

MONOGRAPHIE

Pr **CYTOVENE**[®]

ganciclovir pour injection, norme du fabricant

(sous forme de ganciclovir sodique)

500 mg/fiole (50 mg/mL après reconstitution)

Poudre stérile

Antiviral

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne
www.cheplapharm.com

Date de révision :
le 20 juillet 2018

Importé par:

MSD Inc.,
8449 Lawson Road, Unit 102
Milton ON, L9T 9L1

Numéro de contrôle de la présentation : 217911

CYTOVENE[®] est une marque déposée de CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH.

© Copyright 1999-2018, CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

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	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	26
SURDOSAGE.....	29
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	31
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	31
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	32
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	33
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	33
ESSAIS CLINIQUES	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	33
VIROLOGIE.....	35
TOXICOLOGIE	41
RÉFÉRENCES	52
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	55

PrCYTOVENE®

Ganciclovir pour injection

poudre stérile

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse	Ganciclovir à 50 mg/mL après reconstitution	<i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

CYTOVENE (ganciclovir pour injection) est indiqué pour le traitement de la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les patients immunodéprimés, y compris ceux qui sont atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida), qui présentent une immunosuppression iatrogène secondaire à une transplantation d'organe ou qui ont subi une chimiothérapie antinéoplasique.

CYTOVENE est également indiqué pour la prévention des maladies à CMV chez les receveurs de greffe risquant d'avoir des maladies à CMV.

Le diagnostic de la rétinite à CMV relève d'abord de l'ophtalmologie et doit reposer sur une ophtalmoscopie indirecte. Parmi les autres affections à envisager dans le diagnostic différentiel de la rétinite à CMV, on trouve la candidose, la toxoplasmose, l'histoplasmose, les cicatrices rétinienne et les exsudats blancs ressemblant à de petits flocons de coton. Comme toutes ces affections peuvent donner à la rétine une apparence similaire à celle qu'entraîne le CMV, il est essentiel que le diagnostic de rétinite à CMV soit confirmé par un ophtalmologiste habitué aux caractéristiques rétinienne de ces maladies. Le diagnostic de la rétinite à CMV peut être facilité par la recherche de CMV dans des cultures d'urine, de sang, de prélèvements de gorge ou d'autres tissus ou liquides de l'organisme, mais une culture négative n'écarte pas automatiquement la rétinite à CMV.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : aucune étude n'a été menée sur l'efficacité et l'innocuité de CYTOVENE chez les patients âgés. On doit administrer CYTOVENE avec prudence aux sujets âgés, puisque leur fonction rénale peut être réduite, et porter une attention particulière à leur fonction rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

Enfants (< 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de CYTOVENE chez l'enfant n'ont pas été établies. L'usage de CYTOVENE commande la plus grande prudence en raison de la probabilité d'effets cancérogènes à long terme et d'effets toxiques sur la reproduction. L'administration chez l'enfant n'est pas recommandée à moins que les bienfaits possibles du traitement ne l'emportent sur ces risques considérables, d'après une évaluation rigoureuse.

CONTRE-INDICATIONS

CYTOVENE (ganciclovir pour injection) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au ganciclovir, au valganciclovir ou à n'importe lequel des excipients du produit (voir PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

Étant donné que la structure chimique de CYTOVENE ressemble à celle de l'acyclovir et de 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 de CYTOVENE (ganciclovir pour injection) inclut une grave leucopénie, la neutropénie, l'anémie, la thrombopénie, la pancytopénie, l'insuffisance médullaire et l'anémie aplasique.
- Dans les études menées chez l'animal et *in vitro*, le ganciclovir était mutagène, tératogène et cancérogène, et a entraîné une aspermie; il y a donc lieu de le considérer comme un agent tératogène et cancérogène possible chez l'humain.
- CYTOVENE est indiqué uniquement chez les patients immunodéprimés, lorsque les avantages possibles du traitement l'emportent sur les risques mentionnés dans le présent document.
- L'innocuité et l'efficacité de CYTOVENE n'ont pas été évaluées pour le traitement des maladies à CMV congénitales ou néonatales, ni pour le traitement de l'infection à CMV chez les sujets non immunodéprimés (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Généralités

Dans les études cliniques sur l'administration de CYTOVENE, la dose unique maximale étudiée a été de 6 mg/kg en perfusion intraveineuse continue d'une heure. Des doses plus élevées ont entraîné une hausse de la toxicité, et il est probable que des perfusions plus rapides puissent aussi accroître la toxicité.

Il convient d'assurer une hydratation adéquate lors de l'administration de CYTOVENE. Le ganciclovir étant éliminé par les reins, sa clairance dépend du fonctionnement rénal. EN CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE, DES AJUSTEMENTS POSOLOGIQUES SONT NÉCESSAIRES. Ces ajustements doivent être basés sur les valeurs mesurées ou estimées de la clairance de la créatinine (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

Chez les patients hémodialysés (ClCr < 10 mL/min), il vaut mieux recourir à la forme intraveineuse du ganciclovir (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

L'hémodialyse réduit les concentrations plasmatiques de ganciclovir d'environ 50 % pendant une séance de 4 heures (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Hémodialyse).

Carcinogénèse et mutagenèse

Le ganciclovir a causé des mutations ponctuelles et des lésions chromosomiques dans les cellules de mammifères *in vitro* et *in vivo*, mais n'a pas causé de mutations ponctuelles chez les levures ou les bactéries, ni de létalité dominante chez la souris, ni de transformations de la morphologie cellulaire *in vitro*.

Au cours d'une étude de 18 mois, le ganciclovir a eu des effets cancérogènes chez les souris ayant reçu des doses orales de 20 et de 1 000 mg/kg/jour (environ 0,1 et 1,4 fois respectivement la dose humaine d'après la comparaison de la surface sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps [SSC]). Les principaux tissus lésés lors de l'administration de 1 000 mg/kg/jour ont été la glande préputiale chez les mâles, le préestomac (muqueuse non glandulaire) chez les mâles et les femelles, ainsi que le foie et les tissus reproducteurs chez les femelles. Lors de l'administration de 20 mg/kg/jour, on a observé une légère augmentation de l'incidence de tumeurs dans les glandes préputiales et les glandes de Harder chez les mâles, dans le préestomac chez les mâles et les femelles, et dans le foie chez les femelles. Toutes les tumeurs provoquées par le ganciclovir étaient d'origine épithéliale ou vasculaire, à l'exception de l'histiocytosarcome du foie. Aucun effet cancérogène ne s'est manifesté lors de l'administration de 1 mg/kg/jour (soit 0,01 fois la dose humaine d'après la comparaison des SSC). Les glandes préputiales et clitoridiennes, le préestomac et les glandes de Harder chez la souris n'ont aucun équivalent chez l'humain. CYTOVENE doit être considéré comme un agent cancérogène possible chez l'humain.

Hématologie

CYTOVENE ne doit pas être administré si le nombre absolu de neutrophiles (NAN) est inférieur à 500/μL, le nombre de plaquettes est inférieur à 25 000/μL ou le taux d'hémoglobine est inférieur à 80 g/L. On a observé de graves cas de leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie, pancytopénie, insuffisance médullaire et anémie aplasique chez des patients traités par CYTOVENE. La fréquence et la gravité de ces manifestations indésirables varient grandement selon les populations de patients (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients atteints d'une grave leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie ou pancytopénie; RÉACTIONS INDÉSIRABLES). CYTOVENE doit, par conséquent, être administré avec prudence chez les patients qui présentent déjà une cytopénie ou qui ont des antécédents de réactions cytopéniques à d'autres médicaments ou produits chimiques, ou consécutives à une irradiation.

Il est recommandé d'effectuer des hémogrammes de suivi, y compris la numération plaquettaire, pendant le traitement, particulièrement en présence d'une insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Dans les cas graves de leucopénie, de neutropénie, d'anémie ou de thrombopénie, on recommande l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques ou l'interruption du

traitement (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Surveillance des patients, Réduction de la dose).

Neutropénie : la neutropénie survient de façon typique pendant la première ou la deuxième semaine du traitement d'induction et avant l'administration d'une dose cumulative totale de 200 mg/kg de CYTOVENE, mais elle peut aussi survenir à tout moment pendant le traitement avec l'une ou l'autre des présentations. Le nombre de cellules revient habituellement à la normale en 3 à 7 jours après l'arrêt du traitement. On a démontré que les facteurs de croissance hématopoïétiques augmentaient le nombre de neutrophiles et de globules blancs chez les patients recevant CYTOVENE pour le traitement d'une rétinite à CMV.

Thrombopénie : une thrombopénie (nombre de plaquettes inférieur à 50 000/ μ L) a été observée chez des patients traités par CYTOVENE. Les patients immunodéprimés qui n'étaient pas atteints du sida étaient plus susceptibles de subir une diminution du nombre de plaquettes que ceux qui étaient atteints du sida. Les patients dont le nombre de plaquettes initial était inférieur à 100 000/ μ L étaient également plus exposés à cet effet toxique de CYTOVENE.

Fonction rénale

Il est essentiel de surveiller la fonction rénale pendant un traitement par CYTOVENE, en particulier chez les patients âgés et chez les patients qui reçoivent en concomitance des agents potentiellement néphrotoxiques.

Il est possible que le probénécide, de même que d'autres médicaments qui inhibent la sécrétion ou la résorption tubulaires rénales, puissent réduire la clairance rénale du ganciclovir et augmenter ainsi sa demi-vie plasmatique.

Insuffisance rénale : la prudence s'impose lorsqu'on administre CYTOVENE chez les insuffisants rénaux. La demi-vie plasmatique et les concentrations plasmatiques maximales du ganciclovir sont plus élevées chez les patients qui présentent de fortes concentrations sériques de créatinine.

Hémodialyse : les concentrations plasmatiques de ganciclovir sont réduites d'environ 50 % pendant une séance d'hémodialyse de 4 heures (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Hémodialyse).

Atteinte rénale aiguë

Une atteinte rénale aiguë pourrait survenir chez :

- les patients âgés, que leur fonction rénale soit déjà altérée ou non. La prudence est de mise lors de l'administration de CYTOVENE aux patients âgés et il est conseillé de réduire la dose en présence d'une atteinte rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières).
- les patients recevant des médicaments associés à un risque de néphrotoxicité. La prudence est de mise lors de l'administration de CYTOVENE à ces patients.
- les patients ne consommant pas assez d'eau. Il convient d'assurer une hydratation adéquate chez tous les patients.

Fonction sexuelle / reproduction

Mutagenèse et carcinogénèse

Avant l'instauration du traitement par CYTOVENE, il faut signaler aux femmes que le ganciclovir pourrait avoir des effets mutagènes et tératogènes sur le fœtus. Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par CYTOVENE et pendant au moins 30 jours après l'arrêt du traitement.

Similairement, il est recommandé que les hommes utilisent des condoms lors des rapports sexuels avec leur partenaire de sexe féminin pendant le traitement par CYTOVENE et pendant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogénèse et mutagenèse). Advenant une grossesse pendant le traitement ou dans les 30 jours suivant l'arrêt du traitement, il faut signaler au patient le risque possible d'effets tératogènes du ganciclovir sur le fœtus.

CYTOVENE est considéré comme un agent tératogène et cancérigène possible, susceptible de causer des anomalies congénitales et des cancers, chez l'humain (voir ENTREPOSAGE ET STABILITÉ, Directives particulières de manipulation).

Altération de la fertilité

CYTOVENE inhibe la spermatogénèse chez l'humain d'après une étude clinique, et risque de causer la stérilité chez la femme d'après des données d'études chez l'animal. Avertir les patients que l'utilisation de CYTOVENE peut compromettre la fertilité. Les données recueillies au cours d'études chez l'animal montrent que l'administration de ganciclovir a entraîné l'inhibition de la spermatogénèse et donc la stérilité, effets qui se sont révélés réversibles aux doses plus faibles et irréversibles aux doses plus élevées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle / reproduction).

Chez les souris femelles, on a constaté une diminution de la fertilité et de la propension à l'accouplement, ainsi qu'une augmentation de la létalité embryonnaire après l'administration quotidienne de 90 mg/kg par voie intraveineuse (environ 1,7 fois l'exposition moyenne d'humains recevant la dose de 5 mg/kg, d'après la comparaison des SSC).

Chez les souris mâles, la fertilité a diminué après l'administration quotidienne de doses intraveineuses ≥ 2 mg/kg et de doses orales ≥ 10 mg/kg. Ces effets étaient réversibles après l'administration quotidienne de 2 mg/kg par voie intraveineuse ou de 10 mg/kg par voie orale, mais elles étaient irréversibles ou partiellement réversibles après des doses intraveineuses de 10 mg/kg/jour et des doses orales de 100 ou 1 000 mg/kg/jour. Le ganciclovir a aussi causé une hypospermatogénèse chez le rat après l'administration quotidienne de doses orales ≥ 100 mg/kg et, chez le chien, après l'administration quotidienne de doses intraveineuses $\geq 0,4$ mg/kg et de doses orales de 0,2 mg/kg.

Toxicité fœtale

D'après les résultats d'études chez des animaux, le ganciclovir peut provoquer une toxicité fœtale s'il est administré aux femmes enceintes. Lors de son administration à des lapines gravides à des doses correspondant à 2 fois l'exposition humaine (d'après la comparaison des SSC), le ganciclovir a causé des malformations au niveau de plusieurs des organes des fœtus. On a aussi observé des effets toxiques maternels et fœtaux chez des souris et des lapines gravides.

L'utilisation de CYTOVENE s'accompagne donc d'un risque de déficiences congénitales. Les femmes suivant un traitement par CYTOVENE et les femmes dont le partenaire suit un traitement par CYTOVENE doivent prendre des mesures pour éviter une grossesse.

Le ganciclovir s'est révélé embryotoxique chez le lapin et la souris après son administration intraveineuse, et tératogène chez le lapin. Des fœtus en résorption étaient présents chez au moins 85 % des lapines et des souris ayant reçu 60 mg/kg/jour et 108 mg/kg/jour (2 fois l'exposition humaine d'après la comparaison des SSC) respectivement. Les effets observés chez les lapines incluaient : retard de la croissance fœtale, létalité embryonnaire, effets tératogènes et toxicité maternelle. Parmi les changements tératogènes se trouvaient : fente palatine, anophtalmie ou microophtalmie, aplasie d'organes (rein et pancréas), hydrocéphalie et brachygnathie. Chez la souris, une létalité embryonnaire ainsi que des effets toxiques maternels et fœtaux ont été constatés.

Des doses intraveineuses quotidiennes de 90 mg/kg de ganciclovir administrées à des souris femelles avant l'accouplement et pendant la gestation et la lactation ont causé une hypoplasie des testicules et des vésicules séminales chez les petits âgés d'un mois, ainsi que des modifications pathologiques dans la zone non glandulaire de l'estomac. D'après la SSC, l'exposition des souris équivalait à environ 1,7 fois celle de l'humain.

Peau

Les solutions de CYTOVENE ont un pH élevé (environ 11) et peuvent causer une phlébite ou une douleur au siège de la perfusion intraveineuse, malgré une dilution supplémentaire dans les liquides intraveineux. On doit donc prendre soin d'administrer les solutions de CYTOVENE uniquement dans des veines à débit convenable afin de permettre la dilution et la diffusion rapides du médicament (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Capacité de conduire des véhicules et d'utiliser des machines

L'effet sur la capacité de conduire des véhicules et d'utiliser des machines n'a fait l'objet d'aucune étude. D'après le profil de réactions indésirables, le ganciclovir peut avoir un effet mineur sur la capacité de conduire des véhicules et d'utiliser des machines. Des réactions indésirables, par exemple des crises convulsives, des étourdissements et de la confusion, peuvent survenir chez des patients recevant CYTOVENE. Si elles surviennent, ces réactions peuvent nuire aux tâches qui exigent de la vigilance, y compris à la capacité d'un patient de conduire des véhicules et de faire fonctionner de la machinerie.

Populations particulières

CYTOVENE inhibe la spermatogenèse chez l'humain d'après une étude clinique, et risque de causer la stérilité chez la femme d'après des données d'études chez l'animal. Avertir les patients que l'utilisation de CYTOVENE peut compromettre la fertilité. Les données recueillies au cours d'études chez l'animal montrent que l'administration de ganciclovir a entraîné l'inhibition de la spermatogenèse et donc la stérilité, effets qui se sont révélés réversibles aux doses plus faibles et irréversibles aux doses plus élevées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle / reproduction).

En raison du pouvoir mutagène et tératogène du ganciclovir, il faut conseiller aux femmes fertiles d'utiliser une méthode de contraception efficace durant leur traitement par CYTOVENE et pendant au moins 30 jours après l'arrêt du traitement. De même, il faut conseiller aux hommes d'employer des préservatifs pendant leur traitement par CYTOVENE et au moins les 90 jours suivants la fin du traitement, à moins qu'ils soient absolument certains que leur partenaire ne risque pas de devenir enceinte (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle / reproduction).

CYTOVENE est considéré comme un agent tératogène et cancérigène potentiel, susceptible de causer des anomalies congénitales et des cancers, chez l'humain (voir ENTREPOSAGE ET STABILITÉ, Directives particulières de manipulation).

Grossesse : l'innocuité de CYTOVENE chez les femmes enceintes n'a pas été établie. Toutefois, le ganciclovir traverse aisément le placenta par diffusion. L'administration de CYTOVENE aux femmes enceintes doit être évitée à moins que les avantages pour la mère ne l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Des données obtenues avec un modèle de placenta humain *ex vivo* indiquent que le ganciclovir traverse le placenta, fort probablement par simple diffusion. Le passage n'était pas saturable entre les concentrations de 1 et 10 mg/mL et se produisait par diffusion passive.

Allaitement : nous ne disposons pas de données portant sur CYTOVENE dans les cas d'allaitement chez l'humain, mais les données recueillies chez des animaux indiquent que le ganciclovir est excrété dans le lait des rats femelles. Puisque de nombreux médicaments le sont, et comme des effets cancérigènes et tératogènes ont été observés chez les animaux traités par le ganciclovir, la survenue de réactions indésirables graves chez le nourrisson est jugée probable lors de l'administration du ganciclovir. CYTOVENE ne doit donc pas être administré aux mères qui allaitent. Les mères doivent donc mettre fin à leur traitement pour allaiter ou mettre fin à l'allaitement pour recevoir CYTOVENE.

Enfants : l'innocuité et l'efficacité de CYTOVENE chez l'enfant n'ont pas été établies. L'usage de CYTOVENE chez l'enfant commande la plus grande prudence en raison de la probabilité d'effets cancérigènes à long terme et d'effets toxiques sur la reproduction. L'administration chez l'enfant ne doit être amorcée qu'après une évaluation minutieuse et uniquement si les avantages possibles du traitement l'emportent sur ces risques considérables.

L'expérience clinique concernant l'administration de CYTOVENE pour le traitement de la rétinite à CMV chez les patients de moins de 12 ans est très limitée.

L'innocuité et l'efficacité de CYTOVENE n'ont pas été évaluées pour le traitement des maladies à CMV congénitales ou néonatales, ni pour le traitement de l'infection à CMV chez les sujets non immunodéprimés (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

Personnes âgées : aucune étude n'a été menée sur l'efficacité et l'innocuité de CYTOVENE chez les patients âgés. Compte tenu du fait que la fonction rénale peut être réduite chez les patients âgés et de l'importante excrétion rénale connue de CYTOVENE, le risque de réactions toxiques à ce médicament est plus accru chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal. On doit administrer CYTOVENE avec prudence aux sujets âgés et porter une attention

particulière à leur fonction rénale. **Il faut surveiller la fonction rénale et ajuster la posologie en conséquence** (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

Insuffisance rénale : la prudence s'impose lorsqu'on administre CYTOVENE chez les insuffisants rénaux. La demi-vie plasmatique et les concentrations plasmatiques maximales du ganciclovir sont plus élevées chez les patients qui présentent de fortes concentrations sériques de créatinine.

Insuffisance hépatique : l'innocuité et l'efficacité de CYTOVENE n'ont pas été étudiées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Hémodialyse : l'hémodialyse réduit les concentrations plasmatiques de ganciclovir d'environ 50 % après son administration intraveineuse pendant une séance de 4 heures (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Hémodialyse).

Patients atteints d'une infection au VIH et de rétinite à CMV : CYTOVENE ne guérit pas la rétinite à CMV, de sorte que chez les patients immunodéprimés atteints, la rétinite peut évoluer durant ou après le traitement. Il faut recommander aux patients de se soumettre à un suivi ophtalmologique au moins toutes les 4 à 6 semaines pendant un traitement par CYTOVENE. Un suivi à intervalles plus courts s'imposera chez certains patients.

Les patients séropositifs sont susceptibles de prendre de la zidovudine (ZDV); il faut les prévenir que la zidovudine et CYTOVENE peuvent causer tous les deux une neutropénie et une anémie, et que certains patients ne tolèrent pas leur association (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Receveurs de greffe : il faut renseigner les receveurs de greffe sur la fréquence élevée d'insuffisance rénale observée chez les receveurs de greffe traités par CYTOVENE au cours d'essais cliniques contrôlés, en particulier chez ceux qui recevaient concurremment des agents néphrotoxiques comme la cyclosporine et l'amphotéricine B. Bien que le mécanisme spécifique de cet effet toxique, réversible dans la plupart des cas, n'ait pas encore été élucidé, la fréquence plus élevée d'insuffisance rénale chez les patients qui ont reçu CYTOVENE plutôt qu'un placebo au cours des mêmes essais cliniques peut indiquer que CYTOVENE a joué un rôle important.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Vu la fréquence de neutropénie, d'anémie ou de thrombopénie observée chez les patients recevant CYTOVENE (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES), on recommande d'effectuer fréquemment des hémogrammes et des numérations des plaquettes, particulièrement dans les cas où CYTOVENE ou tout autre analogue de nucléoside ont déjà causé une leucopénie, ou lorsque le nombre de neutrophiles au début du traitement est inférieur à 1000/ μ L.

Puisque la présence d'insuffisance rénale commande une modification de la posologie basée sur la clairance de la créatinine estimée et que des hausses des taux de créatinine sérique ont été observées chez les receveurs de greffe traités par CYTOVENE, il y a lieu de surveiller de près les taux de créatinine sérique ou la clairance de la créatinine estimée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Surveillance des patients).

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Réactions indésirables du médicament observées au cours des essais cliniques

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

Étant donné que le valganciclovir est un promédicament du ganciclovir, on peut s'attendre à ce que les réactions indésirables qui y sont associées surviennent aussi avec le ganciclovir. Par conséquent, le Tableau 1 fait état des réactions indésirables signalées lors de l'utilisation du ganciclovir injectable ou oral (forme non commercialisée) ou du valganciclovir.

Les réactions indésirables les plus graves et survenues le plus fréquemment chez les patients traités avec le ganciclovir/valganciclovir ont été des réactions hématologiques, notamment la neutropénie, l'anémie et la thrombocytopénie.

SUJETS ATTEINTS D'UNE INFECTION AU VIH

Les fréquences présentées dans le tableau de réactions indésirables ci-après ont été obtenues auprès d'une population de sujets regroupés atteints d'une infection au VIH (n = 1704) et recevant le ganciclovir (GAN1697, GAN1653, GAN2304, GAN1774, GAN2226, AVI034, GAN041) ou le valganciclovir (WV15376, WV15705) comme traitement d'entretien.

L'agranulocytose, la granulocytopénie et la réaction anaphylactique font exception; dans leur cas, les fréquences ont été tirées de l'expérience post-commercialisation.

Le profil d'innocuité global du ganciclovir/valganciclovir observé chez les patients atteints d'une infection au VIH concorde avec celui observé chez les receveurs de greffe, sauf que des cas de décollement de la rétine ont seulement été signalés chez des patients atteints à la fois d'une infection au VIH et d'une rétinite à CMV. Il y a toutefois des différences dans la fréquence de certaines réactions. Le ganciclovir administré par voie intraveineuse est associé à un risque moins élevé de diarrhée que le valganciclovir administré par voie orale. La pyrexie, les candidoses, la dépression, une neutropénie grave (NAN < 500 μ L) et les réactions cutanées sont signalées plus fréquemment chez les patients atteints d'une infection au VIH. Des cas de dysfonction rénale et de dysfonction hépatique sont signalés plus fréquemment chez les receveurs de greffe.

Tableau 1 Fréquence des réactions indésirables signalées chez les patients atteints d'une infection au VIH et recevant le ganciclovir ou le valganciclovir comme traitement d'entretien (n = 1 704)

Réaction indésirable au médicament	Pourcentage
Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	
<i>Infections et infestations</i>	
Candidoses, y compris candidose buccale	22,42 %
Infection des voies respiratoires supérieures	16,26 %
Sepsis	6,92 %
Grippe	3,23 %
Infection urinaire	2,35 %
Cellulite	1,47 %
<i>Troubles de la circulation sanguine et du système lymphatique</i>	
Neutropénie	26,12 %
Anémie	19,89 %
Thrombocytopénie	7,34 %
Leucopénie	3,93 %
Pancytopénie	1,06 %
Insuffisance médullaire	0,29 %
Anémie aplastique	0,06 %
Agranulocytose*	0,02 %
Granulocytopénie*	0,02 %
<i>Troubles du système immunitaire</i>	
Hypersensibilité	1,12 %
Réaction anaphylactique*	0,02 %
Diminution de l'appétit	12,09 %
<i>Troubles métaboliques et nutritionnels</i>	
Diminution du poids corporel	6,46 %
<i>Troubles psychiatriques</i>	
Dépression	6,69 %
Confusion	2,99 %
Anxiété	2,64 %
Agitation	0,59 %
Psychose	0,23 %
Pensées anormales	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 %
Crises convulsives	2,29 %
Dysgueusie (altération du goût)	1,35 %
Tremblements	0,88 %
<i>Troubles oculaires</i>	
Déficience visuelle	7,10 %
Décollement de la rétine**	5,93 %
Corps flottants du vitré	3,99 %
Douleur oculaire	2,99 %
Conjonctivite	1,58 %
Œdème maculaire	1,06 %
<i>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</i>	
Otalgie	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 %
Nausées	26,35 %
Vomissements	14,85 %
Douleur abdominale	10,97 %
Dyspepsie	4,81 %
Flatulence	4,58 %
Douleur abdominale haute	4,58 %
Constipation	3,70 %
Ulcération buccale	3,17 %
Dysphagie	2,93 %
Ballonnement abdominal	2,41 %
Pancréatite	1,64 %
<i>Troubles hépato-biliaires</i>	
Augmentation des phosphatases alcalines dans le sang	3,58 %
Anomalie fonctionnelle hépatique	3,23 %
Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase	1,88 %
Augmentation des taux d'alanine aminotransférase	1,23 %
<i>Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés</i>	
Dermatite	11,80 %

Sueurs nocturnes	7,92 %
Prurit	4,58 %
Éruption	2,52 %
Alopécie	1,29 %
Peau sèche	0,94 %
Urticaire	0,70 %
<i>Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs</i>	
Dorsalgie	4,46 %
Myalgie	3,52 %
Arthralgie	3,35 %
Spasmes musculaires	2,99 %
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>	
Dysfonction rénale	2,52 %
Diminution de la clairance rénale de la créatinine	2,35 %
Augmentation de la créatininémie	1,88 %
Atteinte rénale	0,76 %
Hématurie	0,70 %
<i>Troubles du système reproducteur et des seins</i>	
Infertilité chez l'homme	0,23 %
<i>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</i>	
Pyrexie	33,51 %
Fatigue	18,96 %
Réaction au point d'injection	6,98 %
Douleur	5,81 %
Frissons	5,40 %
Malaise	2,11 %
Asthénie	2,00 %
Douleur thoracique	0,88 %

* Dans le cas de ces réactions indésirables, les fréquences ont été tirées de l'expérience post-commercialisation.

** Le décollement de la rétine a seulement été signalé lors d'études menées auprès de patients infectés par le VIH qui recevaient CYTOVENE pour traiter une rétinite à CMV.

Les manifestations indésirables survenues pendant les essais cliniques portant sur CYTOVENE (ganciclovir pour injection) sont résumées ci-après selon les diverses populations de sujets ayant participé aux essais.

Les manifestations indésirables observées pendant les études sur CYTOVENE pourraient aussi survenir lors des études sur le ganciclovir en gélules, et vice versa.

L'innocuité de CYTOVENE chez les patients atteints d'une infection au VIH a fait l'objet de plusieurs études cliniques. Les tableaux qui suivent résument les données collectées dans le cadre de six essais cliniques, sur l'innocuité de l'administration de CYTOVENE pour le traitement des

maladies à CMV chez les patients infectés par le VIH. Ces données réunies sont présentées en comparaison avec celles du groupe témoin (placebo oral plus implant intravitréen de ganciclovir) de l'une de ces études. Les réactions indésirables cliniques qui sont survenues chez au moins 2 % des patients sous ganciclovir intraveineux, quelles que soient la relation causale ou la gravité, et plus souvent dans ce groupe que dans le groupe témoin sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 Manifestations indésirables survenues chez ≥ 2 % des patients recevant du ganciclovir sous forme intraveineuse

Appareil ou système Manifestations indésirables	Ganciclovir intraveineux (N = 412)	Groupe témoin (N = 119)
Système sanguin et lymphatique		
Neutropénie	25,7 %	11,8 %
Anémie	19,7 %	16,8 %
Thrombopénie	6,6 %	5,0 %
Leucopénie	3,2 %	0,8 %
Lymphadénopathie	2,9 %	1,7 %
Appareil digestif		
Diarrhée	26,5 %	24,4 %
Nausées	-	21,8 %
Vomissements	-	12,6 %
Douleur abdominale	9,0 %	7,6 %
Flatulence	-	1,7 %
Selles molles	-	1,7 %
Dysphagie	2,7 %	1,7 %
Candidose œsophagienne	2,2 %	1,7 %
Organisme entier		
Pyrexie	35,9 %	35,3 %
Céphalées	18,7 %	16,0 %
Candidose	10,4 %	4,2 %
Infection au point d'injection	8,0 %	0,8 %
Sepsis	6,1 %	3,4 %
Sepsis secondaire	5,8 %	-
Anorexie	4,9 %	-
Complexe <i>Mycobacterium avium</i>	4,9 %	4,2 %
Douleur	4,6 %	2,5 %
Douleur thoracique	4,4 %	3,4 %
Malaises	-	0,8 %
Asthénie	-	0,8 %
Culture sanguine positive	3,2 %	1,7 %
Inflammation au point d'injection	2,2 %	-
Système nerveux central et périphérique		
Confusion	-	2,5 %
Hypoesthésie	3,2 %	1,7 %
Anxiété	2,4 %	1,7 %
Peau et annexes cutanées		
Prurit	3,2 %	2,5 %
Appareil respiratoire		

Appareil ou système Manifestations indésirables	Ganciclovir intraveineux (N = 412)	Groupe témoin (N = 119)
Toux	16,0 %	15,1 %
Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i>	7,3 %	2,5 %
Toux grasse	3,6 %	2,5 %
Infection des voies respiratoires supérieures	-	0,8 %
Infection des voies respiratoires inférieures	-	1,7 %
Congestion sinusale	3,4 %	2,5 %
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Augmentation des phosphatases alcalines dans le sang	4,4 %	4,2 %
Augmentation de la créatininémie	3,2 %	1,7 %
Appareil locomoteur		
Arthralgie	2,4 %	1,7 %

Décollement de la rétine

Un décollement de la rétine a été observé chez des patients atteints de rétinite à CMV avant et après le début du traitement par CYTOVENE. Le lien entre le décollement de la rétine et l'administration de CYTOVENE est inconnu. Un décollement de la rétine a été observé chez 11 % des patients traités par CYTOVENE et chez 8 % des patients traités par le ganciclovir en gélules. Les patients atteints de rétinite à CMV doivent être soumis à un suivi ophtalmologique fréquent destiné à surveiller l'état de la rétinite et à déceler toute autre lésion rétinienne.

Les anomalies biologiques constatées au cours de trois essais cliniques chez des patients infectés par le VIH et recevant du ganciclovir oral ou intraveineux pour le traitement d'entretien de la rétinite à CMV sont énumérées ci-dessous. Trois cent vingt-six patients recevant le ganciclovir en gélules et 179 patients recevant CYTOVENE (ganciclovir pour injection) pouvaient être pris en compte dans cette analyse.

Tableau 3 : Résultats des épreuves de laboratoire

Valeurs minimales du nombre absolu de neutrophiles (NAN), de la concentration en hémoglobine et du nombre de plaquettes et valeurs maximales de la créatinine sérique pendant un traitement par CYTOVENE (ganciclovir pour injection) et par ganciclovir en gélules au cours de trois essais cliniques contrôlés*

	% de sujets Ganciclovir en gélules† (3 000 mg/jour) (n = 326)	% de sujets Solution intraveineuse‡ (5 mg/kg/jour) (n = 179)
Neutropénie [n(%)] NAN/μL		
< 500	18,4	25,1
500 à < 750	16,6	14,3
750 à < 1 000	19,1	26,3
Anémie [n(%)] Hémoglobine g/dL		
< 6,5	1,6	4,6
6,5 à < 8,0	10,0	16,0
8,0 à < 9,5	24,7	25,7
Thrombopénie Plaquettes/μL		
< 25 000	1,3	2,9
25 000 à < 50 000	8,1	5,1
50 000 à < 100 000	20,0	22,9
Créatinine sérique (CrSé) CrSé mg/dL		
\geq 2,5	0,9	1,7
\geq 1,5 à < 2,5	12,2	13,9

* Données regroupées provenant des études ICM 1653, ICM 1774 et AVI034

† Durée moyenne du traitement = 103 jours, incluant les périodes prévues pour la reprise du traitement d'induction

‡ Durée moyenne du traitement = 91 jours, incluant les périodes prévues pour la reprise du traitement d'induction

Dans l'ensemble, les patients traités par CYTOVENE (ganciclovir pour injection) ont présenté un nombre absolu de neutrophiles minimal et une concentration d'hémoglobine moindres comparativement à ceux qui ont reçu du ganciclovir en gélules, ce qui est compatible avec une aggravation de la neutropénie et de l'anémie ($p = 0,024$ pour la neutropénie; $p = 0,027$ pour l'anémie).

Chez la majorité des sujets, les taux maximaux de créatinine sérique étaient inférieurs à 1,5 mg/dL; en ce qui concerne la manifestation d'insuffisance rénale, aucune différence n'a été observée entre l'administration de CYTOVENE et l'administration de ganciclovir en gélules. Des hausses des taux de créatinine sérique \geq 2,5 mg/dL sont survenues chez moins de 2 % des sujets, et aucune différence importante n'a été notée dans le délai entre le début du traitement d'entretien et la survenue des hausses des taux de créatinine sérique.

RECEVEURS DE GREFFE

Plusieurs essais cliniques ont examiné l'administration intraveineuse de ganciclovir pour le traitement ou la prévention des maladies à CMV chez les receveurs de greffe.

Sont résumées dans le tableau suivant les manifestations indésirables cliniques qui sont survenues chez au moins 5 % des patients prenant le ganciclovir i.v. dans trois études réunies sur la greffe de moelle osseuse, quelles que soient la relation causale et la gravité. Les manifestations indésirables qui sont survenues à une fréquence plus élevée dans le groupe témoin d'observation/sous placebo que dans le groupe sous ganciclovir i.v. n'y figurent pas.

Tableau 4 Manifestations indésirables survenues chez ≥ 5 % des patients prenant le ganciclovir i.v.

Appareil ou système Manifestation indésirable	Receveurs de greffe de moelle osseuse (ICM 1308, 1570 et 1689)	
	Ganciclovir i.v. (N = 122)	Groupe placebo/d'observation (N = 120)
Système sanguin et lymphatique		
Pancytopénie	31 %	25 %
Leucopénie	20 %	7 %
Organisme entier		
Céphalées	15 %	13 %
Trouble d'une muqueuse	14 %	13 %
Pyrexie	11 %	8 %
Frissons	7 %	4 %
Sepsis	7 %	2 %
Anorexie	7 %	5 %
Œdème facial	5 %	2 %
Appareil digestif		
Diarrhée	24 %	23 %
Nausées	20 %	19 %
Dyspepsie	8 %	6 %
Ballonnement abdominal	8 %	6 %
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hausse de la créatininémie	16 %	13 %
Anomalie fonctionnelle hépatique	11 %	10 %
Diminution de la magnésémie	11 %	10 %
Hypocalcémie	9 %	8 %
Hypokaliémie	9 %	8 %
Système nerveux central et périphérique		
Tremblements	8 %	7 %
Confusion	5 %	3 %
Peau et annexes cutanées		
Dermatite exfoliative	10 %	9 %
Appareil respiratoire		
Rhinite	9 %	5 %

Appareil ou système Manifestation indésirable	Receveurs de greffe de moelle osseuse (ICM 1308, 1570 et 1689)	
	Ganciclovir i.v. (N = 122)	Groupe placebo/d'observation (N = 120)
Dyspnée	6 %	4 %
Appareil cardio-vasculaire		
Tachycardie	16 %	15 %
Hypotension	11 %	7 %
Appareil génito-urinaire		
Hématurie	16 %	13 %
Organes des sens		
Hémorragie oculaire	5 %	3 %
Appareil locomoteur		
Myalgie	5 %	3 %

Les manifestations indésirables cliniques qui sont survenues chez ≥ 5 % des patients recevant le ganciclovir i.v. pendant une étude contrôlée par placebo, sur la greffe cardiaque (ICM 1496), quelles que soient la relation causale et la gravité, et plus souvent dans le groupe sous ganciclovir i.v. (N = 76) que dans celui sous placebo (N = 73) sont énumérées ci-dessous.

Organisme entier : céphalées (18 %), infection (18 %)

Troubles métaboliques et nutritionnels : œdème (9 %)

Système nerveux central et périphérique : confusion (5 %), neuropathie périphérique (7 %)

Appareil respiratoire : épanchement pleural (5 %)

Appareil cardio-vasculaire : hypertension (20 %)

Appareil génito-urinaire : dysfonctionnement rénal (14 %), atteinte rénale (12 %)

Manifestations indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les manifestations indésirables pertinentes qui ne sont pas énumérées ci-dessus, parce qu'elles ne répondaient pas aux critères d'inclusion dans l'un ou l'autre des tableaux précédents, apparaissent ci-dessous.

Organisme entier : cachexie, déshydratation, fatigue, abcès au point d'injection, œdème au point d'injection, hémorragie au point d'injection, douleur au point d'injection, thrombose au point d'injection, malaises, réaction de photosensibilité.

Appareil digestif : pancréatite, trouble gastro-intestinal, hémorragie gastro-intestinale, éructation, œsophagite, incontinence fécale, gastrite, ulcération buccale, trouble lingual.

Système sanguin et lymphatique : anémie aplasique, insuffisance médullaire, éosinophilie, splénomégalie.

Système nerveux central et périphérique : hallucinations, trouble psychotique, humeur euphorique, trouble émotionnel, syndrome hyperkinétique, secousses myocloniques, rêves anormaux, agitation, amnésie, ataxie, coma, crises convulsives, sécheresse de la bouche, hypertonie, diminution de la libido, nervosité, somnolence, troubles de la pensée.

Peau et annexes cutanées : dermatite, acné, alopecie, sécheresse cutanée, herpès, urticaire.

Organes des sens : décollement de la rétine, troubles de la vue, otalgie, cécité, surdité, douleur oculaire, glaucome, acouphène, troubles du corps vitré.

Troubles métaboliques et nutritionnels : hausse de la créatine phosphokinase sanguine, baisse de la glycémie, hausse de la déshydrogénase lactique sanguine.

Appareil cardio-vasculaire : arythmie (y compris arythmie ventriculaire), thrombophlébite profonde, phlébite, migraine.

Appareil génito-urinaire : impuissance, pollakiurie.

Appareil locomoteur : syndrome myasthénique.

Infections : manifestations reliées à l'insuffisance médullaire et à l'immunodéficiency telles qu'infections locales ou générales et sepsis.

Complications hémorrhagiques : saignement associé à la thrombopénie et susceptible de menacer la vie.

Système hépatique : hépatite, ictère.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biochimiques

Les résultats des épreuves de laboratoire de trois essais cliniques contrôlés sur l'administration de CYTOVENE (ganciclovir pour injection) pour la prévention des maladies à CMV chez les receveurs de greffe sont résumés ci-après.

**Tableau 5 Résultats des épreuves de laboratoire
Incidence de neutropénie et de thrombopénie dans des essais pour la prévention des
maladies à CMV chez des receveurs de greffe**

	CYTOVENE intraveineux*			
	Allogreffe cardiaque§		Allogreffe médullaire†	
	CYTOVENE	Placebo	CYTOVENE	Placebo
Sujets (nombre)	n = 76	n = 73	n = 57	n = 55
Neutropénie (NAN/μL)				
< 500	4 %	3 %	12 %	6 %
500 – 1 000	3 %	8 %	29 %	17 %
Thrombopénie (plaquettes/μL)				
< 25 000	3 %	1 %	32 %	28 %
25 000 - 50 000	5 %	3 %	25 %	37 %

§ étude ICM 1496 : Durée moyenne du traitement = 28 jours

† études ICM 1570 et ICM 1689 : Durée moyenne du traitement = 45 jours

* ganciclovir pour injection

Le tableau suivant montre la fréquence des taux élevés de créatinine sérique au cours de ces essais cliniques contrôlés.

Tableau 6 Résultats des épreuves de laboratoire
Élévations de la créatinine sérique constatées lors d'essais sur la prévention des maladies à CMV chez les receveurs de greffe

	CYTOVENE intraveineux*					
	Allogreffe cardiaque ICM 1496		Allogreffe médullaire			
			ICM 1570		ICM 1689	
Taux maximaux de créatinine sérique	CYTOVENE (N = 76)	Placebo (n = 73)	CYTOVENE (n = 20)	Témoin (n = 20)	CYTOVENE (n = 37)	Placebo (n = 35)
Créatinine sérique (≥ 2,5 mg/dL)	18 %	4 %	20 %	0 %	0 %	0 %
Créatinine sérique (≥ 1,5 - < 2,5 mg/dL)	58 %	69 %	50 %	35 %	43 %	44 %

* ganciclovir pour injection

Les taux de créatinine sérique étaient élevés chez les patients qui avaient reçu CYTOVENE par rapport aux patients qui avaient reçu un placebo. La plupart des patients qui ont participé à ces études ont également reçu de la cyclosporine. Le mécanisme à l'origine de ce dysfonctionnement rénal est inconnu. Il est cependant essentiel de surveiller rigoureusement la fonction rénale au cours d'un traitement par CYTOVENE, surtout chez les patients qui reçoivent des agents concomitants susceptibles d'entraîner des effets néphrotoxiques.

Description de certaines des réactions indésirables

Neutropénie : le nombre de neutrophiles pré-traitement ne permet pas de prédire le risque de neutropénie. La neutropénie survient typiquement au cours de la première ou deuxième semaine du traitement d'induction. Le nombre de cellules revient habituellement à la normale en 2 à 5 jours après l'arrêt du traitement ou la réduction de la dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie).

Thrombocytopénie : le risque de thrombocytopénie est plus élevé chez les patients dont la numération plaquettaire est faible au départ (< 100 000 / μ L). Les patients présentant une immunosuppression iatrogène due à l'utilisation de médicaments immunosuppresseurs sont plus susceptibles de devenir thrombocytopéniques que les patients infectés par le VIH (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie). Une thrombocytopénie marquée s'accompagne parfois d'une hémorragie mettant la vie en danger.

Manifestations indésirables observées après la commercialisation du médicament

Les manifestations indésirables qui suivent ont été signalées depuis la commercialisation de CYTOVENE et ne sont pas énumérées dans la liste présentée ci-dessus. Comme ces manifestations indésirables sont signalées volontairement par une population dont on ne connaît pas la taille, on ne peut pas estimer leur fréquence. On a choisi d'énumérer ces manifestations soit à cause de l'ampleur de la fréquence avec laquelle elles ont été signalées, soit à cause d'une relation de cause à effet apparente, soit à cause de ces deux facteurs.

Troubles du système sanguin et lymphatique : anémie hémolytique, syndrome hémolytique et urémique

Troubles cardiaques : arrêt cardiaque, anomalie de la conduction cardiaque, ischémie, torsade de pointe, tachycardie ventriculaire

Troubles du système nerveux central et périphérique : réaction extrapyramidale, hallucinations, perte de l'odorat, paralysie périphérique du nerf moteur oculaire commun

Troubles congénitaux, familiaux et génétiques : anomalie congénitale

Troubles oculaires : cataractes, sécheresse oculaire

Troubles gastro-intestinaux : cholélithiase, cholostase, ulcération intestinale

Troubles hépatiques : insuffisance hépatique, hépatite

Troubles du système immunitaire : réaction allergique, réaction anaphylactique

Troubles métaboliques et nutritionnels : acidose, taux élevés de triglycérides, hyponatrémie, concentration sérique inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH), hypercalcémie

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : arthrite, rhabdomyolyse

Troubles du système nerveux : dysesthésie, paralysie faciale, hypertension intracrânienne, perte de mémoire, myélopathie, dysphasie

Troubles du système de reproduction et des seins : stérilité, hypotrophie testiculaire

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme, fibrose pulmonaire

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson

Circonstances sociales : irritabilité

Troubles de l'appareil génito-urinaire : trouble tubulaire rénal

Troubles vasculaires : accident vasculaire cérébral, vascularite

L'anaphylaxie et une réduction de la fertilité masculine sont des manifestations indésirables qui ont fait l'objet de rapports de pharmacovigilance sur l'administration de ganciclovir à des patients infectés par le VIH ou à d'autres patients immunodéficients, comme des receveurs de

greffe, qui ne sont pas mentionnées précédemment et pour lesquelles une réaction causale ne peut pas être exclue.

Femmes et hommes aptes à procréer

Des études menées chez les animaux ont montré que le ganciclovir altère la fertilité. Dans le cadre d'une étude clinique, des receveurs de greffe rénale traités par le valganciclovir (un promédicament de CYTOVENE) en prophylaxie contre l'infection à CMV pendant une période allant jusqu'à 200 jours ont été comparés à un groupe témoin non traité. La spermatogenèse a été inhibée pendant le traitement par le valganciclovir. Au moment du suivi, environ 6 mois après l'interruption du traitement, la densité moyenne du sperme chez les patients traités a été semblable à celle observée dans le groupe témoin non traité. Après la fin du traitement, dans le groupe valganciclovir, le nombre de spermatozoïdes a été normal chez les 7 patients qui avaient un sperme de densité normale et chez 8 des 13 patients qui avaient un sperme de faible densité au début de l'étude. À la fin du suivi dans le groupe témoin, la densité du sperme a été normale chez les 6 patients qui avaient un sperme de densité normale et chez 2 des 4 patients qui avaient un sperme de faible densité au début de l'étude.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Ganciclovir

Comme le ganciclovir ne se fixe aux protéines plasmatiques que dans une proportion de 1 à 2 %, on ne prévoit pas d'interactions mettant en jeu le déplacement d'un médicament de ses sites de fixation.

Zidovudine

Lorsqu'on a administré 1 000 mg de ganciclovir en gélules toutes les 8 heures, on a observé que la surface sous la courbe de concentration du ganciclovir (SSC) avait tendance à diminuer en présence de la zidovudine, administrée à raison de 100 mg toutes les 4 heures (18 %), mais cette diminution n'était pas statistiquement significative. La surface sous la courbe de concentration de la zidovudine a augmenté de façon significative sur le plan statistique (15 %) en présence de ganciclovir.

Comme la zidovudine et le ganciclovir peuvent tous deux causer de la neutropénie et de l'anémie, de nombreux patients ne toléreront pas un traitement d'association à la posologie habituelle de ces deux médicaments. Une interaction pharmacodynamique pourrait se produire lors de l'administration concomitante de ces médicaments.

Didanosine

Lorsqu'on a administré 1 000 mg de ganciclovir en gélules par voie orale toutes les 8 heures, la surface sous la courbe de concentration de la didanosine (200 mg toutes les 12 heures) à l'état d'équilibre (SSC₀₋₁₂) a augmenté d'environ 80 % quand la didanosine a été administrée 2 heures avant ou concurremment avec des gélules de ganciclovir. On a observé une diminution de la surface sous la courbe de concentration de ganciclovir à l'état d'équilibre (23 %) en présence de didanosine lorsque celle-ci a été administrée 2 heures avant les gélules de ganciclovir, mais la SSC n'a pas été modifiée par la présence de didanosine lorsque les deux médicaments ont été

administrés simultanément. On n'a observé aucune modification importante de la clairance rénale de l'un ou l'autre des deux médicaments.

Lorsque la dose d'induction standard de CYTOVENE (perfusion de 5 mg/kg pendant 1 heure, toutes les 12 heures) était administrée en concomitance avec de la didanosine (200 mg toutes les 12 heures) par voie orale, à l'état d'équilibre, on a constaté que la SSC_{0-12} de la didanosine augmentait de 70 ± 40 % (intervalle, 3 à 121 %, $n = 11$) et que la C_{max} augmentait de 49 ± 48 % (intervalle, -28 à 125 %). Dans une autre étude, lorsque la dose d'entretien standard de CYTOVENE (perfusion de 5 mg/kg pendant 1 heure, toutes les 24 heures) était administrée en concomitance avec de la didanosine (200 mg toutes les 12 heures) par voie orale, à l'état d'équilibre, on a constaté que la SSC_{0-12} de la didanosine augmentait de 50 ± 26 % (intervalle, 22 à 110 %, $n = 11$) et que la C_{max} augmentait de 36 ± 36 % (intervalle, -27 à 94 %) entre la première et la deuxième dose de didanosine. La concentration plasmatique de didanosine (SSC_{12-24}) est restée inchangée durant les intervalles posologiques lorsque CYTOVENE n'était pas administré en concomitance. La pharmacocinétique du ganciclovir n'était pas modifiée par la didanosine. Aucun changement significatif de la clairance rénale des deux médicaments n'a été observé, que ce soit dans une étude comme dans l'autre.

Lors de l'administration intraveineuse de doses de 5 et 10 mg/kg/jour, on a observé une augmentation de 38 à 67 % de la SSC de la didanosine, ce qui confirme la survenue d'une interaction pharmacocinétique pendant la coadministration de ces médicaments. L'augmentation de la concentration plasmatique de didanosine ne peut pas être expliquée par une compétition pour la sécrétion tubulaire rénale, puisque le pourcentage d'excrétion de la dose de didanosine a augmenté. Elle pourrait découler d'une augmentation de la biodisponibilité ou d'une réduction du métabolisme. Il n'en reste pas moins qu'en raison de l'augmentation de la concentration plasmatique de didanosine en présence de ganciclovir, il faut suivre les patients de près afin de détecter toute toxicité liée à la didanosine (c.-à-d. une pancréatite).

La didanosine a été associée à la pancréatite. Au cours de trois essais contrôlés, une pancréatite a été signalée chez 2 % des patients prenant de la didanosine et CYTOVENE. La fréquence de la pancréatite était semblable dans les groupes traités par la solution intraveineuse et les gélules.

À part les résultats anormaux des épreuves de laboratoire, le traitement concomitant par la zidovudine, la didanosine ou la zalcitabine n'a pas semblé modifier le type ni la fréquence des manifestations indésirables signalées, à l'exception d'une augmentation modérée de la fréquence de diarrhée. Chez les patients qui prenaient CYTOVENE, la fréquence de diarrhée était de 51 % et 49 %, respectivement, avec didanosine comparativement à 39 % et à 35 %, respectivement, sans didanosine.

Stavudine

Aucune interaction pharmacocinétique statistiquement significative n'a été mise en évidence quand la stavudine et le ganciclovir oral ont été administrés en même temps.

Triméthoprime

Le triméthoprime a diminué de manière statistiquement significative (de 16,3 %) la clairance rénale du ganciclovir oral, et cette diminution s'accompagnait d'une réduction statistiquement significative de la vitesse d'élimination terminale et d'une augmentation correspondante (de 15 %) de la demi-vie. Ces changements ont cependant peu de chances d'avoir une importance

clinique, puisque la SSC_{0-8} et la C_{max} sont restées les mêmes. Le seul changement statistiquement significatif de la pharmacocinétique du triméthoprime qui a été observé lors de l'administration concomitante de ganciclovir était une augmentation de la C_{min} . Comme il est peu probable que cette augmentation soit cliniquement pertinente, un ajustement posologique n'est pas recommandé.

Cyclosporine

D'après la comparaison des concentrations minimales de cyclosporine, l'administration de ganciclovir ne semble pas modifier la pharmacocinétique de la cyclosporine. Une augmentation de la créatininémie maximale a toutefois été observée après la mise en route du traitement par le ganciclovir.

Association imipénem-cilastatine

Des crises convulsives ont été signalées chez des patients qui recevaient CYTOVENE (ganciclovir pour injection) ainsi que l'association imipénem-cilastatine. Il faut tenir compte de la possibilité d'une interaction pharmacodynamique entre ces deux médicaments. Il faut donc éviter d'administrer ces médicaments concurremment, à moins que les avantages possibles l'emportent sur les risques.

Mofétilmycophénolate

Après l'administration d'une dose unique à douze receveurs de greffe rénale stables, aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le mofétilmycophénolate (1,5 g) et CYTOVENE (5 mg/kg). La moyenne (\pm écart type) de la surface sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps (SSC) du ganciclovir était de 54,3 (\pm 19,0) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ après l'administration concomitante des deux médicaments comparativement à 51,0 (\pm 17,0) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ après l'administration de CYTOVENE seul. La moyenne (\pm écart type) des concentrations sériques maximales (C_{max}) du ganciclovir était de 11,5 (\pm 1,8) $\mu\text{g/mL}$ après l'administration conjointe des deux médicaments par rapport à 10,6 (\pm 2,0) $\mu\text{g/mL}$ après l'administration de CYTOVENE seul. Les moyennes (\pm écart type) de la SSC et de la C_{max} de l'AMP (métabolite actif du mycophénolate) étaient respectivement de 80,9 (\pm 21,6) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ et de 27,8 (\pm 13,9) $\mu\text{g/mL}$ après la coadministration des deux médicaments comparativement à 80,3 (\pm 16,4) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ et à 30,9 (\pm 11,2) $\mu\text{g/mL}$ après l'administration du mofétilmycophénolate seul. Toutefois, d'après les effets connus de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du ganciclovir et du mycophénolate, on s'attend à ce que l'administration concomitante de ces deux médicaments entraîne une augmentation des concentrations de ganciclovir et de GAMP (métabolite inactif du mycophénolate), car il y a compétition entre ces deux médicaments au niveau des mécanismes de sécrétion tubulaire rénale. Chez les insuffisants rénaux qui reçoivent conjointement du ganciclovir et du mycophénolate, il convient d'observer les recommandations posologiques s'appliquant au ganciclovir et de surveiller étroitement les patients.

Probénécide

Lorsqu'on a administré 1 000 mg de ganciclovir en gélules toutes les 8 heures, les concentrations sériques de ganciclovir ont augmenté de 45 % en présence de probénécide administré à raison de 500 mg toutes les 6 heures. La clairance rénale du ganciclovir a diminué de 22 %, ce qui est compatible avec une interaction comportant une compétition pour la sécrétion tubulaire rénale. Il faut suivre les patients traités par le probénécide et le ganciclovir en gélules de près afin de détecter toute toxicité liée au ganciclovir.

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 entraînent des effets toxiques additifs lorsqu'ils sont administrés concurremment avec CYTOVENE. Il est aussi possible que la coadministration de ganciclovir et d'autres médicaments myélosuppresseurs ou associés à une insuffisance rénale augmente la toxicité. C'est pourquoi l'administration concomitante de CYTOVENE et de médicaments associés à une myélosuppression ou à une insuffisance rénale, y compris les analogues nucléosidiques (comme la zidovudine, la didanosine et la stavudine), les immunosuppresseurs (comme la cyclosporine, le tacrolimus et le mofétilmycophénolate), les agents antinéoplasiques (comme la doxorubicine, la vincristine, la vinblastine et l'hydroxyurée) et les anti-infectieux (comme l'association du triméthoprime aux sulfamides, la dapsone, l'amphotéricine B, la flucytosine et la pentamidine) ne doit être envisagée que si l'on juge que les avantages possibles du traitement l'emportent sur les risques.

Étant donné que l'excrétion rénale à la fois par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire active constitue la voie d'élimination du ganciclovir (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Excrétion), il se peut que la coadministration du ganciclovir et de médicaments partageant la voie de sécrétion tubulaire modifie les concentrations plasmatiques du ganciclovir ou du médicament coadministré.

Les receveurs d'allogreffe traités par CYTOVENE lors de trois études cliniques contrôlées ont reçu également une variété de médicaments concomitants, dont l'amphotéricine B, l'azathioprine, la cyclosporine, le muromonab-CD3 (OKT3) ou la prednisone. On a observé des hausses de la créatinine sérique chez des patients recevant CYTOVENE conjointement avec de la cyclosporine ou de l'amphotéricine B, deux médicaments qui présentent un risque connu de néphrotoxicité (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Dans une étude rétrospective chez 93 receveurs d'une allogreffe du foie auxquels on a administré du ganciclovir (perfusion de 5 mg/kg sur 1 heure, toutes les 12 heures) et de la cyclosporine par voie orale (à des doses thérapeutiques), on n'a remarqué aucun effet sur la concentration sanguine de la cyclosporine.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Ne pas administrer CYTOVENE (ganciclovir pour injection) par injection intraveineuse rapide ou bolus. Les concentrations plasmatiques excessives peuvent accroître la toxicité du ganciclovir.

L'injection intramusculaire ou sous-cutanée peut causer une irritation tissulaire grave en raison du pH élevé (environ 11) des solutions de CYTOVENE.

CYTOVENE doit être reconstitué et dilué sous la supervision d'un professionnel de la santé et administré en perfusion intraveineuse (voir ENTREPOSAGE ET STABILITÉ, Directives particulières de manipulation).

Posologie recommandée et ajustement posologique

Ne pas dépasser la dose recommandée de CYTOVENE (ganciclovir pour injection). Ne pas non plus dépasser la vitesse de perfusion recommandée pour CYTOVENE.

Compte tenu des variations individuelles relatives à la réponse clinique des maladies à CMV et à la sensibilité aux effets myélosuppresseurs de CYTOVENE, le traitement par CYTOVENE devra être adapté à chaque cas. Les modifications posologiques doivent reposer sur des évaluations cliniques et une surveillance hématologique régulières.

Traitement de la rétinite à CMV

Traitement d'induction

La dose de CYTOVENE recommandée chez les patients bénéficiant d'une fonction rénale normale est de 5 mg/kg toutes les 12 heures pendant 14 à 21 jours, administrée en perfusion intraveineuse continue d'une heure.

Traitement d'entretien

À la suite du traitement d'induction, la dose de CYTOVENE recommandée est de 5 mg/kg en perfusion intraveineuse d'une heure une fois par jour à raison de sept jours par semaine, ou de 6 mg/kg une fois par jour à raison de cinq jours par semaine. Chez les patients dont la rétinite à CMV continue d'évoluer pendant le traitement d'entretien par CYTOVENE, on recommande de reprendre le traitement d'induction par l'administration biquotidienne de CYTOVENE.

Prévention des maladies à CMV chez les receveurs de greffe

La dose initiale recommandée chez les patients dont la fonction rénale est normale est de 5 mg/kg (administrés par voie intraveineuse à une vitesse constante pendant une heure) toutes les 12 heures pendant 7 à 14 jours, suivie soit par 5 mg/kg une fois par jour à raison de sept jours par semaine, ou par 6 mg/kg une fois par jour à raison de cinq jours par semaine.

La durée du traitement par CYTOVENE chez les receveurs de greffe dépend de la durée et du degré de l'immunosuppression. Dans les essais cliniques contrôlés menés chez les receveurs d'allogreffe médullaire, le traitement par CYTOVENE a été poursuivi 100 à 120 jours après la transplantation. Une maladie à CMV s'est manifestée chez plusieurs patients qui avaient interrompu prématurément le traitement par CYTOVENE. Chez les receveurs d'allogreffe cardiaque, les maladies à CMV diagnostiquées pour la première fois débutaient après l'interruption du traitement par CYTOVENE, qui avait lieu 28 jours après la transplantation, ce qui porte à croire que l'administration continue puisse être nécessaire pour prévenir la manifestation tardive d'une maladie à CMV chez cette population de patients.

Patients atteints d'une grave leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie ou pancytopénie

On a observé de graves cas de leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie, insuffisance médullaire et anémie aplasique chez des patients traités par le ganciclovir. Ce traitement ne doit pas être commencé si le nombre absolu de neutrophiles est inférieur à 500/ μ L, le nombre de plaquettes est inférieur à 25 000/ μ L ou le taux d'hémoglobine est inférieur à 80 g/L (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Surveillance des patients

Étant donné la fréquence de la leucopénie, de la granulocytopénie (neutropénie), de l'anémie, de la thrombopénie, de la pancytopenie, de l'insuffisance médullaire et de l'anémie aplasique chez les patients recevant le ganciclovir (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES), on recommande d'effectuer fréquemment des hémogrammes et des numérations plaquettaires, surtout lorsque le ganciclovir ou d'autres analogues de nucléosides ont déjà causé une cytopénie chez le patient, ou lorsque le nombre de neutrophiles est inférieur à 1 000/μL au début du traitement. Il y a lieu de surveiller la créatinine sérique ou la clairance de la créatinine pour effectuer des ajustements posologiques chez les insuffisants rénaux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale).

Réduction de la dose

Chez les insuffisants rénaux, il faut réduire la posologie de CYTOVENE (voir la section Insuffisance rénale). Il faut aussi considérer des réductions posologiques dans les cas de neutropénie, d'anémie ou de thrombopénie. Il ne faut pas administrer CYTOVENE dans les cas de neutropénie grave (NAN inférieur à 500/μL), de thrombopénie grave (nombre de plaquettes inférieur à 25 000/μL) ou d'anémie grave (taux d'hémoglobine inférieur à 80 g/L).

Insuffisance rénale

Pour le traitement des insuffisants rénaux (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), consulter le tableau 7 pour connaître les doses recommandées de CYTOVENE et ajuster l'intervalle posologique tel qu'indiqué.

Tableau 7 Doses d'induction et doses d'entretien pour l'administration de CYTOVENE (ganciclovir pour injection) en présence d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine* (mL/min)	Dose d'induction (mg/kg)	Intervalle entre les doses (heures)	Dose d'entretien (mg/kg)	Intervalle entre les doses (heures)
≥ 70	5,0	12	5,0	24
50 à 69	2,5	12	2,5	24
25 à 49	2,5	24	1,25	24
10 à 24	1,25	24	0,625	24
< 10	1,25	3 fois par semaine, après l'hémodialyse	0,625	3 fois par semaine, après l'hémodialyse

Hémodialyse

La posologie chez les patients soumis à l'hémodialyse ne doit pas dépasser 1,25 mg/kg trois fois par semaine, après chaque séance d'hémodialyse. CYTOVENE doit être administré peu de temps après la fin de l'hémodialyse, puisqu'on a observé que l'hémodialyse réduisait les concentrations plasmatiques d'environ 50 %.

* La clairance de la créatinine estimée peut être reliée à la créatinine sérique d'après la formule suivante :

$$\text{Clairance de la créatinine chez l'homme} = \frac{[140 - \text{âge (années)}] [\text{poids corporel (kg)}]}{[72] [0,011 \times \text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})]}$$

Clairance de la créatinine chez la femme = 0,85 x la valeur chez l'homme.

Clairance de la créatinine en unités SI (mL/S) = 0,01667 x la valeur obtenue avec la formule ci-dessus exprimée en unités traditionnelles (mL/min).

Administration

Les concentrations de perfusion supérieures à 10 mg/mL ne sont pas recommandées. Ne pas administrer CYTOVENE par injection intraveineuse rapide ou bolus. L'administration doit s'effectuer par perfusion intraveineuse constante d'une heure.

Reconstitution

Reconstitution de la poudre lyophilisée stérile : reconstituer en injectant de l'eau stérile pour injection dans la fiole.

Volume de l'ampoule	Volume de diluant nécessaire par ampoule	Volume approximatif du mélange obtenu	Concentration nominale par mL
500 mg	10 mL	10,29 mL	50 mg/mL

Faire tourner doucement afin de mouiller complètement le produit. Continuer d'agiter jusqu'à ce que la solution reconstituée devienne claire. D'un point de vue microbiologique, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

CYTOVENE ne doit pas être mélangé avec d'autres produits i.v.

Ne pas utiliser d'eau bactériostatique pour injection contenant des parabens, puisque ceux-ci sont incompatibles avec la poudre stérile de ganciclovir sodique et peuvent entraîner la formation de précipités.

On doit vérifier l'absence de particules opaques et de changement de couleur dans la solution reconstituée avant de procéder à la préparation du mélange injectable.

Préparation du mélange injectable : la solution reconstituée est diluée de nouveau dans l'une des solutions pour perfusion intraveineuse énumérées ci-dessous.

Solutions pour perfusion intraveineuse : solution physiologique salée, dextrose à 5 % dans de l'eau, solution injectable de Ringer, solution injectable de Ringer avec lactate.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Traitement : puisqu'elle peut réduire les concentrations plasmatiques de ganciclovir d'environ 50 % pendant une séance de 4 heures, l'hémodialyse peut se révéler utile pour diminuer les concentrations sériques (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Hémodialyse). Il faut maintenir une hydratation adéquate et envisager l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques.

Des rapports de surdoses de ganciclovir intraveineux ont été reçus durant les essais cliniques et après la commercialisation du produit, et certains des cas signalés ont été mortels. Dans certains cas, aucune manifestation indésirable n'a été signalée. La majorité des patients ont éprouvé une ou plusieurs des manifestations indésirables suivantes :

Toxicité hématologique : myélosuppression, y compris pancytopénie, insuffisance médullaire, leucopénie, neutropénie, granulocytopénie

Hépatotoxicité : hépatite, trouble fonctionnel hépatique

Toxicité rénale : aggravation d'une hématurie chez un patient présentant déjà un dysfonctionnement rénal, une atteinte rénale aiguë, une hausse de la créatinine

Toxicité gastro-intestinale : douleur abdominale, diarrhée, vomissements

Neurotoxicité : tremblements généralisés, crises convulsives

De plus, un adulte qui a reçu 0,4 mL (au lieu de 0,1 mL) de CYTOVENE par injection intravitréenne, a perdu temporairement la vue et a présenté une occlusion de l'artère centrale de la rétine après l'élévation de la pression intraoculaire reliée au volume du liquide injecté.

Surdosage observé avec le valganciclovir

Un adulte a présenté une insuffisance médullaire mortelle (aplasie médullaire) après avoir reçu pendant plusieurs jours une posologie qui était au moins dix fois plus élevée que celle recommandée pour son degré d'insuffisance rénale (selon la réduction de la clairance de la créatinine).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

CYTOVENE (ganciclovir pour injection) est un analogue synthétique du nucléoside de la guanine qui inhibe la réplication des virus de la famille des Herpèsvirus tant *in vitro* qu'*in vivo*.

Le ganciclovir intracellulaire est d'abord phosphorylé en ganciclovir monophosphate par une désoxyguanosine-kinase cellulaire. La phosphorylation se poursuit ensuite sous l'effet de plusieurs kinases cellulaires pour donner du ganciclovir triphosphate. Il a été montré *in vitro* que les concentrations de ganciclovir triphosphate sont approximativement 100 fois plus grandes dans les cellules infectées par le cytomégalovirus (CMV) que dans les cellules non infectées. La phosphorylation du ganciclovir est donc favorisée dans les cellules infectées par le virus. Dans ces cellules, le ganciclovir triphosphate est métabolisé lentement, et on en retrouve de 60 à 70 % à l'intérieur des cellules 18 heures après le retrait du ganciclovir du liquide extracellulaire. L'activité antivirale du ganciclovir résulte de l'inhibition de la synthèse de l'ADN viral de deux façons : (1) le ganciclovir triphosphate inhibe de façon compétitive l'incorporation de dGTP dans l'ADN par l'ADN-polymérase, et (2) l'incorporation du ganciclovir triphosphate dans l'ADN viral empêche ou limite considérablement l'élongation de l'ADN viral.

Le ganciclovir inhibe la prolifération *in vitro* des cellules de mammifères à des concentrations

variant de 10 à 60 µg/mL; les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse sont les plus sensibles à cette inhibition (CI₅₀ de 10 µg/mL).

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de CYTOVENE a été évaluée chez des patients immunodéprimés présentant une grave maladie à CMV. En présence d'une fonction rénale normale, la demi-vie plasmatique était de $2,9 \pm 1,3$ heures. Une pharmacocinétique indépendante de la dose a été observée aux doses s'échelonnant entre 1,6 et 5,0 mg/kg. L'excrétion rénale à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active constitue la principale voie d'élimination du ganciclovir (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale). La perfusion intraveineuse de 5 mg/kg de CYTOVENE (ganciclovir pour injection) pendant une heure a entraîné une surface totale sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps (SSC) du ganciclovir variant entre $22,1 \pm 3,2$ (n = 16) et $26,8 \pm 6,1$ µg·h/mL (n = 16) et une concentration sérique maximale (C_{max}) entre $8,27 \pm 1,02$ (n = 16) et $9,0 \pm 1,4$ µg/mL (n = 16).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ENTREPOSAGE

CYTOVENE (ganciclovir pour injection) : conserver à la température ambiante (15-30 °C), éviter la chaleur excessive (supérieure à 40 °C ou 104 °F). La solution reconstituée dans la fiole peut être entreposée à la température ambiante pendant un maximum de 12 heures et ne doit pas être réfrigérée.

La stabilité de CYTOVENE sur les plans physique et chimique dure 14 jours lorsque le produit est reconstitué avec de l'eau stérile pour injection, puis dilué dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable et conservé au réfrigérateur à une température de 5 °C, dans des sacs de polychlorure de vinyle (PVC). **Cependant, comme CYTOVENE est reconstitué avec de l'eau stérile qui n'est pas bactériostatique, il est recommandé d'utiliser la solution pour perfusion dans les 24 heures qui suivent la dilution afin de réduire le risque de contamination bactérienne.** Les solutions reconstituées puis diluées doivent être réfrigérées. La congélation n'est pas recommandée.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

La prudence est de rigueur pendant la manipulation et la préparation de la solution CYTOVENE (ganciclovir pour injection). Éviter l'ingestion, l'inhalation ou le contact direct avec la peau et les muqueuses. CYTOVENE doit être considéré comme un agent tératogène et cancérigène possible chez l'humain. Les solutions CYTOVENE sont alcalines (pH d'environ 11). Le port de gants en latex et de lunettes protectrices est recommandé afin d'éviter l'exposition au produit en cas de bris ou d'écoulement accidentel. Si la solution entre en contact avec la peau ou les muqueuses, nettoyer à fond avec de l'eau et du savon; rincer les yeux à l'eau claire pendant au moins 15 minutes.

Élimination des médicaments non utilisés ou périmés : il faut minimiser la dispersion de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Il ne faut pas jeter les médicaments dans le système des eaux usées et éviter de les jeter dans les ordures ménagères. Le recours à des

systèmes de collecte établis, s'ils sont offerts dans la collectivité, est recommandé. Il existe plusieurs guides pour la manipulation et l'élimination des produits pharmaceutiques dangereux, y compris les médicaments cytotoxiques (p. ex. la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux, 1991). L'élimination de CYTOVENE doit se faire conformément aux lignes directrices ou exigences provinciales, municipales et hospitalières locales.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

CYTOVENE (ganciclovir pour injection) : chaque fiole de 10 mL contient une quantité de ganciclovir sodique équivalant à 500 mg de ganciclovir. La quantité de sodium est d'environ 43 mg (2 mEq).

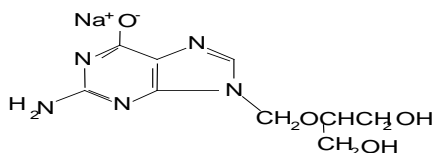
La poudre stérile CYTOVENE est offerte en fioles de verre transparent de 10 mL renfermant une quantité de ganciclovir sodique équivalant à 500 mg de ganciclovir. Les ingrédients non médicinaux sont l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	ganciclovir sodique
Nom chimique :	9-(1,3-dihydroxy-2-propoxyméthyl)-guanine et sel monosodique
Formule moléculaire :	$C_9H_{13}N_5O_4 \cdot Na$
Masse moléculaire :	277,21
Formule développée :	



Ganciclovir Sodium

Propriétés physicochimiques :	Le ganciclovir sodique est une poudre amorphe, blanche ou blanchâtre, soluble dans l'eau à plus de 100 mg/mL
-------------------------------	--

ESSAIS CLINIQUES

Aucune donnée disponible.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études pharmacodynamiques chez l'animal

Le ganciclovir a manifesté une activité pharmacologique minimale dans une batterie d'épreuves destinées à évaluer ses effets sur les systèmes nerveux central, cardio-vasculaire et immunitaire. Aucun effet constant n'a été observé lorsque le ganciclovir a été administré en concomitance avec divers médicaments agissant sur le système nerveux autonome.

Pharmacologie chez l'humain

Absorption : la biodisponibilité absolue du ganciclovir oral était d'environ 5 % chez le sujet à jeun (n = 6), et de 6 à 9 % après la prise d'aliments (n = 32). Lorsque le ganciclovir a été administré par voie orale avec des aliments à une dose quotidienne totale de 3 g (500 mg toutes

les 3 heures 6 fois par jour et 1 000 mg 3 fois par jour), l'absorption à l'état d'équilibre, mesurée par la surface sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps sur une période de 24 heures (SSC_{0-24}), et les concentrations sériques maximales (C_{max}) étaient semblables pour les deux schémas posologiques, la SSC_{0-24} étant de $15,9 \pm 4,2$ (moyenne \pm écart type) et $15,4 \pm 4,3 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, et la C_{max} , de $1,02 \pm 0,24$ et $1,18 \pm 0,36 \mu\text{g/mL}$, respectivement ($n = 16$).

La perfusion intraveineuse de 5 mg/kg de ganciclovir pendant une heure a entraîné une surface totale sous la courbe (SSC) variant entre $22,1 \pm 3,2$ ($n = 16$) et $26,8 \pm 6,1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ($n = 16$) et une concentration maximale (C_{max}) entre $8,27 \pm 1,02$ ($n = 16$) et $9,0 \pm 1,4 \mu\text{g/mL}$ ($n = 16$).

Distribution : le volume de distribution du ganciclovir à l'état d'équilibre après administration intraveineuse était de $0,74 \pm 0,15 \text{ L/kg}$ ($n = 98$). Les concentrations atteintes dans le liquide céphalorachidien 0,25 heure et 5,67 heures après l'administration de la dose chez 3 patients ayant reçu le ganciclovir à 2,5 mg/kg par voie intraveineuse toutes les 8 heures ou toutes les 12 heures ont varié de $0,31$ à $0,68 \mu\text{g/mL}$, représentant de 24 à 70 % des concentrations plasmatiques respectives. La fixation aux protéines plasmatiques était seulement de 1 à 2 % à des concentrations de ganciclovir de 0,5 et de $51 \mu\text{g/mL}$; on n'envisage donc pas la possibilité d'interactions comportant le déplacement d'une substance de ses sites de fixation.

Métabolisme : lorsque le ganciclovir est administré par voie intraveineuse, on observe une pharmacocinétique linéaire pour les concentrations s'échelonnant de 1,6 à 5,0 mg/kg. L'excrétion rénale de l'agent intact par la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire active constitue la principale voie d'élimination du ganciclovir. Chez les patients bénéficiant d'une fonction rénale normale, $91,3 \pm 5,0 \%$ ($n = 4$) du ganciclovir administré par voie intraveineuse a été retrouvé sous forme non métabolisée dans l'urine. La clairance corporelle totale du ganciclovir administré par voie intraveineuse était de $3,52 \pm 0,80 \text{ mL/min/kg}$ ($n = 98$), et la clairance rénale, de $3,20 \pm 0,80 \text{ mL/min/kg}$ ($n = 47$); celle-ci représente donc $91 \pm 11 \%$ de la clairance corporelle totale ($n = 47$).

Populations spéciales

Insuffisance rénale : la clairance corporelle totale du ganciclovir est en corrélation linéaire avec la clairance de la créatinine. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée et grave, les clairances générales moyennes ont été de 2,1, de 1,0 et de 0,3 mL/min/kg. La demi-vie d'élimination a augmenté en cas d'insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, la demi-vie d'élimination a été multipliée par 10.

La pharmacocinétique de CYTOVENE administré par voie intraveineuse a été évaluée chez 10 patients immunodéprimés atteints d'insuffisance rénale qui recevaient des doses variant entre 1,25 et 5 mg/kg. Une diminution de la fonction rénale s'est traduite par une baisse de la clairance du ganciclovir (voir tableau 8).

Tableau 8 Propriétés pharmacocinétiques suivant l'administration intraveineuse de CYTOVENE chez des patients immunodéprimés atteints d'insuffisance rénale

CICr (mL/min)	Sujets (n)	Dose (mg/kg)	Clairance (mL/min) Moyenne ± E.T.	Demi-vie (heures) Moyenne ± E.T.
50-79	4	3,2 - 5	128 ± 63	4,6 ± 1,4
25-49	3	3 - 5	57 ± 8	4,4 ± 0,4
< 25	3	1,25 -5	30 ± 13	10,7 ± 5,7

L'hémodialyse diminue les concentrations plasmatiques de ganciclovir d'environ 50 % après l'administration par voie intraveineuse (voir SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

Race et sexe : les effets de la race et du sexe ont été examinés lors d'études pharmacocinétiques chez 50 patients recevant une posologie orale de 1 000 mg toutes les 8 heures. Bien que le nombre de sujets de race noire (n = 8; 16 %) et de sujets hispaniques (n = 10; 20 %) eut été faible, il semblait y avoir une tendance vers des valeurs moins élevées de la C_{max} et de la SSC₀₋₈ à l'état d'équilibre chez ces sous-populations comparativement aux sujets de race blanche. On n'a pu tirer aucune conclusion définitive concernant le sexe en raison du petit nombre de femmes (n = 6; 12 %); aucune différence n'a toutefois été observée entre les hommes et les femmes.

Enfants : la pharmacocinétique du ganciclovir a été étudiée chez 27 nouveau-nés âgés de 2 à 49 jours. Après l'administration d'une dose intraveineuse de 4 mg/kg (n = 14) ou de 6 mg/kg (n = 13), les paramètres pharmacocinétiques ont été, respectivement, de 5,5 ± 1,6 et de 7,0 ± 1,6 µg/mL pour la C_{max}, de 3,14 ± 1,75 et de 3,56 ± 1,27 mL/min/kg pour la clairance corporelle totale, et de 2,4 heures (moyenne harmonique) pour la demi-vie dans les deux cas.

On a également étudié la pharmacocinétique du ganciclovir chez 10 enfants âgés de 9 mois à 12 ans. Les caractéristiques pharmacocinétiques du ganciclovir étaient les mêmes après l'administration intraveineuse d'une ou de plusieurs doses (5 mg/kg toutes les 12 heures). Le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 0,64 ± 2,2 L/kg, la C_{max}, de 7,9 ± 3,9 µg/mL, la clairance corporelle totale, de 4,7 ± 2,2 mL/min/kg, et la demi-vie, de 2,4 ± 0,7 heures. La pharmacocinétique du ganciclovir administré par voie intraveineuse à des nouveau-nés et à des enfants est semblable à celle que l'on remarque chez les adultes.

Personnes âgées : la pharmacocinétique du ganciclovir n'a pas été évaluée chez les adultes de plus de 65 ans. Toutefois, comme le ganciclovir est principalement excrété par les reins et comme la clairance rénale diminue avec l'âge, il faut s'attendre à une réduction de la clairance corporelle totale du ganciclovir et à une prolongation de la demi-vie d'élimination du ganciclovir chez les personnes âgées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

VIROLOGIE

Effet antiviral clinique de CYTOVENE

Parmi les 314 patients immunodéprimés recrutés dans une étude ouverte sur l'administration de CYTOVENE (ganciclovir pour injection) pour le traitement d'une infection à CMV menaçant le pronostic vital ou la vue, on a identifié 121 patients chez qui les cultures pour la recherche du

CMV se sont révélées positives moins de sept jours avant le traitement. La réponse virologique post-thérapeutique a été évaluée à partir de cultures virales en série effectuées après l'administration de CYTOVENE; elle était définie en fonction du passage de la culture de positive à négative, ou d'une diminution du nombre d'unités infectieuses de CMV par un facteur de plus de 100, comme on peut le voir dans le tableau 9 :

Tableau 9 Réponse virologique

Source du spécimen mis en culture	Nombre de patients étudiés	Nombre de patients (%) ayant répondu au traitement	Médiane du délai de réponse (jours)
Urine	107	93 (87 %)	8
Sang	41	34 (83 %)	8
Gorge	21	19 (90 %)	7
Sperme	6	6 (100 %)	15

L'activité antivirale de CYTOVENE a été démontrée dans deux études séparées contrôlées par placebo et portant sur la prévention des maladies à CMV chez les receveurs de greffe. Cent quarante-neuf receveurs d'allogreffe cardiaque qui étaient séropositifs pour le CMV ou qui avaient reçu des allogreffes cardiaques séropositives ont été répartis au hasard pour recevoir CYTOVENE (5 mg/kg 2 fois par jour pendant 14 jours, suivis de 6 mg/kg une fois par jour à raison de 5 jours par semaine pendant 14 autres jours) ou un placebo. Soixante-douze receveurs de greffe de moelle osseuse allogénique dont les cultures révélaient la présence de CMV ont été répartis au hasard pour recevoir CYTOVENE (5 mg/kg 2 fois par jour pendant 7 jours, suivis de 5 mg/kg une fois par jour) ou un placebo pendant les 100 premiers jours après la transplantation. CYTOVENE a inhibé l'excrétion du CMV chez les receveurs d'allogreffe cardiaque et d'allogreffe médullaire. L'effet antiviral de CYTOVENE chez ces patients est résumé dans le tableau 10 :

Tableau 10 Patients dont les cultures révélaient la présence de CMV

Temps	Allogreffe cardiaque		Allogreffe médullaire	
	CYTOVENE	Placebo	CYTOVENE	Placebo
Avant le traitement	1/67 (2 %)	5/64 (8 %)	37/37 (100 %)	35/35 (100 %)
Semaine 2	2/75 (3 %)	11/67 (16 %)	2/31 (6 %)	19/28 (68 %)
Semaine 4	3/66 (5 %)	28/66 (43 %)	0/24 (0 %)	16/20 (80 %)

L'activité antivirale de CYTOVENE a été confirmée dans deux essais contrôlés randomisés pour le traitement d'entretien de la rétinite à CMV chez des patients atteints du sida. On a procédé à des urocultures en série et, lorsque la situation s'y prêtait, à des cultures de sperme, de spécimens biopsiques, de sang et d'autres tissus ou liquides de l'organisme. Les cultures d'un faible pourcentage de patients seulement sont demeurées positives durant le traitement d'entretien par

le ganciclovir. L'effet antiviral de CYTOVENE chez les patients de ces deux études est résumé dans le tableau 11 :

Tableau 11 Patients dont les cultures révélaiient la présence du CMV dans deux essais cliniques contrôlés

	Patients présentant une rétinite à CMV nouvellement diagnostiquée*	Patients présentant une rétinite à CMV traitée antérieurement et stable**
	Solution intraveineuse	Solution intraveineuse
Début du traitement d'entretien	5/37 (13,5 %)	2/66 (3,0 %)
N'importe quand durant le traitement d'entretien	3/48 (6,3 %)	1/45 (2,2 %)

* Étude ICM1653: administration de ganciclovir intraveineux pendant 3 semaines avant le début du traitement d'entretien

** Étude ICM1774: administration de ganciclovir intraveineux pendant des périodes allant de 4 semaines à 4 mois avant le début du traitement d'entretien

Résistance virale : Cultures cellulaires : des isolats de CMV à sensibilité réduite au ganciclovir ont été sélectionnés dans des cultures cellulaires. La croissance des souches de CMV en présence de ganciclovir a entraîné la sélection de substitutions d'acides aminés dans la protéine kinase virale pUL97 et l'ADN polymérase virale pUL54.

In vivo : des virus résistants au ganciclovir peuvent apparaître après un traitement ou une prophylaxie de longue durée par le ganciclovir, par sélection des substitutions dans pUL97 ou pUL54. Les données cliniques sur l'apparition de la résistance clinique au ganciclovir sont limitées et il existe probablement de nombreuses voies de résistance. Dans des isolats cliniques, sept substitutions canoniques de la pUL97 (M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S et C603W) sont les substitutions associées à la résistance au ganciclovir les plus fréquentes. Ces substitutions, de même que d'autres substitutions signalées moins souvent dans la littérature ou observées au cours d'essais cliniques, sont énumérées au tableau 12.

Tableau 12. Résumé des substitutions d'acides aminés associées à la résistance observées dans les isolats de CMV provenant de patients chez qui le traitement ou la prophylaxie par le ganciclovir a échoué

pUL97	L405P, A440V, M460I/V/T/L, V466G/M, C518Y, H520Q, P521L, del 590-593, A591D/V, C592G, A594E/G/T/V/P, L595F/S/T/W, del 595, del 595-603, E596D/G/Y, K599E/M, del 600-601, del 597-600, del 601-603, C603W/R/S/Y, C607F/S/Y, I610T, A613V
pUL54	E315D, N408D/K/S, F412C/L/S, D413A/E/N, L501F/I, T503I, K513E/N/R, D515E, L516W, I521T, P522A/L/S, V526L, C539G, L545S/W, Q578H/L, D588E/N, G629S, S695T, I726T/V, E756K, L773V, V781I, V787L, L802M, A809V, T813S, T821I, A834P, G841A/S, D879G, A972V, del 981-982, A987G

Remarque : Il existe probablement de nombreuses autres voies de résistance au ganciclovir.

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 été traitées par le ganciclovir auparavant. Une résistance virale a aussi été observée chez des patients recevant un traitement prolongé par CYTOVENE i.v. pour une rétinite à CMV. Au cours d'une étude contrôlée sur le ganciclovir administré par voie orale pour la prévention de la maladie à CMV associée au sida, 364 personnes ont été évaluées par une ou plusieurs cultures après au moins 90 jours de traitement par le ganciclovir. De ce nombre, 113 ont eu un résultat positif à au moins une culture. Le dernier isolat obtenu de chaque sujet a fait l'objet d'une épreuve de sensibilité, et 2 isolats sur 40 se sont révélés résistants au ganciclovir. Ces isolats résistants ont été associés à un échec subséquent du traitement pour la rétinite.

La possibilité de résistance virale doit être prise en considération lorsque la réponse clinique du patient n'est pas satisfaisante ou lorsque l'excrétion virale est continue durant le traitement. Résistance croisée : une résistance croisée a été signalée pour les substitutions d'acides aminés sélectionnées dans des cultures cellulaires par le ganciclovir, le cidofovir ou le foscarnet. En général, les substitutions d'acides aminés dans pUL54 qui confèrent une résistance croisée au ganciclovir et au cidofovir se trouvent dans les domaines exonucléase et la région V de l'ADN polymérase virale. Toutefois, les substitutions d'acides aminés qui confèrent une résistance croisée au foscarnet sont diverses, mais concentrées dans et entre les régions II (codons 696-742) et III (codons 805-845). Les substitutions d'acides aminés qui ont entraîné une sensibilité réduite au ganciclovir et au cidofovir ou au foscarnet sont résumées au tableau 13.

Tableau 13 **Résumé des substitutions d'acides aminés dans pUL54 associées à une résistance croisée entre le ganciclovir, le cidofovir ou le foscarnet**

Résistance croisée au cidofovir	D301N, N408D/K, N410K, F412C/L/S/V, D413E/N, P488R, L501I, T503I, K513E/N, L516R/W, I521T, P522S/A, V526L, C539G/R, L545S/W, Q578H, D588N, I726T/V, E756K, L773V, V812L, T813S, A834P, G841A, del 981-982, A987G
Résistance croisée au foscarnet	F412C, Q578H/L, D588N, V715A/M, E756K, L773V, V781I, V787L, L802M, A809V, V812L, T813S, T821I, A834P, G841A/S, del 981-982

Études *in vitro*

Le ganciclovir inhibe la réplication virale *in vitro* (voir tableau 14). La relation entre la sensibilité *in vitro* du CMV aux médicaments antiviraux et la réponse clinique n'a pas été établie.

Tableau 14 **Activité *in vitro* du ganciclovir**

Virus	CI ₅₀ (µM)*
Virus de l'herpès (VHS)	2,4 ^{ab}
Cytomégalovirus humain (CMVH)	0,4-11,0
Virus zona-varicelle (VZV)	32,0
Virus d'Epstein-Barr (VEB)	1,0
Cytomégalovirus murin (CMVM)	15,0

Cytomégalo­virus du cobaye (CMVC)	70,0
-----------------------------------	------

* $\mu\text{M} = 10^{-6}\text{M}$

^a Épreuve de réduction des plages virales

L'activité antivirale du ganciclovir contre un certain nombre de souches de CMV humain, dans des cultures cellulaires, est illustrée au tableau 15.

Tableau 15 **Activité antivirale *in vitro* du ganciclovir contre des souches de CMV humain**

Souche de CMV humain	Culture cellulaire	CI ₅₀ (μM) ^a du ganciclovir
AD 169	MRC-5	7
AD 169	MRC-5	1,5-6,2
Towne	MRC-5	0,4-6,2
Towne	WI-38	1,0
Major	WI-38	4,8
BT 1943	WI-38	1,1
AD 169	HET	7
Davis	MRC-5	7
Davis	HET	5
Towne	MRC-5	2,0
Davis	MRC-5	3,1
AD 16	MRC-5	3,1
Eisenhardt-CID9	HEL	2,0
SIDA-O.L.	HEL	0,8
SIDA-O.C.	HEL	5,5
CHMC-CID	HEL	5,9
Mononucléose à CMV	HEL	1,0-11,0
Receveurs de greffe rénale	HEL	0,5-9,5
Hommes homosexuels	HEL	1,0-5,0

^a CI₅₀ : dose inhibitrice médiane (μM)

La CI₅₀ du ganciclovir pour une variété de cellules de mammifères en culture est indiquée au tableau 16.

Tableau 16 **Effets du ganciclovir sur la prolifération des cellules hôtes**

Type de cellules	CI ₅₀ du ganciclovir (FM \pm E.T.)
Cellules souches hématopoïétiques humaines de moelle osseuse	39 \pm 73
Poumon embryonnaire humain (MRC-5)	110 \pm 50
Amygdale embryonnaire humaine (HET)	250 \pm 80
Poumon de singe-écureuil (SML)	1 500 \pm 95

Embryon de cobaye (GPE)	2 900 ± 844
Fibroblaste d'embryon de souris (MEF)	210 ± 80

^a Les résultats ne tiennent pas compte d'une souche de cellules de moelle osseuse résistante au ganciclovir.

Études *in vivo*

Le ganciclovir a démontré une activité *in vivo* dans trois modèles animaux d'infection à CMV. Ces modèles incluaient une infection à CMVM aiguë, une infection pulmonaire et une pneumonie interstitielle à CMVM, ainsi qu'une infection aiguë à CMVC.

Comme l'illustre le tableau 17, on a évalué l'efficacité de différentes doses de ganciclovir pour le traitement de souris infectées par le CMV. Une hausse statistiquement significative du nombre de survivants a été observée aux doses de 10 mg/kg ou plus. Une dose de 25 mg/kg d'acyclovir a été nécessaire pour que l'effet sur le nombre de souris qui ont survécu soit statistiquement significatif.

Tableau 17 Effets du ganciclovir sur la mortalité attribuée au CMVM (souche Smith) lorsque le traitement était entrepris 6 heures après l'infection

Médicament ^a (mg/kg)	Survivants / Total	Durée moyenne de survie (jours) ^b
Solution salée	2/20 (10) ^c	4,4 ± 0,78 ^d
Ganciclovir		
1	2/20 (10)	6,2 ± 1,8 ^f
5	2/20 (10)	6,3 ± 1,4 ^f
10	8/20 (40) ^e	7,7 ± 1,8 ^f
25	15/20 (75) ^e	6,4 ± 0,55 ^f
50	19/20 (95) ^e	7,0 ± 0,0 ^f

^a Les doses quotidiennes ont été fractionnées en deux et administrées par voie sous-cutanée à 9 h et à 15 h pendant 5 jours.

^b Des souris qui sont mortes

^c Pourcentage de survie

^d Écart type

^e Statistiquement significatif ($p < 0,05$) d'après le test exact de Fisher

^f Statistiquement significatif ($p < 0,05$) d'après le test en U de Mann-Whitney

Dans une autre expérience, le traitement a été instauré 6, 24, 48, 72 ou 96 heures après l'infection. On y a observé une augmentation statistiquement significative du nombre de survivants lorsque le traitement par le ganciclovir était entrepris 48 heures ou moins après l'inoculation (tableau 18).

Tableau 18 Effets de 50 mg/kg de ganciclovir sur la mortalité attribuée au CMVM (souche Smith) lorsque le traitement était entrepris 6, 24, 48, 72 ou 96 heures après l'infection

Médicament (heures après l'infection) ^a	Survivants / Total	Durée moyenne de survie (jours) ^b
Solution salée	2/19 (11) ^c	5,2 ± 1,2 ^d
Ganciclovir		
6	18/20 (90) ^e	6,5 ± 0,71
24	15/19 (79) ^e	10,7 ± 3,8
48	9/19 (47) ^e	8,0 ± 2,5
72	6/20 (30)	6,1 ± 1,6
96	1/20 (5)	4,8 ± 0,71

^a Les doses quotidiennes ont été fractionnées en deux et administrées par voie sous-cutanée à 9 h et à 15 h pendant 5 jours.

^b Des souris qui sont mortes

^c Pourcentage de survie

^d Écart type

^e Statistiquement significatif ($p < 0,05$) d'après le test exact de Fisher

^f Statistiquement significatif ($p < 0,05$) d'après le test en U de Mann-Whitney

Des doses de ganciclovir allant d'environ 40 à 300 mg/kg (libre accès à l'eau de boisson à compter de 24 heures après l'infection) ont réduit les titres salivaires de CMVM de 84 à 99 pour cent et les titres pulmonaires, de 97 à 99 pour cent. Le traitement de la pneumonie interstitielle diffuse par le ganciclovir a aussi diminué la réplication du CMVM tant dans les glandes salivaires que dans les poumons, mais n'a pas interrompu la progression de la pneumonie.

Le CMV du cobaye est très peu sensible au ganciclovir (tableau 12); ce médicament (25 mg/kg par voie intrapéritonéale 2 fois par jour pendant 7 jours) a néanmoins abaissé les titres de CMVC dans les glandes salivaires. L'analyse histopathologique a en outre montré que les lésions des reins et des glandes salivaires chez les animaux traités par le ganciclovir étaient considérablement moins graves que chez les animaux témoins.

TOXICOLOGIE

Les tableaux 19 à 23 constituent un sommaire des études toxicologiques portant sur le ganciclovir.

L'organe cible le plus sensible aux effets toxiques primaires du ganciclovir était le testicule. Les autres systèmes perturbés par l'administration du ganciclovir, mais à un degré moindre que l'appareil reproducteur mâle, étaient les systèmes hématopoïétique, tégumentaire, reproducteur femelle, gastro-intestinal et urinaire, ainsi que le développement embryonnaire et fœtal. Exception faite des effets sur le système reproducteur mâle, et de certains effets sur le système hématopoïétique et la peau, les changements occasionnés par le médicament sont survenus à des doses supérieures à la dose thérapeutique proposée. Les réactions indésirables attribuées au ganciclovir étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement, à moins que les doses

administrées n'aient été extrêmement élevées, et à l'exception de certains effets sur le développement embryonnaire ou fœtal.

Tableau 19 Toxicité aiguë

Espèce, souche sexe (N), âge	Voie Méthode Volume	Conditionnement préthérapeutique	Dose (mg/kg)	Mortalité		DL ₅₀	Signes de toxicité
				Jour de l'étude	Animaux (N)		
Souris Swiss-Webster Mâles (12) Femelles (12) 8-12 semaines	Orale Sonde gastrique 0,2 mL/10 g de poids corporel	1 mois d'acclim. 3 heures de jeûne avant l'administration	900 2 000	- -	0 0	> 2 000 mg/kg	État clinique normal sauf pour une inactivité occasionnelle ou un pelage rugueux. Aucun effet relié au traitement pour les doses respectant le poids corporel.
Souris Swiss-Webster Mâles (18) Femelles (18) 8-12 semaines	Intraveineuse Inj. dans veine de la queue 0,2 mL/10 g de poids corporel	1 mois d'acclim.	0 900 2 000	- 1** 6 7 8 1** 4 8	0 1M,1F 1F 1M,1F 1M,1F 3M 1M,5F 1F	Évaluée à 900 mg/kg	Pelage rugueux chez les souris recevant le véhicule. Effets reliés à la dose : pâleur, dépense métabolique excessive, hypothermie, inactivité, dyspnée ou hyperpnée, nécrose et ulcération au point d'injection. Poids corporel et apport alimentaire réduits pendant la première semaine après le traitement.
Chien Beagle Mâle (1) Femelle (1) 9-16 mois	Orale Sonde gastrique 10 mL/kg de poids corporel	5-10 mois d'acclim.; jeûne la nuit précédant l'administration	1 000	-	0	> 1 000 mg/kg	Aucun changement relié au traitement n'a été observé quant au poids corporel, à la pathologie macroscopique, à l'hématologie et à la biochimie clinique.
Chien Beagle Mâle (1) Femelle (1) 18-29 mois	Intraveineuse inj. dans veine céphalique 5 mL/kg	13-22 mois d'acclim.	500	5 7	1M 1F	Évaluée à < 500 mg/kg	Anorexie, diarrhée, hypothermie, vomissements, collapsus, salivation, dépense métabolique excessive. Réduction de 15-20% du poids corporel. Changements sanguins gastriques et intestinaux. Mâle : leucopénie; hausses de l'azote uréique du sang, de l'ALT et de l'AST.
Chien Beagle Mâle (1) Femelle (1) 10 mois	Intraveineuse Inj. dans veine céphalique 1,5 mL/kg	6 mois d'acclim.	150	-	0	Évaluée à > 150 mg/kg	Aucun effet relié au traitement sur l'état clinique ou le poids corporel. Mâle (jour suivant le traitement) : légères hausses du nombre de globules rouges, de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des protéines totales et de l'albumine.

* M = MÂLE; F = FEMELLE

** Dans ces cas, la mort est survenue pendant l'administration du médicament ou dans la minute qui a suivi et n'a par conséquent pas été considérée comme un effet relié à la dose.

Tableau 20 Études sur la toxicité de doses multiples

Espèce souche Durée du traitement	Voie Dose (mg/kg/jour)	Mortalité	Hématologie	Biochimie clinique	Poids des organes	Pathologie	Commentaires
Souris Swiss-Webster 3 mois	Gavage (Mâles seulement)						
	0	1/45	-	-	-	-	-
	10	1/45	PEM	PEM	Testicules : diminué	Atrophie testiculaire et hypospermatogenèse, avec rétablissement complet 130 jours après le traitement	Fertilité réduite et augm. des anomalies morphologiques du sperme, avec rétablissement entre 30 et 130 jours après le traitement. Aucun effet létal dominant.
	100	0/45	PEM	PEM	Testicules : diminué	Atrophie testiculaire et aspermie	Stérilité et augm. des anomalies morphologiques du sperme.
	1 000	4/45	PEM	PEM. Pas de changements de la FSH, de la LH ou de la testostérone reliés au traitement	Testicules : diminué	Atrophie testiculaire et aspermie	Stérilité et augm. des anomalies morphologiques du sperme. Diminution de l'apport alimentaire et du poids corporel.
Souris Swiss-Webster 3 mois	Gavage (Femelles seulement)						
	0	1/85	-	-	-	-	-
	100	0/85	PEM	PEM	PEM	PEM	PEM
	300	1/85	PEM	PEM	PEM	PEM	PEM
	1 000	2/85	PEM	PEM. Pas de changements de la FSH ou de la LH reliés au traitement.	PEM	PEM	PEM

PEM = pas d'effets reliés au médicament

NE = test non effectué

Tableau 20 (suite)

Espèce souche Durée du traitement	Voie Dose (mg/kg/jour)	Mortalité	Signes de toxicité	Hématologie	Biochimie clinique	Poids des organes	Pathologie
Souris Swiss-Webster 1 mois	Intraveineuse (mâles et femelles)						
	0	0/25 (M) 0/25 (F)	-	-	-	-	-
	15	0/25 (M) 0/25 (F)	PEM	PEM	PEM	Testicules : diminué Rate : augmenté (femelles)	Aspermie et atrophie des organes reproducteurs mâles. Rétablissement partiel 1 mois après le traitement.
	45	5/25 (M) 3/25 (F)	Hypothermie, inactivité, pâleur, pelage rugueux, cachexie, dépense métabolique excessive. Rétablissement 1 semaine après le traitement.	PEM	PEM	Testicules : diminué Rate : augmenté	Aspermie et atrophie des organes reproducteurs mâles. Lésion du cortex rénal; atrophie des tissus annexiels de la peau. Peu de signes de rétablissement 1 mois après le traitement.
	135	8/25 (M) 7/25 (F)	Perte de poids corporel pendant la 1 ^{re} ou la 2 ^e semaine de traitement. Hypothermie, inactivité, pâleur, pelage rugueux, cachexie, dépense métabolique excessive. Rétablissement 1 semaine après le traitement.	Baisse du nombre d'érythrocytes et des taux d'hémoglobine et d'hématocrite. Morphologie anormale des érythrocytes chez certaines souris. Rétablissement complet 1 mois après le traitement.	Hausse de l'AST, de l'ALT et de l'azote uréique du sang chez les femelles. Guérison complète 1 mois après le traitement.	Mâles : testicules, prostate et vésicules séminalales : diminué; rate : augm. Femelles : utérus : dim.; rate, foie et reins : augmenté.	Aspermie. Atrophie des organes reproducteurs (mâles et femelles). Inhibition du cycle ovarien. Lésion du cortex rénal. Atrophie des tissus annexiels de la peau. Peu de signes de rétablissement 1 mois après le traitement.

PEM = pas d'effets reliés au médicament

Sauf avis contraire, ces observations s'appliquent tant aux mâles qu'aux femelles.

Tableau 20 (suite)

Espèce souche Durée du traitement	Voie Dose (mg/kg/jour)	Mortalité	Signes de toxicité	Hématologie	Biochimie clinique	Poids des organes	Pathologie
Rat Sprague-Dawley 3 mois	Orale (dans nourriture) (mâles et femelles)						
	0	0/6 (M) 0/6 (F)	-	-	-	-	-
	100	0/6 (M) 0/6 (F)	PEM	PEM	PEM	Testicules : diminué	Atrophie testiculaire et tubules aspermatogéniques.
	500	0/6 (M) 0/6 (F)	PEM	PEM	PEM	Testicules : diminué	Atrophie testiculaire et tubules aspermatogéniques.
	1 400	0/6 (M) 0/6 (F)	PEM	PEM	PEM	Testicules : diminué	Atrophie testiculaire et tubules aspermatogéniques.
	5 000	1/6 (M) 0/6 (F)	Baisse de 8 à 12 % du gain de poids corporel	PEM	PEM	Testicules : diminué	Atrophie testiculaire et tubules aspermatogéniques.
Chien Beagle 1 mois	Intraveineuse						
	0	0/3(M) 0/2(F)	-	-	-		-
	0,4	0/3(M)	PEM	PEM	PEM		Atrophie testiculaire et hypospermatogénèse après un rétablissement d'un mois.
	1,2	0/3(M) 0/2(F)	PEM	PEM	PEM		Atrophie testiculaire et hypospermatogénèse après un rétablissement d'un mois.
	3,6	0/3(M) 0/2(F)	PEM	PEM	PEM		Atrophie testiculaire et hypospermatogénèse. Rétablissement prévu d'après la présence de spermatogonies et de spermatoctes 1 mois après le traitement.

PEM = pas d'effets reliés au médicament

Sauf avis contraire, ces observations s'appliquent tant aux mâles qu'aux femelles.

Tableau 20 (suite)

Espèce souche Durée du traitement	Voie Dose (mg/kg/jour)	Mortalité	Signes de toxicité	Hématologie	Biochimie clinique	Poids des organes	Pathologie
Chien Beagle 3 mois	Orale Sonde gastrique						
	<u>Mâles</u> 0 0,2	0/6 0/6	- PEM	- PEM	- PEM	- PEM	- Atrophie testiculaire minime ou légère et hypospermatogenèse. Atrophie des glandes sébacées. Guérison complète de toutes les lésions 65 jours après le traitement.
	2,0	0/6	Dim. du poids corporel et du volume des testicules	PEM	PEM	Testicules : diminué	Atrophie testiculaire et aspermie. Dim. de l'activité épидидymaire. Atrophie des glandes sébacées. Guérison complète de toutes les lésions 4 mois après le traitement.
	20,0	0/6	Dim. du poids corporel et du volume des testicules. Larmolement.	Dim. des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, et du nombre d'érythrocytes, de leucocytes et de plaquettes.	Pas de changements de la FSH, de la LH et de la testostérone reliés au traitement.	Testicules : diminué	Atrophie testiculaire et aspermie. Dim. de l'activité épидидymaire. Hypocellularité de la moelle osseuse. Atrophie des glandes sébacées et des follicules pileux. Guérison complète de toutes les lésions 4 mois après le traitement.
	<u>Femelles</u> 0 2,0 6,0	0/6 0/6 0/6	- PEM Dim. du poids corporel et larmolement.	- PEM Dim. du nombre de leucocytes et de plaquettes.	- PEM PEM	- PEM PEM	- PEM Hypocellularité de la moelle osseuse. Atrophie des glandes sébacées. Guérison complète de toutes les lésions 65 jours après le traitement.
	20,0	1/6	Dim. du poids corporel et larmolement.	Dim. des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Dim. du nombre d'érythrocytes, de leucocytes et de plaquettes.	Pas de changements de la FSH, de la LH et de la testostérone reliés au traitement.	PEM	Hypocellularité de la moelle osseuse. Atrophie des glandes sébacées et des follicules pileux. Guérison complète de toutes les lésions 4 mois après le traitement.

PEM = pas d'effets reliés au médicament

Tableau 20 (suite)

Espèce souche Durée du traitement	Voie Dose (mg/kg/jour)	Mortalité	Signes de toxicité	Hématologie	Biochimie clinique	Poids des organes	Pathologie
Chien Beagle 1 mois	intraveineuse 0	0/3 (M) 0/3 (F)	-	-	-	-	-
	10	0/3 (M) 0/3 (F)	Écoulement oculaire clair	Légère baisse du nombre de leucocytes	PEM	Testicules : diminué	Hypocellularité de la moelle osseuse. Atrophie des testicules et des glandes sébacées.
	30	0/3 (M) 1/3 (F)	Écoulement oculaire clair chez tous les chiens. Perte de poids, anorexie, vomissements, hypothermie et diarrhée sanguinolente chez la femelle qui est morte.	Dim. du nombre de leucocytes, de plaquettes ou de réticulocytes chez tous les chiens. Rétablissement partiel 2 sem. après le traitement. Dim. du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite chez la femelle qui est morte.	Des effets similaires à ceux présentés par les chiens recevant les doses élevées ont été observés chez la femelle qui est morte.	Testicules : diminué	Hypocellularité de la moelle osseuse. Rétablissement partiel 2 sem. après le traitement. Atrophie des testicules, de l'épiderme, des glandes sébacées et des follicules pileux.
	90	3/3 (M) 3/3 (F)	Perte de poids, anorexie, vomissements, hypothermie, diarrhée sanguinolente, déshydratation et écoulement oculaire clair chez tous les chiens.	Dim. du nombre de leucocytes, de réticulocytes et de plaquettes. Augm. du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite.	Dim. du Na et du Cl. Hausse de l'azote urémique du sang, de la créatinine, de la phosphatase alcaline, du phosphore, du cholestérol et des triglycérides.	Testicules : normal; les chiens sont morts trop tôt pour présenter des effets.	Hypocellularité de la moelle osseuse. Grave dégéné- rescence et atrophie g.-i. Dilatation des tubules rénaux. Atrophie de l'épiderme, des glandes sébacées et des follicules pileux. Involution du thymus. Suppression ovarienne et atrophie lymphoïde peut-être dues au stress attribuable à une maladie systémique.

PEM = pas d'effets reliés au médicament

Tableau 21 Études sur la reproduction

Espèce souche et sexe/groupe	Dose et voie Programme de reproduction et de sacrifice	Résultats et conclusions
Fertilité et reproduction		
Souris Swiss-Webster Mâles : 20/groupe, traités pendant 60 jours avant l'accouplement et 9 jours pendant la période d'accouplement. Femelles : 38-40/groupe, non traitées	0, 0,4, 2,0, et 10,0 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Accouplement 2 et 6 mois après le traitement. Autopsie (mâles) : 2 mois et 7 mois.	Fertilité réduite chez les mâles recevant des doses moyennes et élevées à la fin du traitement, associée à une atrophie et à une diminution du nombre de spermatozoïdes dans les testicules et l'épididyme. Dose moyenne : rétablissement complet de la fertilité après 2 mois; dose élevée : rétablissement minime de la fertilité après 6 mois. Aucun effet relié au traitement concernant l'accouplement, le nombre de petits et les taux de survie. Aucun effet létal dominant.
Souris Swiss-Webster Mâles : non traités Femelles : 40/groupe, traitées 14 jours avant l'accouplement et jusqu'après le sevrage.	0, 5, 20 et 90 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Accouplement le 14 ^e jour du traitement (femelles autorisées à mettre bas) et 2 mois après le traitement. Autopsie (femelles) : aux deux périodes d'accouplement.	Dim. de la réceptivité à l'accouplement, dim. du taux de grossesse et augm. du taux de résorption chez les femelles traitées par de fortes doses à la première période d'accouplement; les petits présentaient des testicules et des vésicules séminales hypoplasiées ainsi qu'une incidence accrue d'hyperplasie épithéliale et d'hyperkératose de la partie non glandulaire de l'estomac. Disparition complète des changements reliés au traitement concernant l'accouplement, la fertilité et l'embryolétalité après 2 mois. Les petits des femelles recevant des doses légères et moyennes n'ont présenté aucun changement relié au médicament, et le comportement d'accouplement, la fertilité et la viabilité de la progéniture ont été normaux pour le cycle d'accouplement de la deuxième génération.
Tératologie		
Souris Swiss-Webster Femelles : 25/groupe traitées du 7 ^e au 16 ^e jour de la gestation.	0, 12, 36 et 108 mg/kg/jour Autopsie le 18 ^e jour de la gestation.	Diminution du gain de poids corporel chez les mères recevant les doses élevées, associée à une augm. du taux de résorption, une dim. de la taille des portées vivantes et du poids des fœtus vivants. Retard de croissance pour les fœtus des souris recevant des doses élevées, mais aucun effet tératologique relié au médicament n'a été noté après l'examen de l'apparence, du squelette et des viscères.
Lapin Dutch-Belted Femelles : 21/groupe traitées du 7 ^e au 19 ^e jour de la gestation.	0, 6, 20 et 60 mg/kg/jour Autopsie le 29 ^e jour de la gestation.	Les mères recevant les doses élevées ont montré des signes de toxicose, des pertes pondérales et la résorption de 12 des 14 portées. Réduction de poids fœtal et retard de croissance fœtale avec les doses moyennes et élevées. Malformations fœtales y compris fente palatine, hydrocéphalie et microphthalmie chez 2 mères traitées à doses moyennes et 2 traitées à doses élevées; les effets tératogènes ne semblaient pas résulter des effets toxiques chez la mère.

Tableau 22 Études sur le pouvoir mutagène

Type d'étude	Dose	Effets	Conclusion
Épreuve de Ames sur gélose avec <i>Salmonella</i> et test de conversion mitotique avec <i>Saccharomyces</i> (avec et sans activation dans les deux cas)	1, 10, 100, 500, 1 000, 2 500, 5 000 et 10 000 µg/gélose	Non toxique pour la souche bactérienne TA-100 ou la souche de levures D à 10 000 µg/gélose; cytotoxicité non évaluée pour quatre autres souches bactériennes utilisées. Les résultats des deux tests effectués avec ou sans activation ont été négatifs.	La DHPG n'a montré aucune activité mutagène dans les épreuves effectuées et n'a donc pas été considérée mutagène dans les conditions prévalant lors de ces épreuves.
Épreuve de Ames en milieu liquide avec <i>Salmonella</i> (avec et sans activation)	500, 1 000, 1 250, 2 500 et 5 000 µg/mL	Non toxique pour la souche bactérienne TA-100 – cytotoxicité non évaluée pour quatre autres souches bactériennes utilisées. Les résultats des deux tests effectués avec ou sans activation ont été négatifs.	La DHPG n'a montré aucune activité mutagène dans les épreuves effectuées et n'a donc pas été considérée mutagène dans les conditions prévalant lors de ces épreuves.
Test de l'échange entre chromatides- sœurs dans des lymphocytes humains (avec activation uniquement)	0,250, 0,500, 0,750, 1,0, 1,5 et 2,0 mg/mL	Croissance cellulaire retardée à 1,0 mg/mL et plus. Les résultats des tests effectués avec activation ont été positifs, à toutes les doses testées.	La DHPG était positive à toutes les concentrations dans les lymphoblastes humains dans les conditions prévalant lors de cette épreuve.
Test de mutation directe dans les cellules L5178Y de lymphome de souris, avec et sans activation	50, 100, 400, 500, 600 et 800 µg/mL sans activation; 100, 400, 800 et 1 000 µg/mL avec activation	Toxicité modérée ou très grande pour la gamme de doses utilisées. Les résultats de tous les tests effectués dans des conditions de toxicité modérée ont été positifs, avec ou sans activation.	La DHPG était positive pour une vaste gamme de concentrations dans les conditions prévalant lors de cette épreuve.
Test de transformation cellulaire dans les cellules BALB/c-3T3, sans activation	1,88, 7,5, 15, 25 et 40 µg/mL	Létalité totale à 62,5 µg/mL et plus. Survie des cellules : 12,8% à 31,3 µg/mL, près des valeurs témoins à 3,91 µg/mL et moins. Les réactions de transformation aux doses évaluées n'ont pas été significativement élevées par rapport à la fréquence de transformations spontanées; aucune preuve de hausse de l'activité de transformation reliée à la dose.	La DHPG était considérée inactive dans ce test aux concentrations évaluées.
Test de formation de micronoyaux chez les souris CD-1(ICR) mâles et femelles	50, 150 et 500 mg/kg de poids corporel par voie intraveineuse	Cytotoxicité de la moelle osseuse à la dose élevée. Tendances de relation à la dose pour les 2 sexes aux doses moyennes et élevées, avec une réponse maximale observée 48 heures après la dose.	La DHPG était considérée négative dans ce test à 50 mg/kg et positive à 150 et 500 mg/kg.

Tableau 23 Autres études sur la toxicité

Protocole	Espèce souche	Voie Dose	Nombre/sexe par groupe	Durée de l'étude	Résultats
Gonadotoxicité d'une dose unique	Souris Swiss-Webster	Intraveineuse 0, 2, 10, 30, 100 et 300 mg/kg	Mâles : 15/groupe thérapeutique Femelles : 15/groupe thér. (30, 100 et 300 mg/kg uniquement)	Dose unique avec autopsie 2 semaines, 1 mois et 3 mois après le traitement	Atrophie testiculaire et hypospermatogénèse chez les mâles 2 sem. et 1 mois après le traitement par 30, 100 et 300 mg/kg; guérison totale ou partielle au 3 ^e mois. Aucun changement relié au traitement chez les femelles.
Gonadotoxicité d'une dose unique	Chien Beagle	Intraveineuse 0, 1, 6, 30 et 150 mg/kg	Mâles : 2/groupe thérapeutique	Dose unique avec hémicastration à 1 mois suivie d'une autopsie à 2 mois, ou hémicastration à 2 mois suivie d'une autopsie à 4 mois (1 chien par groupe thér.)	Hypospermatogénèse 1 et 2 mois après le traitement par 30 ou 150 mg/kg; guérison totale à 4 mois. Aucun changement relié au traitement quant à l'état clinique, au poids corporel, à la FSH, à la LH ou à la testostérone.
Irritation veineuse	Lapin Néo-zélandais	Intravei- neuse, solution à 45 mg/mL	Femelles : 2/groupe thérapeutique	Dose unique avec autopsie à 10, 30 et 240 minutes après le traitement.	Aucune pathologie macroscopique ou microscopique n'a été observée dans les veines auriculaires traitées.

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. Buhles WC, Mastre B, Tinker AJ, Strand V, Koretz S.H and Syntex Collaborative Ganciclovir Treatment Study Group. Ganciclovir treatment of life-or sight-threatening cytomegalovirus infection: Experience in 314 immunocompromised patients. *Rev Infect Dis* 1988;10(Suppl 3):495-506.
3. Canadian Society of Hospital Pharmacists. Guidelines for the Handling and Disposal of Hazardous Pharmaceuticals (Including Cytotoxic Drugs). CSPH, Toronto. January 1991.
4. Collaborative DHPG Treatment Study Group. Treatment of serious cytomegalo-virus infections with 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine in patients with AIDS and other immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1986;314:801-5.
5. Erice A, Chou S, Biron KK, Stanat SC, Balfour HH and Jordan MC. Progressive disease due to ganciclovir-resistant cytomegalovirus in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1989;320(5):289-93.
6. Fletcher CV and Balfour HH. Evaluation of ganciclovir for cytomegalovirus disease. *DICP Ann Pharmacother* 1989;23:5-11.
7. Fletcher CV, Sawchuk R, Chinnock B, de Miranda P and Balfour HH. Human pharmacokinetics of the antiviral drug DHPG. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:281-286.
8. Fong CKY, Cohen SD, McCormick S and Hsiung GD. Antiviral effect of 9-(1,3,dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine against cytomegalovirus infection in a guinea pig model. Elsevier Science Publishers BV. (Biochemical Division). 1987;11-23.
9. Freedman PG, Weiner BC and Balthazar E. Cytomegalovirus esophagogastritis in a patient with acquired immuno-deficiency syndrome. *Am J Gastro* 1985;80:434-7.
10. Freitas VR, Smee, DF, Chernow M, Boehme R and Matthews TR. Activity of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine: compared with that of acyclovir against human, monkey and rodent cytomegaloviruses. *Antimicrob Agents Chemo* 1985;28:240-5.
11. Gertler SL, Pressman J, Price P, Brozinsky S and Miyai K. Gastrointestinal cytomegalovirus infection in a homosexual man with severe acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 1983;85:1403-6.
12. Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, Du Mond C, Cays M, Ebeling DF, Buhles WC, DeArmond B and Meyers JD. Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1991;325:1601-07.
13. Hardy WD. Combined ganciclovir and recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of cytomegalovirus retinitis in AIDS patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4:S22-S28.

14. Hawley DA, Schaefer JF, Schulz DM and Muller J. Cytomegalovirus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 1983;80:874-7.
15. Hochster H, Dieterich D, Bozzette S, Reichman RC, Connor JD, Liebes L, Sonke RL, Spector SA, Valentine F, Pettinelli C, Richman DD. Toxicity of combined ganciclovir and zidovudine for cytomegalovirus disease associated with AIDS. *Ann Int Med* 1990;113:111-7.
16. Jabs DA, Enger C, Bartlett JG. Cytomegalovirus retinitis and acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol* 1989;107:75-80.
17. Jacobson MA, O'Donnell JJ, Brodie HR, Wofsy C, and Mills J. Randomized prospective trial of ganciclovir maintenance therapy for cytomegalovirus retinitis. *Journal of Medical Virology* 1988;25:339-49.
18. Jacobson MA, Stanley HD, Heartd SE Ganciclovir with recombinant methionyl human granulocyte-stimulating factor in the treatment of cytomegalovirus disease in AIDS patients. *AIDS* 1992;6:515-7.
19. Hochster H, Dietrich D, et al. Toxicity of Combined Ganciclovir and Zidovudine. *Annals of Internal Medicine*. 1990;113:111-117.
20. Khadem M, Kalish SB, Goldsmith J, Fetkenhour C, O'Grady RB, Phair JP, Chrobak M. Ophthalmologic findings in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Arch Ophthalmol* 1984;102:201-6.
21. Koretz SH, Buhles WC, Brewin A, Roe RL and Collaborative DHPG Treatment Study Group. Treatment of serious cytomegalovirus infections with 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine in patients with AIDS and other immunodeficiencies. *N Engl J Med* 1986;314:801-5.
22. Laurence J. CMV infections in AIDS patients. *Infect in Med* 1986;262-5.
23. 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.
24. Merigan TC, Renlund DG, Keay S, Bristow MR, Starnes V, O'Connell JB, Resta S, Dunn D, Gamberg P, Ratkovec RM, Richenbacher WE, Millar RC, DuMond C, DeAmond B, Sullivan V, Cheney T, Buhles W and Stinson EB. A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:1182-6.
25. Morris DJ, Adverse Effects and Drug Interactions of Clinical Importance with Antiviral Drugs. *Drug Safety* 1994: 10 (4): 281-291.
26. Rozenbaum W, Gharakhanian S, Zazoun L, Vaseghi M, De Sahb R, Thomson M. Efficacy and toxicity of ganciclovir maintenance treatment in AIDS-related CMV retinitis. 5th International Conference on AIDS, Montreal 1989.
27. Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA and City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow

- transplants. *N Engl J Med* 1991;324:1005-11.
28. Shanley JD, Morningstar J and Jordan MC. Inhibition of murine cytomegalovirus lung infection and interstitial pneumonitis by acyclovir and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine. *Antimicrob Agent Chemother* 1985;28(2):172-5.
 29. Smee DF, Boehme R, Chernow M, Binko BP and Matthews TR Intracellular metabolism and enzymatic phosphorylation of 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl) guanine and acyclovir in herpes simplex virus-infected and uninfected cells. *Biochem Pharmacol* 1985;34:1049-56.
 30. Spector SA, Busch DF, Follansbee S et al. Pharmacokinetic, safety, and antiviral profiles of oral ganciclovir in persons infected with human immunodeficiency virus: a phase I/II study. *J Infect Dis* 1995;171:1431-7.
 31. Taburet A-M, and Singlas E, Drug Interactions with Antiviral Drugs. *Clinical Pharmacokinetics* 1996 May; 30 (5), 385-401.
 32. The Oral Ganciclovir European and Australian Cooperative Study Group: Intravenous versus oral ganciclovir: European/Australian comparative study of efficacy and safety in the prevention of cytomegalovirus retinitis recurrence in patients with AIDS. *AIDS* 1995;9:471-7.
 33. Wilson EJ, Medearis DN, Hansen LA and Rubin RH. 9-(1-3-Dihydroxy-2-Propoxymethyl) guanine prevents death but not immunity in murine cytomegalovirus-infected normal and immunosuppressed BALB/c mice. *Antimicrob Agent Chemother* 1987;31:1017-20.
 34. Zeuzem S. Quantification of the initial decline of serum hepatitis C virus RNA and response to interferon alfa. *Hepatology* 1998;27:1149-56.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr **CYTOVENE**[®]
ganciclovir pour injection
Norme du fabricant

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de CYTOVENE pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur CYTOVENE. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

- CYTOVENE est un médicament offert sur ordonnance qui appartient à la famille des « antiviraux ».
- CYTOVENE est utilisé pour traiter la rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les personnes atteintes du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) ou chez les patients sous chimiothérapie.
- CYTOVENE est également utilisé pour prévenir l'infection à cytomégalovirus (CMV) chez les patients ayant reçu une greffe d'organe solide risquant de présenter une telle infection.

Effets de ce médicament

- CYTOVENE ralentit la croissance du virus CMV, le virus qui cause la rétinite à CMV et des infections à CMV touchant d'autres parties de l'organisme. Chez la plupart des personnes atteintes d'une rétinite à CMV, CYTOVENE ralentit la progression (propagation) de l'infection à CMV vers des cellules saines, protégeant ainsi contre toute détérioration de la vue causée par le virus CMV.
- CYTOVENE ne guérit pas la rétinite à CMV, de sorte que la rétinite peut progresser pendant ou après le traitement par CYTOVENE. Par conséquent, vous devez suivre les conseils de votre médecin et subir des examens réguliers des yeux.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

Ne prenez pas CYTOVENE si vous avez déjà eu une réaction grave au ganciclovir, valganciclovir ou à l'un de ses ingrédients non médicinaux (voir « Ingrédients non médicinaux »). L'utilisation de CYTOVENE est déconseillée en présence d'une hypersensibilité connue à l'acyclovir ou à son promédicament, le valacyclovir.

Ingrédient médicinal

Ganciclovir

Ingrédients non médicinaux

Acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium

Présentation

CYTOVENE est une poudre blanche ou blanchâtre contenue dans une fiole. Chaque fiole contient l'équivalent de 500 mg de l'ingrédient actif, le ganciclovir. La solution est reconstituée par la dissolution de la poudre dans un liquide pour injection.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- De sérieux troubles sanguins peuvent survenir tels une faible numération de globules blancs, de globules rouges ou de plaquettes.
- Des tumeurs ont été notées chez des animaux de laboratoire recevant ce médicament; aucune étude chez les humains n'a observé ce phénomène. Le médicament a aussi des effets néfastes sur le système reproducteur. Chez les hommes, il peut réduire la quantité de spermatozoïdes dans le sperme, et ce, de façon complète et irréversible. Chez les femmes, non seulement il peut compromettre la fertilité, mais toute grossesse survenant pendant le traitement entraînera probablement des anomalies congénitales chez l'enfant.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre CYTOVENE dans les cas suivants :

- Si vous avez ou avez déjà présenté une faible numération des globules blancs, des globules rouges ou des plaquettes.
- Si vous prenez de l'acyclovir, du valganciclovir ou du valacyclovir.
- Si vous avez des problèmes rénaux.
- Si vous êtes traité par hémodialyse.
- Si vous prenez TOUT autre médicament (sur ordonnance ou en vente libre), y compris les produits naturels et à base de plantes médicinales.
- Si vous ou votre partenaire êtes enceinte, prévoyez devenir enceinte ou allaitez, car CYTOVENE peut causer des anomalies congénitales chez l'humain et ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse. S'il y a une chance que vous ou votre partenaire puissiez devenir enceinte, il est très important d'utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par CYTOVENE et après la fin du traitement. Il faut donc utiliser une méthode obstructive (condom) en plus d'une autre forme de contraception (contraceptif oral, dispositif intra-utérin) pendant le traitement et pendant au moins 30 jours après la fin du traitement. Le partenaire de sexe masculin doit utiliser un condom pendant le traitement et pendant au moins 90 jours après la fin du traitement, à moins d'être certain que sa partenaire ne risque pas de devenir enceinte. Les femmes séropositives ne doivent pas allaiter car l'infection au VIH peut être transmise au nourrisson par le lait maternel.

Ces renseignements vous aideront, vous et votre médecin, à déterminer si vous pouvez utiliser CYTOVENE et quelles précautions supplémentaires devront être prises pendant votre traitement. Vous devriez toujours consulter votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser tout autre médicament pendant votre traitement par CYTOVENE.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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. CYTOVENE peut modifier l'effet des autres médicaments.

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

- zidovudine

- didanosine
- probénécide
- cyclosporine
- mofétilmycophénolate

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

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle chez l'adulte

Traitement de la rétinite à CMV

La dose initiale est habituellement de 5 milligrammes par kilogramme de poids corporel (donc 5 mg/kg). La dose peut être administrée toutes les 12 heures pendant 14 à 21 jours.

Traitement d'entretien de la rétinite à CMV

On peut administrer une dose de 5 mg/kg une fois par jour pendant 7 jours, ou de 6 mg/kg une fois par jour pendant 5 jours.

Prévention de la rétinite à CMV chez les receveurs de greffe

La dose initiale habituelle est de 5 milligrammes par kilogramme de poids corporel (5 mg/kg). La dose peut être administrée toutes les 12 heures pendant 7 à 14 jours.

Si vos reins ne fonctionnent pas normalement, votre médecin pourra vous prescrire une dose différente.

Pour évaluer l'effet du traitement, vous devrez subir des tests sanguins réguliers.

Surdosage

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un fournisseur de soins de santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même en l'absence de symptôme.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

Les effets secondaires les plus courants incluent : nausées, diarrhée, problèmes d'estomac, douleurs abdominales, maux de tête, douleur au point d'injection, toux, fièvre et perte de poids. Consultez votre médecin si ces effets deviennent inconfortables.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent	Troubles sanguins (voir le texte)		✓	
	Décollement de la rétine*		✓	
	Réactions cutanées graves (dermatite exfoliative)		✓	

*Le médecin pourra recommander des examens fréquents des yeux.

Troubles sanguins : CYTOVENE peut causer de graves troubles sanguins, comme une baisse du nombre de globules blancs (granulopénie, neutropénie ou leucopénie) ou du nombre de globules rouges (anémie). CYTOVENE peut également causer une élévation de la créatinine dans le sang. Votre médecin devrait vous recommander de passer des tests sanguins à intervalles réguliers.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : CYTOVENE peut réduire votre capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. Évitez de conduire, d'utiliser des outils ou de faire fonctionner des machines si vous avez des troubles de vision ou d'autres problèmes qui pourraient affaiblir vos facultés, par exemple si vous êtes étourdi ou fatigué. En cas de doute, parlez à votre médecin.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par CYTOVENE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

CYTOVENE en poudre stérile : conserver à température ambiante (15 à 30 °C); éviter la chaleur excessive dépassant 40 °C.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler toute réaction indésirable soupçonnée associée à l'utilisation des produits de santé au programme Canada Vigilance d'une des trois façons suivantes :

- **En ligne, à l'adresse www.healthcanada.gc.ca/medeffect**
- **Par téléphone (sans frais) :1-866-234-2345**
- **Remplir un formulaire de déclaration du programme Canada Vigilance et l'envoyer :**

**-par télécopieur, au 1-866-678-6789 ou
-par courrier, au :**

**Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice d'adresse 19808C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9**

On peut trouver des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices pour la déclaration des réactions indésirables sur le site Web de MedEffet™ Canada à l'adresse : www.santecanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Si vous voulez obtenir de l'information sur la prise en charge des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Rappel : Ce médicament vous a été prescrit à vous seulement. Ne le donnez à personne d'autre. Si vous avez d'autres questions, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Ce document ainsi que la monographie complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus à l'adresse site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>) ou en composant le 1-855 788-3153

Le présent feuillet a été préparé par CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH.

Dernière révision : le 20 juillet 2018

© Copyright 1999-2018, CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

CYTOVENE® est une marque déposée de CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur détenteur respectif.

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24, 17489 Greifswald, Allemagne