

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}MYLAN-VALGANCICLOVIR

Comprimés pelliculés de valganciclovir, USP

450 mg (sous forme de chlorhydrate de valganciclovir)

Norme USP

Antiviral

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de préparation :
17 février 2015

N° de contrôle de la présentation : 181780

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 4 |
| RÉACTIONS INDÉSIRABLES..... | 7 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 15 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 19 |
| SURDOSAGE..... | 22 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 23 |
| STABILITÉ ET ENTREPOSAGE | 26 |
| DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION..... | 26 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 26 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 27 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 27 |
| ÉTUDES CLINIQUES | 28 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 32 |
| MICROBIOLOGIE..... | 36 |
| TOXICOLOGIE | 37 |
| RÉFÉRENCES | 48 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 50 |

Pr MYLAN-VALGANCICLOVIR
Comprimés pelliculés de valganciclovir, USP

450 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Tous les ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|--|--|
| Orale | Comprimés pelliculés à 450 mg de valganciclovir (sous forme de chlorhydrate de valganciclovir) | Aucun <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i> |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MYLAN-VALGANCICLOVIR (chlorhydrate de valganciclovir) est indiqué chez les patients adultes dans :

- le traitement de la rétinite due au cytomégalovirus (CMV) chez les personnes atteintes du syndrome d'immunodéficience acquise (sida);
- la prévention de la maladie à cytomégalovirus (CMV) chez les patients ayant subi une transplantation d'organe solide et courant un risque de contracter une telle maladie. Cette indication repose sur une étude à double insu et à double feinte, avec traitement de comparaison actif, menée auprès de patients ayant subi une transplantation cardiaque, hépatique, rénale ou rein-pancréas et présentant un risque élevé de maladie à CMV (donneur séropositif pour le CMV / receveur séronégatif [D+/R-]) (voir les MISES EN GARDE et les ESSAIS CLINIQUES pour plus de renseignements sur les sous-groupes spécifiques de transplantation d'organe solide).

CONTRE-INDICATIONS

- MYLAN-VALGANCICLOVIR (chlorhydrate de valganciclovir) est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité connue au valganciclovir, au ganciclovir ou à toute composante du produit (voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

- Comme le valganciclovir a à peu près la même structure chimique que l'acyclovir et le valacyclovir, une réaction d'hypersensibilité croisée entre ces médicaments est possible.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La toxicité clinique du chlorhydrate de valganciclovir se traduit par une granulopénie, une anémie et une thrombopénie. Au cours des études animales et des études *in vitro*, le ganciclovir s'est révélé mutagène, cancérigène et tératogène et a causé une aspermatogénèse. Il y a donc lieu de le considérer comme un agent tératogène et cancérigène possible chez l'humain. MYLAN-VALGANCICLOVIR est indiqué uniquement chez les personnes immunodéprimées, lorsque les bienfaits potentiels du traitement l'emportent sur les risques. L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de valganciclovir n'ont été établies ni pour le traitement des maladies à CMV congénitales ou néonatales, ni pour le traitement d'une maladie à CMV établie autre que la rétinite, ni chez les sujets non immunodéprimés.

Il est essentiel de respecter scrupuleusement les recommandations posologiques afin d'éviter un surdosage.

Sous-groupes de transplantation selon le type d'organe solide

Foie : Lors d'une sous-analyse sans puissance statistique de l'étude sur la transplantation d'organe solide, l'étude PV16000, on a noté une incidence plus élevée d'infection tissulaire invasive à CMV chez les transplantés hépatiques du groupe traité par le chlorhydrate de valganciclovir en comparaison avec le groupe traité par le ganciclovir oral (voir ESSAIS CLINIQUES). La signification clinique de cette observation est inconnue.

Autres : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de valganciclovir dans la prévention d'une maladie à CMV chez des patients ayant subi un autre type de transplantation d'organe solide non mentionné dans la section INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, comme une transplantation pulmonaire, n'ont pas été établies.

Mutagenèse et cancérogenèse

Le valganciclovir n'a fait l'objet d'aucune étude de cancérogénicité à long terme, mais on sait que le valganciclovir oral est transformé rapidement et en grande partie en ganciclovir. Par conséquent, le valganciclovir est un cancérigène potentiel au même titre que le ganciclovir (voir TOXICOLOGIE : Cancérogenèse, Mutagenicité pour une discussion des données tirées des études sur les animaux).

Hématologie

MYLAN-VALGANCICLOVIR ne doit pas être administré si le nombre absolu de neutrophiles (NAN) est inférieur à 500/ μ L, le nombre de plaquettes inférieur à 25 000/ μ L ou le taux d'hémoglobine inférieur à 80 g/L. Des cas sévères de leucopénie, de neutropénie,

d'anémie, de thrombopénie, de pancytopenie, de dépression médullaire et d'anémie aplasique ont été recensés chez des personnes traitées par le chlorhydrate de valganciclovir (et le ganciclovir) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Épreuves de laboratoire, RÉACTIONS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Considérations posologiques).

MYLAN-VALGANCICLOVIR doit donc être utilisé avec prudence chez les personnes qui ont une cytopénie préexistante et celles qui ont déjà reçu ou reçoivent présentement un traitement myélosuppresseur ou une radiothérapie. Une cytopénie peut survenir à n'importe quel moment durant le traitement et s'aggraver avec la poursuite du traitement. Les numérations globulaires commencent habituellement à se normaliser entre 3 et 7 jours après le retrait du médicament. On a démontré que les facteurs de croissance hématopoïétique font grimper le nombre de neutrophiles chez les patients recevant le ganciclovir pour le traitement d'une rétinite à CMV.

Fonction rénale

Le ganciclovir étant éliminé par voie rénale, la clairance dépend du fonctionnement des reins. **Si la fonction rénale est amoindrie, il faut ajuster la posologie de MYLAN-VALGANCICLOVIR** en fonction de la valeur mesurée ou approximative de la clairance de la créatinine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement posologique, Insuffisance rénale).

Patients hémodialysés :

Chez les patients hémodialysés, la posologie doit être ajustée (ClCr < 10mL/min) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Considérations posologiques, Ajustement posologique et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières et états pathologiques, Hémodialyse).

Fonction sexuelle / reproduction

Les données recueillies au cours des études chez l'animal montrent que l'administration de ganciclovir entraîne l'inhibition de la spermatogenèse et la stérilité. Ces effets ont été réversibles aux doses plus faibles et irréversibles aux doses élevées (voir TOXICOLOGIE : Cancérogenèse). On juge probable que l'administration de valganciclovir aux doses recommandées provoque une inhibition temporaire ou définitive de la spermatogenèse chez l'homme. Les données issues des études animales indiquent également un risque de stérilité chez les femmes.

À cause du potentiel mutagène et tératogène du ganciclovir, les femmes en âge de procréer doivent être averties d'utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement. Il faut aussi conseiller aux hommes de porter un préservatif durant le traitement et au moins 90 jours après le traitement par MYLAN-VALGANCICLOVIR (voir TOXICOLOGIE : Cancérogenèse). Dans les études animales, le ganciclovir s'est révélé mutagène et cancérogène. Le valganciclovir doit donc être considéré comme un agent tératogène et cancérogène possible chez l'humain, capable de causer des malformations congénitales et des cancers (voir DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).

Pour de plus amples renseignements sur les données tirées d'études chez les animaux, voir TOXICOLOGIE : Reproduction.

Populations particulières

Grossesse : Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Il ne faut administrer MYLAN-VALGANCICLOVIR à des femmes enceintes que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus (voir TOXICOLOGIE : Reproduction).

Allaitement : On ignore si le ganciclovir ou le valganciclovir passe dans le lait humain. Toutefois, comme c'est le cas de nombreux médicaments et vu les effets cancérogènes et tératogènes du ganciclovir observés chez l'animal, il est probable que le ganciclovir provoque des réactions indésirables graves chez le nourrisson. Il faut aviser les femmes qui prennent MYLAN-VALGANCICLOVIR soit de cesser le traitement ou de suspendre l'allaitement.

Enfants : **L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de valganciclovir chez les enfants n'ont pas été établies.** L'emploi de MYLAN-VALGANCICLOVIR chez l'enfant commande la plus grande prudence à cause de la probabilité d'effets cancérogènes à long terme et d'effets toxiques sur la reproduction. Le traitement sera amorcé seulement après une évaluation minutieuse et uniquement si les bienfaits potentiels justifient ces risques considérables.

Personnes âgées (> 65 ans) : Le profil pharmacocinétique du chlorhydrate de valganciclovir chez les personnes âgées n'a pas été établi. Comme les sujets âgés ont souvent une filtration glomérulaire réduite, il faut évaluer soigneusement la fonction rénale avant et durant l'administration de MYLAN-VALGANCICLOVIR (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les études cliniques sur le chlorhydrate de valganciclovir ne comprenaient pas suffisamment de sujets de 65 ans et plus pour qu'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. De façon générale, il faut choisir la dose soigneusement, compte tenu de la fréquence plus élevée de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque, de maladies concomitantes et de polypharmacie chez les personnes âgées. On sait que le chlorhydrate de valganciclovir est éliminé principalement par les reins et que, par conséquent, le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être plus élevé chez les insuffisants rénaux. Comme les personnes âgées risquent davantage d'avoir une fonction rénale réduite, la dose doit être déterminée avec soin. Il convient en outre de surveiller la fonction rénale et de faire les ajustements posologiques en conséquence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières et états pathologiques, Insuffisants rénaux et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement posologique, Insuffisance rénale).

Épreuves de laboratoire

Vu la fréquence de neutropénie, d'anémie et de thrombopénie observée chez les patients qui prennent MYLAN-VALGANCICLOVIR (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES), on recommande d'effectuer fréquemment des hémogrammes et des numérations plaquettaires, surtout si le ganciclovir ou un autre analogue nucléosidique a déjà causé une leucopénie chez le patient ou si le nombre de neutrophiles est inférieur à 1000/ μ L au début du traitement. En présence d'une leucopénie, d'une neutropénie, d'une anémie ou d'une thrombopénie sévère, on envisagera l'administration de facteurs de croissance hématopoïétique ou l'interruption du traitement. Comme une élévation de la créatinine sérique a été observée dans les essais sur le chlorhydrate de valganciclovir, il faut surveiller de près le taux de créatinine sérique ou la clairance de la créatinine pour pouvoir ajuster la dose en fonction de l'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement posologique, Insuffisance rénale).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Réactions indésirables du médicament observées au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des réactions indésirables d'un médicament et pour l'approximation des taux.

Aperçu des réactions indésirables du médicament

Le valganciclovir est un promédicament du ganciclovir qui se transforme rapidement en ganciclovir après administration orale. On prévoit donc que les effets indésirables du ganciclovir surviendront avec MYLAN-VALGANCICLOVIR (chlorhydrate de valganciclovir). Tous les effets indésirables signalés au cours des études cliniques sur le chlorhydrate de valganciclovir avaient été observés avec le ganciclovir.

Traitement de la rétinite à CMV chez les patients atteints du sida

Les profils d'innocuité du valganciclovir et du ganciclovir intraveineux durant une étude randomisée de 28 jours (21 jours à la dose d'induction et 7 jours à la dose d'entretien) chez 79 patients dans chaque groupe étaient comparables. Les réactions indésirables les plus souvent signalées étaient la diarrhée, la neutropénie et la pyrexie. Le nombre de patients qui ont signalé une diarrhée, une candidose buccale, des céphalées et une fatigue était plus élevé dans le groupe sous valganciclovir oral, et un plus grand nombre de patients ont éprouvé des nausées et des réactions liées au point d'injection dans le groupe recevant le ganciclovir i.v. (voir tableau 1).

Tableau 1. Pourcentage de patients ayant présenté des réactions indésirables sélectionnées au cours de la phase à répartition aléatoire de l'étude

| Réaction indésirable | Valganciclovir n = 79 | Ganciclovir intraveineux n = 79 |
|--------------------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Diarrhée | 19 % | 10 % |
| Candidose buccale | 14 % | 6 % |
| Céphalées | 9 % | 5 % |
| Fatigue | 8 % | 5 % |
| Nausées | 9 % | 14 % |
| Phlébite veineuse et thrombophlébite | - | 6 % |
| Pyrexie | 14 % | 13 % |
| Neutropénie | 14 % | 13 % |

Le tableau 2 résume les réactions indésirables, indépendamment de la gravité et de la relation avec le médicament, survenues à une incidence ≥ 5 %. Ces données sont tirées d'essais cliniques où le valganciclovir était administré à des patients atteints de rétinite à CMV ou ayant subi une transplantation d'organe solide.

Les renseignements fournis dans le tableau 2 au sujet des patients atteints de rétinite à CMV sont tirés de deux essais cliniques (n = 370) où des patients atteints de rétinite à CMV recevaient du chlorhydrate de valganciclovir à raison de 900 mg deux fois par jour (traitement d'induction) ou une fois par jour (traitement d'entretien).

Un total de 370 patients ont reçu un traitement d'entretien avec le chlorhydrate de valganciclovir à raison de 900 mg une fois par jour; environ 252 de ces patients (68 %) ont reçu du chlorhydrate de valganciclovir pendant plus de neuf mois (la durée maximale du traitement était de 36 mois).

Les réactions indésirables signalées le plus souvent (% de patients), indépendamment de la gravité et de la relation avec le médicament, chez les patients prenant du chlorhydrate de valganciclovir dans ces deux essais cliniques (n = 370) étaient la diarrhée (41 %), la pyrexie (31 %), les nausées (30 %), la neutropénie (27 %) et l'anémie (26 %). La majorité des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée. Les réactions les plus fréquemment signalées (% de patients), indépendamment de la gravité, qui ont été jugées en relation (peu probable, possible ou probable) avec le chlorhydrate de valganciclovir par l'investigateur ont été la neutropénie (23 %), l'anémie (17 %), la diarrhée (13 %) et les nausées (10 %).

Prévention d'une maladie à CMV après une transplantation d'organe solide

Le tableau 2 résume les réactions indésirables dont l'incidence était ≥ 5 % (indépendamment de la gravité et de la relation avec le médicament) lors d'une étude clinique, l'étude PV16000 (jusqu'à 28 jours après la fin du traitement de l'étude), dans laquelle des patients ayant subi une

transplantation cardiaque, rénale, hépatique ou rein-pancréas ont reçu du valganciclovir (n = 244) ou du ganciclovir (n = 126) dans les 10 premiers jours suivant la transplantation et jusqu'au jour 100 après la transplantation. Les manifestations indésirables les plus souvent signalées (% de patients) chez les patients qui prenaient du chlorhydrate de valganciclovir dans cette étude clinique (n = 244), indépendamment de la gravité et de la relation avec le médicament, étaient : diarrhée (30 %), tremblements (28 %), rejet du greffon (24 %), nausées (23 %), céphalées (22 %), œdème des membres inférieurs (21 %), constipation (20 %), dorsalgie (20 %), insomnie (20 %), hypertension (18 %) et vomissements (16 %). Ces manifestations ont également été observées avec la prise du ganciclovir, à une incidence comparable. La majorité des manifestations indésirables observées étaient d'intensité légère ou modérée.

Les manifestations indésirables les plus souvent signalées (% de patients), indépendamment de la gravité, et considérées par l'investigateur comme étant liées (de loin, possiblement ou probablement) au chlorhydrate de valganciclovir chez les patients ayant subi une transplantation d'organe solide et traités jusqu'au jour 100 après la transplantation étaient : leucopénie (9 %), diarrhée (7 %), nausées (6 %) et neutropénie (5 %). La leucopénie et la neutropénie ont été plus souvent signalées dans le groupe sous chlorhydrate de valganciclovir que dans le groupe recevant le ganciclovir oral (4 % et 1 %, respectivement).

Tableau 2. Pourcentage de patients ayant présenté des réactions indésirables (incidence ≥ 5 %) dans des essais cliniques sur le valganciclovir ou le ganciclovir dans le traitement de la rétinite à CMV ou après une transplantation

| Réactions indésirables par système ou appareil | Patients atteints de rétinite à CMV (Études WV15376 et WV15705) | Patients ayant subi une transplantation d'organe solide (Étude PV16000) (administration jusqu'au jour 100 après la transplantation) | |
|---|---|---|--|
| | Valganciclovir n = 370 (%) | Valganciclovir n = 244 (%) | Ganciclovir par voie orale n = 126 (%) |
| Troubles des systèmes sanguin et lymphatique | | | |
| Neutropénie | 27 | 8 | 3 |
| Anémie | 26 | 12 | 15 |
| Thrombopénie | 6 | 5 | 5 |
| Leucopénie | 5 | 14 | 7 |
| Lymphadénopathi | 5 | -- | -- |
| Troubles de la vue | | | |
| Décollement de la rétine | 15 | -- | -- |
| Vision trouble | 7 | 1 | 4 |
| Opacités mobiles dans le corps vitré | 5 | -- | -- |
| Œdème maculaire | 5 | -- | -- |

| | Patients atteints de rétinite à CMV (Études WV15376 et WV15705) | Patients ayant subi une transplantation d'organe solide (Étude PV16000) (administration jusqu'au jour 100 après la transplantation) | |
|---|--|--|---|
| Réactions indésirables par système ou appareil | Valganciclovir n = 370 (%) | Valganciclovir n = 244 (%) | Ganciclovir par voie orale n = 126 (%) |
| Troubles gastro-intestinaux | | | |
| Diarrhée | 41 | 30 | 29 |
| Nausées | 30 | 23 | 23 |
| Vomissements | 21 | 16 | 14 |
| Douleur abdominale | 15 8 | 14 20 | 14 20 |
| Constipation | 6 | 9 | 6 |
| Douleur abdominale haute | 4 | 12 | 10 |
| Dyspepsie | 3 | 6 | 6 |
| Ballonnement abdominal | -- | 9 | 6 |
| Ascite | | | |
| Troubles généraux et problèmes liés au site d'administration | | | |
| Pyrexie | 31 | 13 | 14 |
| Fatigue | 21 | 13 | 15 |
| Œdème des membres inférieurs | 6 | 21 | 16 |
| Syndrome pseudogrippal | 6 | 3 | 1 |
| Faiblesse | 5 | 6 | 6 |
| Douleur | 3 | 5 | 7 |
| Œdème | 1 | 11 | 9 |
| Œdème périphérique | 1 | 6 | 7 |
| Fatigue | 21 | 13 | 15 |
| Œdème des membres inférieurs | 6 | 21 | 16 |
| Syndrome pseudo-grippal | 6 | 3 | 1 |
| Faiblesse | 5 | 6 | 6 |
| Douleur | 3 | 5 | 7 |
| Œdème | 1 | 11 | 9 |
| Œdème périphérique | 1 | 6 | 7 |
| Troubles hépatobiliaires | | | |
| Anomalie de la fonction hépatique | 5 | 9 | 11 |
| Troubles immunitaires | | | |
| Rejection du greffon | -- | 24 | 30 |

| | Patients atteints de rétinite à CMV (Études WV15376 et WV15705) | Patients ayant subi une transplantation d'organe solide (Étude PV16000) (administration jusqu'au jour 100 après la transplantation) | |
|---|--|--|---|
| Réactions indésirables par système ou appareil | Valganciclovir n = 370 (%) | Valganciclovir n = 244 (%) | Ganciclovir par voie orale n = 126 (%) |
| Infections et infestations | | | |
| Candidose buccale | 24 | 3 | 3 |
| Grippe | 15 | -- | -- |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 12 | 7 | 7 |
| Pharyngite / rhinopharyngite | 12 | 4 | 8 |
| Sinusite | 12 | 3 | -- |
| Bronchite | 11 | -- | 1 |
| Pneumoni | 9 | 4 | 2 |
| Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> | 6 | -- | -- |
| Infection des voies urinaires | 6 | 11 | 9 |
| Candidose | 5 | 1 | 1 |
| Candidose œsophagienne | 5 | -- | -- |
| Lésions, intoxications et complications liées à l'intervention | | | |
| Augmentation du drainage de la plaie | -- | 5 | 9 |
| Déhiscence de la plaie | < 1 | 5 | 6 |
| Mesures de laboratoire | | | |
| Perte de poids | 11 | 3 | 3 |
| Hausse de la créatinine | 1 | 10 | 14 |
| Troubles métaboliques et nutritionnels | | | |
| Réduction de l'appétit | 9 | 4 | 5 |
| Déshydratation | 7 | 5 | 6 |
| n Cachexie | 6 | -- | -- |
| Anorexie | 5 | 3 | -- |
| Hypokaliémie | 3 | 8 | 8 |
| Hyperkaliémie | 1 | 14 | 14 |
| Hypomagnésie | 1 | 8 | 8 |
| Hyperglycémie | 1 | 6 | 7 |
| Hypocalcémie | 1 | 4 | 6 |
| Hypophosphatémie | < 1 | 9 | 6 |
| Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs | | | |
| Dorsalgie | 8 | 20 | 15 |
| Arthralgie | 8 | 7 | 7 |
| Douleur dans les membres | 4 | 5 | 7 |
| Crampes musculaires | 3 | 6 | 11 |
| Tumeurs bénignes, malignes et indéterminées | | | |
| Sarcome de Kaposi | 5 | -- | -- |

| | Patients atteints de rétinite à CMV (Études WV15376 et WV15705) | Patients ayant subi une transplantation d'organe solide (Étude PV16000) (administration jusqu'au jour 100 après la transplantation) | |
|---|--|--|---|
| Réactions indésirables par système ou appareil | Valganciclovir n = 370 (%) | Valganciclovir n = 244 (%) | Ganciclovir par voie orale n = 126 (%) |
| Troubles du système nerveux | | | |
| Céphalées | 22 | 22 | 27 |
| Insomnie | 16 | 20 | 16 |
| Étourdissements (sauf vertige) Neuropathie périphérique Paresthésie | 11 9 | 10 1 | 6 1 |
| Anxiété | 8 | 5 | 5 |
| Tremblements | 5 | 6 | 5 |
| | 2 | 28 | 25 |
| Troubles psychiatriques | | | |
| – Dépression | 11 | 7 | 6 |
| Troubles rénaux et urinaires | | | |
| – Dysurie | 2 | 7 | 6 |
| – Insuffisance rénale | 1 | 7 | 12 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | | | |
| – Toux | 19 | 6 | 8 |
| – Dyspnée | 9 | 11 | 10 |
| – Toux productive | 6 | 2 | 2 |
| – Congestion nasale | 5 | 4 | 1 |
| – Mal de gorge | 5 | 3 | 5 |
| – Rhinorrhée | 3 | 4 | 6 |
| – Épanchement pleural | < 1 | 7 | 8 |
| Troubles de la peau et des tissus sous- cutanés | | | |
| – Dermatite | 22 | 4 | 5 |
| – Prurit | 8 | 7 | 4 |
| – Sueurs nocturnes | 8 | 3 | 4 |
| – Acné | < 1 | 4 | 6 |
| Interventions chirurgicales et médicales | | | |
| – Douleur postopératoire | 2 | 13 | 7 |
| – Infection postopératoire de la plaie | 2 | 11 | 6 |
| – Complications postopératoires | 1 | 12 | 8 |
| Troubles vasculaires | | | |
| – Hypertension | 3 | 18 | 15 |
| – Hypotension | 1 | 3 | 8 |

Les réactions indésirables jugées en relation avec le chlorhydrate de valganciclovir par la compagnie, qui ont été signalées dans ces trois essais cliniques (n = 614) à une fréquence < 5 % et qui ne figurent pas dans les deux tableaux ci-dessus, sont énumérées ci-dessous :

Complications hémorragiques : Hémorragie menaçant le pronostic vital liée à une thrombopénie

Organisme entier : Réaction d'hypersensibilité au valganciclovir

Système nerveux central et périphérique : Convulsions, psychose, hallucinations, confusion, agitation

Système sanguin et lymphatique : Pancytopénie, dépression médullaire, anémie aplasique

Système uro-génital : Baisse de la clairance de la créatinine

Expérience avec le ganciclovir

Le chlorhydrate de valganciclovir est rapidement transformé en ganciclovir. Les principaux effets indésirables signalés avec le ganciclovir, qui n'ont pas été mentionnés, sont énumérés ci-dessous. La version actuelle de la monographie de CYTOVENE contient la liste complète des effets indésirables du ganciclovir.

Organisme entier – Troubles généraux : asthénie, infections bactériennes, fongiques et virales, hémorragie, malaise, trouble muqueux, réaction de photosensibilité, rigidité, sepsie

Troubles hépatiques : hépatite, jaunisse

Troubles cardiovasculaires : arythmies (y compris arythmies ventriculaires), migraine, phlébite, tachycardie, thrombophlébite profonde, vasodilatation

Troubles du système nerveux central et périphérique : rêves anormaux, amnésie, ataxie, coma, sécheresse de la bouche, labilité émotionnelle, syndrome hyperkinétique, hypertonie, baisse de la libido, myoclonies, nervosité, somnolence, troubles de la pensée

Troubles gastro-intestinaux : cholangite, dysphagie, éructation, œsophagite, incontinence fécale, flatulence, gastrite, trouble gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, ulcération buccale, pancréatite, glossopathie

Troubles sanguins et lymphatiques : éosinophilie, hyperleucocytose, splénomégalie

Troubles hépatiques : hépatite, jaunisse

Troubles métaboliques et nutritionnels : hausse des taux sériques de phosphatase alcaline, de créatine phosphokinase et de déshydrogénase lactique, baisse de la glycémie, diabète sucré, hypoprotéïnémie

Troubles musculosquelettiques : douleurs musculosquelettiques, syndrome myasthénique

Troubles respiratoires : congestion sinusale

Troubles de la peau et des annexes cutanées : alopecie, sécheresse de la peau, augmentation de la transpiration, urticaire

Troubles sensoriels : amblyopie, cécité, otalgie, hémorragie oculaire, ophtalmalgie, surdité, glaucome, dysgueusie, acouphène, troubles de la vision, anomalie du corps vitré

Troubles uro-génitaux : hématurie, impuissance, insuffisance rénale, mictions fréquentes

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Le tableau suivant contient les anomalies des paramètres de laboratoire signalées avec les comprimés de chlorhydrate de valganciclovir dans les études sur la rétinite à CMV et après une transplantation.

Tableau 3. Anomalies des paramètres de laboratoire signalées dans deux études cliniques sur la rétinite à CMV et une étude clinique après une transplantation

| Anomalies des paramètres de laboratoire | Patients atteints d'une rétinite à CMV ( tudes WV15376 et WV15705) | Patients ayant subi une transplantation ( tude PV16000) | |
|---|--|---|--|
| | Valganciclovir n = 370 (%) | Valganciclovir n = 244 (%) | Ganciclovir par voie orale n = 126 (%) |
| Anémie : Hémoglobine (g/L) | | | |
| < 65 | 7 | 1 | 2 |
| 65 - < 80 | 13 | 5 | 7 |
| 80 - < 95 | 16 | 31 | 25 |
| Neutropénie : NAN/ μ L | | | |
| < 500 | 19 | 5 | 3 |
| 500 - < 750 | 17 | 3 | 2 |
| 750 - < 1000 | 17 | 5 | 2 |
| Créatinine sérique (mg/dL) | | | |
| > 2,5 | 3 | 14 | 21 |
| > 1,5 – 2,5 | 12 | 45 | 47 |
| Thrombopénie : Plaquettes/ μ L | | | |
| < 25 000 | 4 | 0 | 2 |
| 25 000 - < 50 000 | 6 | 1 | 3 |
| 50 000 - < 100 000 | 22 | 18 | 21 |

On observe une plus grande incidence de neutropénie sévère (NAN < 500/μL) chez les patients atteints d'une rétinite à CMV (19 %) et traités par le valganciclovir que chez les patients qui reçoivent du valganciclovir (5 %) ou du ganciclovir par voie orale (3 %) jusqu'au jour 100 après une transplantation d'organe solide. On note également une plus grande augmentation du taux de créatinine sérique chez les patients ayant subi une transplantation d'organe solide qui reçoivent du valganciclovir ou du ganciclovir par voie orale jusqu'au jour 100 après la transplantation, comparativement aux patients traités pour une rétinite à CMV. L'insuffisance rénale est une manifestation courante chez les patients ayant subi une transplantation d'organe solide.

Réactions indésirables observés après la commercialisation du médicament

Comme le chlorhydrate de valganciclovir est transformé rapidement et en grande partie en ganciclovir, toute réaction indésirable associée au ganciclovir peut aussi survenir avec MYLAN-VALGANCICLOVIR. Les réactions indésirables qui ont été signalées spontanément après la commercialisation du ganciclovir intraveineux et du ganciclovir oral, non mentionnées dans cette section et pour lesquelles on ne peut exclure un lien de causalité, sont énumérées ci-dessous :

- Anaphylaxie
- Réduction de la fertilité chez les homes

Les réactions indésirables qui ont été signalées durant la période postcommercialisation concordent avec celles qui sont survenues au cours des études cliniques sur le chlorhydrate de valganciclovir et le ganciclovir. Pour la liste complète des effets indésirables enregistrés depuis la commercialisation du ganciclovir, veuillez consulter la version actuelle de la monographie de CYTOVENE.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Études sur les interactions médicamenteuses du valganciclovir : Comme le valganciclovir est rapidement et largement transformé en ganciclovir, les interactions associées au ganciclovir sont à prévoir avec MYLAN-VALGANCICLOVIR (chlorhydrate de valganciclovir). Dans un modèle *in situ* de perméabilité intestinale chez le rat, le valacyclovir, la didanosine, le nelfinavir, la cyclosporine, l'oméprazole et le mofétilmycophénolate n'ont pas interagi avec le valganciclovir.

Études sur les interactions médicamenteuses du ganciclovir : La liaison du ganciclovir aux protéines plasmatiques étant seulement de 1 à 2 % environ, on ne prévoit aucune interaction médicamenteuse par déplacement à partir du site de liaison.

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été menées chez des patients ayant une fonction rénale normale. Les patients atteints d'insuffisance rénale pourraient présenter des

concentrations plus élevées de ganciclovir et du médicament administré en concomitance lors de l'administration conjointe de chlorhydrate de valganciclovir et de médicaments dont l'excrétion se fait selon la même voie que le ganciclovir. Il faut donc surveiller ces patients étroitement afin de déceler toute toxicité causée par le ganciclovir et l'agent administré en concomitance.

Interactions médicamenteuses

Tableau 4. Résultats d'études sur les interactions médicamenteuses du ganciclovir : Effets du médicament administré en concomitance sur les valeurs plasmatiques d'ASC et de C_{max} du ganciclovir

| Médicament administré en concomitance | Posologie du ganciclovir | n | Paramètre de pharmacocinétique du ganciclovir | Commentaire sur la signification clinique |
|---|-----------------------------------|----|--|---|
| Zidovudine, 100 mg toutes les 4 heures | 1 000 mg toutes les 8 heures | 12 | ASC ↓ 17 ± 25 % (écart : -52 % à 23 %) | La zidovudine et le chlorhydrate de valganciclovir peuvent tous les deux causer une neutropénie et une anémie, et il se peut que certains patients ne tolèrent pas leur administration concomitante à la posologie usuelle. |
| Didanosine, 200 mg toutes les 12 heures, administré 2 heures avant le ganciclovir | 1 000 mg toutes les 8 heures | 12 | ASC ↓ 21 ± 17 % (écart : -44 % à 5 %) | Effet probablement non significatif sur le plan clinique. |
| Didanosine, 200 mg toutes les 12 heures, administré simultanément avec le ganciclovir | 1 000 mg toutes les 8 heures | 12 | Aucun effet observé sur les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir | Aucun effet attendu. |
| | ganciclovir i.v. 5 mg/kg 2 f.p.j. | 11 | Aucun effet observé sur les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir | Aucun effet attendu. |
| | ganciclovir i.v. 5 mg/kg 1 f.p.j. | 11 | Aucun effet observé sur les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir | Aucun effet attendu. |
| Probénécide, 500 mg toutes les 6 heures | 1 000 mg toutes les 8 heures | 10 | ASC ↑ 53 ± 91 % (écart : -14 % à 299 %) Clairance rénale du ganciclovir ↓ 22 ± 20 % (écart : -54 % à -4 %) | Il y a lieu de surveiller de près la survenue de tout effet toxique chez les patients qui prennent à la fois du probénécide et du chlorhydrate de valganciclovir. |
| Zalcitabine, 0,75 mg toutes les 8 heures, administrés 2 heures avant le ganciclovir | 1 000 mg toutes les 8 heures | 10 | ASC ↑ 13 % | Effet probablement non significatif sur le plan clinique. |

| Médicament administré en concomitance | Posologie du ganciclovir | n | Paramètre de pharmacocinétique du ganciclovir | Commentaire sur la signification clinique |
|--|--|----|---|---|
| Triméthoprime, 200 mg 1 f.p.j. | 1 000 mg toutes les 8 heures | 12 | Clairance rénale du ganciclovir ↓ 16,3 % Demi-vie ↑ 15 % | Effet probablement non significatif sur le plan clinique. |
| Mofétilmycophénolate, 1,5 g (dose unique) | ganciclovir i.v. 5 mg/kg (dose unique) | 12 | Aucun effet observé sur les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir (patients avec fonction rénale normale) | Il faut surveiller de près les patients avec insuffisance rénale car les taux de métabolites des 2 agents peuvent augmenter. |

Tableau 5. Résultats d'études sur les interactions médicamenteuses du ganciclovir : Effets du ganciclovir sur les valeurs plasmatiques d'ASC et de C_{max} de l'agent administré en concomitance

| Médicament administré en concomitance | Posologie du ganciclovir | n | Paramètre de pharmacocinétique du ganciclovir | Commentaire sur la signification clinique |
|---|--|----|--|--|
| Zidovudine, 100 mg toutes les 4 heures | 1 000 mg toutes les 8 heures | 12 | ASC ₀₋₄ ↑ 19 ± 27 % (écart : -11 % à 74 %) | La zidovudine et le chlorhydrate de valganciclovir peuvent tous les deux causer une neutropénie et une anémie, et il se peut que certains patients ne tolèrent pas leur administration concomitante à la posologie |
| Didanosine, 200 mg toutes les 12 heures, administré 2 heures avant le ganciclovir | 1 000 mg toutes les 8 heures | 12 | AUC ₀₋₁₂ ↑ 111 ± 114 % (range: 10 % à 493 %) | Il faut surveiller étroitement chez les patients la survenue de tout signe de toxicité liée à la didanosine. |
| Didanosine, 200 mg toutes les 12 heures | ganciclovir i.v., 5 mg/kg 2 f.p.j. | 11 | ASC ₀₋₁₂ ↑ 70 ± 40 % (écart : 3 % à 121 %) C _{max} ↑ 49 ± 48 % (écart : -28 % à 125 %) | Il faut surveiller étroitement chez les patients la survenue de tout signe de toxicité liée à la didanosine. |
| Didanosine, 200 mg toutes les 12 heures | ganciclovir i.v., 5 mg/kg 1 f.p.j. | 11 | ASC ₀₋₁₂ ↑ 50 ± 26 % (écart : 22 % à 110 %) C _{max} ↑ 36 ± 36 % (écart : -27 % à 94 %) | Il faut surveiller étroitement chez les patients la survenue de tout signe de toxicité liée à la didanosine. |
| Zalcitabine, 0,75 mg toutes les 8 heures, administré 2 heures avant le ganciclovir | 1 000 mg toutes les 8 heures | 10 | Aucun changement cliniquement important dans les paramètres pharmacocinétiques | Aucun effet attendu. |

| Médicament administré en concomitance | Posologie du ganciclovir | n | Paramètre de pharmacocinétique du ganciclovir | Commentaire sur la signification clinique |
|--|--|----|---|---|
| Triméthoprim, 200 mg 1 f.p.j. | 1 000 mg toutes les 8 heures | 12 | Hausse (12 %) de la C_{min} | Effet probablement non significatif sur le plan clinique. |
| Mofétilmycophénolate, 1,5 g (dose unique) | ganciclovir i.v. 5 mg/kg (dose unique) | 12 | Aucun effet observé sur les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir (patients avec fonction rénale normale) | Il faut surveiller de près les patients avec insuffisance rénale car les taux de métabolites des 2 agents peuvent augmenter. |

Cyclosporine : La comparaison des concentrations minimales de cyclosporine n'a révélé aucun effet de la présence de ganciclovir sur la pharmacocinétique de la cyclosporine; on a cependant observé des signes d'augmentation de la valeur maximale de créatinine sérique après la mise en route du traitement par le ganciclovir.

Didanosine : La didanosine a été associée à des cas de pancréatite. Au cours de trois essais contrôlés, une pancréatite a été signalée chez 2 % des patients prenant de la didanosine et CYTOVENE (ganciclovir sodique pour injection) ou des gélules de ganciclovir. L'incidence était semblable dans les deux groupes (gélules et solution i.v.).

À part les anomalies des paramètres de laboratoire, le traitement concomitant par la zidovudine, la didanosine ou la zalcitabine n'a semblé influencer ni le type ni la fréquence des manifestations indésirables signalées, sauf qu'il a entraîné une augmentation modérée de l'incidence de diarrhée. Parmi les patients recevant CYTOVENE sous forme de ganciclovir sodique pour injection ou de gélules de ganciclovir, l'incidence de diarrhée était respectivement de 51 et 49 % avec didanosine, comparativement à 39 et 35 % sans didanosine.

Association imipénem-cilastatine : Des convulsions ont été signalées chez des patients qui recevaient du ganciclovir et l'association imipénem-cilastatine en concomitance. MYLAN-VALGANICLOVIR ne doit être administré conjointement avec l'association imipénem-cilastatine que si les bienfaits escomptés justifient les risques éventuels.

Stavudine : L'administration concomitante de stavudine et de ganciclovir n'a donné lieu à aucune interaction pharmacocinétique statistiquement significative.

Autres médicaments : Il est possible que les médicaments qui inhibent la réplication des populations de cellules à division rapide comme les spermatogonies, les cellules de la moelle osseuse et celles des couches germinales de la peau et de la muqueuse gastro-intestinale aient des effets toxiques additifs lorsqu'ils sont administrés en même temps que le ganciclovir. En outre, la toxicité peut être accrue lorsque le ganciclovir est coadministré avec d'autres médicaments réputés pour occasionner une insuffisance rénale. L'administration concomitante

des médicaments suivants, reconnus comme étant myélosuppresseurs ou associés à une insuffisance rénale, doit être envisagée uniquement si l'on juge que les avantages possibles du traitement l'emportent sur les risques : dapsone, pentamidine, flucytosine, vincristine, vinblastine, doxorubicine, amphotéricine B, associations triméthoprime-sulfaméthoxazole, autres analogues nucléosidiques, hydroxyurée et ribavirine et/ou interférons pégylés.

Comme le ganciclovir est éliminé par les reins par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique, Élimination), l'administration concomitante de valganciclovir et d'antirétroviraux qui partagent la voie de la sécrétion tubulaire, comme les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse, risque de modifier les concentrations plasmatiques de valganciclovir et/ou du médicament administré en concomitance.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- **Attention – Il est essentiel de respecter scrupuleusement les recommandations posologiques afin d'éviter un surdosage.**
- MYLAN-VALGANCICLOVIR (chlorhydrate de valganciclovir) est administré par voie orale et doit être pris avec des aliments (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique, Absorption). Après administration orale, le valganciclovir est transformé rapidement et largement en ganciclovir. La biodisponibilité du ganciclovir à partir du chlorhydrate de valganciclovir est significativement plus élevée que celle du ganciclovir administré par voie orale. Il faut suivre à la lettre les recommandations suivantes concernant la posologie et l'administration de MYLAN-VALGANCICLOVIR (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités et SURDOSAGE).
- Chez les patients hémodialysés, la posologie doit être ajustée ($Cl_{Cr} < 10$ mL/min) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités, Patients hémodialysés; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement posologique et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières et états pathologiques, Hémodialyse).
- Une leucopénie, une neutropénie, une anémie, une thrombopénie, une pancytopénie, une dépression médullaire et une anémie aplasique, de caractère sévère, ont été observées chez des sujets traités par le chlorhydrate de valganciclovir (et le ganciclovir). Le traitement ne doit pas être entrepris si le nombre absolu de neutrophiles est $< 500/\mu\text{L}$, le taux d'hémoglobine < 80 g/L ou le nombre de plaquettes $< 25\ 000/\mu\text{L}$ (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hématologie, Épreuves de laboratoire et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

- Étant donné la fréquence de leucopénie, de granulopénie (neutropénie), d'anémie, de thrombopénie, de pancytopénie, de dépression médullaire et d'anémie aplasique chez les patients qui prennent du chlorhydrate de valganciclovir, on recommande d'effectuer fréquemment des hémogrammes et des numérations plaquettaires, surtout si le ganciclovir ou un autre analogue nucléosidique a déjà causé une cytopénie chez le patient ou si le nombre de neutrophiles est inférieur à 1000/ μL au début du traitement. Il y a lieu de surveiller attentivement le taux de créatinine sérique ou la clairance de la créatinine pour pouvoir faire les ajustements posologiques en fonction du degré d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Insuffisance rénale).

Dose recommandée pour le traitement de la rétinite à CMV chez les sujets adultes qui ont une fonction rénale normale

Traitement d'induction : En présence d'une rétinite à CMV évolutive, la posologie recommandée est de 900 mg deux fois par jour (avec de la nourriture) pendant 21 jours. Un traitement d'induction prolongé peut accroître le risque de myélotoxicité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hématologie).

Traitement d'entretien : Après le traitement d'induction ou chez les sujets qui présentent une rétinite à CMV non évolutive, la posologie recommandée est de 900 mg une fois par jour (avec de la nourriture). Si la rétinite s'aggrave, on peut envisager de répéter le traitement d'induction (voir Traitement d'induction).

Dose recommandée pour la prévention d'une maladie à CMV chez les patients adultes après une transplantation d'organe solide

Chez les patients qui ont subi une transplantation d'organe solide, la dose recommandée est de 900 mg une fois par jour (avec de la nourriture); le traitement doit être instauré dans les 10 jours suivant la transplantation et se poursuivre jusqu'à 100 jours après la chirurgie.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de valganciclovir dans la prévention d'une maladie à CMV au-delà du suivi de 6 mois après la chirurgie chez les patients ayant subi une transplantation d'organe solide.

Ajustement posologique

Réduction de la dose : Il faut réduire la dose de MYLAN-VALGANCICLOVIR chez les insuffisants rénaux (voir Insuffisance rénale). Une diminution de la dose est également à considérer dans les cas de neutropénie, d'anémie ou de thrombopénie (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Il ne faut pas administrer MYLAN-VALGANCICLOVIR en présence d'une neutropénie sévère ($\text{NAN} < 500/\mu\text{L}$), d'une thrombopénie sévère (nombre de plaquettes $< 25\ 000/\mu\text{L}$) ou d'une anémie sévère (taux d'hémoglobine $< 80\ \text{g/L}$).

Insuffisance rénale : Il convient de surveiller étroitement le taux de créatinine sérique ou la clairance de la créatinine. La posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine chez les patients adultes, tel qu'indiqué aux tableaux 6 et 7 ci-dessous (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction rénale et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières et états pathologiques, Insuffisants rénaux).

L'algorithme de la réduction de la posologie a été établi à partir des taux d'exposition prévus au ganciclovir. Le niveau d'exposition chez les patients atteints d'insuffisance rénale peut être plus élevé que chez les personnes ayant une fonction rénale normale. Il faut donc intensifier la surveillance afin de déceler tout signe de cytopénie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Épreuves de laboratoire).

Patients hémodialysés

Chez les patients hémodialysés, la posologie doit être ajustée (ClCr < 10 mL/min), tel qu'indiqué dans les recommandations posologiques du tableau 7 ci-dessous (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Patients hémodialysés, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Considérations posologiques et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières et états pathologiques, Hémodialyse).

Tableau 6. Ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale – Comprimés de chlorhydrate de valganciclovir

| Cl _{Cr} * (mL/min) | Traitement de la rétinite à CMV | | Prophylaxie de la maladie à CMV en présence de greffe d'organe solide Comprimés de chlorhydrate de valganciclovir |
|--------------------------------|---|---|--|
| | Dose d'induction Comprimés de chlorhydrate de valganciclovir | Dose d'entretien Comprimés de chlorhydrate de valganciclovir | |
| ≥ 60 | 900 mg 2 f.p.j. | 900 mg 1 f.p.j. | 900 mg 1 f.p.j. |
| 40 – 59 | 450 mg 2 f.p.j. | 450 mg 1 f.p.j. | 450 mg 1 f.p.j. |
| 25 – 39 | 450 mg 1 f.p.j. | 450 mg tous les 2 jours | 450 mg tous les 2 jours |
| 10 – 24 | 450 mg tous les 2 jours | 450 mg deux fois par semaine | 450 mg deux fois par semaine |
| < 10 | Non recommandé | Non recommandé | Non recommandé |

* La clairance de la créatinine est calculée à partir des taux de créatinine sérique selon l'équation suivante :

$$\text{Hommes} = \frac{(140 - \text{âge [ans]} \times (\text{poids corporel [kg]})}{(72) \times (0,011 \times \text{taux de créatinine sérique } [\mu\text{mol/L]})}$$

$$\text{Femmes} = 0,85 \times \text{valeur chez l'homme}$$

Dose oubliée

Il faut prendre la dose oubliée dès que l'on s'en rend compte, puis revenir à la prise normale. Il **ne faut pas prendre deux doses de MYLAN-VALGANCICLOVIR en même temps.**

Administration

MYLAN-VALGANCICLOVIR doit être pris par voie orale avec de la nourriture (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Absorption).

Il existe plusieurs lignes directrices relatives à la manutention et à l'élimination des substances pharmaceutiques dangereuses (y compris les médicaments cytotoxiques) (p. ex., celles de la SCPH, 1997) (voir DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Expérience de surdosage avec les comprimés de chlorhydrate de valganciclovir

Une dépression médullaire (aplasie médullaire) fatale a été signalée chez un adulte qui avait pris pendant plusieurs jours une dose correspondant à au moins 10 fois la dose recommandée compte tenu de son degré d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine réduite).

On prévoit qu'un surdosage par le chlorhydrate de valganciclovir pourrait entraîner une toxicité rénale accrue (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement posologique, Insuffisance rénale).

Le ganciclovir étant dialysable, la dialyse peut se révéler utile pour réduire le taux sérique chez les patients qui ont pris une quantité excessive de MYLAN-VALGANCICLOVIR. Il faut maintenir une hydratation suffisante et considérer l'administration de facteurs de croissance hématopoïétique (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières et états pathologiques, Hémodialyse).

Expérience de surdosage avec la solution intraveineuse de ganciclovir

Des rapports de surdosage avec le ganciclovir intraveineux ont été reçus au cours des essais cliniques et après la commercialisation. Le surdosage n'a entraîné aucune réaction indésirable dans certains de ces cas. La majorité des patients ont subi une ou plusieurs des réactions suivantes :

Toxicité gastro-intestinale : douleur abdominale, diarrhée, vomissements.

Hématotoxicité : pancytopenie, dépression médullaire, aplasie médullaire, leucopénie, neutropénie, granulopénie.

Hépatotoxicité : hépatite, anomalies de la fonction hépatique.

Neurotoxicité : tremblements généralisés, convulsions.

Néphrotoxicité : aggravation de l'hématurie chez un patient ayant une insuffisance rénale préexistante, insuffisance rénale aiguë, élévation de la créatinine.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le valganciclovir est un ester L-valylique (promédicament) du ganciclovir, sous forme d'un mélange de deux diastéréo-isomères. Après administration orale, les deux diastéréo-isomères sont transformés rapidement en ganciclovir par des estérases intestinales et hépatiques. Le ganciclovir est un analogue de synthèse de la 2'-désoxyguanosine, qui inhibe la réplication des herpèsvirus *in vitro* et *in vivo*.

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 kinases cellulaires donne le ganciclovir triphosphate, qui subit ensuite un lent métabolisme intracellulaire. Ces réactions se produisent dans les cellules infectées par le CMV (demi-vie de 18 heures) et les cellules infectées par le HSV (demi-vie entre 6 et 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 virustatique du ganciclovir est due à l'inhibition de la synthèse de l'ADN viral par : (a) inhibition compétitive de l'incorporation du désoxyguanosine-triphosphate dans l'ADN par l'ADN-polymérase virale; (b) incorporation du ganciclovir triphosphate dans l'ADN viral, provoquant l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN viral ou la limitant considérablement.

La concentration médiane de ganciclovir qui inhibe la réplication du CMV (CI50) *in vitro* (souches cultivées en laboratoire ou isolats cliniques) se situait entre 0,02 et 3,58 µg/mL (0,08 et 14,32 µM). Le ganciclovir inhibe la prolifération *in vitro* des cellules de mammifères (CCI50) à des concentrations plus élevées s'échelonnant entre 10,21 et > 250 µg/mL (40 à > 1 000 µM). Les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse sont plus sensibles (CCI50 0,69 à 3,06 µg/mL; 2,7 à 12 µM). La corrélation entre la sensibilité *in vitro* du CMV au ganciclovir et la réponse clinique n'a pas été établie.

Pharmacocinétique

Absorption : Le valganciclovir, promédicament du ganciclovir, est bien absorbé et est rapidement biotransformé en ganciclovir dans la paroi intestinale et le foie. La biodisponibilité absolue du ganciclovir à partir des comprimés de chlorhydrate de valganciclovir après l'ingestion de nourriture avoisinait 60 % (trois études, n = 18; n = 16; n = 28). La relation entre la dose et

l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) du ganciclovir après l'administration de chlorhydrate de valganciclovir dans la gamme de 450 à 2 625 mg a été démontrée uniquement après la prise d'aliments. L'exposition générale au promédicament, le valganciclovir, a été transitoire et faible; l'ASC_{24 h} et la C_{max} du valganciclovir équivalaient respectivement à 1 et 3 % environ de celles du ganciclovir.

Quand le chlorhydrate de valganciclovir a été administré avec des aliments à une dose de 900 mg, l'ASC sur une période de 24 heures était de $28,0 \pm 8,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (n = 75) et le pic plasmatique (C_{max}) de $5,37 \pm 1,53 \mu\text{g/mL}$ (n = 76).

Après l'administration du valganciclovir en suspension buvable, des concentrations systémiques équivalentes au ganciclovir ont été obtenues, comparativement à la préparation sous forme de comprimés (voir ESSAIS CLINIQUES : Études de biodisponibilité comparatives).

Effets des aliments :

L'administration de chlorhydrate de valganciclovir, à raison de 875 mg une fois par jour, avec un repas contenant 569 calories (31,1 g de matières grasses, 51,6 g de glucides et 22,2 g de protéines), à 16 sujets infectés par le VIH a augmenté l'ASC à l'état d'équilibre du ganciclovir de 30 % (IC à 95 % : 12 à 51 %) et la C_{max} de 14 % (IC à 95 % : -5 à 36 %), sans prolonger le délai d'obtention du pic plasmatique (T_{max}). On recommande donc de prendre le chlorhydrate de valganciclovir avec des aliments (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Distribution : Vu la transformation rapide du valganciclovir en ganciclovir, on n'a pas déterminé le taux de liaison du valganciclovir aux protéines plasmatiques. La liaison du ganciclovir aux protéines plasmatiques a été respectivement de 1 et 2 % aux concentrations de 0,5 et 51 $\mu\text{g/mL}$. L'administration de ganciclovir par voie intraveineuse a entraîné un volume de distribution à l'état d'équilibre de $0,680 \pm 0,161 \text{ L/kg}$ (n = 114).

Après l'administration de chlorhydrate de valganciclovir, on n'a noté aucune corrélation entre l'ASC du ganciclovir et le poids; il n'est pas nécessaire de modifier la posologie du chlorhydrate de valganciclovir en fonction du poids.

Métabolisme : Le valganciclovir est rapidement hydrolysé en ganciclovir; on n'a pas décelé d'autres métabolites. Aucun métabolite du ganciclovir radiomarqué administré par voie orale (dose unique de 1 000 mg) ne représentait plus de 1 à 2 % de la radioactivité récupérée dans les selles ou les urines.

Élimination : À l'instar du ganciclovir, le valganciclovir est éliminé principalement par les reins, par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. La clairance totale du ganciclovir intraveineux était de $3,05 \pm 0,81 \text{ mL/min/kg}$ (n = 86) et la clairance rénale de $2,40 \pm 0,93 \text{ mL/min/kg}$ (n = 46).

La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) du ganciclovir après l'administration de chlorhydrate de valganciclovir à des sujets en santé ou infectés par le VIH/CMV était de $4,18 \pm 0,80$ heures ($n = 244$), comparativement à $3,85 \pm 0,74$ heures ($n = 87$) après l'administration du ganciclovir intraveineux. Chez les transplantés hépatiques, la $t_{1/2}$ du ganciclovir suivant la prise de 900 mg de chlorhydrate de valganciclovir était de $5,10 \pm 1,10$ heures ($n = 28$), par rapport à $5,17 \pm 1,39$ heures ($n = 27$) après l'administration du ganciclovir par voie intraveineuse.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : Les paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de valganciclovir parmi la population pédiatrique n'ont pas été bien établis (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières, Enfants et ESSAIS CLINIQUES).

Personnes âgées : Aucune étude sur le chlorhydrate de valganciclovir n'a été effectuée chez les personnes de plus de 65 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières, Personnes âgées).

Sexe : Les données sont insuffisantes pour mettre en évidence un quelconque effet du sexe sur la pharmacocinétique du valganciclovir.

Race : Les données sont insuffisantes pour mettre en évidence un quelconque effet de la race sur la pharmacocinétique du valganciclovir.

Insuffisants rénaux : Les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir après l'administration d'une dose unique de 900 mg de chlorhydrate de valganciclovir ont été évalués chez 24 insuffisants rénaux adultes par ailleurs en santé.

Tableau 7. Paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir suivant l'administration orale d'une dose unique de 900 mg de chlorhydrate de valganciclovir sous forme de comprimés

| Clairance de la créatinine approx. (mL/min) | n | Clairance apparente (mL/min) Moyenne \pm ET | ASC au dernier prélèvement ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) Moyenne \pm ET | Demi-vie (heures) Moyenne \pm ET |
|---|---|---|---|------------------------------------|
| 51-70 | 6 | 249 \pm 99 | 49,5 \pm 22,4 | 4,85 \pm 1,4 |
| 21-50 | 6 | 136 \pm 64 | 91,9 \pm 43,9 | 10,2 \pm 4,4 |
| 11-20 | 6 | 45 \pm 11 | 223 \pm 46 | 21,8 \pm 5,2 |
| ≤ 10 | 6 | 12,8 \pm 8 | 366 \pm 66 | 67,5 \pm 34 |

La présence d'une dysfonction rénale a entraîné une réduction de la clairance du ganciclovir à partir du valganciclovir et une augmentation correspondante de la demi-vie terminale. Il faut donc ajuster la posologie en présence d'insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement posologique, Insuffisance rénale).

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Comprimés MYLAN-VALGANCICLOVIR:

Conserver dans un contenant hermétique. Entreposer à 25°C, excursion permises entre 15 °C et 30 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

La prudence est de rigueur pendant la manipulation des comprimés MYLAN-VALGANCICLOVIR (chlorhydrate de valganciclovir). Les comprimés ne doivent être ni cassés ni broyés. Le valganciclovir étant considéré comme un agent tératogène et cancérigène possible chez l'humain, des précautions seront prises lors de la manutention des comprimés cassés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction sexuelle / reproduction). Éviter le contact direct des comprimés cassés ou broyés, de la poudre ou de la solution reconstituée avec la peau ou les muqueuses. Advenant un tel contact, nettoyer à fond la surface avec de l'eau et du savon et rincer abondamment les yeux à l'eau stérile ou à l'eau claire en l'absence d'eau stérile.

Élimination des médicaments non utilisés / périmés : L'élimination de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être minimisée. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux d'égout, et il ne faut pas non plus les jeter dans les ordures ménagères. Utiliser les « systèmes de collecte » locaux, le cas échéant. Il existe plusieurs lignes directrices relatives à la manutention et à l'élimination des substances pharmaceutiques dangereuses (médicaments cytotoxiques compris) (p. ex., celles de la SCPH, 1997). L'élimination des comprimés MYLAN-VALGANCICLOVIR se fera conformément aux directives ou exigences provinciales et municipales et à celles de l'hôpital concerné.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimé pelliculé

Composition : Chaque comprimé contient 496,3 mg de chlorhydrate de valganciclovir (correspondant à 450 mg de valganciclovir). Ingrédients non médicinaux : crospovidone, cellulose microcristalline, et acide stéarique. L'enrobage contient : hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer rouge de synthèse, polyéthylèneglycol (Macrogol 400), polysorbate 80 et oxyde de titane.

Présentation : MYLAN-VALGANCICLOVIR (chlorhydrate de valganciclovir) en comprimés à 450 mg est offert en flacons de HDPE de contenant 60 comprimés pelliculés roses, ovales, biconvexe, aux rebords biseautés, portant la gravure « M » d'un côté et « V45 » de l'autre.

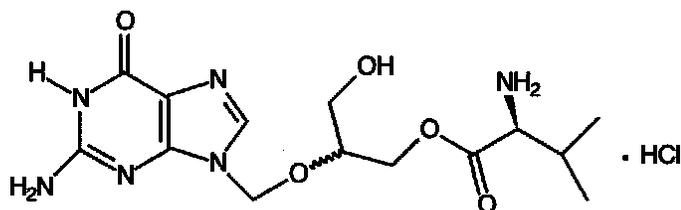
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

| | |
|--|---|
| Nom propre : | chlorhydrate de valganciclovir |
| Nom chimique : | Ester de L-valine avec monochlorhydrate de 9-[[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxy]méthyl]-guanine L-Valine, 2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)methoxy]-3-hydroxypropyl ester, monohydrochloride |
| Formule moléculaire et masse moléculaire : | $C_{14}H_{22}N_6O_5 \cdot HCl$ 390, 82 g/mol |

Formule développée :



| | |
|-------------------------------|---|
| Propriétés physicochimiques : | Aspect physique : Le chlorhydrate de valganciclovir se présente sous forme de poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. Solubilité : La solubilité du chlorhydrate de valganciclovir dans l'eau est de 740 mg/mL à 25 °C. pKa et pH: pKa = 7,6, pH = 4,01 (solution à 1 % dans l'eau.) Coefficient de partage: Le coefficient de partage dans une solution n-octanol/eau (pH de 7,0) est de 0,0095. |
|-------------------------------|---|

ÉTUDES CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude croisée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux périodes, deux traitements et deux séquences a été menée en double insu auprès de 21 sujets en santé et non à jeun de sexe masculin dans le but d'établir la bioéquivalence des comprimés Mylan-Valganciclovir (chlorhydrate de valganciclovir) à raison de 2 x 450 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) et des comprimés Valcyte® (chlorhydrate de valganciclovir) à raison de 2 x 450 mg (Hoffmann-La Roche Limited, Canada).

Les résultats de l'étude de bioéquivalence sont résumés dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| |
|---|
| Valganciclovir (2 x 450 mg) À partir de données mesurées |
| Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) |

| Paramètre | À l'étude* | Référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % [#] |
|---|-----------------------|-----------------------|---------------------------------------|---|
| ASC _T [‡] (unités) | 647,1 664,3 (21,5) | 630,1 644,1 (20,4) | 102,7 | (100,5%; 105,0%) |
| ASC _I (unités) | 661,8 679,3 (21,5) | 641,1 655,5 (20,5) | 103,2 | (101,1%; 105,4%) |
| C _{MAX} (unités) | 271,9 283,8 (26,7) | 310,9 324,1 (29,4) | 87,5 | (77,5%; 98,6%) |
| T _{MAX} [§] (h) | 1,5 (0,8 – 4,5) | 1,5 (0,8 – 4,0) | | |
| T _{1/2} [‡] (h) | 0,9 (24,0) | 0,8 (24,7) | | |

* Comprimés Mylan-Valganciclovir (chlorhydrate de valganciclovir) à 450 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC, Toronto, Canada).

† Comprimés PrVALCYTE® (chlorhydrate de valganciclovir) à 450 mg (Hoffmann-La Roche Limited, Canada, achetés au Canada).

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

‡ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

Traitement d'induction de la rétinite à CMV : Étude WV15376

Dans une étude randomisée, ouverte et contrôlée, 160 patients atteints du sida et d'une rétinite à CMV récemment diagnostiquée ont été répartis au hasard pour recevoir un traitement par le chlorhydrate de valganciclovir sous forme de comprimés (900 mg deux fois par jour pendant 21 jours, puis 900 mg une fois par jour pendant 7 jours) ou par CYTOVENE (ganciclovir sodique pour injection) par voie intraveineuse (5 mg/kg deux fois par jour pendant 21 jours, puis 5 mg/kg une fois par jour pendant 7 jours).

Les participants à l'étude présentaient les caractéristiques suivantes : hommes (91 %), Blancs (53 %), Hispaniques (31 %) et Noirs (11 %). L'âge médian était de 39 ans, le taux médian d'ARN VIH-1 au départ était de 4,9 log₁₀ et la numération de CD4 médiane était de 23 cellules/mm³. Une évaluation de l'évolution de la rétinite à CMV par examen « à l'insu » de photographies de la rétine prises au début de l'étude et à la semaine 4 constituait la principale mesure du résultat du traitement d'induction de 3 semaines. Le tableau 9 présente les résultats après 4 semaines.

Tableau 8 : Examen « à l'insu » de photographies de la rétine à la semaine 4 dans l'étude WV15376

| | CYTOVENE-IV | Chlorhydrate de valganciclovir |
|---|-------------|--------------------------------|
| Évolution de la rétinite à CMV après 4 semaines | N=80 | N=80 |
| Évolution | 7 | 7 |
| Aucune évolution | 63 | 64 |
| Décès | 2 | 1 |
| Arrêt du traitement en raison de réactions indésirables | 1 | 2 |
| Ne s'est pas présenté à nouveau à la clinique | 1 | 1 |
| Rétinite à CMV non confirmée au début de l'étude ou impossibilité d'interpréter les photos prises au départ | 6 | 5 |

Chez les patients évaluable, des signes visibles sur les photographies d'évolution de la maladie ont été observés chez 7 patients sur 70 (10 %) du groupe traité par le ganciclovir intraveineux et de 7 patients sur 71 (9,7 %) traités par le chlorhydrate de valganciclovir. La différence dans la proportion de cas actifs était de 0,1 % (IC à 95 % : -9,7 % à 10,0 %). Selon la définition de l'efficacité comparable établie *a priori*, le chlorhydrate de valganciclovir à raison de 900 mg deux fois par jour s'est révélé aussi efficace que le ganciclovir intraveineux à 5 mg/kg deux fois par jour.

Traitement d'entretien de la rétinite à CMV

Nous ne disposons d'aucune donnée clinique comparative sur l'efficacité du chlorhydrate de valganciclovir dans le traitement d'entretien de la rétinite à CMV parce que tous les patients de l'étude WV15376 ont reçu du chlorhydrate de valganciclovir après la semaine 4 (traitement ouvert). Cependant, l'ASC du ganciclovir est semblable après l'administration de valganciclovir

à raison de 900 mg une fois par jour et de ganciclovir intraveineux à 5 mg/kg une fois par jour. Même si la C_{max} du ganciclovir est moins élevée après administration de valganciclovir qu'après l'administration de ganciclovir intraveineux, elle est plus élevée que la C_{max} obtenue après l'administration de ganciclovir oral voir la figure 1 de la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). Par conséquent, l'emploi du valganciclovir comme traitement d'entretien est étayé par un profil de concentration plasmatique en fonction du temps semblable au profil de deux produits homologués pour le traitement d'entretien de la rétinite à CMV.

Prévention de la maladie à CMV après une transplantation d'organe solide : Étude PV16000

Une étude clinique à double insu et à double feinte, avec traitement de comparaison actif, a été menée auprès de 372 patients ayant subi une transplantation cardiaque, hépatique ou rénale et présentant un risque élevé de maladie à CMV (donneur séropositif pour le CMV/receveur séronégatif [(D+/R-)]. Les patients ont été répartis au hasard (selon un rapport chlorhydrate de valganciclovir / ganciclovir oral de 2:1) pour recevoir soit du chlorhydrate de valganciclovir (900 mg une fois par jour) ou du ganciclovir oral (1 000 mg trois fois par jour); le traitement débutait dans les 10 jours suivant la transplantation et se poursuivait jusqu'au jour 100 après la chirurgie. La proportion de patients chez qui la maladie à CMV est survenue, y compris le syndrome à CMV et/ou l'infection tissulaire invasive à CMV, au cours des 6 premiers mois suivant la transplantation était de 12,1 % chez les patients traités par le chlorhydrate de valganciclovir (n = 239) *versus* 15,2 % dans le groupe traité par le ganciclovir oral (n = 125). Cependant, chez les transplantés hépatiques, l'incidence d'infection tissulaire invasive à CMV était significativement plus élevée dans le groupe traité par le chlorhydrate de valganciclovir par rapport au groupe du ganciclovir. Le tableau 10 résume ces résultats.

Tableau 9 : Pourcentage de patients atteints de maladie à CMV et d'infection tissulaire invasive à CMV, selon le type d'organe : Population de l'analyse IDT à 6 mois (Comité de surveillance du critère d'évaluation)

| Organe | Comité de surveillance du critère d'évaluation) Maladie à CMV1 | | Infection tissulaire invasive à CMV | | Syndrome à CMV | |
|--------------------------|--|---------------|-------------------------------------|--------------|----------------|---------------|
| | VGCV (n=239) | GCV (n=125) | VGCV (n=239) | GCV (n=125) | VGCV (n=239) | GCV (n=125) |
| Foie (n =177) | 19% (22/118) | 12% (7/59) | 14% (16/118) | 3% (2/59) | 5% (6/118) | 9% (5/59) |
| Rein (n =120) | 6% (5/81) | 23% (9/39) | 1% (1/81) | 5% (2/39) | 5% (4/81) | 18% (7/39) |
| Cœur (n = 56) | 6% (2/35) | 10% (2/21) | 0% (0/35) | 5% (1/21) | 6% (2/35) | 5% (1/21) |
| Rein / Pancréas (n = 11) | 0% (0/5) | 17% (1/6) | 0% (0/5) | 17% (1/6) | 0% (0/5) | 0% (0/6) |

GCV = ganciclovir oral; VGCV= chlorhydrate de valganciclovir

1 Nombre de patients atteints d'une maladie à CMV = Nombre de patients atteints d'une infection tissulaire invasive à CMV + Nombre de patients atteints d'un syndrome à CMV.

La majorité des cas de maladie à CMV sont survenus après la fin de la phase de traitement, lorsque les patients ne recevaient plus de traitement prophylactique contre le CMV par le ganciclovir oral ou par valganciclovir. Pendant la période suivant le traitement, l'intervalle avant l'apparition de la maladie à CMV était généralement plus court dans le groupe traité par le ganciclovir.

L'incidence du rejet aigu de greffes jusqu'à 6 mois après la transplantation était légèrement plus élevée dans le groupe du ganciclovir (36,0 %, vs 29,7 % dans le groupe du valganciclovir).

La prolongation de la prophylaxie par le chlorhydrate de valganciclovir jusqu'à 200 jours après la transplantation pourrait entraîner un certain bienfait chez les receveurs d'une transplantation rénale à risque élevé (D+/R-). Toutefois, une plus grande incidence d'effets indésirables liés au traitement, y compris de leucopénie et de neutropénie, a été observée lorsque la prophylaxie était prolongée jusqu'à 200 jours après la transplantation, comparativement à 100 jours après la transplantation. La décision de prolonger la prophylaxie doit être prise uniquement lorsque les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques (voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Utilisation chez les enfants

La pharmacocinétique et l'innocuité du valganciclovir ont été étudiées chez 109 enfants ayant reçu une transplantation d'organe solide. Les effets indésirables fréquents (signalés chez plus de 10 % des patients) observés chez ces patients comprenaient la diarrhée (32 %), la pyrexie (24 %), l'hypertension (22 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (22 %), les vomissements (21 %), l'anémie (14 %), la neutropénie (13 %), la constipation (11 %), les nausées (11 %) et le rejet de greffon (10 %).

Études de biodisponibilité comparatives

Une étude multicentrique, randomisée, croisée et ouverte a été menée en vue de comparer la biodisponibilité du ganciclovir provenant de la suspension buvable de valganciclovir à saveur tutti frutti et des comprimés de valganciclovir de 450 mg administrés à une dose de 900 mg à des hommes et des femmes n'étant pas à jeun et ayant reçu une transplantation rénale (n = 21). Les résultats statistiques ci-dessous indiquent que la biodisponibilité du ganciclovir était semblable entre la suspension buvable et les comprimés commercialisés.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

| <p style="text-align: center;">ganciclovir provenant du valganciclovir (2 x 450 mg) À partir des données mesurées</p> <p style="text-align: center;">Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</p> | | | | |
|--|-------------------------|-------------------------|--|-------------------------|
| Paramètre | Test | Référence | Rapport des moyennes géométriques (%) [#] | Intervalle de confiance |
| ASC ₂₄ (µg.h/mL) | 51,52 52,3 (19,7 %) | 51,57 52,2 (19,2 %) | 100 | 96-104 (IC à 90 %) |
| ASC _{inf} (µg.h/mL) | 54,97 55,85 (21,3 %) | 55,33 56,12 (20,8 %) | 99 | 96-103 (IC à 90 %) |
| C _{max} (µg/mL) | 6,38 6,60 (27,3 %) | 6,75 6,90 (21,6 %) | 95 | 89-101 (IC à 90 %) |
| T _{max} § (h) | 2,33 (49,6 %) | 3,00 (34,5 %) | | |
| T _½ § (h) | 5,67 (23,6 %) | 5,71 (24,5 %) | | |

* Suspension buvable à saveur tutti frutti

† Comprimé pelliculé (identique au produit commercialisé au Canada)

§ Exprimé uniquement sous forme de moyenne arithmétique (CV %)

Calculé en fonction des estimations de la moyenne des moindres carrés

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Divers essais d'innocuité pharmacologiques ont été réalisés en vue d'évaluer l'effet du valganciclovir sur les principaux systèmes. On n'a relevé aucun effet cliniquement pertinent sur les reins, l'appareil digestif, le système neurovégétatif et l'appareil cardiorespiratoire ni sur le comportement apparent.

Pharmacologie humaine

Comme le ganciclovir est éliminé principalement par les reins, il faut réduire la posologie de MYLAN-VALGANCICLOVIR (chlorhydrate de valganciclovir) en fonction de la clairance de la créatinine. La section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION contient les recommandations posologiques chez les insuffisants rénaux.

Les propriétés pharmacocinétiques du valganciclovir ont été évaluées chez des patients séropositifs pour le VIH et le CMV, des patients atteints du sida et d'une rétinite à CMV et chez des patients ayant subi une transplantation d'organe solide.

Les paramètres qui déterminent l'exposition du ganciclovir à partir du valganciclovir sont l'absorption orale du valganciclovir et l'excrétion rénale du ganciclovir.

Les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir après l'administration de 900 mg de valganciclovir une fois par jour, de 5 mg/kg de ganciclovir i.v. une fois par jour et de 1 000 mg de ganciclovir oral trois fois par jour sont résumés au tableau 10.

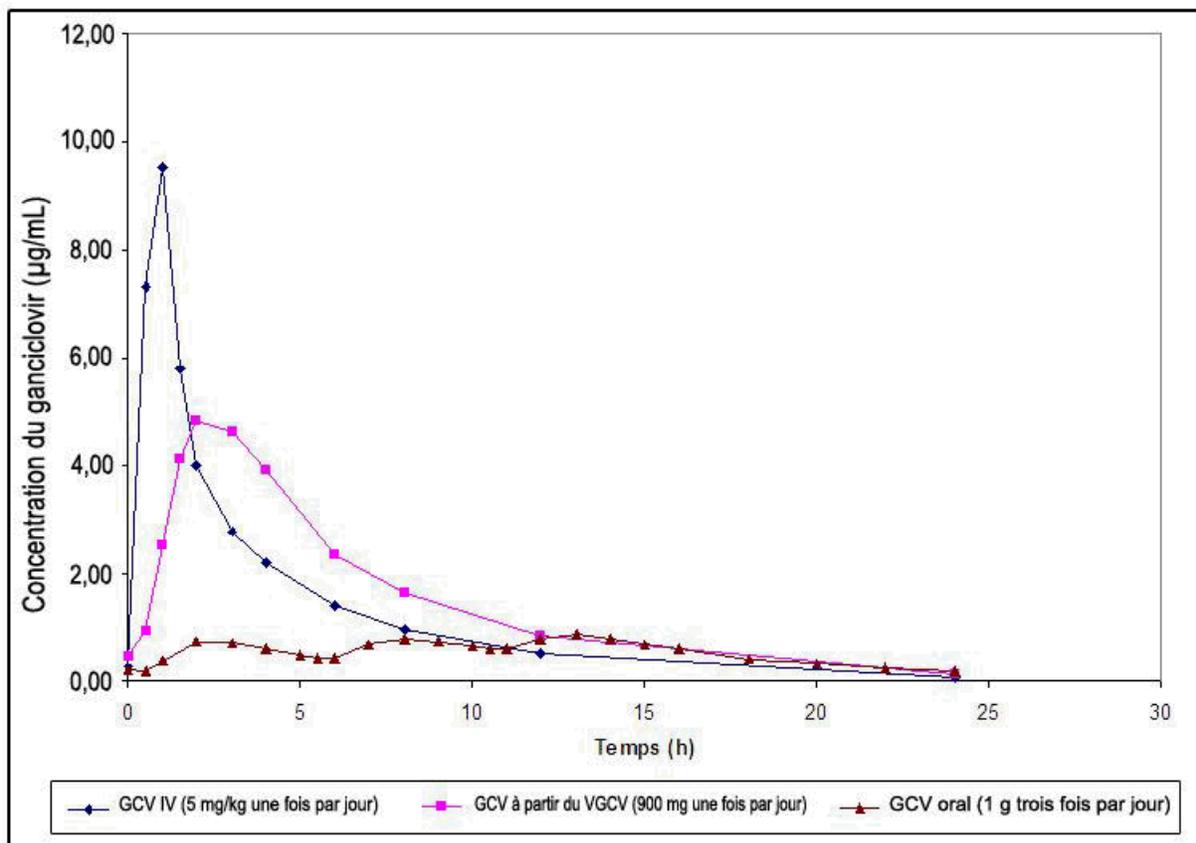
Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques* moyens chez des sujets volontaires sains et des adultes séropositifs pour le VIH ou le CMV à la dose d'entretien

| Formulation | Comprimés de chlorhydrate de valganciclovir | CYTOVENE i.v. | Gélules de ganciclovir |
|-------------------------------|---|----------------------------------|---|
| Posologie | 900 mg 1 f.p.j. avec des aliments | 5 mg/kg 1 f.p.j. | 1 000 mg 3 f.p.j. avec des aliments |
| ASC ₀₋₂₄ (µg.h/mL) | 29,1 ± 9,7 (3 études, n = 57) | 26.5±5.9 (4 études, n = 68) | Gamme des moyennes 12,3 - 19,2 (6 études, n = 94) |
| C _{max} (µg/mL) | 5.61 ±1.52 (3 études, n = 58) | 9.46±2.02 (4 études, n = 68) | Gamme des moyennes 0,955 - 1,40 (6 études, n = 94) |
| Biodisponibilité absolue (%) | 59.4 ±6.1 (2 études, n = 32) | Sans objet | Gamme des moyennes 6,22 ± 1,29 - 8,53 ± 1,53 (2 études, n = 32) |
| Demi-vie d'élimination (h) | 4.08 ±0.76 (4 études, n = 73) | 3.81 ±0.71 (4 études, n = 69) | Gamme des moyennes 3,86 - 5,03 (4 études, n = 61) |
| Clairance rénale (mL/min/kg) | 3.21 ±0.75 (1 étude, n = 20) | 2.99 ±0.67 (1 étude, n = 16) | Gamme des moyennes 2,67 - 3,98 (3 études, n = 30) |

* Ces données proviennent des études à dose unique ou à doses multiples réalisées auprès de sujets volontaires en santé, de sujets VIH+ et de sujets VIH+/CMV+ avec ou sans rétinite. Les concentrations plasmatiques de ganciclovir avaient tendance à être plus élevées chez les patients présentant une rétinite que chez les patients exempts de rétinite.

L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) du ganciclovir à partir des comprimés de chlorhydrate de valganciclovir est comparable à l'ASC pour le ganciclovir i.v. L'ASC₀₋₂₄ pour le ganciclovir obtenue avec une dose unique de 900 mg de chlorhydrate de valganciclovir chez des patients repus était comparable à l'ASC₀₋₂₄ obtenue après l'administration par voie intraveineuse de 5 mg/kg de ganciclovir (42,69 µg•h/mL contre 47,61 µg•h/mL, respectivement). La C_{max} de ganciclovir est 40 % plus faible après l'administration de valganciclovir qu'après l'administration de ganciclovir i.v. Durant le traitement d'entretien, l'ASC₀₋₂₄ et la C_{max} du ganciclovir sont plus faibles après l'administration de ganciclovir oral (1 000 mg trois fois par jour) qu'après l'administration de valganciclovir et de ganciclovir i.v. La C_{min} de ganciclovir après l'administration de ganciclovir i.v. et de valganciclovir est plus faible que la C_{min} de ganciclovir après l'administration de ganciclovir oral.

Figure 1. Courbe de la concentration plasmatique de ganciclovir en fonction du temps chez des sujets séropositifs pour le VIH ou le CMV*



* La courbe pour le ganciclovir (GCV) à partir du valganciclovir (VGCV) et la courbe pour le ganciclovir intraveineux sont extraites d'une étude à doses multiples (WV15376 n = 21 et n = 18 respectivement) chez des sujets VIH+/CMV+ atteints d'une rétinite à CMV. La courbe pour le ganciclovir oral est extraite d'une étude à doses multiples (GAN2230, n = 24) chez des sujets VIH+/CMV+ exempts de rétinite à CMV.

Une étude menée avec le ganciclovir, l'étude GANS 2226, a montré que l'ASC pour le ganciclovir constitue le paramètre pharmacocinétique clé pour la prédiction de la réponse clinique.

Des hausses dans l'ASC₀₋₂₄ moyenne pour le ganciclovir ont été associées à des augmentations significatives sur le plan statistique de l'intervalle avant la progression de la rétinite à CMV lors d'analyses par le modèle de régression de Cox ($p = 0,0002$). Une analyse de régression à plusieurs variables a montré que le lien entre l'ASC₀₋₂₄ et l'intervalle avant la progression de la rétinite à CMV était hautement significatif sur le plan statistique ($p = 0,0019$), alors que le lien entre la C_{max} et l'intervalle avant la progression de la rétinite à CMV ne l'était pas ($p = 0,6022$). Ces résultats indiquent que l'ASC₀₋₂₄ moyenne est un meilleur facteur de prédiction de

l'intervalle avant la progression de la maladie, et que la C_{max} moyenne n'ajoute aucune valeur de prédiction à l' ASC_{0-24} moyenne.

Chez des patients ayant subi une transplantation cardiaque, rénale, hépatique ou rein-pancréas, l'exposition systémique moyenne au ganciclovir était 1,7 fois plus élevée après l'administration de 900 mg une fois par jour de chlorhydrate de valganciclovir en comprimés, comparativement avec 1 000 mg de ganciclovir en gélules trois fois par jour, quand les deux médicaments étaient administrés selon leurs algorithmes posologiques liés à la fonction rénale. L'exposition générale à l'état d'équilibre (ASC_{0-24}) au ganciclovir chez des patients ayant subi une transplantation d'organe solide après l'administration orale de valganciclovir et de ganciclovir était de $46,3 \pm 15,2 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ et $28,0 \pm 10,9 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, respectivement. Dans une évaluation pharmacocinétique de la population de l'étude, les expositions systémiques au ganciclovir obtenues étaient comparables pour tous les types de transplantations d'organe solide (cœur, rein, foie).

Tableau 11 : Valeurs moyennes des paramètres de pharmacocinétique du ganciclovir par type d'organe (étude PV16000)

| Paramètres | Gélules de ganciclovir | Chlorhydrate de valganciclovir |
|---|------------------------------------|-----------------------------------|
| Posologie | 1000 mg 3 f.p.j. avec des aliments | 900 mg 1 f.p.j. avec des aliments |
| Transplantés cardiaques | n=13 | n=17 |
| ASC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | $26,6 \pm 11,6$ | $40,2 \pm 11,8$ |
| C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | $1,4 \pm 0,5$ | $4,9 \pm 1,1$ |
| Demi-vie d'élimination (h) | $8,47 \pm 2,84$ | $6,58 \pm 1,50$ |
| Transplantés hépatiques | N=33 | N=75 |
| ASC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | $24,9 \pm 10,2$ | $46,0 \pm 16,1$ |
| C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | $1,3 \pm 0,4$ | $5,4 \pm 1,5$ |
| Demi-vie d'élimination (h) | $7,68 \pm 2,74$ | $6,18 \pm 1,42$ |
| Transplantés rénaux* | n=36 | n=68 |
| ASC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) | $31,3 \pm 10,3$ | $48,2 \pm 14,6$ |
| C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | $1,5 \pm 0,5$ | $5,3 \pm 1,5$ |
| Demi-vie d'élimination (h) | $9,44 \pm 4,37$ | $6,77 \pm 1,25$ |

* Y compris les transplantations rein-pancréas

La pharmacocinétique du chlorhydrate de valganciclovir chez des transplantés hépatiques stables a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte croisée en quatre segments ($n = 28$). La biodisponibilité absolue du ganciclovir à partir du valganciclovir (dose unique de 900 mg de chlorhydrate de valganciclovir) après l'ingestion de nourriture avoisinait 60 %, ce qui cadre avec les valeurs approximatives obtenues chez d'autres populations de patients.

L' ASC_{0-24} du ganciclovir obtenue après la prise d'une dose unique de 900 mg de chlorhydrate de valganciclovir après l'ingestion de nourriture était de $41,7 \pm 9,9 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ($n = 28$),

comparativement à $48,2 \pm 17,3 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ($n = 27$) après l'administration de 5 mg/kg de ganciclovir intraveineux.

MICROBIOLOGIE

Effet antiviral : Traitement de la rétinite à CMV chez des patients atteints du sida

Dans une étude où le chlorhydrate de valganciclovir (chlorhydrate de valganciclovir) a été administré à des sujets atteints du sida pour le traitement d'une rétinite à CMV, son effet antiviral a été mis en évidence par une diminution de l'excrétion virale (voir tableau 12).

Tableau 12 : Effet antiviral des comprimés de chlorhydrate de valganciclovir

| Point d'évaluation | Cultures de CMV positives | | Virémie à CMV objectivée par PCR (amplification en chaîne par polymérase) qualitative | |
|---------------------|---|---------------------------|---|---------------------------|
| | Comprimés de chlorhydrate de valganciclovir * | Ganciclovir intraveineux† | Comprimés de chlorhydrate de valganciclovir * | Ganciclovir intraveineux† |
| Avant le traitement | 46% (33/71) | 65% (46/71) | 40% (31/77) | 51% (39/76) |
| Semaine 4 | 7% (4/58) | 6% (4/64) | 4% (3/71) | 3% (2/70) |

* 900 mg 2 f.p.j. pendant 21 jours, puis 900 mg 1 f.p.j. pendant 7 jours

† 5 mg/kg 2 f.p.j. pendant 21 jours, puis 5 mg/kg 1 f.p.j. pendant 7 jours

Suppression virale : Prévention d'une maladie à CMV après une transplantation d'organe solide

Dans une étude sur l'emploi des comprimés de chlorhydrate de valganciclovir pour la prévention d'une maladie à CMV chez des patients ayant subi une transplantation cardiaque, rénale, hépatique ou rein-pancréas, l'incidence de virémie (charge virale du CMV supérieure au seuil de détection de 400 copies/mL) était inférieure dans le groupe sous valganciclovir pendant la période où les patients recevaient un traitement prophylactique avec le médicament de l'étude (2,9 %, contre 10,4 % dans le groupe sous ganciclovir). Six mois après la transplantation, la proportion de patients ayant présenté une virémie était comparable dans les deux groupes de traitement (39,7 % pour le valganciclovir contre 43,2 % pour le ganciclovir).

Activité antivirale contre les herpèsvirus humains

Les virus humains sensibles sont le cytomégalovirus (CMV), le virus de l'herpès simplex types 1 et 2 (HSV-1, HSV-2), l'herpèsvirus hominis types 6, 7 et 8 (HHV-6, HHV-7, HHV-8), le virus d'Epstein-Barr (EBV), le virus de la varicelle et du zona (VZV) et le virus de l'hépatite B. La mise en évidence d'une activité antivirale ne correspond pas nécessairement à une réponse clinique.

Résistance virale

Des virus peuvent acquérir une résistance au ganciclovir, après une administration prolongée du valganciclovir, par sélection de mutations au niveau du gène codant pour la kinase virale (UL97), responsable de la monophosphorylation du ganciclovir, ou du gène codant pour la polymérase virale (UL54). Les virus contenant des mutations du gène UL97 sont résistants seulement au ganciclovir, tandis que les virus contenant des mutations du gène UL54 peuvent afficher une résistance croisée à d'autres antiviraux qui ciblent la polymérase virale.

La résistance du CMV au ganciclovir dans les essais *in vitro* est définie provisoirement par une CI50 > 1,5 µg/mL (6,0 µM). Une résistance du CMV au ganciclovir a été observée chez des personnes atteintes du SIDA et d'une rétinite à CMV qui n'avaient jamais reçu de ganciclovir. On a également recensé des cas de résistance virale chez des patients qui ont suivi un traitement de longue durée par le ganciclovir pour une rétinite à CMV. La possibilité d'une résistance virale est à envisager chez les patients qui affichent une mauvaise réponse clinique ou une excrétion virale persistante durant le traitement.

Traitement de la rétinite à CMV chez les patients atteints du sida

Dans une étude clinique, une analyse génotypique du CMV dans des échantillons de leucocytes polymorphonucléaires prélevés chez 148 patients sidéens atteints d'une rétinite à CMV a révélé que 2,2 %, 6,5 %, 12,8 % et 15,3 % de ces échantillons contenaient des mutations au niveau du gène UL97 après 3, 6, 12 et 18 mois de traitement par le valganciclovir, respectivement.

Prévention d'une maladie à CMV après une transplantation d'organe solide

Au cours d'une étude clinique sur l'emploi du valganciclovir (et du ganciclovir) pour la prévention d'une maladie à CMV chez des patients ayant subi une transplantation cardiaque, rénale, hépatique ou rein-pancréas, on a vérifié la résistance au ganciclovir par analyse génotypique du CMV dans des globules blancs prélevés 1) au jour 100 (fin du traitement prophylactique avec le médicament de l'étude) et 2) jusqu'à 6 mois après la transplantation dans les cas où l'on soupçonnait une maladie à CMV avec virémie.

À la fin du traitement prophylactique avec le médicament de l'étude (jour 100), l'incidence de la résistance était de 0 échantillon sur 198 (0 %) pour le valganciclovir et de 2 échantillons sur 103 (1,9 %) pour le ganciclovir.

Dans les cas de maladie à CMV avec virémie, l'incidence de la résistance était de 0 échantillon sur 50 (0 %) pour le valganciclovir et de 2 échantillons sur 29 (6,9 %) pour le ganciclovir.

TOXICOLOGIE

Les études ont montré que le valganciclovir possède le même profil de toxicité que le ganciclovir.

Cancérogénèse : Dans une étude menée sur 18 mois, le ganciclovir s'est révélé être cancérogène chez la souris à des doses orales de 20 et 1 000 mg/kg/jour (environ 0,1 et 1,4 fois l'exposition

moyenne au médicament chez l'humain, respectivement, après l'administration de la dose recommandée de 5 mg/kg par voie intraveineuse, selon les comparaisons des aires sous la courbe [ASC] des concentrations plasmatiques en fonction du temps). À la dose de 1 000 mg/kg/jour, on a noté une hausse significative de l'incidence des tumeurs agissant sur la glande préputiale chez les mâles, l'estomac antérieur (muqueuse non glandulaire) chez les mâles et les femelles, et les tissus génitaux et le foie chez les femelles. À la dose de 20 mg/kg/jour, une incidence légèrement accrue de tumeurs a été notée dans les glandes préputiales et de Harder chez les mâles, l'estomac antérieur chez les mâles et les femelles et le foie chez les femelles. Aucun effet cancérigène n'a été observé chez les souris qui recevaient du ganciclovir à raison de 1 mg/kg/jour (évalué à 0,1 fois la dose humaine selon une comparaison des ASC). À l'exception du sarcome histiocytaire du foie, les tumeurs induites par le ganciclovir étaient généralement d'origine épithéliale ou vasculaire. Même si les glandes préputiales et clitorale, l'estomac antérieur et les glandes de Harder n'ont pas d'équivalents chez l'humain, le ganciclovir doit être considéré comme un agent cancérigène potentiel chez l'humain.

Reproduction : Les études sur la toxicité liée à la reproduction n'ont pas été répétées avec le valganciclovir en raison de la conversion rapide et importante de cet agent en ganciclovir. Pour cette raison, on prévoit que le valganciclovir aura les mêmes effets toxiques sur la reproduction que le ganciclovir. Le ganciclovir a entraîné une réduction du comportement d'accouplement et de la fertilité, et une augmentation de l'incidence de l'effet embryocide chez les souris femelles après l'administration de doses de 90 mg/kg/jour par voie intraveineuse (environ 1,7 fois l'exposition moyenne au médicament chez l'humain après administration de 5 mg/kg, selon les comparaisons des ASC). Le ganciclovir a entraîné une réduction de la fertilité chez les souris mâles après l'administration de doses quotidiennes par voie intraveineuse de ≥ 2 mg/kg et de doses quotidiennes par voie orale de ≥ 10 mg/kg. Ces effets étaient réversibles après l'administration de doses quotidiennes de 2 mg/kg par voie intraveineuse et de doses quotidiennes de 10 mg/kg par voie orale, mais demeuraient irréversibles ou n'étaient pas entièrement réversibles avec des doses quotidiennes de 10 mg/kg par voie intraveineuse et des doses quotidiennes de 100 ou 1 000 mg/kg par voie orale. Le ganciclovir a également entraîné une hypospermatogénèse chez les rats après des doses quotidiennes par voie orale de 100 mg/kg ou plus et chez les chiens après des doses quotidiennes par voie intraveineuse et par voie orale de $\geq 0,4$ mg/kg et de 0,2 mg/kg, respectivement.

Le ganciclovir s'est révélé embryotoxique chez le lapin et chez la souris, après une administration intraveineuse, et tératogène chez le lapin. Des résorptions fœtales ont été observées chez au moins 85 % des lapines et des souris à qui on avait administré 60 mg/kg/jour et 108 mg/kg/jour (2 fois l'exposition au médicament chez l'humain, selon la comparaison des ASC), respectivement. Les effets observés chez les lapins incluaient : retard de croissance fœtale, effets embryocides, tératogénicité et/ou toxicité maternelle. Les altérations tératogènes incluaient : fente palatine, anophtalmie/microphtalmie, organes aplasiques (rein et pancréas), hydrocéphalie et brachygnathie. Chez la souris, les effets observés étaient des cas de toxicité maternelle/fœtale et d'effets embryocides.

Des doses quotidiennes de 90 mg/kg administrées par voie intraveineuse à des femelles juste avant l'accouplement, pendant la gestation et pendant la période de lactation ont entraîné une hypoplasie des testicules et des vésicules séminales chez les petits mâles âgés d'un mois, ainsi que des changements pathologiques dans la région non glandulaire de l'estomac. L'exposition au médicament chez la souris, évaluée par l'ASC, était d'environ 1,7 fois l'ASC chez l'humain. Des données obtenues avec un modèle placentaire humain *ex vivo* ont montré que le ganciclovir traverse la barrière placentaire et que le mécanisme de transfert est fort probablement une simple diffusion. Le transfert n'était pas saturable avec une concentration de 1 à 10 mg/mL et s'est produit par diffusion passive.

Le valganciclovir peut être tératogène ou embryotoxique aux niveaux posologiques recommandés chez l'humain. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes. MYLAN-VALGANCICLOVIR (chlorhydrate de valganciclovir) ne devrait être utilisé pendant la grossesse que si les avantages potentiels l'emportent sur le risque potentiel pour le fœtus.

Remarque : Toutes les comparaisons posologiques présentées dans cette sous-section sont fondées sur l'ASC chez l'humain après l'administration d'une perfusion unique de 5 mg/kg de ganciclovir tel qu'utilisé pendant la phase de traitement d'entretien. En comparaison avec la perfusion unique de 5 mg/kg, l'exposition chez l'humain est doublée pendant la phase d'induction par voie intraveineuse (5 mg/kg 2 f.p.j.). Les comparaisons posologiques entre espèces doivent être multipliées par 2 pour le traitement d'induction par voie intraveineuse avec le ganciclovir.

Toxicité aiguë

Des études de toxicité après l'administration orale d'une dose unique de valganciclovir ont été menées chez la souris et le chien. Ces études sont résumées dans le tableau suivant.

Tableau 13. Études de toxicité aiguë sur le valganciclovir oral (gavage)

| Espèce/ Souche [N° de référence] | Nombre/ groupe/ sexe | Dose mg/kg | Dose volume mL/kg | Période d'observation (jours) | Dose létale | Observations |
|--|-------------------------|-------------------|----------------------|-------------------------------------|-------------|---|
| Souris Swiss Webster [1012] | 5 5 5 | 0 1000 2000 | 20 10 20 | 14 | >2000* | Le valganciclovir n'a produit aucun effet toxique au moment de l'administration ni durant la période d'observation. *Une souris femelle (2000 mg/kg) est morte entre 7 et 24 heures après l'ingestion de la dose; la cause de la mort est inconnue. |
| Chien Beagle [1013] | 1 1 1 | 0 500 1000 | 10 5 10 | 14 | >1000 | L'administration de 1 000 mg/kg/jour à des chiens par gavage a provoqué des vomissements dans un délai de 3 heures. Le nombre de leucocytes, de neutrophiles et de plaquettes a baissé chez les mâles ayant reçu 500 et 1 000 mg/kg et chez les femelles ayant reçu 500 mg/kg. |

Toxicité chronique : Les études réalisées chez la souris, le rat et le chien ont montré que l'appareil reproducteur, le système hématopoïétique, les reins et l'appareil digestif sont les principales cibles de la toxicité du valganciclovir.

Dans une étude i.v. chez la souris, où l'exposition systémique au valganciclovir correspondait à 10 fois l'exposition prévue chez l'humain, le valganciclovir a provoqué la même gamme de symptômes de toxicité que le ganciclovir, sans plus.

La cible la plus fréquente était l'appareil reproducteur mâle. Parmi les lésions qui ont été observées, citons une atrophie des cellules épithéliales des testicules, une oligospermie et des modifications au niveau des organes sexuels annexes aux taux d'exposition sous-thérapeutiques. Les seules anomalies retrouvées au niveau des organes génitaux femelles étaient une atrophie de l'utérus, des ovaires et du clitoris.

Le valganciclovir a provoqué une dégénérescence de la muqueuse et/ou des cryptes intestinales chez la souris et le chien. Les modifications hématopoïétiques suivantes ont été enregistrées : atrophie de la glande lymphoréticulaire, leucopénie, plus particulièrement neutropénie, anémie, thrombopénie et hypocellularité médullaire.

Une néphrotoxicité a été rapportée chez la souris, se manifestant par une basophilie tubulaire, une dilatation et une nécrose pelviennes, avec anomalies pathologiques cliniques associées.

Aucune étude n'a été effectuée en vue d'évaluer les effets cancérigènes et les effets toxiques sur la reproduction du valganciclovir. Étant donné que le valganciclovir se comporte comme le ganciclovir dans toutes les études, on présume qu'il aura les mêmes effets tératogènes, mutagènes et cancérigènes que le ganciclovir.

Les études de toxicité chronique qui ont porté sur le valganciclovir sont résumées dans le tableau suivant.

Tableau 14. Études de toxicité chronique sur le valganciclovir

| Espèce Souche [N° de référence] | Voie d'administration | Nombre / groupe / sexe | Dose (mg/kg/jour) Durée | Objectifs/Observations |
|---------------------------------------|--------------------------|------------------------------|--|---|
| Souris CrI:CD-1 (ICR) [1085] | Intraveineuse | 10 | 0, 20, 100 14 jours | <p><u>Objectif</u> Établir le profil de toxicité du valganciclovir dans des conditions de forte exposition i.v. et éviter ainsi le métabolisme de premier passage rapide.</p> <p><u>Observations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - L'administration i.v. quotidienne de valganciclovir a causé des anomalies évoquant un début de néphrite et une atrophie des testicules chez les mâles et une atrophie et une dégénérescence des glandes sexuelles annexes chez les deux sexes. - On n'a relevé aucun signe de toxicité propre au valganciclovir. - La cinétique du valganciclovir et du ganciclovir, principal métabolite, était linéaire relativement à la dose, au temps et au sexe. |
| Souris CrI:CFW (SW) [1015] | Orale (gavage) | 10 (5 récupération) | 0, 1.5, 15, 150, 500 4 semaines avec période de récupération de 4 semaines | <p><u>Objectif</u> Étude standard de 4 semaines visant à appuyer l'usage clinique du valganciclovir oral et à établir son profil de toxicité.</p> <p><u>Observations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Des effets toxiques ont été relevés au niveau de l'appareil reproducteur, du système hématopoïétique, des reins et de l'appareil digestif. - Les effets toxiques étaient fonction de la dose quant à leur gravité, mais ils étaient importants et sévères dans le groupe ayant reçu la dose élevée, qui a été exposé à une forte concentration de ganciclovir. - Les anomalies au niveau de l'appareil reproducteur consistaient en une atrophie marquée et irréversible des cellules épithéliales des testicules à toutes les doses chez les mâles. Chez les femelles, on a retrouvé une atrophie de l'utérus, des ovaires et du clitoris à la dose élevée. - Le valganciclovir a provoqué une anémie réversible et une hypocellularité médullaire chez les deux sexes. On a aussi noté une nécrose des glandes de l'estomac et du gros intestin, une urémie ainsi qu'une dilatation et une nécrose du bassinet du rein. - La nécrose intestinale a été interprétée comme étant un effet antiprolifératif sur les cellules intestinales à division rapide, provoqué par une exposition systémique extrêmement élevée au ganciclovir (ASC 527,5 µg•h/mL). Aucun autre symptôme toxique relié spécifiquement au valganciclovir n'a été relevé. - Les paramètres cinétiques étaient linéaires relativement à la dose et au sexe, sauf dans le cas de la dose élevée, ayant entraîné une forte exposition au ganciclovir à cause d'une clairance réduite. - Une dilatation, une atrophie et une nécrose des tubules rénaux ont été diagnostiquées chez une souris mâle recevant 150 mg/kg/jour et chez la majorité des souris recevant 500 mg/kg/jour. Ces lésions ont été irréversibles. |

| Espèce Souche [N° de référence] | Voie d'administration | Nombre / groupe / sexe | Dose (mg/kg/jour) Durée | Objectifs/Observations |
|---|--------------------------|---------------------------------|--|--|
| Souris CrI:CD-1 (ICR) [1016] Rapport interiminaire de 13 semaines [1017] | Orale (gavage) | 20 (10 récupé- ration) | 0, 1, 10, 100 26 semaines avec période de récupération de 4 semaines | <u>Objectif</u> Évaluer la toxicité du valganciclovir administré pendant 13 et 26 semaines et appuyer son usage clinique. <u>Observations</u> <ul style="list-style-type: none"> - Les organes cibles ont été l'appareil reproducteur chez les mâles et le système hématopoïétique chez les deux sexes. - Chez les mâles, on a relevé une sévère atrophie des testicules, une oligospermie modérée à sévère ainsi qu'une inflammation et une métaplasie épidermoïde de la glande préputiale. - Une légère anémie, partiellement réversible, était présente chez les animaux des deux sexes à la dose élevée. Une urémie modérée réversible a été décelée aux semaines 13 et 26, mais sans signes de néphrotoxicité. - L'étude toxicinétique a révélé que le valganciclovir est rapidement hydrolysé en ganciclovir, entraînant une faible exposition systémique au valganciclovir (< 4 % de ganciclovir), et que la cinétique des deux produits est linéaire par rapport à la dose. - L'administration de doses toxiques de valganciclovir à des souris pendant 26 semaines n'a provoqué aucun symptôme additionnel. - Une atrophie testiculaire sévère et irréversible a été notée dans les groupes recevant 10 et 100 mg/kg/jour. |
| Rat HsdBrl:WH (Wistar) [1018] | Orale (gavage) | 10 | 0, 2, 20, 200 13 semaines | <u>Objectif</u> Étude de détermination posologique d'une durée de 13 semaines. <u>Observations</u> <ul style="list-style-type: none"> - Les organes cibles étaient l'appareil reproducteur chez les mâles et le système hématopoïétique chez les deux sexes. - On a observé une atrophie marquée des testicules, avec formation de cellules vacuolisées (cellules de castration) au niveau de l'antéhypophyse. - On a noté la présence d'une leucopénie (mâles) et d'une neutropénie (femelles). - Des modifications au niveau des paramètres de coagulation (temps de Quick et temps de céphaline activé) ont été enregistrées mais elles n'étaient pas proportionnelles à la dose, et le temps de saignement n'était pas systématiquement corrélé avec le sexe. Dans un essai d'investigation subséquent de 13 semaines, le ganciclovir administré par voie i.v. a eu des effets bénins mais significatifs ($p < 0,01$) sur le temps de Quick et le temps de céphaline activé. - Aucune autre observation particulière au valganciclovir n'a été relevée. |

| Espèce Souche [N° de référence] | Voie d'administration | Nombre/ groupe/ sexe | Dose (mg/kg/jour) Durée | Objectifs/Observations |
|--|--|----------------------------|---|--|
| Rat HsdBrl:WH (Wistar) [1019] | Valganciclovir oral Valganciclovir i.v. | 15 mâles | 200, 400 50, 100 13 semaines | <p><u>Objectif</u> Vérifier que les modifications du temps de Quick et du temps de céphaline activé relevées dans l'étude de 13 semaines chez le rat, en particulier chez les mâles, étaient des effets du ganciclovir, non des observations additionnelles pour le valganciclovir. Le valganciclovir a été administré par voie orale à la même dose et au double de la dose administrée dans l'étude de 13 semaines. Le ganciclovir a été administré par voie i.v. pour compenser sa faible biodisponibilité et à des doses jugées capables de produire un niveau d'exposition systémique au ganciclovir égalant ou dépassant celui obtenu avec le valganciclovir oral. Une étude a été effectuée en vue de déterminer la posologie optimale du ganciclovir i.v.</p> <p><u>Observations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - La dose de 100 mg/kg/jour a augmenté le temps de Quick et réduit le temps de céphaline activé ($p < 0,01$ dans les deux cas) et le temps de coagulation a été prolongé. Aucun effet significatif n'a été relevé avec le valganciclovir. - Le taux de fibrinogène a augmenté de 50 % à la dose de 100 mg/kg/jour de ganciclovir ($p < 0,001$) mais non avec le valganciclovir. <p><u>Conclusion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le ganciclovir et le valganciclovir à doses élevées semblent modifier légèrement les facteurs de coagulation chez le rat. |
| Chien Beagle [1020] | Orale (gavage) | 3 | 0, 0,15, 1,5, 15, 50 4 semaines avec période de récupération de 2 semaines | <p><u>Objectif</u> Déterminer la toxicité orale du valganciclovir chez une espèce non-rongeur, en l'occurrence le chien.</p> <p><u>Observations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les symptômes de toxicité observés étaient les suivants : nécrose intestinale, néphrite, anémie et atrophie des glandes hématopoïétiques et des testicules. - Aux doses thérapeutiques et sous-thérapeutiques, on a relevé une légère anémie, réversible, une thrombopénie et une déplétion des cellules de la moelle osseuse, une atrophie des testicules et une leucopénie. |

| Espèce Souche [N° de référence] | Voie d'administration | Nombre/ groupe/ sexe | Dose (mg/kg/jour) Durée | Objectifs/Observations |
|---------------------------------------|---|-------------------------------|---|---|
| Chien Beagle [1021] | Orale (gélules remplies de liquide) | 3 (2 récupé- ration) | 0, 0.2, 2, 20/10 13 semaines avec période de récupération de 9 semaines | <p><u>Objectif</u> Étude d'une durée de 13 semaines visant à appuyer l'usage clinique du valganciclovir.</p> <p><u>Observations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Les organes cibles étaient les testicules et le système hématopoïétique. - Les changements au niveau des testicules consistaient en une atrophie irréversible, dépendante de la dose. Les modifications hématopoïétiques étaient caractérisées par une neutropénie légère à modérée, une thrombopénie et une hypoplasie médullaire, réversibles et de gravité proportionnelle à la dose. |

Mutagénicité : Le ganciclovir a entraîné des mutations ponctuelles et des lésions chromosomiques dans des cellules de mammifères *in vitro* et *in vivo*, mais n'a entraîné aucune mutation ponctuelle dans des cellules bactériennes ou de levure, aucune létalité dominante chez la souris ni aucune transformation morphologique cellulaire *in vitro*.

Le pouvoir mutagène et clastogène du valganciclovir a été évalué à l'aide du test d'Ames, du test de mutation génique sur culture de cellules de mammifères et du test d'aberrations chromosomiques *in vivo*. Le valganciclovir s'est révélé mutagène dans le test du lymphome de souris, avec ou sans activation métabolique, et clastogène dans le test du micronoyau à une dose cytotoxique. Les études de mutagénicité qui ont été réalisées sont résumées dans le tableau suivant.

Tableau 15. Études de mutagénicité

| Type d'étude [No de référence] | Système utilisé | Concentration | Durée de l'exposition | Observations |
|---|---|---|-----------------------|--|
| Mutagénicité bactérienne (Test d'Ames) [1026] | 1. Étude initiale de détermination posologique avec préincubation, utilisant les souches TA 1535, 1537, 1538, 98, 100 de <i>Salmonella</i> et la souche WP2uvrA de <i>E. coli</i> , avec ou sans activation métabolique (mélange S9) 2. Étude principale portant sur les mêmes souches, avec ou sans activation métabolique (mélange S9) | 1. 0-5000 µg/mL 2. 100-5000 µg/mL | 48-72 h | Aucune activité mutagène, avec et sans activation métabolique Pas de précipitation ni de toxicité notable |
| Mutation génique sur culture de cellules de mammifère (Test du lymphome de souris) [1025] | Cellules de lymphomes de souris (L5178Y TK±), avec ou sans activation métabolique (mélange S9) | Sans activation 1000-5000 µg/mL Avec activation 10-500 µg/mL | 24-48 h | Augmentation de l'activité mutagène à ≥ 2000 µg/mL sans activation et à ≥ 250 µg/mL avec activation |
| Test d'aberrations chromosomiques <i>in vivo</i> [1024] | Test du micronoyau chez la souris | 0, 60, 300, 1500 mg/kg | 24, 48, and 72 h | Augmentation de la fréquence d'érythrocytes polychromes micronucléés à la concentration de 1500 mg/kg, qui s'est révélée excessivement cytotoxique |

RÉFÉRENCES

1. Brown F, Banken L, Saywell K, Arum I. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir following multiple oral dosages of valganciclovir in HIV- and CMV - seropositive volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999;37(2):167-76.
2. Guidelines for the handling and disposal of hazardous pharmaceuticals (including cytotoxic drugs). *In: Canadian Society of Hospital Pharmacists. CSHP Official Publications. Ottawa ON: Canadian Society of Hospital Pharmacists. 2001:93-104.*
3. Chou S, Marousek G, Guentzel S, Follansbee SE, Poscher ME, Lalezari JP *et al.* Evolution of mutations conferring multidrug resistance during prophylaxis and therapy for cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 1997;176(3):786-9.
4. Monographie de CYTOVENE (ganciclovir en gélules et ganciclovir sodique pour injection). Mississauga, Ontario : Hoffmann-La Roche Limitée; le 29 mai 2008.
5. Czock D *et al.* Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir in renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 2000;72(2):142-50.
6. Faulds D, Heel RC. Ganciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cytomegalovirus infections. *Drugs* 1990;39(4):597-638.
7. Gilstrap LC, Bawdon RE, Roberts SW, Sobhi S. The transfer of nucleoside analog ganciclovir across the perfused human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(4):967-73.
8. Henderson GI, Hu ZQ, Yang Y, Perez TB, Devi BG, Frosto TA *et al.* Ganciclovir transfer by human placenta and its effects on rat fetal cells. *Am J Med Sci* 1993;306(3):151-6.
9. Jung D, Griffy K, Wong R, Colburn W, Hulse J. Absolute bioavailability and dose proportionality of oral ganciclovir after ascending multiple doses in human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients. *J Clin Pharmacol* 1998;38(12):1122-8.
10. Jung D, Griffy K, Dorr A. Effect of food on high-dose oral ganciclovir disposition in HIV-positive subjects. *J Clin Pharmacol* 1999;39(2):161-5.
11. Jung D, Dorr A. Single dose pharmacokinetics of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive subjects. *J Clin Pharmacol* 1999;39(8):800-4.
12. Lalezari JP, Friedberg DN, Bissett J, Giordano MF, Hardy WD, Drew WL *et al.* High dose oral ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinitis. *J Clin Virol* 2002;24(1-2):67-77.

13. Lalezari J, Lindley J, Walmsley S, Kuppermann B, Fisher M, Friedberg D *et al.* A safety study of oral valganciclovir maintenance treatment of cytomegalovirus retinitis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30(4):392-400.
14. Martin DF, Sierra Madero J, Walmsley S, Wolitz RA, Macey K, Georgiou P *et al.*, for the Valganciclovir Study Group. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002;346:1119-26.
15. Paya C, Humar A, Dominguez E *et al.* Efficacy and safety of valganciclovir vs. oral ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Am J Tran* 2004;4:611-20.
16. Pescovitz MD, Rabkin J, Merion RM, Paya CV, Pirsch J, Freeman RB *et al.* Valganciclovir results in improved oral absorption of ganciclovir in liver transplant recipients. *Antimicrob Agents & Chemother* 2000;44(10):2811-5.
17. Sorbera LA, Castaner R, Castaner J. Valganciclovir hydrochloride. *Anti-cytomegalovirus Drug. Drugs Fut* 2000;25(5):474-80.
18. Sugawara M, Huang W, Fei YJ, Leibach FH, Ganapathy V, Ganapathy ME. Transport of valganciclovir, a ganciclovir prodrug, via peptide transporters PEPT1 and PEPT2. *J Pharm Sci* 2000;89(6):781-9.
19. Walter E, Kissel T, Amidon GL. The intestinal peptide carrier: A potential transport system for small peptide derived drugs. *Adv Drug Deliv Rev* 1996;20:33-58.
20. Monographie de produit pour ^{Pr}VALCYTE®, Hoffman La-Roche Ltd., Mississauga, Ontario, en date du 21 juillet 2014; numéro de contrôle 174614.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-VALGANCICLOVIR
Comprimés de valganciclovir, USP
450 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de **MYLAN-VALGANCICLOVIR** et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la **MYLAN-VALGANCICLOVIR**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raison d'utiliser ce médicament

- MYLAN-VALGANCICLOVIR est un médicament vendu sur ordonnance, qui appartient à la famille des antiviraux.
- MYLAN-VALGANCICLOVIR est utilisé pour traiter la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les adultes qui ont le sida (syndrome d'immunodéficience acquise).
- MYLAN-VALGANCICLOVIR est aussi utilisé pour prévenir une maladie à CMV chez les adultes qui ont subi une transplantation d'organe solide et courent un risque de contracter une telle maladie.

Effets de ce médicament

- MYLAN-VALGANCICLOVIR agit en ralentissant la croissance du CMV, le virus responsable de la rétinite à CMV et d'autres maladies touchant différentes régions corporelles. Dans la plupart des cas de rétinite à CMV, MYLAN-VALGANCICLOVIR freine la progression de la rétinite (propagation du virus dans les cellules saines), prévenant ainsi les lésions oculaires résultant de la rétinite à CMV.
- MYLAN-VALGANCICLOVIR ne guérit pas la rétinite causée par le CMV et, chez certaines personnes, il est possible que la rétinite progresse durant et après le traitement par MYLAN-VALGANCICLOVIR. C'est pourquoi vous devez suivre les conseils de votre médecin et vous faire examiner la vue régulièrement.
- Chez la plupart des personnes ayant subi une transplantation d'organe solide, MYLAN-VALGANCICLOVIR prévient la survenue d'une maladie à CMV jusqu'à 6 mois après la transplantation.
- MYLAN-VALGANCICLOVIR est un promédicament du ganciclovir, c'est-à-dire qu'il se transforme en ganciclovir après son absorption dans l'organisme. Le ganciclovir est la substance active du médicament qui ralentit la prolifération du CMV.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

Ne prenez pas MYLAN-VALGANCICLOVIR si vous avez déjà eu une réaction grave au valganciclovir, au ganciclovir (MYLAN-VALGANCICLOVIR, gélules de ganciclovir ou perfusion i.v. CYTOVENE®). Ne prenez pas MYLAN-VALGANCICLOVIR si vous avez eu des réactions de sensibilité à l'acyclovir, au ganciclovir et au valacyclovir, car une réaction semblable pourrait se produire avec MYLAN-VALGANCICLOVIR. Ne prenez pas MYLAN-VALGANCICLOVIR si vous avez eu une réaction à l'un des ingrédients non médicinaux (voir « Ingrédients non médicinaux »).

Ingrédient médicinal

L'ingrédient médicinal de MYLAN-VALGANCICLOVIR est le chlorhydrate de valganciclovir.

Ingrédients non médicinaux

Les comprimés MYLAN-VALGANCICLOVIR contiennent les ingrédients non médicinaux ou inactifs suivants : crospovidone, cellulose microcristalline, eau purifiée et acide stéarique. La pellicule entourant les comprimés est faite de colorant Opadry rose, qui contient de l'hydroxypropylméthylcellulose, de l'oxyde de fer rouge, du polyéthylène glycol (Macrogol 400), du polysorbate 80, et de l'oxyde de titane.

Présentation

MYLAN-VALGANCICLOVIR est offert en comprimés pelliculés roses contenant 450 mg de valganciclovir (sous forme de chlorhydrate de valganciclovir).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre MYLAN-VALGANCICLOVIR dans les cas suivants:

- Si vous avez déjà eu une mauvaise réaction à MYLAN-VALGANCICLOVIR (valganciclovir) ou à l'un des ingrédients inactifs du produit, qui figurent ci-dessus.
- Si vous avez déjà eu une mauvaise réaction au ganciclovir, à l'acyclovir ou au valacyclovir;
- Si vous êtes allergique à d'autres médicaments, à certains aliments ou colorants.
- Si vous prenez TOUT AUTRE médicament (sur ordonnance ou en vente libre), y compris des remèdes à base de plantes et des produits naturels.
- Si vous souffrez d'une autre maladie ou avez déjà eu une maladie du foie ou des reins.
- Si vous avez des séances d'hémodialyse, car un ajustement posologique est nécessaire.
- Si vous avez des troubles sanguins.
- Si vous êtes enceinte, projetez une grossesse ou allaitez votre enfant. MYLAN-VALGANCICLOVIR peut causer des malformations congénitales et ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. S'il y a une probabilité que vous (ou votre partenaire) puissiez devenir enceinte, il est très important que vous preniez des mesures contraceptives efficaces durant le traitement et pendant au moins 90

jours après la fin du traitement. Les femmes doivent employer un préservatif (diaphragme) et une autre forme de contraception (contraceptifs oraux ou stérilet) et les hommes doivent porter un condom. Les femmes séropositives ne doivent pas allaiter leur enfant parce que l'infection à VIH peut être transmise au bébé par le lait maternel.

Ces renseignements vous aideront, vous et votre médecin, à décider si MYLAN-VALGANCICLOVIR vous conviendrait. Ils vous expliquent également les précautions à prendre au cours du traitement. Pendant votre traitement par MYLAN-VALGANCICLOVIR, ne prenez aucun autre médicament sans d'abord en parler à votre médecin ou à votre pharmacien.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien tous les autres médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance, les remèdes à base de plantes et les produits naturels. MYLAN-VALGANCICLOVIR peut modifier l'effet des autres médicaments.

Si vous prenez les médicaments suivants en même temps que MYLAN-VALGANCICLOVIR, il faudra peut-être en changer la dose :

- Videx® (didanosine, dDI)
- Retrovir® (zidovudine, ZDV, AZT)
- Benurymc (probénécide)

Si vous prenez l'association imipénem-cilastatine, dites-le à votre médecin. Des convulsions sont apparues chez des patients qui prenaient cette association et le ganciclovir. Vous pouvez discuter de différentes options avec votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Considérations posologiques

- Votre médecin vous a prescrit MYLAN-VALGANCICLOVIR après avoir étudié soigneusement votre cas. Ce médicament ne convient peut-être pas aux autres, même si leurs problèmes ressemblent aux vôtres. Ne donnez MYLAN-VALGANCICLOVIR à personne d'autre.
- Pour retirer le maximum de bienfaits de votre traitement, prenez MYLAN-VALGANCICLOVIR comme votre médecin vous l'a prescrit. Ne sautez pas de doses, et ne prenez pas de doses plus élevées que la dose prescrite.
- Prenez les comprimés avec de la nourriture.
- Les comprimés MYLAN-VALGANCICLOVIR ne doivent être ni cassés ni broyés. Évitez le contact direct des comprimés MYLAN-VALGANCICLOVIR cassés ou broyés avec la peau, les muqueuses ou les yeux. Si un tel contact se produisait, nettoyez la peau à fond avec du savon et de l'eau stérile ou de l'eau claire si vous n'avez pas d'eau stérile.

Posologie habituelle

Traitement de la rétinite à CMV chez les personnes qui ont le sida

- La dose habituelle pour les adultes pour contrôler une rétinite à CMV évolutive (traitement d'induction) est de deux comprimés à 450 mg deux fois par jour pendant 21 jours.
- La dose habituelle pour les adultes pour tenir la rétinite à CMV en échec (traitement d'entretien) est de deux comprimés à 450 mg une fois par jour.

Prévention de la maladie à CMV après une greffe d'organe solide

- La dose habituelle pour prévenir la survenue d'une maladie à CMV chez les adultes ayant subi une transplantation d'organe solide est de deux comprimés à 450 mg une fois par jour; le traitement doit être amorcé dans les 10 jours suivant la transplantation et se poursuivre jusqu'à 100 jours après la chirurgie.

Surdosage

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

- Si vous avez sauté une dose de MYLAN-VALGANCICLOVIR, prenez-la le plus tôt possible et reprenez votre horaire habituel. Si vous vous rappelez que vous avez oublié une dose presque au moment de la prise suivante, ne doublez pas la dose.
- Évitez de vous trouver à court de médicament. La quantité de virus dans votre sang peut augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même pendant une brève période.
- Il serait bon de demander d'avance à votre médecin ou à votre pharmacien que faire si vous sautez une dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tous les médicaments ont des effets secondaires. Si vous ne vous sentez pas bien pendant que vous prenez MYLAN-VALGANCICLOVIR, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien le plus tôt possible.

Troubles sanguins. MYLAN-VALGANCICLOVIR peut causer de graves problèmes sanguins, par exemple une réduction du nombre de globules blancs (granulopénie, neutropénie ou leucopénie), une baisse du nombre de globules rouges (anémie) et une baisse du nombre de plaquettes (thrombopénie). MYLAN-VALGANCICLOVIR peut également causer une élévation de la créatinine dans le sang, une hausse de la quantité de potassium dans le sang, ou des anomalies de la fonction hépatique. Votre médecin devrait vous recommander de passer des tests sanguins à intervalles réguliers.

Troubles rénaux. MYLAN-VALGANCICLOVIR peut provoquer une hausse de la créatinine sérique (mesure de la fonction rénale). Une élévation de la créatinine sérique peut indiquer une anomalie de la fonction rénale. Votre médecin voudra peut-être vous faire des prises de sang régulièrement pour surveiller votre taux de créatinine sérique.

Effets secondaires fréquents. MYLAN-VALGANCICLOVIR peut avoir d'autres effets secondaires. Dans les études, les effets secondaires les plus fréquents signalés avec l'emploi de MYLAN-VALGANCICLOVIR (même si ces effets n'étaient pas nécessairement liés à l'usage de MYLAN-VALGANCICLOVIR) étaient : diarrhée, nausées, vomissements, fièvre, maux de tête, tremblements, rejet de transplantation, enflure des jambes, constipation, maux de dos, insomnie et tension artérielle élevée (haute pression).

Autres effets secondaires. On a également rapporté la survenue de convulsions, d'une sédation, d'étourdissements, d'ataxie (trouble de la coordination des mouvements) et de confusion durant un traitement par MYLAN-VALGANCICLOVIR. Ces effets secondaires, s'ils se produisent, peuvent réduire votre capacité de conduire une automobile ou de faire fonctionner des machines.

On ne dispose d'aucune information à l'appui découlant des essais cliniques chez l'humain, mais les études effectuées chez les animaux indiquent que MYLAN-VALGANCICLOVIR peut causer le cancer et l'infertilité.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

| Effet/Symptôme | Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence |
|--|--|-------------------|---|
| | Seulement dans les cas graves | Dans tous les cas | |
| brûlure lorsque vous urinez. -Réduction du nombre de globules rouges Symptômes : fatigue et faiblesse. -Réduction du nombre de plaquettes Symptômes : hausse des ecchymoses et des saignements | | | |
| Peu fréquent | Troubles rénaux -Hausse de la créatinine sérique Symptômes : débit urinaire réduit, douleur au bas du dos ou au côté, ou enflure des pieds ou du bas des jambes. | ✓ | |

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

| Effet/Symptôme | Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence |
|--|--|-------------------|---|
| | Seulement dans les cas graves | Dans tous les cas | |
| Fréquent Troubles sanguins -Réduction du nombre de globule blanc Les symptômes d'infection des gencives, de la gorge, des voies respiratoires supérieures et de la peau incluent : frissons, fièvre (plus de 100 °F ou 38 °C), douleurs à la bouche, toux, rougeur, douleur ou enflure de toute région du corps, ou douleur ou sensation de | ✓ | | |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par MYLAN-VALGANCICLOVIR.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver dans un contenant hermétiquement fermé. Entreposer à 25 °C, excursion permises entre 15 °C et 30 °C.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :

- Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
- Adresse postale :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca. On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de préparation : 17 février 2015



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca