

Table of Contents

MONOGRAPHIE DE PRODUIT.....	1
 PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	31
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	52

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr AURO-VALGANCICLOVIR

Comprimés de valganciclovir

450 mg de valganciclovir (sous forme de chlorhydrate de valganciclovir)

Norme Auro Pharma

Antiviral

Auro Pharma Inc.
3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402
Woodbridge, Ontario L4L 8K8
CANADA

Date de révision :
Le 14 mars 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 213667

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
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	23
SURDOSAGE	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	27
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	30
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	30
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
ESSAIS CLINIQUES	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	35
MICROBIOLOGIE.....	39
TOXICOLOGIE	40
RÉFÉRENCES	50
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	52

Pr AURO-VALGANCICLOVIR

Comprimés de valganciclovir

450 mg valganciclovir (sous forme de chlorhydrate de valganciclovir)

Norme Auro Pharma

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 450 mg de valganciclovir (sous forme de chlorhydrate de valganciclovir)	cellulose microcristalline, crospovidone et stéarate de magnésium. <u>Opadry Rose YS-1-14519A :</u> Contient hypromellose, dioxyde de titane, polysorbate 80, polyéthylène glycol et oxyde de fer rouge.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

- le traitement de la rétinite due au cytomegalovirus (CMV) chez les personnes atteintes du syndrome d'immunodéficience acquise (sida).
- la prévention de la maladie à cytomegalovirus (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 MISES EN GARDE et ESSAIS CLINIQUES pour plus de renseignements sur les sous-groupes spécifiques de transplantation d'organe solide).

CONTRE-INDICATIONS

- AURO-VALGANCICLOVIR (chlorhydrate de valganciclovir) est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité connue au valganciclovir, au ganciclovir ou à tout excipient du produit (voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).
- Comme le valganciclovir a à peu près la même structure chimique que l'acyclovir et son promédicament, le valacyclovir, une réaction d'hypersensibilité croisée entre ces médicaments est possible.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- La toxicité clinique d'AURO-VALGANCICLOVIR (chlorhydrate de valganciclovir) comprend les effets indésirables suivants : leucopénie grave, neutropénie, anémie, thrombopénie, pancytopenie, insuffisance médullaire et anémie aplasique.
- Au cours des études animales et *in vitro*, le ganciclovir s'est révélé mutagène, tératogène et cancérigène et il a causé une aspermie. Il doit donc être considéré comme un agent tératogène et cancérigène possible chez l'humain.
- AURO-VALGANCICLOVIR est indiqué uniquement chez les personnes immunodéprimées, lorsque les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques indiqués ici.
- L'innocuité et l'efficacité d'AURO-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 chez les personnes qui ne sont pas immunodéprimées (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

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 aspermie. Il y a donc lieu de le considérer comme un agent tératogène et cancérigène possible chez l'humain. AURO-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.

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

Le valganciclovir n'a fait l'objet d'aucune étude de cancérigénicité 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 cancérogène potentiel au même titre que le ganciclovir (voir TOXICOLOGIE : Pouvoir carcinogène, pouvoir mutagène pour une discussion des données tirées des études sur les animaux).

Toxicité hématologique

AURO-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 graves de leucopénie, de neutropénie, d'anémie, de thrombopénie, de pancytopénie, d'insuffisance médullaire et d'anémie aplasique ont été recensés chez des personnes traitées par les comprimés de chlorhydrate de valganciclovir (et le ganciclovir) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Épreuves de laboratoire, EFFETS INDÉSIRABLES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Considérations posologiques).

AURO-VALGANCICLOVIR doit donc être utilisé avec prudence chez les personnes qui ont une cytopénie hématologique préexistante, des antécédents de cytopénie hématologique médicamenteuse ou 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 du ganciclovir pour le traitement d'une rétinite à CMV.

En raison de la fréquence de la neutropénie, de l'anémie et de la thrombopénie chez les patients recevant AURO-VALGANCICLOVIR (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES), il y a lieu d'effectuer fréquemment une formule sanguine complète avec différentiel et une numération plaquettaire, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale et les patients chez qui le ganciclovir ou d'autres analogues des nucléosides ont provoqué par le passé une leucopénie ou chez lesquels la numération des neutrophiles est inférieure à 1 000 cellules/ μ L au début du traitement.

Thrombocytopénie

Les patients ayant une faible numération plaquettaire initiale (< 100 000 / μ L) courent un risque accru de thrombopénie. Les patients présentant une immunosuppression iatrogène en raison d'un traitement par des médicaments immunosuppresseurs courent un plus grand risque de thrombopénie que les patients porteurs du VIH. La thrombopénie grave peut être associée à des hémorragies pouvant menacer le pronostic vital (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

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 d'AURO-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 (Cl_{Cr} < 10 mL/min) (voir

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Considérations posologiques et Ajustement posologique).

Atteinte rénale aiguë

Une atteinte rénale aiguë peut se produire chez :

Les patients âgés dont la fonction rénale est altérée ou non : Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'AURO-VALGANCICLOVIR aux patients gériatriques, et une réduction posologique est recommandée chez ceux dont la fonction rénale est altérée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Ajustement de la dose, Insuffisance rénale).

Patients recevant des médicaments potentiellement néphrotoxiques : Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'AURO-VALGANCICLOVIR aux patients qui reçoivent des médicaments potentiellement néphrotoxiques.

Patients ne recevant pas une hydratation adéquate : Il faut maintenir une hydratation adéquate chez tous les patients.

Fonction sexuelle / reproduction

Mutagenèse et carcinogenèse

Dans les études animales, le ganciclovir s'est révélé mutagène et cancérigène. Le valganciclovir doit donc être considéré comme un agent tératogène et cancérigène possible chez l'humain, capable de causer des malformations congénitales et des cancers (voir DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).

Effet sur la fertilité

Des études non cliniques ont montré qu'AURO-VALGANCICLOVIR peut provoquer une inhibition temporaire ou définitive de la spermatogenèse. 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 subséquente. Ces effets ont été réversibles aux doses plus faibles et irréversibles aux doses élevées (voir TOXICOLOGIE : Pouvoir carcinogène). Les données issues des études animales indiquent également un risque de stérilité chez les femmes.

D'après une étude clinique menée auprès de transplantés rénaux qui avaient reçu du valganciclovir à titre prophylactique contre les maladies à CMV pendant une période pouvant atteindre 200 jours, la spermatogenèse a été inhibée au cours du traitement par le valganciclovir, comparativement à des témoins non traités.

Toxicité fœtale

Les résultats des études animales montrent que le ganciclovir peut provoquer une toxicité fœtale lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Lorsqu'il a été administré à des lapines gravides à des doses entraînant deux fois l'exposition humaine (d'après l'ASC), le ganciclovir a provoqué des malformations de plusieurs organes chez les fœtus. Une toxicité maternelle et fœtale a aussi été observée chez les souris et les lapines gravides. Par conséquent, AURO-VALGANCICLOVIR pourrait provoquer des malformations congénitales. Une grossesse doit être évitée chez les femmes qui prennent AURO-VALGANCICLOVIR et les femmes dont le partenaire masculin prend AURO-VALGANCICLOVIR.

Avant d'instaurer le traitement par AURO-VALGANCICLOVIR, il faut aviser les patients du risque mutagène et tératogène du ganciclovir pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent être averties d'utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement et pendant 30 jours après la fin du traitement. Il faut aussi recommander aux hommes de porter un préservatif avec leurs partenaires féminines durant le traitement et au moins 90 jours après le traitement par AURO-VALGANCICLOVIR. S'il se produit tout de même une grossesse pendant le traitement ou dans les 30 jours qui suivent l'arrêt du traitement, il faut aviser le patient du risque tératogène élevé possible d'AURO-VALGANCICLOVIR sur le fœtus (voir TOXICOLOGIE : Cancérogenèse, mutagenèse).

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

Populations particulières

Grossesse : Étant donné qu'aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes, l'innocuité d'AURO-VALGANCICLOVIR chez les femmes enceintes n'a pas été établie. Toutefois, le ganciclovir se diffuse aisément dans le placenta. Il faut éviter d'administrer AURO-VALGANCICLOVIR à des femmes enceintes, sauf si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus (voir TOXICOLOGIE : Reproduction).

Allaitement : Il n'existe pas de données chez l'humain, mais les données chez les animaux indiquent que le ganciclovir est excrété dans le lait des rates lactantes. Étant donné que de nombreux médicaments et vu les effets cancérogènes et tératogènes du ganciclovir observés chez l'animal, il est probable que le ganciclovir provoque des effets indésirables graves chez le nourrisson. AURO-VALGANCICLOVIR ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent. Il faut aviser les femmes qui prennent AURO-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 du chlorhydrate de 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 d'AURO-VALGANCICLOVIR (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

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 et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement posologique, Insuffisance rénale).

Patients atteints d'insuffisance rénale : AURO-VALGANCICLOVIR doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La demi-vie plasmatique du ganciclovir et les pics plasmatiques sont accrus chez les patients ayant des taux de créatinine sérique élevés.

Patients atteints d'insuffisance hépatique : L'innocuité et l'efficacité d'AURO-VALGANCICLOVIR n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Patients infectés par le VIH et atteints de rétinite à CMV : AURO-VALGANCICLOVIR n'est pas un traitement pour la rétinite à CMV, et la rétinite peut continuer d'évoluer pendant ou après le traitement chez les patients immunocompromis. Il faut aviser les patients de subir des examens ophtalmologiques de suivi au minimum toutes les 4 à 6 semaines pendant le traitement par AURO-VALGANCICLOVIR. Certains patients auront besoin d'un suivi plus fréquent.

Les patients porteurs du VIH peuvent recevoir de la zidovudine (ZDV); il faut aviser les patients que la zidovudine et AURO-VALGANCICLOVIR ont tous deux le potentiel de provoquer une neutropénie et une anémie, et donc certains patients peuvent ne pas tolérer le traitement concomitant (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Transplantés : Un dysfonctionnement rénal et hépatique a été signalé plus fréquemment chez les transplantés.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Vu la fréquence de neutropénie, d'anémie et de thrombopénie observée chez les patients qui prennent AURO-VALGANCICLOVIR (voir EFFETS INDÉSIRABLES), il faut effectuer fréquemment des hémogrammes avec différentiel et des numérations plaquettaires, en particulier chez les patients qui sont atteints d'insuffisance rénale et ceux chez lesquels le ganciclovir ou un autre analogue nucléosidique a déjà causé une leucopénie ou quand 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 recommande 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).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Aperçu des effets 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 le chlorhydrate de valganciclovir. Toutes les réactions indésirables au médicament et toutes les manifestations indésirables signalées au cours des études cliniques sur le chlorhydrate de valganciclovir avaient été observés avec le ganciclovir. Par conséquent, les réactions indésirables au médicament signalées avec le ganciclovir i.v. ou oral (plus disponible) ou avec le valganciclovir sont inclus dans le tableau des réactions indésirables (voir tableau 1).

Chez les patients traités par le valganciclovir/ganciclovir, les réactions indésirables au médicament les plus graves et les plus fréquentes sont les réactions hématologiques, y compris la neutropénie, l'anémie et la thrombopénie.

PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH-1

Les fréquences présentées dans le tableau des réactions indésirables sont tirées d'une population regroupée de patients infectés par le VIH (n = 1 704) recevant un traitement d'entretien par le ganciclovir (GAN 1697, GAN 1653, 2304, GAN 1774, GAN 2226, AVI 034, GAN 041) ou le valganciclovir (WV1537, WV15705). Une exception est faite pour la réaction anaphylactique, l'agranulocytose et la granulocytopenie, dont les fréquences sont dérivées de l'expérience postcommercialisation. Les fréquences sont présentées sous forme de pourcentage et de catégories de fréquence CIOMS, définies comme très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Le profil d'innocuité global du ganciclovir/valganciclovir concorde dans les populations de patients infectés par le VIH et de receveurs de transplantation, sauf pour le décollement de la rétine, qui a été uniquement signalé chez les patients infectés par le VIH atteints de rétinite à CMV. Toutefois, il existe certaines différences dans la fréquence de certaines réactions. Le valganciclovir est associé à un risque accru de diarrhée comparativement au ganciclovir intraveineux. La pyrexie, les infections à *Candida*, la dépression, la neutropénie grave (NAN $< 500/\mu\text{L}$) et les réactions cutanées sont signalées plus souvent chez les patients infectés par le VIH. Les insuffisances rénale et hépatique sont signalées plus souvent chez les receveurs de transplantation hépatique.

Tableau 1 Fréquence de réactions indésirables au ganciclovir/valganciclovir signalées chez les patients infectés par le VIH recevant un traitement d'entretien (n = 1 704)

Réaction indésirable au médicament (MedDRA) Classe d'organe	Pourcentage
<i>Infections et infestations</i>	
Infections à <i>Candida</i> , y compris candidose orale	22,42 %
Infection des voies respiratoires supérieures	16,26 %
Sepsie	6,92 %
Grippe	3,23 %
Infection des voies urinaires	2,35 %
Cellulite	1,47 %
<i>Troubles sanguins et lymphatiques :</i>	
Neutropénie	26,12 %
Anémie	19,89 %
Thrombopénie	7,34 %
Leucopénie	3,93 %
Pancytopénie	1,06 %
Insuffisance médullaire	0,29 %
Anémie aplasique	0,06 %
Agranulocytose*	0,02 %
Granulocytopénie*	0,02 %
<i>Troubles immunitaires</i>	
Hypersensibilité	1,12 %
Réaction anaphylactique*	0,02 %
<i>Troubles métaboliques et nutritionnels</i>	
Diminution de l'appétit	12,09 %
Perte de poids	6,46 %
<i>Troubles psychiatriques</i>	
Dépression	6,69 %
État confusionnel	2,99 %
Anxiété	2,64 %
Agitation	0,59 %
Trouble psychotique	0,23 %
Pensée anormale	0,18 %
Hallucinations	0,18 %
<i>Troubles du système nerveux :</i>	
Céphalées	17,37 %
Insomnie	7,22 %
Neuropathie périphérique	6,16 %
Étourdissements	5,52 %
Paresthésie	3,58 %
Hypoesthésie	2,58 %
Convulsions	2,29 %
Dysgueusie (trouble du goût)	1,35 %
Tremblement	0,88 %

Réaction indésirable au médicament (MedDRA)	Pourcentage
Classe d'organe	
<i>Troubles visuels</i>	
Déficience visuelle	7,10 %
Décollement de la rétine**	5,93 %
Corps flottants vitréens	3,99 %
Douleur oculaire	2,99 %
Conjonctivite	1,58 %
Œdème maculaire	1,06 %
<i>Troubles auditifs et labyrinthiques</i>	
Douleur d'oreille	1,17 %
Surdité	0,65 %
<i>Troubles cardiaques</i>	
Arythmies	0,47 %
<i>Troubles vasculaires</i>	
Hypotension	2,05 %
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	
Toux	18,31 %
Dyspnée	11,80 %
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	
Diarrhée	34,27 %
Nausée	26,35 %
Vomissements	14,85 %
Douleur abdominale	10,97 %
Dyspepsie	4,81 %
Flatulences	4,58 %
Douleur abdominale supérieure	4,58 %
Constipation	3,70 %
Ulcération de la bouche	3,17 %
Dysphagie	2,93 %
Distension abdominale	2,41 %
Pancréatite	1,64 %
<i>Troubles hépatobiliaires</i>	
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	3,58 %
Fonction hépatique anormale	3,23 %
Hausse de l'aspartate aminotransférase	1,88 %
Hausse de l'alanine aminotransférase	1,23 %
<i>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</i>	
Dermatite	11,80 %
Sueurs nocturnes	7,92 %
Prurit	4,58 %
�ruption cutanée	2,52 %
Alopécie	1,29 %
S�cheresse cutanée	0,94 %
Urticaire	0,70 %

Réaction indésirable au médicament (MedDRA)	Pourcentage
Classe d'organe	
<i>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>	
Douleur au dos	4,46 %
Myalgie	3,52 %
Arthralgie	3,35 %
Spasmes musculaires	2,99 %
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>	
Altération de la fonction rénale	2,52 %
Diminution de la clairance rénale de la créatinine	2,35 %
Diminution de la créatinine sanguine	1,88 %
Atteinte rénale	0,76 %
Hématurie	0,70 %
<i>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</i>	
Infertilité masculine	0,23 %
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Pyrexie	33,51 %
Fatigue	18,96 %
Douleur	5,81 %
Frissons	5,40 %
Malaise	2,11 %
Asthénie	2,00 %
Douleur thoracique	0,88 %

* Les fréquences de ces réactions indésirables sont tirées de l'expérience postcommercialisation
Description de réactions indésirables sélectionnées

**Le décollement de la rétine a uniquement été signalé chez les patients infectés par le VIH traités pour une rétinite à CMV

Neutropénie

Le risque de neutropénie n'est pas prévisible sur la base du nombre de neutrophiles avant le traitement. La neutropénie survient généralement pendant la première ou la deuxième semaine du traitement d'induction. La numération cellulaire se normalise généralement de 2 à 5 jours après l'arrêt du médicament ou la réduction de la dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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 effets indésirables les plus souvent signalés 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 reliées au point d'injection dans le groupe recevant le ganciclovir intraveineux (voir tableau 2).

Tableau 2 : Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables sélectionnés au cours de la phase à répartition aléatoire de l'étude

Effet indésirable	Groupe valganciclovir N = 79	Groupe ganciclovirintraveineux 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 3 résume les effets indésirables, indépendamment de la gravité et de la relation avec le médicament, survenus à une incidence $\geq 5\%$. 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 3 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 par les comprimés de chlorhydrate de valganciclovir à raison de 900 mg une fois par jour; environ 252 de ces patients (68 %) ont reçu les comprimés de chlorhydrate de valganciclovir pendant plus de neuf mois (la durée maximale du traitement était de 36 mois).

Les effets indésirables signalés le plus souvent (% de patients), indépendamment de la gravité et de la relation avec le médicament, chez les patients prenant des comprimés de 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 effets les plus fréquemment signalés (% de patients), indépendamment de la gravité, qui ont été jugés en relation (de loin, 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 3 résume les effets indésirables dont l'incidence était $\geq 5\%$ (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 effets indésirables les plus souvent signalés (% 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 réactions ont également été observées avec la prise par voie orale de ganciclovir, à une incidence comparable. La majorité des effets indésirables observés étaient d'intensité légère ou modérée.

Les effets indésirables les plus souvent signalés (% de patients), indépendamment de la gravité, et considérés par l'investigateur comme étant liés (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 3 : Pourcentage de patients ayant présenté des effets indésirables (incidence \geq 5 %) dans des essais cliniques sur le valganciclovir ou le ganciclovir dans le traitement de la rétinite à CMV ou après une transplantation

Effets 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 oral N = 126 (%)
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique			
Neutropénie	27	8	3
Anémie	26	12	15
Thrombopénie	6	5	5
Leucopénie	5	14	7
Lymphadénopathie	5	--	--
Troubles de la vue			
Décollement de la rétine	15	--	--
Vue brouillée	7	1	4
Opacités mobiles dans le corps vitré	5	--	--
Œdème maculaire	5	--	--
Troubles gastro-intestinaux			
Diarrhée	41	30	29
Nausées	30	23	23
Vomissements	21	16	14
Douleur abdominale	15	14	14
Constipation	8	20	20
Douleur abdominale haute	6	9	6
Dyspepsie	4	12	10
Ballonnement abdominal	3	6	6
Ascite	--	9	6

	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)	
Effets indésirables par système ou appareil	Valganciclovir N = 370 (%)	Valganciclovir N = 244 (%)	Ganciclovir oral N = 126 (%)
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
Troubles hépatobiliaires			
Anomalie de la fonction hépatique	5	9	11
Troubles immunitaires			
Rejet du greffon	--	24	30
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
Pneumonie	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
Cachexie	6	--	--
Anorexie	5	3	--
Hypokaliémie	3	8	8
Hyperkaliémie	1	14	14

	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)	
Effets indésirables par système ou appareil	Valganciclovir N = 370 (%)	Valganciclovir N = 244 (%)	Ganciclovir oral N = 126 (%)
Hypomagnésie	1	8	8
Hyperglycémie	1	6	7
Hypocalcémie	1	4	6
Hypophosphatémie	< 1	9	6
Troubles musculosquelettiques 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	--	--
Troubles du système nerveux			
Céphalées	22	22	27
Insomnie	16	20	16
Étourdissements (sauf vertige)	11	10	6
Neuropathie périphérique	9	1	1
Paresthésie	8	5	5
Anxiété	5	6	5
Tremblements	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

	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)	
Effets indésirables par système ou appareil	Valganciclovir N = 370 (%)	Valganciclovir N = 244 (%)	Ganciclovir oral N = 126 (%)
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 effets indésirables jugés en relation avec le chlorhydrate de valganciclovir par la compagnie, qui ont été signalés dans ces trois essais cliniques (n = 614) à une fréquence < 5 % et qui ne figurent pas dans les deux tableaux ci-dessus, sont énumérés 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, insuffisance 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 déjà été mentionnés plus haut, sont énumérés ci-dessous. Par contre, pour la liste complète des effets indésirables du ganciclovir, on doit consulter la version actuelle de la monographie 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 : alopécie, sécheresse de la peau, augmentation de la transpiration, urticaire

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

Troubles uro-génitaux : hématurie, impuissance, atteinte 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 4 : 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 (études WV15376 et WV15705) Valganciclovir N = 370 (%)	Patients ayant subi une transplantation (étude PV16000)	
		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/nL			
< 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/nL			
< 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 grave (NAN < 500/ μ L) 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.

Manifestations indésirables observées après la commercialisation du médicament

Comme le chlorhydrate de valganciclovir est transformé rapidement et en grande partie en ganciclovir, tout effet indésirable associé au ganciclovir peut aussi survenir avec le chlorhydrate de valganciclovir. Les effets indésirables qui ont été signalés spontanément après la commercialisation du ganciclovir intraveineux et du ganciclovir oral, non mentionnés dans cette section et pour lesquelles on ne peut exclure un lien de causalité, sont énumérés ci-dessous.

- Anaphylaxie
- Réduction de la fertilité chez les hommes

Les rapports d'innocuité après la commercialisation du produit concordent avec les données d'innocuité issues des études cliniques sur le valganciclovir et le ganciclovir (voir

Manifestations indésirables observées après la commercialisation de CYTOVENE).

Manifestations indésirables observées après la commercialisation du ganciclovir

Les manifestations indésirables qui suivent ont été signalées depuis la mise en marché de du ganciclovir. Étant donné qu'elles sont signalées sur une base volontaire dans une population de taille inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence. Il a été choisi d'inclure ces manifestations en raison de la gravité, de la fréquence de signalement, du lien de cause à effet apparent ou une combinaison de ces facteurs :

Acidose, réaction allergique, réaction anaphylactique, arthrite, bronchospasme, arrêt cardiaque, anomalie de la conduction cardiaque, cataractes, cholélithiase, cholestase, anomalie congénitale, sécheresse oculaire, dysesthésie, dysphasie, élévation des taux de triglycérides, dermatite exfoliative, réaction extrapyramidale, paralysie faciale, hallucinations, anémie hémolytique, syndrome hémolytique et urémique, insuffisance hépatique, hépatite, hypercalcémie, hyponatrémie, taux sérique d'ADH inapproprié, infertilité, ulcération intestinale, hypertension intracrânienne, irritabilité, ischémie, perte de mémoire, perte de l'odorat, myélopathie, paralysie du nerf oculomoteur périphérique, fibrose pulmonaire, trouble de la fonction tubulaire rénale, rhabdomyolyse, syndrome de Stevens-Johnson, AVC, hypertrophie testiculaire, torsades de pointes, vasculite, tachycardie ventriculaire.

Les manifestations indésirables avec le ganciclovir, signalées spontanément après la commercialisation, qui concernaient des patients infectés par le VIH ou immunocompromis, comme les transplantés, qui ne sont pas mentionnées dans les sections précédentes et pour lesquelles une relation de cause à effet ne peut pas être exclue comprennent : anaphylaxie, diminution de la fertilité chez les hommes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Études sur les interactions médicamenteuses avec le valganciclovir : Comme le valganciclovir (promédicament du ganciclovir) est rapidement et largement transformé en ganciclovir, les interactions associées au ganciclovir sont à prévoir.

Études sur les interactions médicamenteuses avec le 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 5 : Résultats d'études sur les interactions médicamenteuses avec le 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 pharmacocinétique du ganciclovir	Commentaire sur la signification clinique
Zidovudine, 100 mg toutes les 4 heures	1000 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. Il peut se produire une interaction pharmacodynamique lors de l'administration concomitante de ces médicaments. Certains peuvent ne pas tolérer leur administration concomitante à la posologie usuelle.
Didanosine, 200 mg toutes les 12 heures, administré 2 heures avant le ganciclovir	1000 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 2 heures avant le ganciclovir	1000 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	1000 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 du ganciclovir chez les patients qui prennent à la fois du probénécide et AURO-VALGANCICLOVIR.
Triméthoprim, 200 mg 1 f.p.j.	1000 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)	Il faut surveiller de près les patients avec insuffisance rénale car les taux de métabolites des deux agents peuvent augmenter.

Tableau 6 : Résultats d'études sur les interactions médicamenteuses avec le 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 pharmacocinétique du ganciclovir	Commentaire sur la signification clinique
Zidovudine, 100 mg toutes les 4 heures	1000 mg toutes les 8 heures	12	ASC ₀₋₄ ↑ 19 ± 27 % (écart : -11 % à 74 %)	La zidovudine et le valganciclovir peuvent tous les deux causer une neutropénie et une anémie. Il peut se produire une interaction pharmacodynamique lors de l'administration concomitante de ces médicaments. Certains peuvent ne pas tolérer leur administration concomitante à la posologie usuelle.
Didanosine, 200 mg toutes les 12 heures, administré 2 heures avant ou en même temps que le ganciclovir	1000 mg toutes les 8 heures	12	ASC ₀₋₁₂ ↑ 111 ± 114 % (écart : 104 % à 493 %)	Il faut surveiller étroitement chez les patients la survenue de tout signe de toxicité liée à la didanosine (p. ex. pancréatite).
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 (p. ex. pancréatite).
	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 (p. ex. pancréatite).
Triméthoprim, 200 mg 1 f.p.j.	1000 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 deux 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 du ganciclovir sodique pour injection ou des capsules de ganciclovir. L'incidence de pancréatite était semblable dans les deux groupes (capsules et solution intraveineuse).

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 effets indésirables signalés, sauf qu'il a entraîné une augmentation modérée de l'incidence de diarrhée. Parmi les

patients recevant du ganciclovir sous forme de ganciclovir sodique pour injection ou de capsules 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 crises d'épilepsie ont été signalées chez des patients qui recevaient du ganciclovir et l'association imipénem-cilastatine en concomitance et une interaction pharmacodynamique entre ces deux médicaments ne peut pas être exclue. AURO-VALGANCICLOVIR 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.

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/valganciclovir est coadministré avec d'autres médicaments reconnus comme étant myélosuppresseurs ou associés à une insuffisance rénale. Cela inclut les analogues nucléosidiques (p. ex. zidovudine, didanosine, stavudine), les immunosuppresseurs (p. ex. cyclosporine, tacrolimus, mofétilmycophénolate), les agents antinéoplasiques (p. ex. vincristine, vinblastine, doxorubicine, hydroxyurée), les anti-infectieux (triméthoprim/sulfamides, dapsone, amphotéricine B, flucytosine, pentamidine) et ribavirine / interférons pégylés. Par conséquent, ces médicaments ne devraient être envisagés pour une administration concomitante avec le valganciclovir que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques potentiels.

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 du 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.**
- AURO-VALGANCICLOVIR est administré par voie orale et doit être pris avec des aliments (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique, Absorption). Après administration orale, le valganciclovir est transformé rapidement et largement en ganciclovir. La biodisponibilité du ganciclovir d'AURO-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 d'AURO-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 et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Ajustement posologique).
- Une leucopénie, une neutropénie, une anémie, une thrombopénie, une pancytopénie, une dépression médullaire et une anémie aplasique, de caractère grave, 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 : Toxicité hématologique, Surveillance et preuves de laboratoire et EFFETS INDÉSIRABLES).
- Étant donné la fréquence de leucopénie, de granulopénie (neutropénie), d'anémie, de thrombopénie, de pancytopénie, aplasie 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 $1000/\mu\text{L}$ 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 : Toxicité hématologique).

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). La durée du traitement d'entretien doit être établie sur une base individuelle.

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 d'AURO-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 EFFETS INDÉSIRABLES). Il ne faut pas administrer AURO-VALGANCICLOVIR en présence d'une neutropénie grave (NAN < 500/μL), d'une thrombopénie grave (nombre de plaquettes < 25 000/μL) ou d'une anémie grave (taux d'hémoglobine < 80 g/L).

Insuffisance rénale : Il convient de surveiller étroitement le taux de créatinine sérique ou la clairance estimée 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 7 et 8 ci-dessous (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Fonction rénale et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations et états pathologiques particuliers, 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 : Surveillance et épreuves de laboratoire).

Patients hémodialysés :

Chez les patients hémodialysés, la posologie doit être ajustée ($Cl_{Cr} < 10$ mL/min) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Patients hémodialysés; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Considérations posologiques. Les comprimés AURO-VALGANCICLOVIR 450 mg ne sont pas recommandés pour les patients sous hémodialyse ($CrCl < 10$ mL / min)).

Tableau 7 : Dose de comprimés de valganciclovir en présence d'insuffisance rénale

Cl_{Cr} * (mL/min)	Traitement de la rétinite à CMV		Prophylaxie de la maladie à CMV en présence de greffe d'organe solide Comprimés AURO-VALGANCICLOVIR
	Dose d'induction Comprimés AURO-VALGANCICLOVIR	Dose d'entretien Comprimés AURO-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 2 fois par semaine	450 mg 2 fois par semaine
< 10	Non recommandé	Non recommandé	Non recommandé

* La clairance estimée 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 d'AURO-VALGANCICLOVIR en même temps.

Administration

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

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, il faut communiquer sans tarder avec le centre antipoison de sa région

Expérience de surdosage avec les comprimés de chlorhydrate valganciclovir et le ganciclovir intraveineux

Le ganciclovir est facilement éliminé par hémodialyse. Les données obtenues au cours d'une hémodialyse intermittente chez des patients ayant reçu du valganciclovir ont montré que la clairance estimée obtenue par dialyse était de 138 mL/min \pm 9,1 % (N = 3), et la demi-vie au cours de la dialyse était estimée à 3,47 h (N = 6). Une séance de dialyse de 3 heures permettait d'éliminer 55 % du ganciclovir (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières et états pathologiques, Hémodialyse).

Une insuffisance 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 estimé 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).

Des rapports de surdosage avec le ganciclovir intraveineux, dont certains avec une issue fatale, 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 : myélosuppression, y compris pancytopenie, insuffisance médullaire, leucopénie, neutropénie, granulopénie.

Hépatotoxicité : hépatite, anomalies de la fonction hépatique.

Neurotoxicité : tremblements généralisés, crises d'épilepsie.

Néphrotoxicité : aggravation de l'hématurie chez un patient ayant une insuffisance rénale préexistante, atteinte 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, et
- (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 > 1000 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 comprimés de chlorhydrate de valganciclovir dans la gamme de 450 mg à 2625 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 les comprimés de chlorhydrate de valganciclovir ont été administrés avec des aliments à une dose de 900 mg, l'ASC sur une période de 24 heures était de 28,0 ± 8,9 µg•h/mL (n = 75) et le pic plasmatique (C_{max}) de 5,37 ± 1,53 µg/mL (n = 76).

Effets des aliments :

L'administration de comprimés 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 AURO-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 µg/mL. L'administration de ganciclovir par voie intraveineuse a entraîné un volume de distribution à l'état d'équilibre de $0,680 \pm 0,161$ L/kg (n = 114).

Après l'administration de comprimés 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. Quant au ganciclovir, il n'est pas métabolisé de façon significative (1 %-2 %).

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 $3,05 \pm 0,81$ mL/min/kg (n = 86) et la clairance rénale de $2,40 \pm 0,93$ mL/min/kg (n = 46). Chez les patients dont la fonction rénale est normale, plus de 90 % du ganciclovir administré par voie intraveineuse ont été récupérés dans l'urine sous forme non métabolisée dans une période de 24 heures. Toujours chez les patients dont la fonction rénale est normale, les concentrations plasmatiques de valganciclovir diminuent après l'atteinte de la concentration maximale, la demi-vie variant de 0,4 à 2,0 heures. Chez ces patients, les concentrations de ganciclovir diminuent avec une demi-vie variant de 3,5 à 4,5 heures comme il est aussi observé après une administration directe de ganciclovir par voie intraveineuse.

La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) du ganciclovir après l'administration de comprimés de valganciclovir à des sujets en santé ou infectés par le VIH/CMV était de $4,18 \pm 0,80$ heure (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 comprimés 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 et états pathologiques particuliers

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). Cependant, comme le valganciclovir est un promédicament du ganciclovir et parce que le ganciclovir est principalement excrété par les reins et que la clairance rénale diminue avec l'âge, on peut s'attendre à une diminution de la clairance totale du ganciclovir et à une prolongation de la demi-vie du ganciclovir chez les 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.

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

Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir suivant l'administration orale d'une dose unique de 900 mg de valganciclovir sous forme de comprimés

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

La 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).

Hémodialyse

Le ganciclovir est facilement éliminé par hémodialyse. Les données obtenues au cours d'une hémodialyse intermittente chez des patients ayant reçu du valganciclovir ont montré que la clairance estimée obtenue par dialyse était de 138 mL/min ± 9,1 % (N = 3), et la demi-vie au cours de la dialyse était estimée à 3,47 h (N = 6). Une séance de dialyse de 3 heures permettait d'éliminer 55 % du ganciclovir.

Insuffisance hépatique : Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée auprès de patients atteints d'insuffisance hépatique traités par le valganciclovir et aucune donnée pharmacocinétique n'a été recueillie dans cette population de patients.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante (de 15 °C à 30 °C).

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

La prudence est de rigueur pendant la manipulation des comprimés AURO-VALGANCICLOVIR (chlorhydrate de valganciclovir). Les comprimés ne doivent être ni cassés ni broyés. Le valganciclovir étant considéré comme un agent tératogène et cancérogène 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 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 inutilisés/périmés : On doit minimiser l'élimination de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Il faut éviter de jeter les médicaments dans la toilette ou dans les ordures ménagères. Utilisez plutôt les « programmes de cueillette » à cet effet, si, toutefois, ceux-ci sont disponibles dans votre région. 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 AURO-VALGANCICLOVIR se fera conformément aux directives ou exigences provinciales et municipales et à celles de l'hôpital concerné.

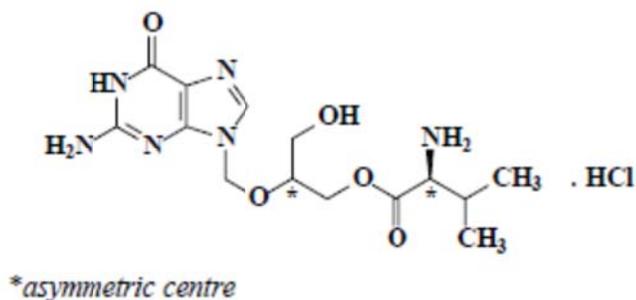
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique	Comprimés
Teneur	450 mg
Description	Comprimés roses, ovales, biconvexes et pelliculés. Ils portent l'inscription 'H' gravée d'un côté et '96' de l'autre.
Composition	Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, crospovidone, povidone et stéarate de magnésium. <i>Opadry Rose YS-1-14519A :</i> Contient hypromellose, dioxyde de titane, polysorbate 80, polyéthylène glycol et oxyde de fer rouge.
Conditionnement	En plaquette alvéolée de 30 (3x10) comprimés. En flacons PEHD de 60, 100 et 1000 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :	Valganciclovir
Nom commercial :	AURO-VALGANCICLOVIR
Dénomination commune :	Chlorhydrate de valganciclovir
Nom chimique :	Ester de L-valine avec monochlorhydrate de 9-[[2-hydroxy-1-(hydroxyméthyl)éthoxy]méthyl]-guanine
Formule moléculaire :	$C_{14}H_{22}N_6O_5 \cdot HCl$
Masse moléculaire :	390,8 g/mol
Formule développée :	



Forme physique :	Le chlorhydrate de valganciclovir se présente sous forme de poudre de couleur blanche à blanc cassé.
Solubilité :	Le chlorhydrate de valganciclovir est très légèrement soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans le propanol-2, l'hexane, l'acétone et l'acétate d'éthyle.

ESSAIS CLINIQUES

Une étude à double insu, croisée, équilibrée, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée auprès de 38 volontaires masculins sains et non à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés Auro-Valganciclovir à 450 mg (2 comprimés de chlorhydrate de valganciclovir à 450 mg) (À l'étude) d'Aurobindo Pharma Limitée, Inde, fabriqués pour Auro Pharma Inc., à celle des comprimés Valcyte à 450 mg (2 comprimés de chlorhydrate de valganciclovir à 450 mg) (Référence), d'Hoffman-La Roche Limitée.

Le tableau suivant présente un résumé des paramètres pharmacocinétiques provenant de 33 des volontaires participant à cette étude de comparaison de la biodisponibilité :

Résumé des données de biodisponibilité comparée

Valganciclovir (2 comprimés à 450 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC_{0-t} (h.ng/mL)	859,22 879,95 (21,1)	858,35 877,39 (21,0)	100,10	96,59-103,74
ASC_{0→∞} (h.ng/mL)	864,20 884,92 (21,1)	864,07 883,05 (20,9)	100,02	96,52-103,63
C_{max} (ng/mL)	408,16 432,16 (34,1)	383,23 404,45 (35,0)	106,50	95,09-119,28
T_{max} § (h)	1,50 (0,67-4,00)	1,50 (0,83-3,00)		
T_{1/2} § (h)	1,043 (29,6)	1,078 (27,7)		

*Comprimés AURO-VALGANCICLOVIR (comprimés de valganciclovir à 450 mg), par Auro Pharma Inc.

† Comprimés VALCYTE^{MD} (comprimés de valganciclovir à 450 mg) d'Hoffman-La Roche Limitée, Canada, achetés au Canada

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %).

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

Dans une étude à répartition aléatoire, 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 le ganciclovir sodique pour injection (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 9 : Examen « à l'insu » de photographies de la rétine à la semaine 4 dans l'étude WV15376

	Ganciclovir sodique pour injection	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 de 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*, les comprimés de chlorhydrate de valganciclovir à 900 mg deux fois par jour se sont révélés aussi efficaces que le ganciclovir intraveineux à 5 mg/kg deux fois par jour.

Traitement d'entretien de la rétinite à CMV

On ne dispose 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 avec double placebo et 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 en comprimés (900 mg une fois par jour) ou du ganciclovir oral (1000 mg trois fois par jour); le traitement débutait dans les 10 jours suivant la transplantation et se poursuivait jusqu'au jour 100 après l'intervention chirurgicale. 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) comparativement à 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 chlorhydrate de valganciclovir que dans le groupe ganciclovir. Le tableau 10 résume ces résultats.

Tableau 10 : Pourcentage de patients atteints de la maladie à CMV et d'une 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	Maladie à CMV ¹		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 le 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 ganciclovir (36,0 %, vs 29,7 % dans le groupe 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 les plus fréquents (signalés par plus de 10 % des patients) 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 %).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Divers essais d'innocuité pharmacologiques ont été menés 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 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, chez 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 au ganciclovir administré sous forme de 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 1000 mg de ganciclovir oral trois fois par jour sont résumés au tableau 11.

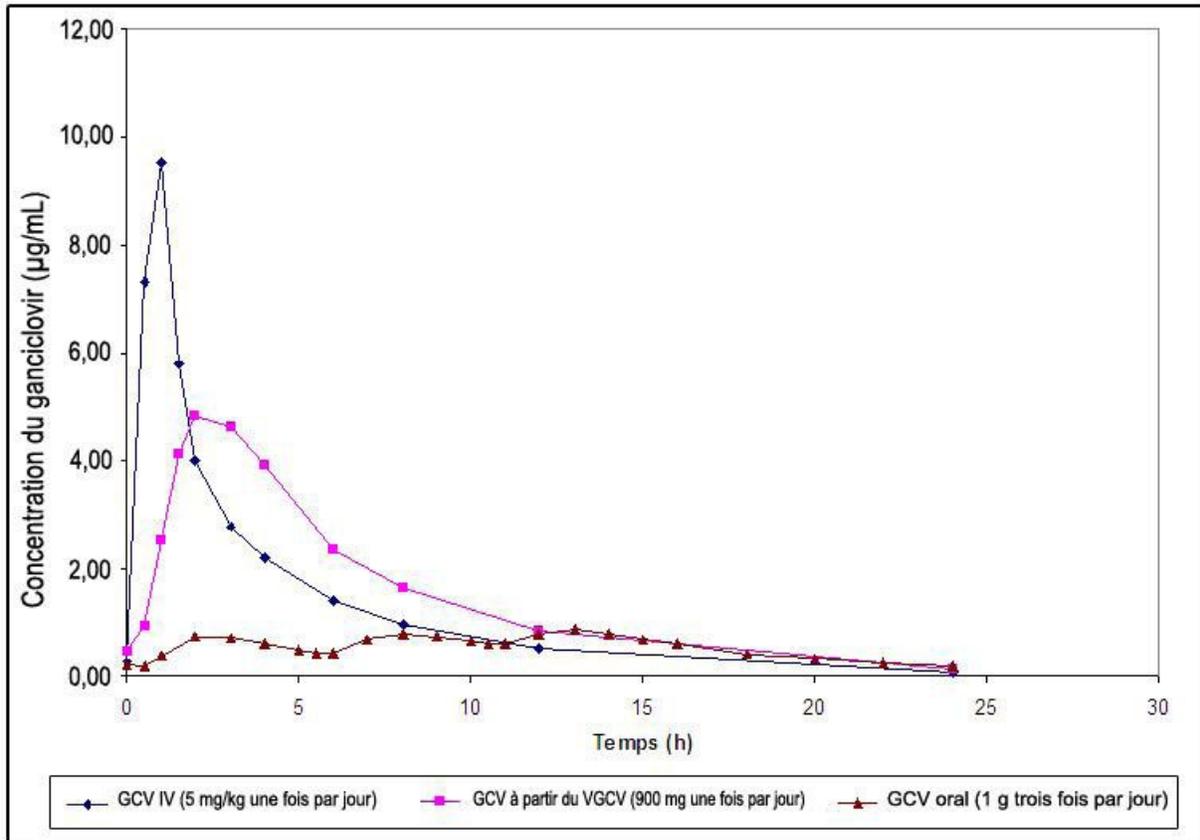
Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques* moyens du ganciclovir chez des volontaires sains et des adultes séropositifs pour le VIH ou le CMV à la dose d'entretien

Présentation	Comprimés de valganciclovir	Ganciclovir sodique pour injection	Capsules de ganciclovir
Posologie	900 mg 1 f.p.j. avec des aliments	5 mg/kg 1 f.p.j.	1000 mg 3 f.p.j. avec des aliments
ASC _{0-24h} (µg·h/mL)	29,1±9,7 (3 études, n = 57)	26,5 ± 5,9 (4 études, n = 68)	Min. et max. 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)	Min. et max. des moyennes 0,955 - 1,40 (6 études, n = 94)
Biodisponibilité absolue (%)	59,4 ± 6,1 (2 études, n = 32)	Sans objet	Min. et max. 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)	Min. et max. 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)	Min. et max. 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 à CMV que chez les patients qui n'en sont pas atteints.

L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) du ganciclovir administré sous forme de comprimés de valganciclovir est comparable à l'ASC pour le ganciclovir i.v. L'ASC_{0-24 h} du ganciclovir obtenue avec une dose unique de 900 mg de comprimés de valganciclovir chez des patients qui n'étaient pas à jeun était comparable à l'ASC_{0-24 h} 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'ASC_{0-24 h} et la C_{max} du ganciclovir sont plus faibles après l'administration de ganciclovir oral (1000 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*



*Les courbes de la concentration plasmatique en fonction du temps pour le ganciclovir (GCV) administré sous forme de valganciclovir (VGCV) et pour le ganciclovir intraveineux ont été obtenues dans le cadre d'une étude à doses multiples (étude WV15376, n = 21 et n = 18 respectivement) menée chez des sujets VIH+/CMV+ atteints d'une rétinite à CMV. La courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps pour le ganciclovir oral a été obtenue dans le cadre d'une étude à doses multiples (GAN2230, n = 24) menée chez des sujets VIH+/CMV+ qui n'étaient pas atteints de rétinite à CMV.

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

Des hausses dans l'ASC_{0-24 h} 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'ASC_{0-24 h} 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'ASC_{0-24 h} 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 h} moyenne.

Chez des patients ayant subi une transplantation cardiaque, rénale, hépatique ou rein-pancréas, l'exposition générale moyenne au ganciclovir était 1,7 fois plus élevée après l'administration de 900 mg une fois par jour de valganciclovir en comprimés qu'après l'administration de 1000 mg de ganciclovir en capsules 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 ($ASC_{0-24\text{ h}}$) au ganciclovir chez des patients ayant subi une transplantation d'organe solide après l'administration orale de valganciclovir et de ganciclovir était respectivement de $46,3 \pm 15,2 \mu\text{g}$ et de $28,0 \pm 10,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. D'après une analyse pharmacocinétique de sous-groupes, les valeurs obtenues relativement à l'exposition générale au ganciclovir étaient comparables chez tous les types de receveurs de transplantations d'organe solide (cœur, rein, foie).

Tableau 12 : Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir par type d'organe (étude PV16000)

Paramètre	Capsules de ganciclovir	Comprimés 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
$ASC_{0-24\text{ h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$26,6 \pm 11,6$	$40,2 \pm 11,8$
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$1,4 \pm 0,5$	$4,9 \pm 1,1$
Demi-vie d'élimination(h)	$8,47 \pm 2,84$	$6,58 \pm 1,50$
Transplantés hépatiques	N = 33	N = 75
$ASC_{0-24\text{ h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$24,9 \pm 10,2$	$46,0 \pm 16,1$
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$1,3 \pm 0,4$	$5,4 \pm 1,5$
Demi-vie d'élimination(h)	$7,68 \pm 2,74$	$6,18 \pm 1,42$
Transplantés rénaux*	N = 36	N = 68
$ASC_{0-24\text{ h}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$31,3 \pm 10,3$	$48,2 \pm 14,6$
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$1,5 \pm 0,5$	$5,3 \pm 1,5$
Demi-vie d'élimination(h)	$9,44 \pm 4,37$	$6,77 \pm 1,25$

* Y compris les transplantations rein-pancréas.

La pharmacocinétique des comprimés 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 du ganciclovir administré sous forme de comprimés de valganciclovir (dose unique de 900 mg de valganciclovir) après l'ingestion de nourriture avoisinait 60 %.

L' $ASC_{0-24\text{ h}}$ du ganciclovir obtenue après l'administration d'une dose unique de 900 mg de comprimés de valganciclovir chez des patients qui n'étaient pas à jeun était de $41,7 \pm 9,9 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (n = 28), comparativement à $48,2 \pm 17,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (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 portant sur l'administration de comprimés de valganciclovir à des sujets atteints du sida pour le traitement d'une rétinite à CMV, l'effet antiviral des comprimés de valganciclovir a été mis en évidence par une diminution de l'excrétion virale (voir le tableau 13).

Tableau 13 : Effet antiviral des comprimés de valganciclovir

Point d'évaluation	Cultures de CMV positives		Virémie à CMV objectivée par PCR (amplification en chaîne par polymérase) qualitative	
	Comprimés de valganciclovir*	Ganciclovir intraveineux†	Comprimés 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 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 valganciclovir pendant la période où les patients recevaient un traitement prophylactique avec le médicament à l'étude (2,9 %, contre 10,4 % dans le groupe 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 de types 1 et 2 (HSV-1, HSV-2), l'herpèsvirus hominis de 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 mutations du gène UL97 surviennent plus tôt et plus fréquemment que les mutations du gène UL54. Les virus contenant des mutations du gène UL97 sont résistants seulement au ganciclovir, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S et C603W étant les substitutions associées à une résistance au ganciclovir les plus fréquemment signalées, tandis que les virus contenant des mutations du gène UL54 peuvent manifester une résistance croisée à d'autres antiviraux qui ciblent la polymérase virale et vice versa. Les substitutions d'acides aminés

dans le gène UL54 qui confèrent une résistance croisée au ganciclovir et au cidofovir sont généralement situées dans les domaines d'exonucléase et la région V, toutefois des substitutions d'acides aminés conférant une résistance croisée à foscarnet sont diverses, mais concentrées au niveau des régions II (codon 696-742) et III (codon 805-845) et entre ces régions.

La résistance du CMV au ganciclovir dans les essais *in vitro* est actuellement définie par une $CI_{50} > 1,5 \mu\text{g/mL}$ ($6,0 \mu\text{M}$). 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. Il faut envisager la possibilité d'une résistance virale chez les patients qui affichent une mauvaise réponse clinique ou une excrétion virale persistante durant le traitement.

Traitement de la rétinite à CMV chez des 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 du gène UL97 après respectivement 3, 6, 12 et 18 mois de traitement par le valganciclovir.

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 à 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 à 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 les patients recevant le valganciclovir et de 2 échantillons sur 29 (6,9 %) pour les patients recevant 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 cancérogène chez la souris à des doses orales de 20 et 1000 mg/kg/jour (respectivement 0,1 et 1,4 fois environ l'exposition moyenne au médicament chez l'humain après l'administration de la dose recommandée de 5 mg/kg par voie intraveineuse, selon les comparaisons des aires sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps [ASC]). À la dose de 1000 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 les glandes 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 (dose équivalant à 0,1 fois la dose humaine selon une estimation fondée sur la 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, la glande clitoridienne, 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 1000 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 respectivement 60 mg/kg/jour et 108 mg/kg/jour (2 fois l'exposition au médicament chez l'humain, selon la comparaison des ASC). 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 de 1 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 posologies recommandées chez l'humain. Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes. Le 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 sur la toxicité aiguë 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 14 : Études de toxicité aiguë sur le valganciclovir oral (gavage)

Espèce Souche [N° de référence]	Nombre/ groupe/ sexe	Dose (mg/kg)	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 1000 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 1000 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 la toxicité du valganciclovir atteint principalement l'appareil reproducteur, le système hématopoïétique, les reins et l'appareil digestif.

Dans une étude portant sur l'administration du médicament par voie intraveineuse chez la souris, où l'exposition générale 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 une modification des organes sexuels accessoires 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 cancérogènes et les effets toxiques sur la reproduction du valganciclovir. Étant donné que le valganciclovir agit de la même façon que le ganciclovir dans toutes les études, on présume qu'il aura les mêmes effets tératogènes, mutagènes et cancérogènes que le ganciclovir.

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

Tableau 15 : 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 en ce qui concerne la dose, le temps et le 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"> - On a relevé des effets toxiques sur l'appareil reproducteur, le système hématopoïétique, les reins et 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 touchant 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 observé 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 générale exceptionnellement élevée au ganciclovir (ASC : 527,5 µg•h/mL). Aucun autre symptôme de toxicité lié spécifiquement au valganciclovir n'a été relevé. - Les paramètres cinétiques étaient linéaires en ce qui concerne la dose et le sexe, sauf dans le cas de la dose élevée, qui a entraîné une forte exposition au ganciclovir en raison 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° deréférence]	Voie d'administration	Nombre/ groupe/ sexe	Dose (mg/kg/jour) Durée	Objectifs/Observations
Souris CrI:CD-1 (ICR) [1016] Rapport interimairerde 13 semaines [1017]	Orale (gavage)	20 (10 récupération)	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 appuyerson usage clinique sur une longue période. <u>Observations :</u> – 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 atrophie importante des testicules, une oligospermie modérée à grave 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 générale 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 HsdBrI:W H (Wistar) [1018]	Orale (gavage)	10	0, 2, 20, 200 13 semaines	<u>Objectif :</u> Étude par gavage de détermination posologique d'une durée de 13 semaines. <u>Observations :</u> – 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 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. – Il n'y a eu aucune autre constatation concernant le valganciclovir.
Rat HsdBrI:W H (Wistar) [1019]	Valganciclovir oral Valganciclovir i.v.	15 mâles	200, 400 50, 100 13 semaines	<u>Objectif :</u> – Déterminer si 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, plutôt que des observations additionnelles concernant le

Espèce Souche [N° deréférence]	Voie d'administration	Nombre/ groupe/ sexe	Dose (mg/kg/jour) Durée	Objectifs/Observations
				<p>valganciclovir.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le valganciclovir a été administré par voie orale à la même dose, ainsi qu'à une dose 2 fois plus élevée que dans l'étude de 13 semaines. Le ganciclovir a été administré par voie i.v. pour compenser sa faible biodisponibilité et à des doses permettant d'obtenir une exposition générale au ganciclovir équivalente ou supérieure à celle obtenue avec le valganciclovir oral. Une étude de détermination des doses a été effectuée en vue de déterminer la posologie optimale du ganciclovir i.v. <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 il n'a pas augmenté 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 de non-rongeurs, 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.
Chien Beagle [1021]	Orale (gélules de gélatine remplies de liquide)	3 (2 récupération)	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 dans les testicules consistaient en une atrophie irréversible liée à 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, d'une analyse de mutagenèse sur des cellules de mammifères et du test d'aberrations chromosomiques *in vivo*. Le valganciclovir s'est révélé mutagène dans l'analyse du lymphome de la 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 16 : Études de mutagénicité

Type d'étude [N° de référence]	Système utilisé	Concentration	Durée de l'exposition	Observations
Mutagénicité bactérienne (Test de Ames) [1026]	<ol style="list-style-type: none"> 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) Étude principale portant sur les mêmes souches, avec ou sans activation métabolique (mélange S9) 	<ol style="list-style-type: none"> 0-5000 µg/mL 100-5000 µg/mL 	48-72 h	Aucune activité mutagène, avec et sans activation métabolique Pas de précipitation ni de cytotoxicité notable
Analyse de mutagenèse sur des cellules de mammifères (Analyse du lymphome de la 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 et plus, sans activation, et à 250 µg/mL et plus, avec activation.
Test d'aberrations chromosomiques <i>in vivo</i> [1024]	Test du micronoyau chez la souris	0, 60, 300, 1500mg/kg	24, 48 et 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. Alcorn J and McNamara PJ. Acyclovir, Ganciclovir, and Zidovudine Transfer into Rat Milk. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2002;46(6):1831–1836
2. 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):167-176.
3. 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
4. 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):786-789.
5. Monographie de CYTOVENE (ganciclovir en gélules et ganciclovir sodique pour injection). Mississauga, Ontario : Hoffmann-La Roche Limitée; le 29 mai 2008.
6. Czock D et al. Pharmacokinetics of valganciclovir and ganciclovir in renal impairment. *Clin Pharmacol. Ther.* 2000;72 (2):142-150
7. 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.
8. 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):967-973.
9. 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):151-156.
10. Hochster H, Dietrich D, et al. Toxicity of Combined Ganciclovir and Zidovudine. *Annals of Internal Medicine.* 1990;113:111-117
11. 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- 1128.
12. 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):161-165.
13. Jung D, Dorr A. Single dose pharmacokinetics of valganciclovir in HIV- and CMVseropositive subjects. *J Clin Pharmacol* 1999;39(8):800-804.

14. 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.
15. 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.
16. Manuel O, Venetz J-P, et al. Efficacy and safety of universal valganciclovir prophylaxis combined with a tacrolimus/mycophenolate-based regimen in kidney transplantation. *SWISS MED Weekly* 2007; 137: 669 – 676
17. 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;346:1119-1126.
18. Morris DJ, Adverse Effects and Drug Interactions of Clinical Importance with Antiviral Drugs. *Drug Safety* 1994; 10 (4): 281-291.
19. 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: 611-620.
20. 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):2811-2815.
21. Sorbera LA, Castaner R, Castaner J. Valganciclovir hydrochloride. Anti-cytomegalovirus drug. *Drugs Fut* 2000;25(5):474-480.
22. 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):781-789.
23. Taburet A-M, and Singlas E, Drug Interactions with Antiviral Drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 1996 May; 30 (5), 385-401.
24. 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.
25. Monographie de produit - VALCYTE^{MD}, Hoffmann-La Roche Limitée. Date de révision : le 5 décembre 2017. Numéro de contrôle de la présentation : 208920.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

Pr AURO-VALGANCICLOVIR

Comprimés de valganciclovir

450 mg de valganciclovir (sous forme de chlorhydrate de
valganciclovir)

Norme Auro Pharma

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- AURO-VALGANCICLOVIR est un médicament vendu sur ordonnance, qui appartient à la famille des « antiviraux ».
- AURO-VALGANCICLOVIR est utilisé pour traiter la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les adultes qui ont le sida (syndrome d'immunodéficience acquise).
- AURO-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.

Les effets de ce médicament :

- AURO-VALGANCICLOVIR agit en ralentissant la croissance du CMV, le virus responsable de la rétinite à CMV et des infections à CMV touchant différentes régions corporelles. Dans la plupart des cas de rétinite à CMV, AURO-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.
- AURO-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 AURO-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, AURO-VALGANCICLOVIR prévient la survenue d'une maladie à CMV jusqu'à 6 mois après la transplantation.
- Le chlorhydrate de 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.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas AURO-VALGANCICLOVIR si vous avez déjà eu une réaction grave au valganciclovir, au ganciclovir (sous forme de chlorhydrate de valganciclovir, de gélules de ganciclovir ou de ganciclovir sodique pour injection).

Ne prenez pas AURO-VALGANCICLOVIR si vous avez eu des réactions de sensibilité à l'acyclovir ou à son promédicament, le valacyclovir, car une réaction semblable pourrait se produire avec AURO-VALGANCICLOVIR.

Ne prenez pas AURO-VALGANCICLOVIR si vous avez eu une réaction à l'un des ingrédients non médicinaux (voir « Les ingrédients non médicinaux sont »).

L'ingrédient médicinal est :

Le chlorhydrate de valganciclovir.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Les comprimés AURO-VALGANCICLOVIR contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, crospovidone et stéarate de magnésium. *Opadry Rose YS-1-14519A* : Contient hypromellose, dioxyde de titane, polysorbate 80, polyéthylène glycol et oxyde de fer rouge.

Les formes posologiques sont :

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Des problèmes sanguins graves peuvent se produire, comme des numérations basses en globules blancs, en globules rouges ou en plaquettes (voir Effets secondaires et mesures à prendre).
- Des tumeurs ont été observées en laboratoire chez les animaux recevant ce médicament, bien qu'à l'heure actuelle, il n'existe pas d'information semblable tirée des études sur l'humain. Le médicament a aussi eu des effets nocifs sur l'appareil reproducteur. Lorsqu'il est administré aux hommes, il peut réduire le nombre de spermatozoïdes dans le sperme, et cet effet peut être complet et irréversible. Chez les femmes, non seulement il peut y avoir une suppression de la fertilité, mais la grossesse pendant le traitement pourrait entraîner la naissance d'un enfant avec des malformations.

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

- Vous avez déjà eu une mauvaise réaction à AURO-VALGANCICLOVIR (valganciclovir) ou à l'un des ingrédients inactifs du produit, qui figurent ci-dessus.

Vous avez déjà eu une mauvaise réaction au ganciclovir, à l'acyclovir ou au valacyclovir.

- Vous êtes allergique à d'autres médicaments ou à certains aliments ou colorants.
- Vous prenez TOUT AUTRE médicament (sur ordonnance ou en vente libre), y compris des remèdes à base de plantes et des produits naturels.
- Vous souffrez d'une autre maladie ou avez déjà eu une maladie du foie ou des reins.
- Vous recevez une hémodialyse car l'ajustement posologique est nécessaire.
- Vous avez des troubles sanguins ou des résultats anormaux aux analyses sanguines.
- Vous allaitez ou prévoyez allaiter. Vous ne devez pas prendre AURO-VALGANCICLOVIR pendant que vous allaitez. Les femmes séropositives pour le VIH ne doivent pas allaiter, car l'infection par le VIH peut être transmise au bébé par le lait maternel.

Grossesse :

Veillez dire à votre médecin si vous êtes enceinte ou prévoyez devenir enceinte.

AURO-VALGANCICLOVIR peut causer des malformations congénitales et ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez :

- Éviter une grossesse
- Prendre des mesures contraceptives efficaces durant le traitement et pendant 30 jours après la fin du traitement
- Les formes de contraception efficaces comprennent :
 - méthode de barrière (par ex. condom)
 - une autre méthode (contraceptifs oraux ou stérilet)

Si vous êtes un homme traité par AURO-VALGANCICLOVIR, et que vous avez une partenaire de sexe féminin, vous devez :

- Utiliser une méthode de barrière (par ex. condom) durant le traitement et pendant 90 jours après la fin du traitement, sauf s'il est certain que la partenaire féminine ne risque pas de devenir enceinte.

Ces renseignements vous aideront, vous et votre médecin, à décider si AURO-VALGANCICLOVIR vous conviendrait. Ils vous expliquent également les précautions à prendre au cours du traitement. Pendant votre traitement par AURO-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. AURO-VALGANCICLOVIR peut modifier l'effet de ces autres médicaments.

Veillez aviser votre médecin si vous prenez un des médicaments suivants :

- Médicaments qui réduisent votre immunité, comme la cyclosporine, le tacrolimus, le mofétilmycophénolate
- Médicaments qui agissent contre les tumeurs, comme la vincristine, la vinblastine, la doxorubicine et l'hydroxyurée
- Médicaments qui luttent contre les infections comme la triméthoprime/les sulphonamides, le dapsone, l'amphotéricine B, la flucytosine et la pentamidine
- Interférons pégylés avec ribavirine

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

- Videx^{MD} (didanosine, ddI)
- Retrovir^{MD} (zidovudine, ZDV, AZT)
- Benuryl^{MC} (probénécide)

Impipénem-cilastatine : Si vous prenez l'association imipénem-cilastatine, informez-en votre médecin. Des crises épileptiques sont survenues chez des patients qui prenaient cette association et le ganciclovir. Vous pouvez discuter des différentes options thérapeutiques avec votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**Considérations posologiques**

- Votre médecin vous a prescrit AURO-VALGANCICLOVIR après avoir étudié soigneusement votre cas. Ce médicament ne convient peut-être pas aux autres, même si leurs problèmes de santé ressemblent aux vôtres. Ne donnez AURO-VALGANCICLOVIR à personne d'autre.
- Pour retirer le maximum de bienfaits de votre traitement, prenez AURO-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 AURO-VALGANCICLOVIR avec des aliments.
- Il ne faut pas briser ou écraser les comprimés AURO-VALGANCICLOVIR. Évitez le contact direct du comprimé brisé avec la peau, les muqueuses ou les yeux. En cas de contact accidentel avec la peau, nettoyez l'endroit à fond avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec les yeux, rincez abondamment les yeux à l'eau stérile ou à l'eau claire si vous n'avez pas d'eau stérile.

Dose habituelle :

Traitement de la rétinite à CMV chez les patients infectés par le VIH

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

- Chez les adultes, la dose habituelle pour tenir la rétinite à CMV en échec (traitement d'entretien) est de deux comprimés de 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 de 450 mg, une fois par jour. Le traitement doit commencer dans les 10 jours suivant la transplantation et se poursuivre jusqu'à 100 jours après la chirurgie.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité d'AURO-VALGANCICLOVIR, communiquez avec votre professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous avez sauté une dose d'AURO-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 prenez pas la dose oubliée. Ne doublez pas la dose d'AURO-VALGANCICLOVIR.
- Évitez de vous trouver à court de médicament. La quantité de virus dans votre sang peut augmenter si vous arrêtez de prendre AURO-VALGANCICLOVIR, 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.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

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

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

Autres effets secondaires. On a également rapporté la survenue de crises épileptiques, d'étourdissements, d'ataxie (trouble de la coordination des mouvements) et de confusion durant un traitement par le chlorhydrate de valganciclovir. Ces effets secondaires, s'ils se produisent, peuvent réduire votre capacité de conduire un véhicule 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 le chlorhydrate de valganciclovir peut causer le cancer et l'infertilité.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE				
Symptômes/effets	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et sollicitez des soins médicaux immédiats	
	Cas sévères seulement	Tous les cas		
Fréquents	Troubles sanguins			
	- Réduction du nombre de globules blancs Les symptômes d'infection des gencives, de la gorge, des voies respiratoires supérieures et de la peau comprennent : 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 brûlure lorsque vous urinez.		√	
	- Réduction du nombre de globules rouges Symptômes : fatigue et faiblesse.			

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE				
Symptômes/effets		Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et sollicitez des soins médicaux immédiats
		Cas sévères seulement	Tous les cas	
	-Réduction du nombre de plaquettes Symptômes : hausse des ecchymoses et des saignements.			
Peu fréquents	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.	√		

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'AURO-VALGANCICLOVIR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Gardez le produit hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez à la température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Fermez hermétiquement le contenant.
- N'utilisez pas le médicament après la date de péremption imprimée sur l'emballage.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous voulez de plus amples renseignements à propos d'AURO-VALGANCICLOVIR :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); le site Web du fabricant (<http://www.auropharma.ca>) ou en appelant au 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été rédigé par
Auro Pharma Inc.
 3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402
 Woodbridge, Ontario L4L 8K8
 CANADA.

Date de révision : Le 14 mars 2018