensibilité croisée entre ces médicaments est possible. Cymevene doit donc être prescrit avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité connue à l'aciclovir ou au penciclovir (ou à leurs promédicaments respectifs le valaciclovir ou le famciclovir).

Mutagenèse, tératogenèse, cancérogenèse, fertilité et contraception

Avant l'instauration du traitement par ganciclovir, 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 cancérogène et a altéré la fertilité. D'après des études cliniques et non cliniques, il est jugé probable que le ganciclovir induise une inhibition temporaire ou permanente de la spermatogenèse (voir les rubriques 4.6, 4.8 et 5.3). Le ganciclovir doit donc être considéré comme potentiellement tératogène et cancérogène chez l'Homme, avec la capacité de provoquer des malformations congénitales et des cancers. Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 30 jours après le traitement. Il faut conseiller aux hommes d'utiliser une méthode de contraception mécanique pendant le traitement et pendant au moins 90 jours après le traitement, sauf s'il est certain que la partenaire n'est pas exposée à un risque de grossesse (voir les rubriques 4.6, 4.8 et 5.3).

Ganciclovir doit être utilisé avec une extrême prudence, surtout chez l'enfant en raison du risque potentiel d'effets cancérogènes à long terme et de toxicité sur la reproduction. Les bénéfices du traitement doivent être soigneusement considérés dans chaque cas et doivent nettement justifier les risques (voir rubrique 4.2). Consulter les recommandations thérapeutiques.

Dépression médullaire

Cymevene doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une cytopénie préexistante ou des antécédents de cytopénie d'origine médicamenteuse, ainsi que chez les patients recevant une radiothérapie. Des cas sévères de leucopénie, de neutropénie, d'anémie, de thrombopénie, de pancytopenie et de défaillance médullaire ont été observés chez des patients traités par ganciclovir. Le traitement ne doit pas être instauré si la numération des polynucléaires neutrophiles est inférieure à 500 cellules/ μ l ou si la numération plaquettaire est inférieure à 25 000 cellules/ μ l ou si l'hémoglobinémie est inférieure à 8 g/dl (voir les rubriques 4.2 et 4.8).

Il est recommandé de surveiller la numération-formule sanguine complète, avec numération plaquettaire, durant le traitement. Une surveillance hématologique plus étroite peut être nécessaire chez les patients insuffisants rénaux et chez les nouveau-nés et les nourrissons (voir rubrique 4.8). Durant les 14 premiers jours d'administration, il est recommandé de surveiller la numération des leucocytes (de préférence avec la formule leucocytaire) tous les deux jours ; cette surveillance doit être quotidienne chez les patients dont la numération des polynucléaires neutrophiles est initialement basse (< 1 000 polynucléaires neutrophiles/ μ l), chez ceux ayant présentés une leucopénie au cours d'un traitement précédent par une autre substance myélotoxique et chez les patients insuffisants rénaux.

Chez les patients présentant une leucopénie, une neutropénie, une anémie et/ou une thrombopénie sévère, il est recommandé d'envisager un traitement par facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou l'interruption du traitement par ganciclovir (voir les rubriques 4.2 et 4.8).

Insuffisance rénale

Les patients présentant une insuffisance rénale sont exposés à un risque accru de toxicité (particulièrement hématologique). La dose doit être réduite (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

Utilisation avec d'autres médicaments

Des crises d'épilepsie ont été rapportées chez des patients traités par impénème-cilastatine et ganciclovir. Le ganciclovir ne doit pas être utilisé en même temps que l'impénème-cilastatine sauf si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (voir rubrique 4.5).

Les patients traités par le ganciclovir et la didanosine, des médicaments dont l'effet myélosuppresseur est connu ou des médicaments affectant la fonction rénale doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes de toxicité additive (voir rubrique 4.5).

Excipients

Ce médicament contient 2 mmol (43 mg) de sodium par dose de 500 mg. Cette quantité est à prendre en compte par les patients suivant un régime alimentaire avec apport contrôlé de sodium.

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

Interactions pharmacocinétiques

Probénécide

L'administration de probénécide avec du ganciclovir par voie orale a résulté en une diminution statistiquement significative de la clairance rénale du ganciclovir et en une augmentation cliniquement significative de l'exposition. Un tel effet est également attendu durant l'administration concomitante de ganciclovir intraveineux et de probénécide. Les patients traités par probénécide et Cymevene doivent donc être étroitement surveillés à la recherche de signes de toxicité du ganciclovir.

Didanosine

Les concentrations plasmatiques de didanosine ont constamment augmenté en cas d'administration concomitante de ganciclovir. À des doses intraveineuses de 5 et 10 mg/kg/jour, une augmentation de l'ASC de la didanosine allant de 38 % à 67 % a été observée. Aucun effet cliniquement significatif sur les concentrations du ganciclovir n'a été constaté. Les patients doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes de toxicité de la didanosine (voir rubrique 4.4).

Autres antirétroviraux

Les isoenzymes du cytochrome P450 ne jouent aucun rôle dans la pharmacocinétique du ganciclovir. Des interactions pharmacocinétiques avec les inhibiteurs de protéases et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ne sont donc pas attendues.

Interactions pharmacodynamiques

Imipénème-cilastatine

Des crises d'épilepsie ont été rapportées chez des patients recevant du ganciclovir et de l'imipénème-cilastatine de façon concomitante. Ces médicaments ne doivent pas être administrés 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).

Autres interactions médicamenteuses potentielles

La toxicité peut être augmentée si le ganciclovir est administré de façon concomitante avec d'autres médicaments dont l'effet myélosuppresseur est connu ou qui sont associés à une altération de la fonction rénale. Ceci inclut les agents anti-infectieux (tels que dapsons, pentamidine, flucytosine, amphotéricine B, triméthoprime/sulfaméthoxazole), les immunosuppresseurs (par ex., ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate mofétil), les agents antinéoplasiques (par ex., vincristine, vinblastine, doxorubicine et hydroxyurée), ainsi que les nucléosides (dont la zidovudine, la stavudine et la didanosine) et les analogues nucléosidiques (y compris le ténofovir, l'adéfovir). Ces médicaments ne doivent donc pas être administrés de façon concomitante avec le ganciclovir, sauf si les bénéfices attendus justifient les risques encourus (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Une étude clinique de faible envergure chez des patients transplantés rénaux recevant Valcyte dans le cadre d'une prophylaxie des infections à CMV jusqu'à 200 jours a démontré un impact du valganciclovir / ganciclovir 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 puisse inhiber la spermatogenèse humaine de façon temporaire ou permanente (voir rubrique 4.4 et 5.3).

Grossesse

La sécurité d'emploi du ganciclovir chez la femme enceinte n'a pas été établie. Cependant, le ganciclovir diffuse facilement à travers le placenta humain. Lors des études chez l'animal, le ganciclovir a été associé à une toxicité pour la reproduction et à une tératogénicité (voir les rubriques 4.4 et 5.3). Le ganciclovir ne doit donc pas être administré pendant la grossesse, sauf si les bénéfices attendus pour la mère justifient les risques tératogènes potentiels pour le fœtus.

Contraception chez les hommes et les femmes

En raison du potentiel de toxicité pour la reproduction et de tératogénicité, les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par ganciclovir et pendant au moins 30 jours après le traitement. Il faut conseiller aux hommes d'utiliser une méthode de contraception mécanique pendant le traitement par ganciclovir et pendant au moins 90 jours après le traitement, sauf s'il est certain que la partenaire n'est pas exposée à un risque de grossesse (voir les rubriques 4.4 et 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si le ganciclovir est excrété dans le lait maternel, mais la possibilité de son passage dans le lait provoquant des effets indésirables graves chez le nourrisson allaité ne peut être exclue. Les données animales indiquent que le ganciclovir est excrété dans le lait des rates qui allaitent. L'allaitement doit donc être interrompu durant le traitement par ganciclovir (voir rubrique 4.3).

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

Ganciclovir peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le valganciclovir est un promédicament du ganciclovir, les effets indésirables associés au valganciclovir peuvent être attendus avec le ganciclovir. Le ganciclovir oral n'est plus disponible, mais les effets indésirables rapportés avec son utilisation peuvent être également attendus chez les patients recevant du ganciclovir intraveineux. Les effets indésirables rapportés avec le ganciclovir intraveineux ou oral ou avec le valganciclovir sont donc inclus dans le tableau des effets indésirables.

Chez les patients traités par le ganciclovir/valganciclovir, les effets indésirables les plus graves et les plus fréquents sont hématologiques, notamment neutropénie, anémie et thrombopénie (voir rubrique 4.4). D'autres effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les fréquences présentées dans le tableau des effets indésirables proviennent d'une population groupée de patients infectés par le VIH (n = 1704) recevant une thérapie d'entretien avec du ganciclovir ou du valganciclovir. Une exception est faite pour l'agranulocytose, la granulocypénie 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 rétinopathie par CMV. Cependant, il existe des différences dans la fréquence de certains effets. Le ganciclovir intraveineux est associé à un risque plus faible de diarrhée par rapport au valganciclovir oral. 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 sont signalés plus fréquemment chez les patients transplantés.

Tableau 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	Peu fréquent
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
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	
Dysgueusie (perturbation du goût)	
Tremblements	
Affections oculaires:	
Altération de la vision	Fréquent
Décollement de la rétine	
Corps flottants du vitré	
Douleur oculaire	
Conjonctivite	
Oedème maculaire	
Affections de l'oreille et du labyrinthe:	
Douleur auriculaire	Fréquent
Surdité	Peu fréquent
Affections cardiaques:	
Arrhythmies	Peu fréquent
Affections vasculaires:	
Hypotension	Fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:	
Toux	Très fréquent
Dyspnée	
Affections gastrointestinales:	
Diarrhée	Très fréquent
Nausées	
Vomissements	
Douleurs abdominales	
Dyspepsie	Fréquent
Flatulences	
Douleurs abdominales hautes	
Constipation	

Ulcération buccale	
Dysphagie	
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	
Réactions au site d'injection	Fréquent
Douleur	

Frissons	
Malaise	
Asthénie	
Douleur thoracique	Peu fréquent

* Les fréquences de ces effets indésirables sont tirées de données post-commercialisation. Toutes les autres catégories de fréquence sont basées sur les fréquences rapportées au cours des essais cliniques.

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 et à la suite de l'administration d'une dose cumulée \leq 200 mg/kg. 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).

Neutropénie sévère

Une neutropénie sévère a été signalée plus fréquemment chez les patients atteints du VIH (14%) ayant reçu une thérapie d'entretien avec du valganciclovir, du ganciclovir oral ou intraveineux (n = 1704) que chez les patients transplantés d'organes 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 la 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%.

Thrombopénie

Le risque de survenue d'une thrombopénie est plus élevé chez les patients dont la numération plaquettaire est initialement basse ($< 100\ 000/\mu\text{l}$). Les patients présentant une immunosuppression iatrogène due à un traitement par des médicaments immunosuppresseurs sont exposés à un risque plus élevé de thrombopénie que les patients atteints du sida (voir rubrique 4.4). Une thrombopénie sévère peut être associée à une hémorragie pouvant engager le pronostic vital.

Crises d'épilepsie

Des crises d'épilepsie ont été rapportées chez des patients traités par imipénème-cilastatine et ganciclovir (voir les rubriques 4.4 et 4.5).

Décollement de la rétine

Cet effet indésirable a uniquement été rapporté dans des études chez des patients porteurs du VIH et traités par Cymevene pour une rétinite à CMV.

Réactions au site d'injection

Des réactions au site d'injection surviennent fréquemment chez les patients traités par ganciclovir. Cymevene doit être administré de la façon recommandée dans la rubrique 4.2 afin de réduire le risque d'irritation tissulaire locale.

Population pédiatrique

Aucune étude formelle sur la sécurité du ganciclovir n'a été menée chez des enfants âgés < 12 ans mais, sur la base de l'expérience acquise avec le valganciclovir, un promédicament du ganciclovir, le profil global de tolérance du médicament actif est similaire chez les enfants et adultes. La neutropénie est également plus fréquente chez les patients pédiatriques, mais aucune corrélation n'a été constatée entre la neutropénie et des effets indésirables infectieux dans la population pédiatrique. Un risque accru de cytopénies chez les nouveau-nés et les nourrissons nécessite de surveiller étroitement la numération sanguine dans ces groupes d'âges (voir rubrique 4.4).

Seules des données limitées sont disponibles chez les nouveau-nés ou les nourrissons infectés par le VIH/atteints de sida ou présentant une infection congénitale à CMV traités par valganciclovir ou ganciclovir, cependant le profil de sécurité d'emploi semble être conforme au profil de sécurité d'emploi connu du valganciclovir/ganciclovir.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40
B-1060 Bruxelles
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi

4.9 Surdosage

Symptômes

Des déclarations de surdosages en ganciclovir IV, dont certains à issue fatale, ont été rapportées lors des essais cliniques et après la mise sur le marché. La majorité de ces déclarations n'a décrit aucun effet indésirable associé, ou a décrit un ou plusieurs des effets indésirables suivants :

- Toxicité hématologique : dépression médullaire, dont pancytopenie, insuffisance médullaire, leucopénie, neutropénie, granulopénie
- Hépatotoxicité : hépatite, troubles de la fonction hépatique
- Toxicité rénale : aggravation d'une hématurie chez un patient présentant une altération rénale préexistante, atteinte rénale aiguë, une créatininémie élevée.
- Toxicité gastro-intestinale : douleurs abdominales, diarrhée, vomissements
- Neurotoxicité : tremblements généralisés, crises d'épilepsie

Prise en charge

Ganciclovir est éliminé par hémodialyse ; c'est pourquoi l'hémodialyse peut être bénéfique en réduisant l'exposition à la substance active chez les patients ayant reçu un surdosage en ganciclovir (voir rubrique 5.2).

Informations additionnelles sur des populations particulières

Insuffisance rénale : un surdosage en ganciclovir pourrait entraîner une augmentation de la toxicité rénale chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Aucune information spécifique n'est disponible.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, antiviraux à action directe, nucléosides et nucléotides sauf inhibiteurs de la transcriptase inverse, code ATC : J05AB06.

Mécanisme d'action

Le ganciclovir est un analogue synthétique de la 2'-désoxyguanosine, qui inhibe la réplication des herpès virus tant in vitro qu'in vivo. Les virus humains sensibles comprennent le cytomégalovirus humain (HCMV), les virus herpes-simplex 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2), les herpès virus 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. Les études cliniques ont été limitées à l'évaluation de l'efficacité chez des patients atteints d'une infection à CMV.

Dans les cellules infectées par le CMV, le ganciclovir est initialement phosphorylé en ganciclovir monophosphate par la protéine kinase virale UL97. Une phosphorylation ultérieure sous l'effet de plusieurs kinases cellulaires produit du ganciclovir triphosphate, qui subit ensuite un métabolisme intracellulaire lent. Ce mécanisme a été mis en évidence dans des cellules infectées par HSV et HCVM, avec des demi-vies respectives de 18 et 6-24 heures après l'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 virostatique du ganciclovir résulte de l'inhibition de la synthèse de l'ADN viral par (1) inhibition compétitive de l'incorporation du désoxyguanosine-triphosphate dans l'ADN par l'ADN polymérase et (2) 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 CI_{50} du ganciclovir vis-à-vis du CMV, est comprise entre 0,08 μM (0,02 $\mu g/ml$) et 14 μM (3,57 $\mu g/ml$).

Efficacité clinique et sécurité

Résistance virale

La possibilité d'une résistance virale doit être envisagée chez les patients dont la réponse clinique est médiocre de façon répétée, ou chez qui

l'excrétion virale persiste durant le traitement.

Une résistance virale au ganciclovir peut survenir par sélection de mutations au niveau du gène de la kinase virale (UL97) responsable de la monophosphorylation du ganciclovir et/ou du gène de la polymérase virale (UL54). Les virus contenant des mutations au niveau du gène d'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.

Population pédiatrique

Lors d'une étude prospective, 36 enfants et adolescents sévèrement immunodéprimés âgés de 6 mois à 16 ans infectés par le VIH et le CMV ont été traités par ganciclovir intraveineux à la dose de 5 mg/kg/jour pendant deux jours puis par ganciclovir par voie orale pendant une durée médiane de 32 semaines. Le ganciclovir a été efficace, avec un profil de toxicité similaire à celui observé chez les patients adultes. Le ganciclovir a été associé à une diminution de la détection du CMV par culture ou réaction en chaîne par polymérase (PCR). Une neutropénie a été le seul événement indésirable lié au traitement observé durant l'étude et, bien que l'arrêt du traitement n'ait été nécessaire dans aucun cas, un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF) a dû être administré à 4 patients afin de maintenir la numération des polynucléaires neutrophiles au-dessus de 400 cellules/mm³.

Dans une étude rétrospective, 122 patients âgés de 16 jours à 18 ans (âge médian de 2,5 ans) ayant reçu une transplantation hépatique ont été traités pendant au moins 14 jours par 5 mg/kg de ganciclovir intraveineux deux fois par jour, puis une surveillance préventive de l'infection à CMV a été effectuée par PCR. Le risque d'infection à CMV était jugé élevé chez 43 patients et habituel chez 79. Une infection asymptomatique à CMV a été détectée par PCR chez 34,4 % des patients, et a été plus fréquente chez les receveurs à risque élevé que chez les receveurs à risque habituel (58,1 % vs 21,8 %, p = 0,0001). Une infection symptomatique à CMV est apparue chez 12 patients (9,8 % ; 8 à risque élevé, 4 à risque habituel, p=0,03). Un rejet aigu est apparu chez trois sujets dans les 6 mois suivant la détection du CMV, mais la détection du CMV a été précédée d'un rejet chez 13 patients. Aucun décès secondaire à l'infection à CMV n'est survenu. Au total, 38,5 % des patients n'ont reçu aucun médicament antiviral au-delà de leur prophylaxie postopératoire initiale.

Une analyse rétrospective a comparé la sécurité et l'efficacité du ganciclovir à celles du valganciclovir chez 92 patients âgés de 7 mois à 18 ans (âge médian : 9 ans) ayant reçu une greffe du rein et/ou du foie. Tous ces patients ont reçu un traitement par ganciclovir intraveineux 5 mg/kg deux fois par jour pendant 2 semaines à la suite de la greffe. Les patients traités avant 2004 ont reçu ensuite du ganciclovir par voie orale à raison de 30 mg/kg/dose jusqu'à 1 g/dose trois fois par jour (n=41), tandis que ceux traités après 2004 ont reçu jusqu'à 900 mg de valganciclovir une fois par jour (n=51). L'incidence globale de l'infection à CMV a été de 16 % (15/92 patients). Le temps écoulé jusqu'à la survenue d'une infection à CMV a été similaire entre les deux groupes.

Lors d'une étude randomisée et contrôlée, 100 nouveau-nés (âge ≤ 1 mois) présentant une infection congénitale symptomatique à CMV avec atteinte du SNC ont été traités pendant 6 semaines par 6 mg/kg de ganciclovir intraveineux toutes les 12 heures ou n'ont reçu aucun traitement. Sur les 100 patients inclus, 42 répondaient à tous les critères de l'étude et ont fait l'objet d'évaluations audiométriques à l'entrée dans l'étude et à 6 mois de suivi. Parmi ces patients, 25 ont reçu du ganciclovir et 17 n'ont reçu aucun traitement. L'audition s'est améliorée ou est demeurée normale à 6 mois par rapport à l'entrée dans l'étude chez 21 des 25 patients du groupe ganciclovir comparativement à 10 des 17 patients témoins (respectivement 84 % et 59 % ; p = 0,06). Aucun des patients du groupe ganciclovir n'a présenté une dégradation de l'audition à 6 mois par rapport à l'entrée dans l'étude, comparativement à 7 patients témoins (p<0,01). Un an après l'entrée dans l'étude, l'audition s'était dégradée chez 5/24 patients du groupe ganciclovir et 13/19 patients témoins (p<0,01). Au cours de l'étude, 29/46 patients du groupe ganciclovir ont présenté une neutropénie, comparativement à 9/43 patients témoins (p<0,1). Neuf patients sont décédés au cours de l'étude, 3 du groupe ganciclovir et 6 du groupe témoin. Aucun décès n'a été lié au médicament de l'étude.

Lors d'une étude randomisée et contrôlée de phase III, 100 nouveau-nés (âgés de 3 à 33 jours ; âge médian : 12 jours) présentant une infection congénitale symptomatique sévère à CMV avec atteinte du SNC ont été traités par 6 mg/kg de ganciclovir intraveineux deux fois par jour pendant 6 semaines (n=48) ou n'ont reçu aucun traitement antiviral (n=52). L'évolution neurodéveloppementale à 6 et 12 mois a été meilleure chez les nourrissons qui avaient été traités par ganciclovir que chez ceux qui n'avaient pas reçu de traitement antiviral. Bien que les retards aient été moindres et l'évolution neurologique ait été plus normale chez les nourrissons ayant reçu le ganciclovir, la plupart d'entre eux se situaient encore en deçà d'un développement considéré comme normal aux âges de 6 semaines, 6 mois ou 12 mois. La sécurité n'a pas été évaluée dans cette étude.

Une étude rétrospective a évalué l'effet d'un traitement antiviral sur la perte d'audition d'apparition tardive chez de jeunes enfants ayant présenté une infection congénitale à CMV (âge de 4 à 34 mois ; âge moyen 10,3 ± 7,8 mois ; âge médian 8 mois). Cette étude a porté sur 21 jeunes enfants dont l'audition était normale à la naissance, puis s'est dégradée tardivement. Le traitement antiviral a été l'un des suivants :

- ganciclovir intraveineux 5 mg/kg par jour pendant 6 semaines, suivi d'un traitement par valganciclovir oral 17 mg/kg deux fois par jour pendant 6 semaines puis une fois par jour jusqu'à l'âge d'un an, ou
- valganciclovir oral 17 mg/kg deux fois par jour pendant 12 semaines puis une fois par jour pendant 9 mois.

Aucun des enfants n'a nécessité un implant cochléaire, et la perte d'audition s'est améliorée pour 83 % des oreilles affectées par une perte d'audition à l'entrée dans l'étude. La survenue d'une neutropénie a été le seul effet indésirable rapporté et l'arrêt du traitement n'a été nécessaire chez aucun patient.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'exposition systémique (ASC_{0-∞}) rapportée après administration d'une dose unique de 5 mg/kg de ganciclovir par perfusion intraveineuse d'une heure chez des patients adultes transplantés hépatiques était en moyenne de 50,6 µg.h/ml (CV de 40%). Chez cette population de patients, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) était en moyenne de 12,2 µg/ml (CV de 24%).

Distribution

Le volume de distribution du ganciclovir administré par voie intraveineuse est corrélé au poids corporel. Le volume de distribution à l'état d'équilibre était compris entre 0,54 et 0,87 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques était de 1 à 2 % pour des concentrations de ganciclovir de 0,5 et 51 µg/ml. Le ganciclovir pénètre dans le liquide céphalorachidien, dans lequel les concentrations observées étaient de 24 à 67 % des concentrations plasmatiques.

Métabolisme

Le ganciclovir n'est presque pas métabolisé.

Élimination

Le ganciclovir est principalement éliminé par excrétion rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active de ganciclovir sous forme inchangé. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, plus de 90 % de la dose de ganciclovir administrée par voie intraveineuse est retrouvée sous forme inchangée dans l'urine au cours des 24 heures suivant l'administration. La clairance systémique moyenne a été de $2,64 \pm 0,38$ ml/min/kg (N = 15) à $4,52 \pm 2,79$ ml/min/kg (N = 6) et la clairance rénale de $2,57 \pm 0,69$ ml/min/kg (N = 15) à $3,48 \pm 0,68$ ml/min/kg (N = 20), correspondant à 90 % à 101 % du ganciclovir administré. La demi-vie a été de $2,73 \pm 1,29$ (N = 6) à $3,98 \pm 1,78$ heures (N = 8) chez des sujets sans altération de la fonction rénale.

Linéarité/non-linéarité

Les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir intraveineux sont linéaires de 1,6 à 5,0 mg/kg.

Patients insuffisants rénaux

La clairance corporelle totale du ganciclovir est linéairement corrélée à la clairance de la créatinine. La clairance systémique moyenne a été de 2,1, 1 et 0,3 ml/min/kg chez des patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La demi-vie d'élimination est plus longue chez les patients insuffisants rénaux. Elle a été augmentée de 10 fois chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2 pour les modifications de la dose nécessaires chez les patients insuffisants rénaux).

Patients insuffisants rénaux sous hémodialyse

La concentration plasmatique du ganciclovir a diminué d'environ 50 % après une administration intraveineuse durant une séance d'hémodialyse de 4 heures.

Durant une hémodialyse intermittente, la clairance estimée du ganciclovir a été de 42 à 92 ml/min, résultant en une demi-vie intra-dialyse de 3,3 à 4,5 heures. La fraction de ganciclovir éliminée durant une seule séance de dialyse a varié de 50 % à 63 %. Les estimations de l'élimination du ganciclovir pour une dialyse continue ont été plus basses (4,0-29,6 ml/min), mais ont indiqué une élimination plus élevée du ganciclovir pendant un intervalle de dose.

Patient insuffisants hépatiques

L'innocuité et l'efficacité de Cymeveve n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. L'insuffisance hépatique ne doit pas affecter la pharmacocinétique du ganciclovir car ce dernier est excrété par voie rénale et, par conséquent, aucune recommandation de dose spécifique n'est faite (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques du ganciclovir par voie IV administré à une dose de 200mg/m² ont été étudiées dans deux études chez des patients pédiatriques transplantés hépatiques (n = 18) et rénaux (n = 25) âgés de 3 mois à 16 ans et évaluées à l'aide d'un modèle pharmacocinétique de population. La clairance de la créatinine (CrCL) a été identifiée comme covariable statistiquement significative pour la clairance du ganciclovir, le volume de distribution à l'état d'équilibre et le volume de distribution périphérique. Quand la CrCL et la taille sont incluses dans le modèle, les différences apparentes de la pharmacocinétique du ganciclovir entre différents groupes d'âge ont été prises en compte et ni l'âge, ni le sexe, ni le type de greffe d'organe n'étaient une covariable significative dans ces populations. Le tableau 1 indique les paramètres pharmacocinétiques estimés par groupe d'âge.

Tableau 1 Paramètres pharmacocinétiques médians (min.-max.) après administration par voie IV de ganciclovir basé sur la SC (200mg/m²) chez des patients ayant subi une greffe d'organe solide rénale et hépatique.

	< 6 ans	6 à < 12 ans	≥ 12 à ≤16 ans
	n = 17	n = 9	n = 17
CL(l/h)	4,23 (2,11-7,92)	4,03 (1,88-7,8)	7,53 (2,89-16,8)
V _c (l)	1,83 (0,45-5,05)	6,48 (3,34-9,95)	12,1 (3,6-18,4)
V _p (l)	5,81 (2,9-11,5)	16,4 (11,3-20,1)	27 (10,6-39,3)
V _{ss} (l)	8,06 (3,35-16,6)	22,1 (14,6-30,1)	37,9 (16,5-57,2)
AUC _{0-24h} (µg.h/mL)	24,3 (14,1-38,9)	40,4 (17,7-48,6)	37,6 (19,2-80,2)
C _{max} (µg/mL)	12,1 (9,17-15)	13,3 (4,73-15)	12,4 (4,57-30,8)

De plus, les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir intraveineux d'une dose administrée selon le schéma thérapeutique autorisé chez l'adulte (perfusion IV d'une dose de 5 mg/kg administrée pendant 1 heure) ont été étudiés chez un petit groupe de nourrissons et d'enfants âgés de 9 mois à 12 ans dont la fonction rénale était normale (n=10, âge moyen 3,1 ans). L'exposition mesurée par l'ASC_{0-∞} à jour 1 (n=10) et ASC₀₋₁₂ et jour 14 (n=7) a été respectivement de $19,4 \pm 7,1$ et $24,1 \pm 14,6$ µg.h/ml avec des valeurs correspondantes de la C_{max} de $7,59 \pm 3,21$ µg/ml (jour 1) et $8,31 \pm 4,9$ µg/ml (jour 14). Une tendance vers des expositions plus faibles chez des patients pédiatriques plus jeunes a été observée à une posologie basée sur le poids dans cette étude. Chez les patients pédiatriques âgés de 5 ans maximum, les valeurs moyennes de l'ASC_{0-∞} au Jour 1 (n = 7) et l'ASC_{0-12h} au Jour 14 (n = 4) étaient de $17,7 \pm 5,5$ et de $17,1 \pm 7,5$ µg.h/ml.

Le schéma posologique du ganciclovir par voie IV basé sur la SC et la fonction rénale (3 x SC x CrCLS) dérivé de l'algorithme de dosage pédiatrique du valganciclovir, permet d'obtenir des expositions similaires au ganciclovir dans la population pédiatrique âgée de 0 à 16 ans (voir tableau 2).

Tableau 2 : Simulation* de l'ASC0-24h du ganciclovir ($\mu\text{g} \bullet \text{h/ml}$) chez les patients pédiatriques traités par une dose (mg) de ganciclovir de 3 x SC x CrCLS administrée par perfusion d'1 heure.

	< 4 mois	≥ 4 mois à ≤ 2 ans	> 2 à < 6 ans	≥ 6 à < 12 ans	≥ 12 à ≤ 16 ans	Tous les patients
Nombre de patients (simulation)	781	384	86	96	126	1 473
Médiane	55,6	56,9	54,4	51,3	51,4	55,4
Moyenne	57,1	58,0	55,1	52,6	51,8	56,4
Min	24,9	24,3	16,5	23,9	22,6	16,5
Max	124,1	133,0	105,7	115,2	94,1	133,0
Patients ASC < 40 $\mu\text{g} \bullet \text{h/ml}$	89 (11 %)	38 (10 %)	13 (15 %)	23 (24 %)	28 (22 %)	191 (13 %)
Patients ASC 40–60 $\mu\text{g} \bullet \text{h/ml}$	398 (51 %)	195 (51 %)	44 (51 %)	41 (43 %)	63 (50 %)	741 (50 %)
Patients ASC > 60 $\mu\text{g} \bullet \text{h/ml}$	294 (38 %)	151 (39 %)	29 (34 %)	32 (33 %)	35 (28 %)	541 (37 %)

ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ; SC = surface corporelle ; CrCL = clairance de la créatinine ; max = maximum ; min = minimum.

* Les simulations ont été effectuées à l'aide d'un modèle PK de population pédiatrique validée et de données démographiques issues de patients pédiatriques recevant un traitement par le valganciclovir ou le ganciclovir dans des études cliniques (n=1 473 données enregistrées)

Patients âgés

Aucune étude n'a été menée chez des adultes âgés de plus de 65 ans (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Le ganciclovir a été mutagène dans des cellules de lymphome murin et clastogène dans des cellules de mammifères. Ces résultats sont en accord avec l'étude positive du potentiel cancérigène du ganciclovir chez la souris. Le ganciclovir est un cancérigène potentiel.

Le ganciclovir altère la fertilité et est tératogène chez l'animal. Sur la base des études menées chez l'animal où le ganciclovir a induit une inhibition de la spermatogenèse à des expositions systémiques inférieures aux niveaux thérapeutiques, il est probable que le ganciclovir puisse inhiber la spermatogenèse humaine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés en rubrique 6.6. Ne pas utiliser de l'eau pour préparations injectables à effet bactériostatique contenant des parabènes (para-hydroxybenzoates), car celle-ci n'est pas compatible avec Cymevene et peut induire une précipitation.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après reconstitution :

La stabilité physicochimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 12 heures à 25 °C après dissolution avec de l'eau pour préparations injectables. Ne pas mettre au réfrigérateur ni au congélateur.

D'un point de vue microbiologique, une utilisation immédiate est recommandée. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement après reconstitution, les délais et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Après dilution:

La stabilité physicochimique a été démontrée pendant 24 heures entre 2 et 8°C (ne pas congeler).

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion Cymevene doit être utilisée immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement après reconstitution, les délais et conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas excéder 24 heures entre 2 et 8 °C, sauf si la reconstitution et la dilution ont été effectuées dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite aucune précaution particulière de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon unidose en verre de 10 ml avec bouchon en caoutchouc laminé/siliconé fluoro-résine et scellage en aluminium.

Présenté en boîte de 1 flacon ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Des précautions sont nécessaires pour la manipulation de Cymevene.

Le ganciclovir étant considéré comme potentiellement tératogène et cancérigène chez l'homme, des précautions doivent être prises lors de sa manipulation. Éviter l'inhalation ou le contact direct de la poudre contenue dans les flacons ou le contact direct de la solution reconstituée avec la peau ou les muqueuses. Les solutions de Cymevene sont alcalines (pH ~11). Si un tel contact se produit, laver abondamment à l'eau et au savon ; rincer les yeux abondamment à l'eau claire.

Préparation du concentré reconstitué :

La totalité de la reconstitution de Cymevene lyophilisé doit être réalisée dans des conditions aseptiques.

1. Otez la capsule afin d'exposer les parties centrales du bouchon en caoutchouc. Prélevez 10 ml d'eau pour préparations injectables dans une seringue, puis les injectez lentement dans le flacon à travers le centre du bouchon en caoutchouc en dirigeant l'aiguille vers la paroi du flacon. **Ne pas utiliser de l'eau pour préparations injectables à effet bactériostatique contenant des parabènes (para-hydroxybenzoates), car celle-ci est incompatible avec Cymevene.**
2. Agitez délicatement le flacon afin d'humecter totalement le produit.
3. Faites tourner délicatement le flacon pendant quelques minutes jusqu'à l'obtention d'une solution reconstituée limpide.
4. Inspectez attentivement la solution reconstituée afin de vérifier que le produit est en solution et pratiquement dépourvu de particules visibles avant dilution dans un solvant compatible. La solution reconstituée de Cymevene est incolore à jaune pâle.

Pour les conditions de conservation du concentré reconstitué, voir rubrique 6.3.

Préparation de la solution finale diluée pour perfusion :

En se basant sur le poids du patient, le volume approprié doit être prélevé du flacon à l'aide d'une seringue puis dilué dans une solution pour perfusion appropriée. Ajoutez un volume de 100 ml de diluant à la solution reconstituée. Les concentrations de solution pour perfusion supérieures à 10 mg/mL ne sont pas recommandées.

Les solutions de chlorure de sodium, de dextrose à 5 %, de Ringer ou de Ringer lactate ont été établies comme chimiquement ou physiquement compatibles avec Cymevene.

Ne pas mélanger Cymevene avec d'autres produits à administration intraveineuse.

La solution diluée doit être administrée par perfusion intraveineuse d'une heure comme indiqué dans la rubrique 4.2. Ne pas administrer par injection intramusculaire ou sous-cutanée, car cela peut provoquer une irritation tissulaire sévère due au pH élevé (~11) de la solution de ganciclovir.

Pour les conditions de conservation de la solution diluée pour perfusion, voir rubrique 6.3.

Élimination

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

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

N.V. Roche S.A., Rue Dante 75, B-1070 Bruxelles

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

BE143157

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

Date de première autorisation : 30 juin 1988

Date de dernier renouvellement : 28 avril 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE

16 mai 2018 – 05/2018

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) : <https://www.fagg-afmps.be/fr>.