

**MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

PrAuro-Valganciclovir

Poudre de valganciclovir pour solution buvable

Poudre pour solution, 50 mg/mL une fois reconstitué valganciclovir (sous forme de chlorhydrate de valganciclovir), Oral

Agent antiviral

Auro Pharma Inc.,
3700 Steeles Avenue West, Suite # 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8,
Canada

Date d'autorisation initiale : 14 février 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 255848

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

N/A

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.3 Reconstitution.....	9
4.4 Administration	10
4.5 Dose omise.....	10
5 SURDOSAGE.....	10
6 FORMES GALÉNIQUES, DOSAGES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières	16
7.1.1 Femmes enceintes.....	16
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	17
7.1.3 Enfants.....	17
7.1.4 Personnes âgées.....	17
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	18
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	18
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	18
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	27

8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	28
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	29
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	30
9.1	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	30
9.2	Interactions médicament-comportement.....	30
9.3	Interactions médicament-médicament.....	30
9.4	Interactions médicament-aliment.....	34
9.5	Interactions médicament-plante médicinale	34
9.6	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	35
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	35
10.1	Mode d'action.....	35
10.2	Pharmacodynamie	35
10.3	Pharmacocinétique	36
11	STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	42
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	42
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		44
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	44
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	45
14.1	Plan et caractéristiques démographiques des études.....	45
14.2	Résultats des études	46
14.3	Études comparatives de biodisponibilité.....	48
15	MICROBIOLOGIE	49
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	51
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI	54
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		55

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Auro-Valganciclovir (chlorhydrate de valganciclovir) est indiqué chez les patients adultes pour :

- le traitement de la rétinite due au cytomégalovirus (CMV) chez les personnes atteintes du syndrome d'immunodéficience acquise (sida).
- la prévention de la maladie à cytomégalovirus (CMV) chez les patients ayant subi une transplantation d'organe solide et courant un risque de contracter une telle maladie. Cette indication repose sur une étude à double insu et à double feinte, avec traitement de comparaison actif, menée auprès de patients ayant subi une transplantation cardiaque, hépatique, rénale ou rein-pancréas et présentant un risque élevé de maladie à CMV (donneur séropositif pour le CMV/receveur séronégatif [D+/R-]) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 14 ÉTUDES CLINIQUES pour plus de renseignements sur les sous-groupes spécifiques de transplantation d'organe solide).

1.1 Enfants

Enfants (≤ 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de chlorhydrate de valganciclovir chez les enfants n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : le profil pharmacocinétique de chlorhydrate de valganciclovir chez les personnes âgées n'a pas été établi (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Auro-Valganciclovir (chlorhydrate de valganciclovir) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au valganciclovir, au ganciclovir ou à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Comme le valganciclovir a à peu près la même structure chimique que l'acyclovir et son promédicament, le valacyclovir, une réaction d'hypersensibilité croisée entre ces médicaments est possible.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- La toxicité clinique d'Auro-Valganciclovir (chlorhydrate de valganciclovir) comprend les effets indésirables suivants : leucopénie grave, neutropénie, anémie, thrombopénie, pancytopenie, insuffisance médullaire et anémie aplasique (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).
- Au cours des études animales et des études *in vitro*, le ganciclovir s'est révélé mutagène, tératogène et cancérigène et il a causé une aspermie. Il doit donc être considéré comme un agent tératogène et cancérigène possible chez l'humain (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).
- Auro-Valganciclovir est indiqué uniquement chez les personnes immunodéprimées, lorsque les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques indiqués ici.
- L'innocuité et l'efficacité d'Auro-Valganciclovir n'ont été établies ni pour le traitement des maladies à CMV congénitales ou néonatales, ni pour le traitement d'une maladie à CMV chez les personnes qui ne sont pas immunodéprimées (voir 1 INDICATIONS).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Note : Cette monographie de produit concerne Auro-Valganciclovir sous forme de poudre pour solution orale seulement. Lorsque des comprimés oraux d'Auro-Valganciclovir sont utilisés, la monographie de produit d'Auro-Valganciclovir (comprimé de chlorhydrate de valganciclovir) doit être consultée.

- **Attention – Il est essentiel de respecter scrupuleusement les recommandations posologiques afin d'éviter un surdosage.**
- Auro-Valganciclovir (chlorhydrate de valganciclovir) est administré par voie orale et doit être pris avec des aliments (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Absorption). Après administration orale, le valganciclovir est transformé rapidement et largement en ganciclovir, l'ingrédient actif. La biodisponibilité du ganciclovir à partir chlorhydrate de valganciclovir est significativement plus élevée que celle du ganciclovir administré par voie orale. Il faut suivre à la lettre les recommandations suivantes concernant la posologie et l'administration de chlorhydrate de valganciclovir au d'Auro-Valganciclovir en comprimés ou en solution buvable (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et 5 SURDOSAGE).
- Chez les patients hémodialysés, la posologie doit être ajustée (clairance de la créatinine [ClCr] < 10 ml/min) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Fonction rénale et Patients hémodialysés, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée

et ajustement posologique, Ajustement posologique et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Hémodialyse).

- L'exposition générale au ganciclovir après l'administration d'une solution buvable de 900 mg de valganciclovir est équivalente à celle obtenue après l'administration d'une dose de 900 mg de valganciclovir administrée sous forme de deux comprimés à 450 mg (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES, 14.3 Études de biodisponibilité comparatives).
- Une leucopénie, une neutropénie, une anémie, une thrombopénie, une pancytopénie, une dépression médullaire et une anémie aplasique, de caractère grave, ont été observées chez des sujets traités par les comprimés chlorhydrate de valganciclovir (et le ganciclovir). Le traitement ne doit pas être entrepris si le nombre absolu de neutrophiles (NAN) est < 500/ μ l, le taux d'hémoglobine < 80 g/l ou le nombre de plaquettes < 25 000/ μ l (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations hématologiques et Surveillance et épreuves de laboratoire, et 8 EFFETS INDÉSIRABLES).
- Étant donné la fréquence de leucopénie, de granulopénie (neutropénie), d'anémie, de thrombopénie, de pancytopénie, d'insuffisance médullaire et d'anémie aplasique chez les patients qui prennent Auro-Valganciclovir on recommande d'effectuer fréquemment des hémogrammes et des numérations plaquettaires, surtout si le ganciclovir ou un autre analogue nucléosidique a déjà causé une cytopénie chez le patient ou si le nombre de neutrophiles est inférieur à 1 000/mcL au début du traitement. Il y a lieu de surveiller attentivement le taux de créatinine sérique ou la clairance de la créatinine pour pouvoir faire les ajustements posologiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Ajustement posologique, Insuffisance rénale).
- La seringue pour administration orale est graduée en ml. Une dose de 50 mg équivaut à 1 ml.

Dose de valganciclovir	AURO-VALGANCICLOVIR pour solution buvable à être administré
50 mg	1 ml
75 mg	1,5 ml
100 mg	2 ml
500 mg	10 ml

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

Traitement d'induction : en présence d'une rétinite à CMV évolutive, la posologie recommandée est de 900 mg deux fois par jour (avec de la nourriture) pendant 21 jours. Un traitement d'induction prolongé peut accroître le risque de myélotoxicité (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Considérations hématologiques).

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

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

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

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

Ajustement posologique

Réduction de la dose : il faut réduire la dose d'Auro-Valganciclovir chez les insuffisants rénaux (voir Insuffisance rénale). Une diminution de la dose est également à considérer dans les cas de neutropénie, d'anémie ou de thrombopénie (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Il ne faut pas administrer Auro-Valganciclovir en présence d'une neutropénie grave ($NAN < 500/mcl$), d'une thrombopénie grave (nombre de plaquettes $25\ 000/mcl$) ou d'une anémie grave (taux d'hémoglobine $< 80\ g/l$).

Insuffisance rénale : il convient de surveiller étroitement le taux de créatinine sérique ou la clairance estimée de la créatinine. La posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine chez les patients adultes, tel qu'indiqué aux tableaux 1 et 2 ci-dessous (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale).

L'algorithme de réduction de la dose a été établi à partir des taux d'exposition prévus au ganciclovir. Le niveau d'exposition chez les patients atteints d'insuffisance rénale peut être plus élevé que chez les personnes ayant une fonction rénale normale. Il faut donc intensifier la surveillance afin de déceler tout signe de cytopénie chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire).

Patients hémodialysés

Chez les patients hémodialysés, la posologie doit être ajustée (ClCr < 10 ml/min), tel qu'indiqué dans les recommandations posologiques du tableau 2 ci-dessous (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Patients hémodialysés, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Hémodialyse).

Tableau 1 Ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale — comprimés Chlorhydrate de valganciclovir

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

f.p.j. = fois par jour

Tableau 2 Ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale — Poudre pour solution Auro-Valganciclovir

Cl _{Cr} * (ml/min)	Traitement de la rétinite à CMV		Prophylaxie de la maladie à CMV en présence de greffe d'organe solide Auro-Valganciclovir Solution buvable
	Dose d'induction Auro-Valganciclovir Solution buvable	Dose d'entretien Auro-Valganciclovir Solution buvable	
≥ 60	900 mg 2 f.p.j.	900 mg 1 f.p.j.	900 mg 1 f.p.j.
40–59	450 mg 2 f.p.j.	450 mg 1 f.p.j.	450 mg 1 f.p.j.
25–39	450 mg 1 f.p.j.	225 mg 1 f.p.j.	225 mg 1 f.p.j.
10–24	225 mg 1 f.p.j.	125 mg 1 f.p.j.	125 mg 1 f.p.j.
< 10	200 mg (3 fois par semaine après la dialyse)	100 mg (3 fois par semaine après la dialyse)	100 mg (3 fois par semaine après la dialyse)

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

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

femmes = 0,85 x valeur chez l'homme

Enfants

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les enfants (voir 1 INDICATIONS, 1.1 Enfants, et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations spéciales, 7.1.3 Enfants).

4.3 Reconstitution

Solution buvable

La poudre pour solution buvable Auro-Valganciclovir doit être reconstituée avant l'administration par voie orale.

Auro-Valganciclovir étant considéré comme un agent tératogène et cancérigène possible chez l'humain, il y a lieu d'être prudent lors de la manipulation de la poudre et de la solution reconstituée. Éviter l'inhalation ou le contact direct de la poudre et de la solution avec la peau et les muqueuses. En cas de contact, nettoyer à fond avec de l'eau et du savon. En cas de contact de la poudre ou de la solution avec les yeux, rincer abondamment les yeux à l'eau stérile ou à l'eau du robinet en l'absence d'eau stérile (voir 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT).

Il est recommandé que la poudre Auro-Valganciclovir pour solution buvable soit reconstituée par le pharmacien lorsqu'il exécute l'ordonnance.

Préparation de la solution

- Mesurer 91 ml d'eau purifiée dans un cylindre gradué.
- Enlever le couvercle de sécurité à l'épreuve des enfants, ajouter l'eau dans le flacon et remettre le couvercle de sécurité à l'épreuve des enfants. Agiter le flacon fermé jusqu'à ce que la poudre soit dissoute.
- Enlever le couvercle de sécurité à l'épreuve des enfants et introduire le bouchon de raccord dans le goulot du flacon.
- Remettre soigneusement le couvercle de sécurité pour assurer le bon positionnement du bouchon de raccord et une fermeture à l'épreuve des enfants.
- Inscire la date de péremption de la solution reconstituée sur l'étiquette du flacon. La solution reconstituée se conserve pendant 49 jours lorsqu'elle est conservée à une température entre 2 et 8 °C (voir 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT).

Il existe plusieurs lignes directrices relatives à la manutention et à l'élimination des substances pharmaceutiques dangereuses (y compris les médicaments cytotoxiques) (p. ex. celles de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux [SCPH], 1997) (voir 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT).

4.4 Administration

Auro-Valganciclovir doit être pris par voie orale avec de la nourriture (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Absorption).

La poudre pour solution buvable est fournie avec une seringue pour administration orale comportant des graduations de 0,5 ml (25 mg), pour une dose maximale de 10 ml (500 mg). Il est recommandé d'utiliser cette seringue pour mesurer et administrer la dose.

4.5 Dose omise

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

5 SURDOSAGE

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

Le ganciclovir est facilement éliminé par hémodialyse. Les données obtenues au cours d'une hémodialyse intermittente chez des patients ayant reçu du valganciclovir ont montré que la clairance estimée obtenue par dialyse était de 138 ml/min \pm 9,1 % (N = 3), et la demi-vie au cours de la dialyse était estimée à 3,47 h (N = 6). Une séance de dialyse de 3 heures permettait d'éliminer 55 % du ganciclovir (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Hémodialyse).

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

On prévoit qu'un surdosage par Auro-Valganciclovir pourrait entraîner une toxicité rénale accrue (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Ajustement posologique, Insuffisance rénale).

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

Toxicité gastro-intestinale : douleur abdominale, diarrhée, vomissements

Hémato toxicité : myélosuppression, y compris pan cytopénie, insuffisance médullaire, leucop

énie, neutropénie, granulopénie

Hépatotoxicité: hépatite, anomalies de la fonction hépatique

Neurotoxique: tremblements généralisés, crises d'épilepsie

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES GALÉNIQUES, DOSAGES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Note : Cette monographie de produit concerne Auro-Valganciclovir sous forme de Poudre pour solution buvable seulement. Lorsque des comprimés oraux d'Auro-Valganciclovir sont utilisés, la monographie de produit d'Auro-Valganciclovir (comprimé de chlorhydrate de valganciclovir) doit être consultée.

Tableau 3 - Formes posologiques, dosages, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / Dosage/Composition	Ingrédients non-médicinaux
Oral	Poudre pour solution buvable / 50 mg/mL de valganciclovir (sous forme de chlorhydrate de valganciclovir) après reconstitution	Mannitol, Povidone, Saccharine sodique, Benzoate de sodium, Acide tartrique et Arôme Tutti Frutti 51880 AP0551

Poudre pour solution buvable

Chaque flacon contient 5,515 g de chlorhydrate de valganciclovir (correspondant à 5 g de valganciclovir), dans 12 g de Poudre pour solution buvable. Après reconstitution, 1 ml de solution contient 55,15 mg de chlorhydrate de valganciclovir correspondant à 50 mg de valganciclovir (base libre).

La poudre d'Auro-Valganciclovir pour solution buvable est disponible sous forme de poudre blanche à blanc cassé (granulés). Disponible dans un carton contenant un flacon en verre ambré avec un bouchon à vis en plastique résistant aux enfants, un adaptateur de flacon et un sac scellé contenant 2 distributeurs oraux.

Chaque flacon contient 12 g de Poudre pour solution buvable. Une fois reconstituée, le volume de la solution est de 100 mL, ce qui donne un volume minimal utilisable de 88 mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Généralités

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

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

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

Foie: lors d'une sous-analyse sans puissance statistique de l'étude sur la transplantation d'organe solide, l'étude PV16000, on a noté une incidence plus élevée d'infection tissulaire invasive à CMV chez les transplantés hépatiques du groupe traité par chlorhydrate de valganciclovir en comparaison avec le groupe traité par le ganciclovir oral (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES). La signification clinique de cette observation est inconnue.

Autres : l'innocuité et l'efficacité de chlorhydrate de valganciclovir dans la prévention d'une maladie à CMV chez des patients ayant subi un autre type de transplantation d'organe solide non mentionné dans la section 1 INDICATIONS, comme une transplantation pulmonaire, n'ont pas été établies.

Cancérogenèse et mutagenèse

Le valganciclovir n'a fait l'objet d'aucune étude de cancérogénicité à long terme, mais on sait que le valganciclovir oral est transformé rapidement et en grande partie en ganciclovir. Par conséquent, le valganciclovir est un cancérogène potentiel au même titre que le ganciclovir (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité et Génotoxicité pour une discussion des données tirées des études sur les animaux).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou utilisent une machine potentiellement dangereuse. Des effets indésirables comme des crises

d'épilepsie, des étourdissements, une ataxie ou une confusion ont été signalés chez des patients traités par chlorhydrate de valganciclovir et/ou par le ganciclovir (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Ces effets indésirables, s'ils se produisent, peuvent réduire la capacité d'effectuer des tâches demandant de la vigilance, comme conduire une automobile ou faire fonctionner des machines.

Considérations hématologiques

Auro-Valganciclovir ne doit pas être administré si le nombre absolu de neutrophiles (NAN) est inférieur à 500/mcL, le nombre de plaquettes inférieur à 25 000/mcL ou le taux d'hémoglobine inférieur à 80 g/L. De graves cas de leucopénie, de neutropénie, d'anémie, de thrombopénie, de pancytopenie, d'insuffisance médullaire et d'anémie aplasique ont été recensés chez des personnes traitées par les comprimés chlorhydrate de valganciclovir (et le ganciclovir) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques).

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

En raison de la fréquence de la neutropénie, de l'anémie et de la thrombopénie chez les patients recevant chlorhydrate de valganciclovir (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES), il y a lieu d'effectuer fréquemment une formule sanguine complète avec différentiel et une numération plaquettaire, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale et les patients chez qui le ganciclovir ou d'autres analogues des nucléosides ont provoqué par le passé une leucopénie ou chez lesquels la numération des neutrophiles est inférieure à 1 000 cellules/mcL au début du traitement.

Thrombopénie

Les patients ayant une faible numération plaquettaire initiale (< 100 000/mcL) courent un risque accru de thrombopénie. Les patients présentant une immunosuppression iatrogène en raison d'un traitement par des médicaments immunosuppresseurs courent un plus grand risque de thrombopénie que les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La thrombopénie grave peut être associée à des hémorragies pouvant menacer le pronostic vital (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

L'innocuité et l'efficacité de chlorhydrate de valganciclovir n'ont pas été établies chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Patients infectés par le VIH et atteints de rétinite à CMV

Auro-Valganciclovir n'est pas un traitement curatif pour la rétinite à CMV, et la rétinite peut continuer d'évoluer pendant ou après le traitement chez les patients immunodéprimés. Il faut aviser les patients de subir des examens ophtalmologiques de suivi au minimum toutes les 4 à 6 semaines pendant le traitement par Auro-Valganciclovir. Certains patients auront besoin d'un suivi plus fréquent.

Les patients porteurs du VIH peuvent recevoir la zidovudine (ZDV); il faut aviser les patients que la zidovudine et AURO-VALGANCICLOVIR ont tous deux le potentiel de provoquer une neutropénie et une anémie, et donc certains patients peuvent ne pas tolérer le traitement concomitant (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Surveillance et épreuves de laboratoire

En raison de la fréquence de la neutropénie, de l'anémie et de la thrombopénie chez les patients recevant Auro-Valganciclovir (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES), il y a lieu d'effectuer fréquemment une formule sanguine complète avec différentiel et une numération plaquettaire, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale et les patients chez qui le ganciclovir ou d'autres analogues des nucléosides ont provoqué par le passé une leucopénie ou chez lesquels la numération des neutrophiles est inférieure à 1 000 cellules/mcL au début du traitement.

En présence d'une leucopénie, d'une neutropénie, d'une anémie ou d'une thrombopénie grave, on recommande l'administration de facteurs de croissance hématopoïétique ou l'interruption du traitement. Comme une élévation de la créatinine sérique a été observée dans les essais sur les comprimés chlorhydrate de valganciclovir, il faut surveiller de près le taux de créatinine sérique ou la clairance de la créatinine pour pouvoir ajuster la dose chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Ajustement posologique, Insuffisance rénale).

Fonction rénale

Le ganciclovir étant éliminé par voie rénale, la clairance dépend du fonctionnement des reins. **Si la fonction rénale est amoindrie, il faut ajuster la posologie d'Auro-Valganciclovir** en fonction de la valeur mesurée ou estimée de la clairance de la créatinine (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Ajustement posologique, Insuffisance rénale).

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

Patients hémodialysés

Chez les patients hémodialysés, la posologie doit être ajustée (ClCr < 10 ml/min) (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Hémodialyse).

Atteinte rénale aiguë

Une atteinte rénale aiguë peut se produire chez les patients suivants :

Patients âgés dont la fonction rénale est altérée ou non. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'Auro-Valganciclovir aux patients gériatriques, et une réduction posologique est recommandée chez ceux atteints d'insuffisance rénale (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Ajustement posologique, Insuffisance rénale).

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

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

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Dans les études animales, le ganciclovir s'est révélé mutagène et cancérigène. Le valganciclovir doit donc être considéré comme un agent tératogène et cancérigène possible chez l'humain, capable de causer des malformations et des cancers (voir 12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT).

- **Fertilité**

Des études non cliniques ont montré que chlorhydrate de valganciclovir peut provoquer une inhibition temporaire ou définitive de la spermatogenèse. Les données recueillies au cours des études chez l'animal montrent que l'administration de ganciclovir entraîne l'inhibition de la spermatogenèse et éventuellement la stérilité. Ces effets ont été réversibles aux doses plus faibles et irréversibles aux doses élevées (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité). Les données issues des études animales indiquent également un risque de stérilité chez les femmes.

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

- **Risque tératogène**

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

Avant d'instaurer le traitement par Auro-Valganciclovir, il faut aviser les patients du risque mutagène et tératogène du ganciclovir pour le fœtus. Les femmes aptes à procréer doivent être averties d'utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement et pendant au moins 30 jours après la fin du traitement. Il faut aussi recommander aux hommes de porter un préservatif avec leurs partenaires féminines durant le traitement et au moins 90 jours après le traitement par Auro-Valganciclovir. S'il se produit tout de même une grossesse pendant le traitement ou dans les 30 jours qui suivent l'arrêt du traitement, il faut aviser le patient du risque tératogène élevé possible d'Auro-Valganciclovir sur le fœtus (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité et Génotoxicité).

Pour de plus amples renseignements sur les données tirées d'études animales, voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement.

Transplantés

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Étant donné qu'aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes, l'innocuité de chlorhydrate de valganciclovir chez les femmes enceintes n'a pas été établie. Toutefois, le ganciclovir se diffuse aisément dans le placenta humain. Il faut éviter d'administrer chlorhydrate de valganciclovir à des femmes enceintes, sauf si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Les résultats des études animales montrent que le ganciclovir peut provoquer une toxicité fœtale lorsqu'il est administré à des femmes enceintes (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe pas de données chez l'humain, mais les données chez les animaux indiquent que le ganciclovir est excrété dans le lait des rates en lactation. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain et vu les effets cancérogènes et tératogènes du ganciclovir observés chez l'animal, il est probable que le ganciclovir provoque des réactions indésirables graves chez le nourrisson. Auro-Valganciclovir ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent. Il faut aviser les femmes qui prennent Auro-Valganciclovir de cesser le traitement ou de suspendre l'allaitement.

7.1.3 Enfants

Selon les données présentées et évaluées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de chlorhydrate de valganciclovir chez les enfants (< 18 ans) n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques). L'emploi d'Auro-Valganciclovir chez l'enfant commande la plus grande prudence à cause de la probabilité d'effets cancérogènes à long terme et d'effets toxiques sur la reproduction. Le traitement sera amorcé seulement après une évaluation minutieuse et uniquement si les bienfaits potentiels justifient ces risques considérables.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : le profil pharmacocinétique de chlorhydrate de valganciclovir chez les personnes âgées n'a pas été établi. Comme les sujets âgés ont souvent une filtration glomérulaire réduite, il faut évaluer soigneusement la fonction rénale avant et durant l'administration d'Auro-Valganciclovir (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques).

Les études cliniques sur chlorhydrate de valganciclovir ne comprenaient pas suffisamment de sujets de 65 ans et plus pour qu'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. De façon générale, il faut choisir la dose soigneusement, compte tenu de la fréquence plus élevée de dysfonctionnement hépatique, rénal ou cardiaque, de maladies concomitantes et de polypharmacie chez les personnes âgées. On sait que chlorhydrate de valganciclovir est éliminé principalement par les reins et que, par conséquent, le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être plus élevé chez les insuffisants rénaux. Comme les personnes âgées risquent davantage d'avoir une fonction rénale réduite, la dose doit être déterminée avec soin. Il convient en outre de surveiller la fonction rénale et de faire les

ajustements posologiques en conséquence (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Ajustement posologique, Insuffisance rénale).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le valganciclovir est un promédicament du ganciclovir qui se transforme rapidement en ganciclovir après administration orale. On prévoit donc que les effets indésirables du ganciclovir surviendront avec chlorhydrate de valganciclovir. Toutes les réactions indésirables au médicament et toutes les manifestations indésirables signalées au cours des études cliniques sur chlorhydrate de valganciclovir avaient été observées avec le ganciclovir. Par conséquent, les réactions indésirables au médicament signalées avec le ganciclovir intraveineux ou oral (qui n'est plus disponible) ou avec le valganciclovir sont incluses dans le tableau des réactions indésirables (voir tableau 4).

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH-1

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

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

Tableau 4 Fréquence de réactions indésirables au ganciclovir/valganciclovir signalées chez les patients infectés par le VIH recevant un traitement d'entretien (n = 1 704)

Réaction indésirable au médicament (MedDRA) Classe de système d'organes	Pourcentage
<i>Infections et infestations</i>	
Infections à <i>Candida</i> , y compris candidose orale	22,42 %
Infection des voies respiratoires supérieures	16,26 %
Sepsie	6,92 %
Grippe	3,23 %
Infection des voies urinaires	2,35 %
Cellulite	1,47 %
<i>Troubles sanguins et lymphatiques</i>	
Neutropénie	26,12 %
Anémie	19,89 %
Thrombopénie	7,34 %
Leucopénie	3,93 %
Pancytopénie	1,06 %
Insuffisance médullaire	0,29 %
Anémie aplasique	0,06 %
Agranulocytose*	0,02 %
Granulopénie*	0,02 %
<i>Troubles immunitaires</i>	
Hypersensibilité	1,12 %
Réaction anaphylactique*	0,02 %
<i>Troubles métaboliques et nutritionnels</i>	
Diminution de l'appétit	12,09 %
Perte de poids	6,46 %
<i>Troubles psychiatriques</i>	
Dépression	6,69 %
État confusionnel	2,99 %
Anxiété	2,64 %
Agitation	0,59 %

Réaction indésirable au médicament (MedDRA) Classe de système d'organes	Pourcentage
Trouble psychotique	0,23 %
Pensée anormale	0,18 %
Hallucinations	0,18 %
<i>Troubles du système nerveux</i>	
Céphalées	17,37 %
Insomnie	7,22 %
Neuropathie périphérique	6,16 %
Étourdissements	5,52 %
Paresthésie	3,58 %
Hypoesthésie	2,58 %
Crises épileptiques	2,29 %
Dysgueusie (trouble du goût)	1,35 %
Tremblements	0,88 %
<i>Troubles visuels</i>	
Déficiences visuelles	7,10 %
Décollement de la rétine**	5,93 %
Corps flottants vitréens	3,99 %
Douleur oculaire	2,99 %
Conjonctivite	1,58 %
Œdème maculaire	1,06 %
<i>Troubles auditifs et labyrinthiques</i>	
Douleur d'oreille	1,17 %
Surdité	0,65 %
<i>Troubles cardiaques</i>	
Arythmies	0,47 %
<i>Troubles vasculaires</i>	
Hypotension	2,05 %
<i>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</i>	
Toux	18,31 %
Dyspnée	11,80 %
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	
Diarrhée	34,27 %
Nausées	26,35 %
Vomissements	14,85 %
Douleur abdominale	10,97 %
Dyspepsie	4,81 %
Flatulences	4,58 %
Douleur abdominale haute	4,58 %
Constipation	3,70 %
Ulcération de la bouche	3,17 %
Dysphagie	2,93 %

Réaction indésirable au médicament (MedDRA) Classe de système d'organes	Pourcentage
Distension abdominale	2,41 %
Pancréatite	1,64 %
Troubles hépatobiliaires	
Hausse de la phosphatase alcaline sanguine	3,58 %
Fonction hépatique anormale	3,23 %
Hausse de l'aspartate aminotransférase	1,88 %
Hausse de l'alanine aminotransférase	1,23 %
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
Dermatite	11,80 %
Sueurs nocturnes	7,92 %
Prurit	4,58 %
Éruption cutanée	2,52 %
Alopécie	1,29 %
Sécheresse cutanée	0,94 %
Urticaire	0,70 %
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Douleur au dos	4,46 %
Myalgie	3,52 %
Arthralgie	3,35 %
Spasmes musculaires	2,99 %
Troubles rénaux et urinaires	
Altération de la fonction rénale	2,52 %
Baisse de la clairance rénale de la créatinine	2,35 %
Baisse de la créatinine sanguine	1,88 %
Atteinte rénale	0,76 %
Hématurie	0,70 %
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	
Infertilité masculine	0,23 %
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Pyrexie	33,51 %
Fatigue	18,96 %
Douleur	5,81 %
Frissons	5,40 %
Malaise	2,11 %
Asthénie	2,00 %
Douleur thoracique	0,88 %

* Les fréquences de ces réactions indésirables sont dérivées de l'expérience post-commercialisation Description de réactions indésirables sélectionnées

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

Neutropénie

Le risque de neutropénie n'est pas prévisible sur la base du nombre de neutrophiles avant le traitement. La neutropénie survient généralement pendant la première ou la deuxième semaine du traitement d'induction. La numération cellulaire se normalise généralement de 2 à 5 jours après l'arrêt du médicament ou la réduction de la dose (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

Les profils d'innocuité du valganciclovir et du ganciclovir intraveineux durant une étude randomisée de 28 jours (21 jours à la dose d'induction et 7 jours à la dose d'entretien) chez 79 patients dans chaque groupe étaient comparables. Les manifestations indésirables les plus souvent signalées étaient la diarrhée, la neutropénie et la pyrexie. Le nombre de patients qui ont signalé une diarrhée, une candidose buccale, des céphalées et une fatigue était plus élevé dans le groupe sous valganciclovir oral, et un plus grand nombre de patients ont éprouvé des nausées et des manifestations reliées au point d'injection dans le groupe recevant le ganciclovir intraveineux (voir tableau 5).

Tableau 5 Pourcentage de patients ayant présenté des manifestations indésirables sélectionnées au cours de la phase à répartition aléatoire de l'étude

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

Le tableau 6 résume les manifestations indésirables, indépendamment de la gravité et de la relation avec le médicament, survenues à une incidence $\geq 5\%$. Ces données sont tirées d'essais cliniques où le valganciclovir était administré à des patients atteints de rétinite à CMV ou ayant subi une transplantation d'organe solide.

Les renseignements fournis dans le tableau 6 au sujet des patients atteints de rétinite à CMV sont tirés de deux essais cliniques ($n = 370$) où des patients atteints de rétinite à CMV recevaient chlorhydrate de valganciclovir à raison de 900 mg deux fois par jour (traitement d'induction) ou une fois par jour (traitement d'entretien). Un total de 370 patients ont reçu un traitement d'entretien avec chlorhydrate de valganciclovir sous forme de comprimés à raison de 900 mg une fois par jour; environ 252 de ces patients (68 %) ont reçu chlorhydrate de valganciclovir sous forme de comprimés pendant plus de neuf mois (la durée maximale du traitement était de 36 mois).

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

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

Le tableau 6 résume les manifestations indésirables dont l’incidence était ≥ 5 % (indépendamment de la gravité et de la relation avec le médicament) lors d’une étude clinique, l’étude PV16000 (jusqu’à 28 jours après la fin du traitement de l’étude), dans laquelle des patients ayant subi une transplantation cardiaque, rénale, hépatique ou rein-pancréas ont reçu du valganciclovir (N = 244) ou du ganciclovir oral (N = 126) dans les 10 premiers jours suivant la transplantation et jusqu’au jour 100 après la transplantation. Les manifestations indésirables les plus souvent signalées (% de patients) chez les patients qui prenaient chlorhydrate de valganciclovir dans cette étude clinique (n = 244), indépendamment de la gravité et de la relation avec le médicament, étaient : diarrhée (30 %), tremblements (28 %), rejet du greffon (24 %), nausées (23 %), céphalées (22 %), œdème des membres inférieurs (21 %), constipation (20 %), dorsalgie (20 %), insomnie (20 %), hypertension (18 %) et vomissements (16 %). Ces manifestations ont également été observées avec la prise du ganciclovir oral à une incidence comparable. La majorité des manifestations indésirables observées étaient d’intensité légère ou modérée.

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

Tableau 6 Pourcentage de patients ayant présenté des manifestations indésirables (incidence ≥ 5 %) dans des essais cliniques sur le valganciclovir ou le ganciclovir dans le traitement de la rétinite à CMV ou après une transplantation d’organe solide

	Patients atteints de rétinite à CMV (études WV15376 et WV15705)	Patients ayant subi une transplantation d’organe solide (étude PV16000) (administration jusqu’au jour 100 après la transplantation)

Classe de système d'organes	Valganciclovir N = 370 (%)	Valganciclovir N = 244 (%)	Ganciclovir oral N = 126 (%)
Troubles sanguins et lymphatiques			
Neutropénie	27	8	3
Anémie	26	12	15
Thrombopénie	6	5	5
Leucopénie	5	14	7
Lymphadénopathie	5	--	--
Troubles visuels			
Décollement de la rétine	15	--	--
Vision trouble	7	1	4
Corps flottants vitréens	5	--	--
Œdème maculaire	5	--	--
Troubles gastro-intestinaux			
Diarrhée	41	30	29
Nausées	30	23	23
Vomissements	21	16	14
Douleur abdominale	15	14	14
Constipation	8	20	20
Douleur abdominale haute	6	9	6
Dyspepsie	4	12	10
Distension abdominale	3	6	6
Ascite	--	9	6
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Pyrexie	31	13	14
Fatigue	21	13	15
Œdème des membres inférieurs	6	21	16
Syndrome pseudo-grippal	6	3	1
Faiblesse	5	6	6
Douleur	3	5	7
Œdème	1	11	9
Œdème périphérique	1	6	7
Troubles hépatobiliaires			
Anomalie de la fonction hépatique	5	9	11
Troubles immunitaires			
Rejet du greffon	--	24	30
Infections et infestations			
Candidose buccale	24	3	3
Grippe	15	--	--
Infection des voies respiratoires supérieures	12	7	7

	Patients atteints de rétinite à CMV (études WV15376 et WV15705)	Patients ayant subi une transplantation d'organe solide (étude PV16000) (administration jusqu'au jour 100 après la transplantation)	
Classe de système d'organes	Valganciclovir N = 370 (%)	Valganciclovir N = 244 (%)	Ganciclovir oral N = 126 (%)
Pharyngite/rhinopharyngite	12	4	8
Sinusite	12	3	--
Bronchite	11	--	1
Pneumonie	9	4	2
Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i>	6	--	--
Infection des voies urinaires	6	11	9
Candidose	5	1	1
Candidose œsophagienne	5	--	--
Lésions, empoisonnements et complications liées à l'intervention			
Augmentation du drainage de la plaie	--	5	9
Déhiscence de la plaie	< 1	5	6
Investigations			
Perte de poids	11	3	3
Hausse de la créatinine sanguine	1	10	14
Troubles métaboliques et nutritionnels			
Réduction de l'appétit	9	4	5
Déshydratation	7	5	6
Cachexie	6	--	--
Anorexie	5	3	--
Hypokaliémie	3	8	8
Hyperkaliémie	1	14	14
Hypomagnésémie	1	8	8
Hyperglycémie	1	6	7
Hypocalcémie	1	4	6
Hypophosphatémie	< 1	9	6
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Dorsalgie	8	20	15
Arthralgie	8	7	7
Douleur dans les membres	4	5	7
Crampes musculaires	3	6	11
Néoplasmes, tumeurs bénignes, malignes et indéterminées			
Sarcome de Kaposi	5	--	--
Troubles du système nerveux			

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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

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

Organisme entier: réaction d'hypersensibilité au valganciclovir

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

Système sanguin et lymphatique: pancytopénie, insuffisance médullaire, anémie aplasique

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

Expérience avec le ganciclovir

Chlorhydrate de valganciclovir est rapidement transformé en ganciclovir. Les principales manifestations indésirables signalées avec le ganciclovir, qui n'ont pas été mentionnées plus haut, sont énumérées ci-dessous. La version actuelle de la monographie de CYTOVENE contient toutefois la liste complète des réactions indésirables au ganciclovir.

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

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

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

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

Troubles sanguins et lymphatiques : éosinophilie, hyperleucocytose, splénomégalie

Troubles hépatiques : hépatite, jaunisse

Troubles métaboliques et nutritionnels : hausse du taux sérique de phosphatase alcaline, hausse du taux sérique de créatine phosphokinase, baisse de la glycémie, hausse du taux sérique de déshydrogénase lactique, diabète sucré, hypoprotéinémie

Troubles musculosquelettiques : douleurs musculosquelettiques, syndrome myasthénique

Troubles respiratoires : congestion sinusale

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

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

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

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

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

Tableau 7 Anomalies des paramètres de laboratoire signalées dans deux études cliniques sur la rétinite à CMV et une étude clinique après une transplantation

Anomalies des paramètres de laboratoire	Patients atteints d'une rétinite à CMV (�tudes WV15376 et WV15705)		Patients ayant subi une transplantation d'organe solide (�tude PV16000)	
	Valganciclovir N = 370 (%)	Valganciclovir N = 244 (%)	Ganciclovir oral N = 126 (%)	
Anémie : hémoglobine (g/l)				
< 65	7	1	2	
65 – < 80	13	5	7	
80 – < 95	16	31	25	
Neutropénie : NAN/mcL				
< 500	19	5	3	
500 – < 750	17	3	2	
750 – < 1 000	17	5	2	
Créatinine sérique : mg/dL				
>2,5	3	14	21	

>1,5 – 2,5	12	45	47
Thrombopénie : Plaquettes/mcL			
< 25 000	4	0	2
25 000 – < 50 000	6	1	3
50 000 – < 100 000	22	18	21

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Étant donné que chlorhydrate de valganciclovir est rapidement et largement converti en ganciclovir, toute manifestation indésirable associée au ganciclovir pourrait aussi se produire avec chlorhydrate de valganciclovir. Les réactions indésirables signalées spontanément après la commercialisation avec le ganciclovir oral et intraveineux qui ne sont pas indiquées dans les sections précédentes et pour lesquelles une relation de cause à effet ne peut pas être exclue sont les suivantes :

- anaphylaxie;
- diminution de la fertilité chez les hommes.

Les rapports d'innocuité après la commercialisation du produit concordent avec les données d'innocuité issues des études cliniques sur le valganciclovir et le ganciclovir (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Manifestations indésirables observées après la commercialisation de CYTOVENE)/valganciclovir.

Manifestations indésirables observées après la commercialisation de CYTOVENE

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

acidose, réaction allergique, réaction anaphylactique, arthrite, bronchospasme, arrêt cardiaque, anomalie de la conduction cardiaque, cataractes, cholélithiase, cholestase, anomalie congénitale, sécheresse oculaire, dysesthésie, dysphasie, élévation des taux de triglycérides,

dermatite exfoliative, réaction extrapyramidale, paralysie faciale, hallucinations, anémie hémolytique, syndrome hémolytique et urémique, insuffisance hépatique, hépatite, hypercalcémie, hyponatrémie, taux sérique d'ADH inapproprié, infertilité, ulcération intestinale, hypertension intracrânienne, irritabilité, ischémie, perte de mémoire, perte de l'odorat, myélopathie, paralysie du nerf oculomoteur périphérique, fibrose pulmonaire, trouble de la fonction tubulaire rénale, rhabdomyolyse, syndrome de Stevens-Johnson, accident vasculaire cérébral (AVC), hypotrophie testiculaire, torsades de pointes, vasculite, tachycardie ventriculaire.

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été menées chez des patients ayant une fonction rénale normale. Les patients atteints d'insuffisance rénale pourraient présenter des concentrations plus élevées de ganciclovir et du médicament administré en concomitance lors de l'administration conjointe de chlorhydrate de valganciclovir et de médicaments dont l'excrétion se fait selon la même voie que le ganciclovir. Il faut donc surveiller ces patients étroitement afin de déceler toute toxicité causée par le ganciclovir et l'agent administré en concomitance.

9.2 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec le comportement n'ont pas été établies.

9.3 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves.

Tableau 8 Résultats d'études sur les interactions médicamenteuses du ganciclovir : effets du médicament administré en concomitance sur les valeurs plasmatiques de la SSC et de la C_{max} du ganciclovir

Médicament administré en concomitance	Posologie du ganciclovir	n	Paramètre de pharmacocinétique du ganciclovir	Commentaire sur la signification clinique
Zidovudine, 100 mg toutes les 4 heures	1 000 mg toutes les 8 heures	12	SSC $\pm 17 \pm 25$ % (écart : - 52 % à 23 %)	La zidovudine et chlorhydrate de valganciclovir peuvent tous les deux causer une neutropénie et une anémie. Il peut se produire une interaction pharmacodynamique lors de l'administration concomitante de ces médicaments. Certains patients peuvent ne pas tolérer leur administration concomitante à la posologie usuelle.
Didanosine, 200 mg toutes les 12 heures, administrée 2 heures avant le ganciclovir	1000 mg toutes les 8 heures	12	SSC $\pm 21 \pm 17$ % (écart : - 44 % à 5 %)	Effet probablement non significatif sur le plan clinique
Didanosine, 200 mg toutes les 12 heures, administrée simultanément avec le ganciclovir	1000 mg toutes les 8 heures	12	Aucun effet observé sur les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir	Aucun effet attendu
	Ganciclovir i.v. 5 mg/kg 2 f.p.j.	11	Aucun effet observé sur les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir	Aucun effet attendu
	Ganciclovir i.v. 5 mg/kg 1 f.p.j.	11	Aucun effet observé sur les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir	Aucun effet attendu

Médicament administré en concomitance	Posologie du ganciclovir	n	Paramètre de pharmacocinétique du ganciclovir	Commentaire sur la signification clinique
Probénécide, 500 mg toutes les 6 heures	1 000 mg toutes les 8 heures	10	SSC \pm 53 \pm 91 % (écart : -14 % à 299 %) Clairance rénale du ganciclovir \pm 22 \pm 20 % (écart : -54 % à -4 %)	Il y a lieu de surveiller de près la survenue de tout effet toxique du ganciclovir chez les patients qui prennent à la fois du probénécide et chlorhydrate de valganciclovir.
Triméthoprim, 200 mg 1 f.p.j.	1 000 mg toutes les 8 heures	12	Clairance rénale du ganciclovir \pm 16,3 % Demivie \pm 15 %	Effet probablement non significatif sur le plan clinique
Mofétilmyco phénolate, 1,5 g (dose unique)	Ganciclovir i.v. 5 mg/kg (dose unique)	12	Aucun effet observé sur les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir (patients avec fonction rénale normale)	Il faut surveiller de près les patients avec insuffisance rénale, car les taux de métabolites des 2 agents peuvent augmenter.

i.v. = intraveineux

Tableau 9 Résultats d'études sur les interactions médicamenteuses du ganciclovir : effets du ganciclovir sur les valeurs plasmatiques de la SSC et de la C_{max} de l'agent administré en concomitance

Médicament administré en concomitance	Posologie du ganciclovir	N	Paramètre de pharmacocinétique de l'agent administré en concomitance	Commentaire sur la signification clinique
Zidovudine, 100 mg toutes les 4 heures	1000 mg toutes les 8 heures	12	SSC ₀₋₄ \pm 19 \pm 27 % (écart : -11 % à 74 %)	La zidovudine et chlorhydrate de valganciclovir peuvent tous les deux causer une neutropénie et une anémie. Il peut se produire une interaction pharmacodynamique lors de l'administration concomitante de ces médicaments. Certains peuvent ne pas tolérer leur administration concomitante à la posologie usuelle.

Médicament administré en concomitance	Posologie du ganciclovir	N	Paramètre de pharmacocinétique de l'agent administré en concomitance	Commentaire sur la signification clinique
Didanosine, 200 mg toutes les 12 heures, Administrée 2 heures avant le ganciclovir ou de manière concomitante	1000 mg toutes les 8 heures	12	SSC0-12 \bar{x} 111 \pm 114 % (écart : 10 % à 493 %)	Il faut surveiller étroitement chez les patients la survenue de tout signe de toxicité liée à la didanosine (p. ex. pancréatite).
Didanosine, 200 mg toutes les 12 heures	Ganciclovir i.v., 5 mg/kg 2 f.p.j.	11	SSC0-12 \bar{x} 70 \pm 40 % (écart : 3 % à 121 %) Cmax \bar{x} 49 \pm 48 % (écart : -28 % à 125 %)	Il faut surveiller étroitement chez les patients la survenue de tout signe de toxicité liée à la didanosine (p. ex. pancréatite).
Didanosine, 200 mg toutes les 12 heures	Ganciclovir i.v., 5 mg/kg 1 f.p.j.	11	SSC0-12 \bar{x} 50 \pm 26 % (écart : 22 % à 110 %) Cmax \bar{x} 36 \pm 36 % (écart : -27 % à 94 %)	Il faut surveiller étroitement chez les patients la survenue de tout signe de toxicité liée à la didanosine (p. ex. pancréatite).
Triméthoprimé, 200 mg 1 f.p.j.	1 000 mg toutes les 8 heures	12	Hausse (12 %) de la C _{min}	Effet probablement non significatif sur le plan clinique
Mofétilmyco-Phénolate (MFM), 1,5 g (dose unique)	Ganciclovir i.v. 5 mg/kg (dose unique)	12	Aucun effet observé sur les paramètres pharmacocinétiques (patients avec fonction rénale normale)	Il faut surveiller de près les patients avec insuffisance rénale, car les taux de métabolites des 2 agents peuvent augmenter.

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

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

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

Association imipénem-cilastatine : des crises d'épilepsie ont été signalées chez des patients qui recevaient du ganciclovir et l'association imipénem-cilastatine en concomitance, et une interaction pharmacodynamique entre ces deux médicaments ne peut pas être exclue. chlorhydrate de valganciclovir ne doit être administré conjointement avec l'association imipénem-cilastatine que si les bienfaits escomptés justifient les risques éventuels.

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

Il est possible que les médicaments qui inhibent la réplication des populations de cellules à division rapide comme les spermatogonies, les cellules de la moelle osseuse et celles des couches germinales de la peau et de la muqueuse gastro-intestinale aient des effets toxiques additifs lorsqu'ils sont administrés en même temps que le ganciclovir. En outre, la toxicité peut être accrue lorsque le ganciclovir/valganciclovir est co-administré avec d'autres médicaments réputés pour être myélosuppresseurs ou occasionner une insuffisance rénale. Cela inclut les analogues nucléosidiques (p. ex. zidovudine, didanosine, stavudine), les immunosuppresseurs (p. ex. cyclosporine, tacrolimus, mofétilmycophénolate), les agents antinéoplasiques (p. ex. vincristine, vinblastine, doxorubicine, hydroxyurée), les anti-infectieux (triméthoprim/sulfamides, dapsonne, amphotéricine B, flucytosine, pentamidine) et la ribavirine/les interférons pégylés. Par conséquent, ces médicaments ne devraient être envisagés pour une administration concomitante avec le valganciclovir que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques potentiels.

Étant donné que le ganciclovir est excrété par les reins par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Élimination), l'administration concomitante de valganciclovir et d'antirétroviraux qui partagent la voie de sécrétion tubulaire, comme les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse, peuvent changer les concentrations plasmatiques du valganciclovir ou du médicament administré en concomitance.

9.4 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

Dans les cellules infectées par le CMV, le ganciclovir est initialement phosphorylé en ganciclovir monophosphate par la protéine kinase virale, UL97. Une phosphorylation ultérieure sous l'effet de kinases cellulaires donne le ganciclovir triphosphate, qui subit ensuite un lent métabolisme intracellulaire. Ces réactions se produisent dans les cellules infectées par le CMV (demi-vie de 18 heures) et les cellules infectées par le VHS (demi-vie entre 6 et 24 heures) après l'élimination du ganciclovir extracellulaire. Comme la phosphorylation est largement dépendante de la kinase virale, la phosphorylation du ganciclovir se produit préférentiellement dans les cellules infectées par le virus.

L'activité virustatique du ganciclovir est due à l'inhibition de la synthèse de l'ADN viral par:

- a) inhibition compétitive de l'incorporation du désoxyguanosine-triphosphate dans l'ADN par l'ADN-polymérase virale;
- b) incorporation du ganciclovir triphosphate dans l'ADN viral, provoquant l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN viral ou la limitant considérablement.

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

10.2 Pharmacodynamie

Consulter la section 10.1 Mode d'action. Aucun renseignement supplémentaire n'a été inclus à

la monographie au moment de l'autorisation.

10.3 Pharmacocinétique

Comme le ganciclovir est éliminé principalement par les reins, il faut réduire la posologie de chlorhydrate de valganciclovir en fonction de la clairance de la créatinine. La section 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION contient les recommandations posologiques chez les insuffisants rénaux.

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

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

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

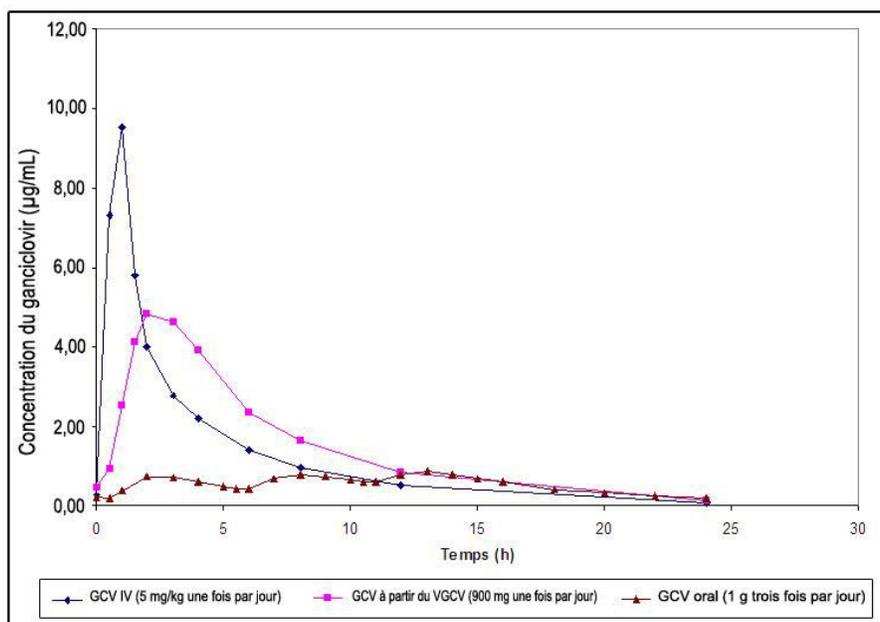
Tableau 10 Paramètres pharmacocinétiques* moyens chez des sujets volontaires sains et des adultes séropositifs pour le VIH ou le CMV à la dose d'entretien

Présentation	Comprimés de chlorhydrate de valganciclovir	CYTOVENE intraveineux	Gélules de ganciclovir
Posologie	900 mg 1 f.p.j. avec des aliments	5 mg/kg 1 f.p.j.	1 000 mg 3 f.p.j. avec des aliments
SSC0-24 (mcg.h/ml)	29,1 ±9,7 (3 études, n = 57)	26,5 ±5,9 (4 études, n = 68)	Gamme des moyennes 12,3-19,2 (6 études, n = 94)
Cmax (mcg/ml)	59,4±1,52 (3 études, n = 58)	9,46 ±2,02 (4 études, n = 68)	Gamme des moyennes 0,955-1,40 (6 études, n = 94)
Biodisponibilité absolue après administration orale (%)	59,4 ±6,1 (2 études, n = 32)	Sans objet	Gamme des moyennes 6,22 ±1,29 – 8,53 ±1,53 (2 études, n = 32)
Demi-vie d'élimination (h)	4,08 ± 0,76 (4 études, n = 73)	3,81 ±0,71 (4 études, n = 69)	Gamme des moyennes 3,86-5,03 (4 études, n = 61)
Clairance rénale (mL/min/kg)	3,21 ± 0,75 (1 études, n = 20)	2.99 ±0.67 (1 études, n = 16)	Gamme des moyennes 2,67-3,98 (3 études, n = 30)

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

La surface sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (SSC) du ganciclovir à partir des comprimés de chlorhydrate de valganciclovir est comparable à la SSC pour le ganciclovir intraveineux. La SSC₀₋₂₄ pour le ganciclovir obtenue avec une dose unique de 900 mg de chlorhydrate de valganciclovir sous forme de comprimés chez des patients non à jeun était comparable à la SSC₀₋₂₄ obtenue après l'administration par voie intraveineuse de 5 mg/kg de ganciclovir (42,69 mcg•h/ml contre 47,61 mcg•h/ml, respectivement). La C_{max} de ganciclovir est 40 % plus faible après l'administration de valganciclovir qu'après l'administration de ganciclovir intraveineux. Durant le traitement d'entretien, la SSC₀₋₂₄ et la C_{max} du ganciclovir sont plus faibles après l'administration de ganciclovir oral (1 000 mg trois fois par jour) qu'après l'administration de valganciclovir et de ganciclovir intraveineux. La C_{min} de ganciclovir après l'administration de ganciclovir intraveineux et de valganciclovir est plus faible que la C_{min} de ganciclovir après l'administration de ganciclovir oral.

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



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

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

Des hausses de la SSC₀₋₂₄ moyenne pour le ganciclovir ont été associées à des augmentations considérables sur le plan statistique de l'intervalle avant l'évolution de la rétinite à CMV lors d'analyses par le modèle de régression de Cox ($p = 0,0002$). Une analyse de régression à plusieurs variables a montré que le lien entre la SSC₀₋₂₄ et l'intervalle avant l'évolution de la rétinite à CMV était très important sur le plan statistique ($p = 0,0019$), alors que le lien entre la C_{max} et l'intervalle avant la progression de la rétinite à CMV ne l'était pas ($p = 0,6022$). Ces résultats indiquent que la SSC₀₋₂₄ moyenne est un meilleur facteur de prédiction de l'intervalle avant l'évolution de la maladie, et que la C_{max} moyenne n'ajoute aucune valeur de prédiction à la SSC₀₋₂₄ moyenne.

Chez des patients ayant subi une transplantation cardiaque, rénale, hépatique ou rein-pancréas, l'exposition générale moyenne au ganciclovir était 1,7 fois plus élevée après l'administration de 900 mg une fois par jour de chlorhydrate de valganciclovir en comprimés, comparativement à 1 000 mg de ganciclovir en gélules trois fois par jour, quand les deux médicaments étaient administrés selon leurs algorithmes posologiques liés à la fonction rénale. L'exposition générale à l'état d'équilibre (SSC₀₋₂₄) au ganciclovir chez des patients ayant subi une transplantation d'organe solide après l'administration orale quotidienne de valganciclovir et de ganciclovir était de $46,3 \pm 15,2$ mcg•h/ml et $28,0 \pm 10,9$ mcg•h/ml, respectivement. Dans une évaluation pharmacocinétique de la population de l'étude, les expositions générales au ganciclovir obtenues étaient comparables pour tous les types de transplantations d'organe solide (cœur, rein, foie).

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

Paramètre	Gélules de ganciclovir	Comprimés de chlorhydrate de valganciclovir
Posologie	1 000 mg 3 f.p.j. avec des aliments	900 mg 1 f.p.j. avec des aliments
Transplantés cardiaques	N = 13	N = 17
SSC ₀₋₂₄ (mcg•h/ml)	$26,6 \pm 11,6$	$40,2 \pm 11,8$
C _{max} (mcg/ml)	$1,4 \pm 0,5$	$4,9 \pm 1,1$
Demi-vie d'élimination (h)	$8,47 \pm 2,84$	$6,58 \pm 1,50$
Transplantés hépatiques	N = 33	N = 75
SSC ₀₋₂₄ (mcg•h/ml)	$24,9 \pm 10,2$	$46,0 \pm 16,1$
C _{max} (mcg/ml)	$1,3 \pm 0,4$	$5,4 \pm 1,5$
Demi-vie d'élimination (h)	$7,68 \pm 2,74$	$6,18 \pm 1,42$

Paramètre	Gélules de ganciclovir	Comprimés de chlorhydrate de valganciclovir
Transplantés rénaux*	N = 36	N = 68
SSC ₀₋₂₄ (mcg•h/ml)	31,3 ± 10,3	48,2 ± 14,6
C _{max} (mcg/ml)	1,5 ± 0,5	5,3 ± 1,5
Demi-vie d'élimination (h)	9,44 ± 4,37	6,77 ± 1,25

* Y compris les transplantations rein-pancréas

La pharmacocinétique des comprimés chlorhydrate de valganciclovir a été étudiée chez des transplantés hépatiques dont l'état était stable dans le cadre d'une étude ouverte avec permutation à quatre groupes (n = 28). La biodisponibilité du ganciclovir à partir du valganciclovir obtenue après la prise d'une dose unique de 900 mg de chlorhydrate de valganciclovir sous forme de comprimés après l'ingestion de nourriture était d'environ 60 %.

La SSC₀₋₂₄ du ganciclovir obtenue après la prise d'une dose unique de 900 mg de chlorhydrate de valganciclovir sous forme de comprimés après l'ingestion de nourriture était de 41,7 ± 9,9 mcg•h/ml (n = 28), comparativement à 48,2 ± 17,3 mcg•h/ml (n = 27) après l'administration de 5 mg/kg de ganciclovir intraveineux.

Absorption

Le valganciclovir, promédicament du ganciclovir, est bien absorbé et est rapidement biotransformé en ganciclovir dans la paroi intestinale et le foie. La biodisponibilité absolue du ganciclovir à partir des comprimés chlorhydrate de valganciclovir après l'ingestion de nourriture avoisinait 60 % (trois études, n = 18; n = 16; n = 28). La proportionnalité à la dose en considérant la surface sous la courbe (SSC) du ganciclovir après l'administration des comprimés chlorhydrate de valganciclovir à raison de 450 à 2 625 mg a été démontrée uniquement après la prise d'aliments. L'exposition générale au promédicament, le valganciclovir, a été transitoire et faible; l'ASC_{24 h} et la C_{max} du valganciclovir équivalaient respectivement à 1 et 3 % environ de celles du ganciclovir.

Quand les comprimés chlorhydrate de valganciclovir ont été administrés avec des aliments à une dose de 900 mg, la surface sous la courbe de concentration plasmatique (SSC) sur une période de 24 heures était de 28,0 ± 8,9 mcg•h/ml (n = 75) et le pic plasmatique (C_{max}) de 5,37 ± 1,53 mcg/ml (n = 76).

Après l'administration du valganciclovir en solution buvable, des concentrations générales équivalentes au ganciclovir ont été obtenues, comparativement à la préparation sous forme de comprimés (voir 14 ÉTUDES CLINIQUES, 14.3 Études de biodisponibilité comparatives).

Effets des aliments

L'administration de comprimés chlorhydrate de valganciclovir, à raison de 875 mg une fois par jour, avec un repas contenant 569 calories (31,1 g de matières grasses, 51,6 g de glucides et 22,2 g de protéines), à 16 sujets infectés par le VIH a augmenté la SSC à l'état d'équilibre du ganciclovir de 30 % (IC à 95 % : 12 à 51 %) et la C_{max} de 14 % (IC à 95 % : -5 à 36 %), sans prolonger le délai d'obtention du pic plasmatique (T_{max}). On recommande donc de prendre comprimés chlorhydrate de valganciclovir avec des aliments (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Distribution

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

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

Métabolisme

Le valganciclovir est rapidement hydrolysé en ganciclovir; on n'a pas décelé d'autres métabolites. Quant au ganciclovir, il n'est pas métabolisé de façon significative (1–2 %).

Élimination

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

La demi-vie terminale ($t_{1/2}$) du ganciclovir après l'administration par voie orale de comprimés chlorhydrate de valganciclovir à des patients en santé ou infectés par le VIH/CMV était de $4,18 \pm 0,80$ heures (n = 244), comparativement à $3,85 \pm 0,74$ heures (n = 87) après l'administration du

ganciclovir intraveineux. Chez les transplantés hépatiques, la $t_{1/2}$ du ganciclovir suivant la prise par voie orale de 900 mg de chlorhydrate de valganciclovir en comprimés était de $5,10 \pm 1,10$ heures ($n = 28$), par rapport à $5,17 \pm 1,39$ heures ($n = 27$) après l'administration du ganciclovir par voie intraveineuse.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants** : selon les données présentées et évaluées par Santé Canada, les paramètres pharmacocinétiques de chlorhydrate de valganciclovir parmi la population pédiatrique n'ont pas été bien établis; par conséquent, Santé Canada n'a pas approuvé d'indication chez les enfants (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants et 14 ÉTUDES CLINIQUES).
- **Personnes âgées** : aucune étude sur chlorhydrate de valganciclovir n'a été effectuée chez les personnes de plus de 65 ans (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées). Cependant, comme le valganciclovir est un promédicament du ganciclovir et parce que le ganciclovir est principalement excrété par les reins et que la clairance rénale diminue avec l'âge, on peut s'attendre à une diminution de la clairance totale du ganciclovir et à une prolongation de la demi-vie du ganciclovir chez les personnes âgées.
- **Sexe** : les données sont insuffisantes pour mettre en évidence un quelconque effet du sexe sur la pharmacocinétique du valganciclovir.
- **Origine ethnique** : les données sont insuffisantes pour mettre en évidence un quelconque effet de la race sur la pharmacocinétique du valganciclovir.
- **Hémodialyse** : le ganciclovir est facilement éliminé par hémodialyse. Les données obtenues au cours d'une hémodialyse intermittente chez des patients ayant reçu du valganciclovir ont montré que la clairance estimée obtenue par dialyse était de $138 \text{ ml/min} \pm 9,1 \%$ ($N = 3$), et la demi-vie au cours de la dialyse était estimée à $3,47 \text{ h}$ ($N = 6$). Une séance de dialyse de 3 heures permettait d'éliminer 55 % du ganciclovir.

Chez les patients hémodialysés ($\text{ClCr} < 10 \text{ ml/min}$), il est recommandé d'utiliser la poudre pour solution buvable chlorhydrate de valganciclovir afin d'administrer une dose adaptée à chaque patient (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Patients hémodialysés et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

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

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

Tableau 12 Paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir suivant l'administration orale d'une dose unique de 900 mg de chlorhydrate de valganciclovir sous forme de comprimés

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

La présence d'une dysfonction rénale a entraîné une réduction de la clairance du ganciclovir à partir du valganciclovir et une augmentation correspondante de la demi-vie terminale. Il faut donc ajuster la posologie en présence d'insuffisance rénale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Ajustement posologique, Insuffisance rénale).

11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Auro-Valganciclovir Poudre pour solution buvable

Ne pas conserver la poudre sèche à plus de 30 °C. Conserver la solution reconstituée dans un réfrigérateur à 2-8°C. Après reconstitution avec de l'eau purifiée, la solution ne doit pas être utilisée pendant plus de 49 jours. Pour la préparation du médicament reconstitué, voir [4 DOSAGE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution](#).

Élimination des médicaments inutilisés ou périmés

La libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement doit être réduite au minimum. Les médicaments ne doivent pas être éliminés par les eaux usées et l'élimination par les déchets ménagers doit être évitée. Utilisez les "systèmes de collecte" établis s'ils sont disponibles. Plusieurs directives pour la manipulation et l'élimination des produits pharmaceutiques dangereux (y compris les médicaments cytotoxiques) sont disponibles (par exemple, CSHP, 1997). L'élimination d'Auro-Valganciclovir doit suivre les directives ou exigences provinciales, municipales et hospitalières locales.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

La prudence est de rigueur pendant la manipulation de la solution buvable Auro-Valganciclovir (chlorhydrate de valganciclovir). Le valganciclovir étant considéré comme un agent tératogène et cancérigène possible chez l'humain, des précautions seront prises lors de la manutention des comprimés cassés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes). Éviter le contact direct des comprimés cassés ou broyés, de la poudre ou de la solution reconstituée avec la peau ou les muqueuses. Advenant un tel contact, nettoyer à fond la surface avec de l'eau et du savon et rincer abondamment les yeux à l'eau stérile ou à l'eau du robinet en l'absence d'eau stérile. Le port de gants jetables est recommandé pendant la reconstitution et lors du nettoyage de la surface extérieure du flacon et du couvercle ainsi que de la surface de travail sur laquelle a été effectuée la reconstitution.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

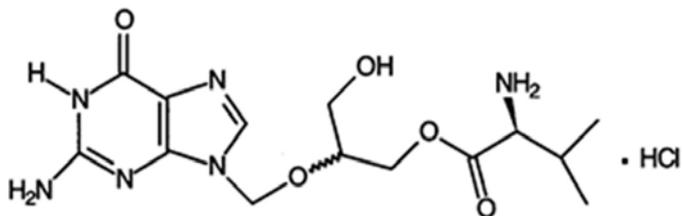
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

Nom propre : Chlorhydrate de valganciclovir
Nom chimique : L-Valine, ester avec 9-[[2-Hydroxy-1 (hydroxyméthyl)éthoxy]méthyl] guanine, monochlorhydrate

Formule moléculaire et
masse moléculaire : $C_{14}H_{22}N_6O_5HCl$
390,83 g/mol

Formule structurale :



Propriétés physico-chimiques :

- Forme physique : Le chlorhydrate de valganciclovir est une poudre blanche à blanc cassé
- Solubilité : Très légèrement soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans le 2-propanol, dans l'hexane, dans l'acétone et dans l'acétate d'éthyle.
- valeurs du pKa et du pH : pKa = 7,6 pH (solution aqueuse à 2 % à 20 °C) = 4,0 à 5,0
- Point de fusion : Le chlorhydrate de valganciclovir fond avec décomposition au-dessus de 180 °C

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques des études

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

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

Les participants à l'étude présentaient les caractéristiques suivantes : hommes (91 %), Blancs (53 %), Hispaniques (31 %) et Noirs (11 %). L'âge médian était de 39 ans, le taux médian d'ARN du VIH-1 au départ était de 4,9 log₁₀ et la numération de CD4 médiane était de 23 cellules/mm³. Une évaluation de l'évolution de la rétinite à CMV par examen « à l'insu » de photographies de la rétine prises au début de l'étude et à la semaine 4 constituait la principale mesure du résultat du traitement d'induction de 3 semaines. Le tableau 13 présente les résultats après 4 semaines.

Traitement d'entretien de la rétinite à CMV

Nous ne disposons d'aucune donnée clinique comparative sur l'efficacité de chlorhydrate de valganciclovir dans le traitement d'entretien de la rétinite à CMV parce que tous les patients de l'étude WV15376 ont reçu chlorhydrate de valganciclovir après la semaine 4 (traitement ouvert). Cependant, la SSC du ganciclovir est semblable après l'administration de valganciclovir à raison de 900 mg une fois par jour et de ganciclovir intraveineux à 5 mg/kg une fois par jour. Même si la C_{max} du ganciclovir est moins élevée après administration de valganciclovir qu'après l'administration de ganciclovir intraveineux, elle est plus élevée que la C_{max} obtenue après l'administration de ganciclovir oral (voir la figure 1 de la section 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique). Par conséquent, l'emploi du valganciclovir comme traitement d'entretien est étayé par un profil de concentration plasmatique en fonction du temps semblable au profil de deux produits homologués pour le traitement d'entretien de la rétinite à CMV.

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

Une étude clinique à double insu et à double feinte, avec traitement de comparaison actif, a été menée auprès de 372 patients ayant subi une transplantation cardiaque, hépatique ou rénale et présentant un risque élevé de maladie à CMV (donneur séropositif pour le CMV/receveur séronégatif [(D+/R-)]. Les patients ont été répartis au hasard (selon un rapport chlorhydrate de valganciclovir /ganciclovir oral de 2:1) pour recevoir soit les comprimés chlorhydrate de valganciclovir (900 mg une fois par jour) ou du ganciclovir oral (1 000 mg trois fois par jour); le

traitement débutait dans les 10 jours suivant la transplantation et se poursuivait jusqu'au jour 100 après la chirurgie.

14.2 Résultats des études

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

Tableau 13 Examen « à l'insu » de photographies de la rétine à la semaine 4 dans l'étude WV15376

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

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

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

La proportion de patients chez qui la maladie à CMV est survenue, y compris le syndrome à CMV ou l'infection tissulaire invasive à CMV, au cours des 6 premiers mois suivant la transplantation était de 12,1 % chez les patients traités par chlorhydrate de valganciclovir (N = 239) *versus* 15,2 % dans le groupe traité par le ganciclovir oral (N = 125). Cependant, chez les transplantés hépatiques, l'incidence d'infection tissulaire invasive à CMV était considérablement plus élevée dans le groupe traité par chlorhydrate de valganciclovir par rapport au groupe du ganciclovir. Le tableau 14 résume ces résultats.

Tableau 14 Pourcentage de patients atteints de maladie à CMV et d'infection tissulaire invasive à CMV, selon le type d'organe : Population de l'analyse ITT à 6 mois (Comité de surveillance du critère d'évaluation)

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

GCV = ganciclovir oral; ITT = en intention de traiter; VGCV = Chlorhydrate de valganciclovir

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

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

L'incidence du rejet aigu de greffes jusqu'à 6 mois après la transplantation était légèrement plus élevée dans le groupe du ganciclovir (36,0 % *versus* 29,7 % dans le groupe du valganciclovir). La prolongation de la prophylaxie par chlorhydrate de valganciclovir jusqu'à 200 jours après la transplantation peut entraîner un certain bienfait chez les receveurs d'une greffe rénale à risque élevé (D+/R-). Toutefois, une plus grande incidence de manifestations indésirables liées au traitement, y compris de leucopénie et de neutropénie, a été observée lorsque la prophylaxie était prolongée jusqu'à 200 jours après la transplantation, comparativement à 100 jours après la transplantation. La décision de prolonger la prophylaxie doit être prise uniquement lorsque les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Utilisation chez les enfants

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

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée de biodisponibilité d'AuroValganciclovir (Auro Pharma Inc.) avec PrVALCYTE® (Hoffmann-La Roche Limitée), administré sous forme de solution buvable reconstituée de 18 mL x 50 mg/mL, a été menée chez des sujets mâles adultes en bonne santé dans des conditions de jeûne. Les données comparatives sur la biodisponibilité des 37 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Valganciclovir (18 mL x 50 mg/mL) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de Confiance 90%
SSC _T (ng.h/ml)	493,65 511,91 (34,1)	468,77 478,57 (20,5)	105,3	101,7–109,0
SSC _i (ng.h/ml)	498,09 516,36 (33,9)	472,81 482,59 (20,4)	105,4	101,8-109,0
Cmax (ng/ml)	275,69 309,22 (74,9)	258,45 270,10 (33,4)	106,7	98,4-115,7
Tmax ³ (h)	0.75 (0.20 – 2,00)	0.75 (0,33-2,00)		
T½ ⁴ (h)	0,81 (16,2)	0,83 (15,4)		

¹ Auro-Valganciclovir (poudre pour solution, valganciclovir sous forme de chlorhydrate de valganciclovir), 50 mg/mL lorsqu'il est reconstitué (Auro Pharma Inc.).

² PrVALCYTE® (poudre pour solution, valganciclovir sous forme de chlorhydrate de valganciclovir), 50 mg/mL lorsqu'il est reconstitué (Hoffmann-La Roche Limited).

³ Exprimé comme la médiane (plage) seulement.

⁴ Exprimé en moyenne arithmétique (CV%) seulement.

Une étude multicentrique, randomisée, croisée et ouverte a été menée pour comparer la biodisponibilité du ganciclovir de la solution buvable de valganciclovir tutti-frutti et de la formulation de comprimés de 450 mg à une dose de 900 mg administrée à l'état nourri aux receveurs de greffes de rein mâles et femelles (n=21). Les résultats statistiques ci-dessous indiquent que la biodisponibilité du ganciclovir à partir de la solution buvable tutti-frutti et du comprimé commercialisé est comparable

Tableau 15 : Tableau sommaire des données comparatives sur la biodisponibilité

ganciclovir de valganciclovir (2 x 450 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)#	Intervalle de confiance#
SSC ₂₄ (µg.h/ml)	51,52 52,3 (19,7 %)	51,57 52,2 (19,2 %)	100	96–104 (IC à 90 %)
SSC _{inf} (µg.h/ml)	54,97 55,85 (21,3 %)	55,33 56,12 (20,8 %)	99	96–103 (IC à 90 %)
C _{max} (µg/ml)	6,38 6,60 (27,3 %)	6,75 6,90 (21,6 %)	95	89–101 (IC à 90 %)
T _{max} ³ (h)	2,11 2,33 (49,6 %)	2,79 3,00 (34,5 %)		
T _{1/2} ⁴ (h)	5,51 5,67 (23,6 %)	5,55 5,71 (24,5 %)		

* Solution buvable à saveur tutti frutti

† Comprimé pelliculé (identique au produit commercialisé au Canada)

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

Calculé en fonction des estimations de la moyenne des moindres carrés

15 MICROBIOLOGIE

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

Dans une étude où chlorhydrate de valganciclovir en comprimés a été administré à des sujets atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) pour le traitement d'une rétinite à CMV, son effet antiviral a été mis en évidence par une diminution de l'excrétion virale (voir tableau 16).

Tableau 16 Effet antiviral des comprimés chlorhydrate de valganciclovir

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

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

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

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

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

Activité antivirale contre les herpès virus humains

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

Résistance virale

Des virus peuvent acquérir une résistance au ganciclovir, après une administration prolongée du valganciclovir, par sélection de mutations au niveau du gène codant pour la kinase virale (UL97), responsable de la mono phosphorylation du ganciclovir, ou du gène codant pour la polymérase virale (UL54). Les mutations du gène UL97 surviennent plus tôt et plus fréquemment que les mutations du gène UL54. Les virus contenant des mutations du gène UL97 sont résistants seulement au ganciclovir, M460V/I, H520Q, C592G, A594V, L595S et C603W étant les substitutions associées à une résistance au ganciclovir les plus fréquemment signalées, tandis que les virus contenant des mutations du gène UL54 peuvent afficher une résistance croisée à d'autres antiviraux qui ciblent la polymérase virale et vice versa. Les substitutions d'acides aminés dans le gène UL54 qui confèrent une résistance croisée au ganciclovir et au cidofovir sont généralement situées dans les domaines d'exonucléase et la région V, toutefois des substitutions d'acides aminés conférant une résistance croisée à foscarnet sont diverses, mais concentrées au niveau des régions II (codon 696-742) et III (codon 805-845) et entre ces régions.

La résistance du CMV au ganciclovir dans les essais *in vitro* est définie provisoirement par une $CI_{50} > 1,5 \mu\text{g/ml}$ ($6,0 \mu\text{M}$). Une résistance du CMV au ganciclovir a été observée chez des personnes atteintes du sida et d'une rétinite à CMV qui n'avaient jamais reçu de ganciclovir. On a également recensé des cas de résistance virale chez des patients qui ont suivi un traitement de longue durée par le ganciclovir pour une rétinite à CMV. La possibilité d'une résistance virale est à envisager chez les patients qui affichent une mauvaise réponse clinique ou une excrétion virale persistante durant le traitement.

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

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

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

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

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

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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

Pharmacologie animale

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

Toxicologie générale

Toxicité aiguë : des études de toxicité aiguë après l'administration orale d'une dose unique de valganciclovir ont été menées chez la souris et le chien. L'administration de doses orales uniques allant jusqu'à 2 000 mg/kg de valganciclovir à des souris n'a mis en évidence aucune anomalie. Chez les chiens, l'administration de doses unique de 500 et 1 000 mg/kg a donné lieu à une baisse du nombre de globules blancs, des neutrophiles et des plaquettes. Des vomissements ont été observés dans les 3 heures suivant l'administration de 100 mg/kg.

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

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

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

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

Une toxicité rénale a été rapportée chez la souris, se manifestant par une basophilie tubulaire, une dilatation et une nécrose pelviennes, associée à des anomalies pathologiques cliniques.

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

Cancérogénicité : dans une étude menée sur 18 mois, le ganciclovir s'est révélé être cancérogène chez la souris à des doses orales de 20 et 1 000 mg/kg/jour (environ 0,1 et 1,4 fois l'exposition moyenne au médicament chez l'humain, respectivement, après l'administration de la dose recommandée de 5 mg/kg par voie intraveineuse, selon les comparaisons des surfaces sous la courbe [SSC] des concentrations plasmatiques en fonction du temps). À la dose de 1 000 mg/kg/jour, on a noté une hausse significative de l'incidence des tumeurs agissant sur la glande préputiale chez les mâles, l'estomac antérieur (muqueuse non glandulaire) chez les mâles et les femelles, et les tissus génitaux et le foie chez les femelles. À la dose de 20 mg/kg/jour, une incidence légèrement accrue de tumeurs a été notée dans les glandes préputiales et de Harder chez les mâles, l'estomac antérieur chez les mâles et les femelles et le foie chez les femelles. Aucun effet cancérogène n'a été observé chez les souris qui recevaient du ganciclovir à raison de 1 mg/kg/jour (évalué à 0,1 fois la dose humaine selon une comparaison des SSC). À l'exception du sarcome histiocytaire du foie, les tumeurs induites par le ganciclovir étaient généralement d'origine épithéliale ou vasculaire. Même si les glandes préputiales et clitorales, l'estomac antérieur et les glandes de Harder n'ont pas d'équivalents chez l'humain, le

ganciclovir doit être considéré comme un agent cancérogène potentiel chez l'humain.

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

Le pouvoir mutagène et clastogène du valganciclovir a été évalué à l'aide du test de mutation bactérienne, du test de mutation génique sur culture de cellules de mammifères et du test d'aberrations chromosomiques *in vivo*. Le valganciclovir s'est révélé mutagène dans le test du lymphome de souris, avec ou sans activation métabolique, et clastogène dans le test du micronoyau à une dose cytotoxique.

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

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

Des doses quotidiennes de 90 mg/kg administrées par voie intraveineuse à des femelles juste

avant l'accouplement, pendant la gestation et pendant la période de lactation ont entraîné une hypoplasie des testicules et des vésicules séminales chez les petits mâles âgés d'un mois, ainsi que des changements pathologiques dans la région non glandulaire de l'estomac. L'exposition au médicament chez la souris, évaluée par la SSC, était d'environ 1,7 fois la SSC chez l'humain.

Des données obtenues à partir d'un modèle placentaire humain *ex vivo* montrent que le ganciclovir traverse la barrière placentaire et que le mécanisme de transfert est probablement une simple diffusion. Le transfert n'était pas saturable avec une concentration de 1 à 10 mg/ml et s'est produit par diffusion passive.

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

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT À L'APPUI

1. Valcyte, poudre pour solution buvable, 50 mg / mL, Numéro de contrôle de la présentation 264707, Monographie de produit, CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. (11 juillet 2022)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT.

Pr
Auro-Valganciclovir

Poudre de valganciclovir pour solution buvable

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Auro-Valganciclovir** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Auro-Valganciclovir** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- **Troubles sanguins** : Auro-Valganciclovir peut causer de graves troubles sanguins, dont baisse du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes. Voir *Effets secondaires graves et mesures à prendre*.

Cancer, fertilité et anomalies congénitales : Auro-Valganciclovir peut causer le cancer chez les animaux et pourrait causer le cancer chez l'humain. Auro-Valganciclovir a aussi eu des effets nocifs sur l'appareil reproducteur. Chez les hommes, il peut réduire le nombre de spermatozoïdes dans le sperme, et cet effet peut être complet et irréversible. Chez les femmes, il peut causer des problèmes de fertilité. Il peut aussi causer des malformations congénitales. Voir *Autres mises en garde*.

Pourquoi utilise-t-on Auro-Valganciclovir?

- Auro-Valganciclovir est utilisé pour traiter une maladie appelée rétinite à cytomégalovirus (CMV) chez les adultes qui ont le sida (syndrome d'immunodéficience acquise).
- Auro-Valganciclovir est aussi utilisé pour prévenir une maladie à CMV chez les adultes qui ont subi une transplantation d'organe solide et courent un risque de contracter une telle maladie.

Comment Auro-Valganciclovir agit-il?

- Auro-Valganciclovir est un médicament vendu sur ordonnance qui fait partie de la famille des antiviraux. Il est utilisé pour traiter des infections causées par des virus.
- Auro-Valganciclovir agit en ralentissant la croissance du cmv.

- Auro-Valganciclovir contient du valganciclovir, soit la forme initiale du médicament appelé ganciclovir, c'est-à-dire que le valganciclovir se transforme en ganciclovir après son absorption dans l'organisme. Le ganciclovir est la substance active du médicament qui ralentit la prolifération du CMV.
- Votre médecin vous dira pendant combien de temps prendre AURO-VALGANCICLOVIR et si Auro-Valganciclovir est efficace chez vous.

Quels sont les ingrédients d'Auro-Valganciclovir?

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de valganciclovir

Ingrédients non médicinaux : Mannitol, Povidone, Saccharine sodique, Benzoate de sodium, Acide tartrique et Arôme Tutti Frutti 51880 AP0551

Auro-Valganciclovir se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Poudre pour solution buvable. La solution à saveur de fruits contenant 50 mg/ml de valganciclovir (sous forme de chlorhydrate de valganciclovir) sera préparée par votre pharmacien.

N'utilisez pas Auro-Valganciclovir dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au valganciclovir ou au ganciclovir.
- vous êtes allergique à l'un des autres ingrédients d'Auro-Valganciclovir ou à un composant du contenant.
- vous êtes allergique à un médicament antiviral appelé acyclovir ou au valacyclovir; Auro-Valganciclovir peut causer une réaction semblable.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir Auro-Valganciclovir, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez-le de votre état ou de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des problèmes rénaux.
- avez des problèmes hépatiques.
- avez des séances d'hémodialyse, car la dose d'Auro-Valganciclovir devra être modifiée.
- recevez ou avez reçu une radiothérapie.

Autres mises en garde

Troubles sanguins

Auro-Valganciclovir peut causer de graves troubles sanguins, par exemple une baisse du nombre de certains globules blancs (granulopénie, neutropénie ou leucopénie), une baisse du nombre de globules rouges (anémie) et une baisse du nombre de plaquettes (thrombopénie). Voir l'encadré *Mises en garde et précautions importantes*. Si vous avez des antécédents de troubles

sanguins ou d'anomalie des résultats des tests sanguins, veuillez-vous adresser à votre professionnel de la santé avant de prendre Auro-Valganciclovir. Auro-Valganciclovir peut également causer une élévation de la créatinine dans le sang et des anomalies de la fonction hépatique. Votre médecin devrait vous recommander de passer des tests sanguins à intervalles réguliers.

Troubles rénaux

Auro-Valganciclovir peut provoquer une hausse de la créatinine sérique (mesure de la fonction rénale). Une élévation de la créatinine sérique peut indiquer une anomalie de la fonction rénale. Votre médecin devrait vous faire des prises de sang régulièrement pour surveiller votre taux de créatinine sérique.

Grossesse et anomalies congénitales

Veuillez dire à votre médecin si vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse. Auro-Valganciclovir peut causer des malformations congénitales et ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez éviter la grossesse. Vous devez prendre des mesures contraceptives efficaces durant le traitement et pendant 30 jours après la fin du traitement. L'utilisation d'une méthode de barrière, comme un condom, avec une méthode comme un contraceptif oral ou un dispositif intra-utérin est une forme de contraception efficace. Si vous êtes un homme traité par Auro-Valganciclovir ayant une partenaire de sexe féminin, vous devez utiliser une méthode de barrière (p. ex. un condom) durant le traitement et pendant 90 jours après la fin du traitement, car Auro-Valganciclovir peut causer des malformations congénitales.

Allaitement

Veuillez dire à votre médecin si vous allaitez ou prévoyez allaiter. Vous ne devez pas prendre Auro-Valganciclovir pendant l'allaitement. Les femmes séropositives pour le VIH ne doivent pas allaiter, car l'infection à VIH peut être transmise au bébé par le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faites preuve de prudence si vous prenez le volant ou utilisez des machines. Auro-Valganciclovir et/ou le ganciclovir peuvent causer des crises d'épilepsie, des étourdissements, une ataxie (trouble de la coordination des mouvements) et une confusion. Vous ne devez pas prendre le volant ou utiliser des machines avant de connaître les effets d'Auro-Valganciclovir chez vous.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les suivants : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

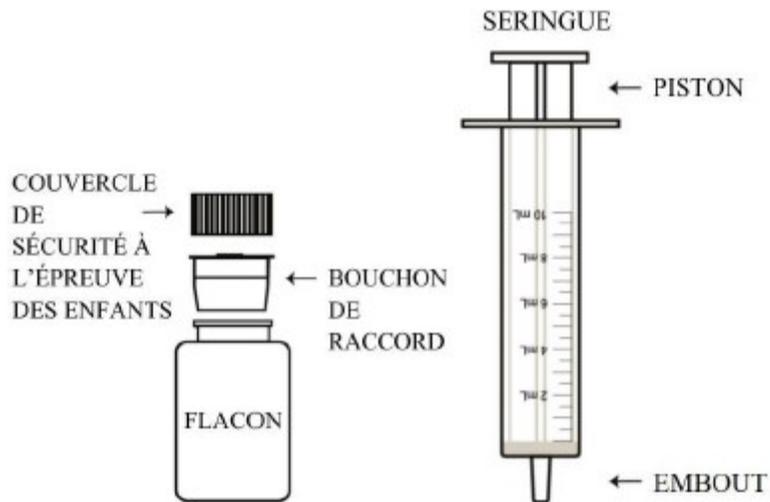
Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Auro-Valganciclovir :

- médicaments pour le traitement du sida, comme la zidovudine, la didanosine et la stavudine.

- Quand ces médicaments sont pris avec Auro-Valganciclovir, leur dose pourrait devoir être modifiée.
- médicaments qui affaiblissent votre système immunitaire, comme la cyclosporine, le tacrolimus, le mofétilmycophénolate.
- médicaments pour le traitement du cancer, comme la vincristine, la vinblastine, la doxorubicine et l'hydroxyurée.
- médicaments qui luttent contre les infections, comme la triméthoprim/les sulphonamides, le dapson, l'amphotéricine B, la flucytosine, la pentamidine et les interférons pégylés avec ribavirine.
- médicaments qui empêchent l'aggravation des infections, comme l'imipénem-cilastatine. Des crises d'épilepsie sont survenues chez les patients traités par l'imipénem-cilastatine et le ganciclovir. Vous pouvez discuter de différentes options avec votre médecin.
- le probénécide, un médicament utilisé pour traiter la goutte. La prise de probénécide en même temps qu'Auro-Valganciclovir pourrait produire des concentrations sanguines toxiques de ganciclovir.

Comment AURO-VALGANCICLOVIR s'administre-t-il?

- Prenez Auro-Valganciclovir exactement comme votre médecin vous l'a indiqué.
- Ne sautez pas de doses et ne prenez pas de doses plus élevées que la dose prescrite.
- Prenez Auro-Valganciclovir avec des aliments.
- Soyez prudent lorsque vous manipulez la solution Auro-Valganciclovir. Évitez le contact direct de la solution avec la peau, les lèvres, l'intérieur du nez ou les yeux. En cas de contact de la solution avec la peau ou les lèvres, nettoyez la région à fond avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec les yeux, rincez abondamment les yeux à l'eau stérile ou à l'eau du robinet.
- Si vous présentez des troubles rénaux, votre médecin pourrait vous prescrire une dose inférieure.
- Si votre médecin vous a prescrit Auro-Valganciclovir en solution buvable, suivez bien les directives ci-dessous pour prendre la dose adéquate :



1. Avant de retirer le couvercle de sécurité à l'épreuve des enfants, agitez vigoureusement le flacon pendant environ 5 secondes avant chaque utilisation.
2. Pour ouvrir le flacon, appuyez fermement sur le couvercle de sécurité à l'épreuve des enfants et tournez-le dans le sens antihoraire. **Ne jetez pas le couvercle.**
3. Enfoncez le piston de la seringue. En tenant le flacon à l'endroit, insérez l'embout de la seringue dans l'orifice du bouchon de raccord.
4. Tournez l'ensemble flacon-seringue à l'envers.
5. Tirez lentement sur le piston jusqu'à ce que la quantité voulue de la solution soit aspirée dans la seringue (voir figure).



6. Remettez l'ensemble flacon-seringue à l'endroit et retirez lentement la seringue.
7. Introduisez l'embout de la seringue directement dans la bouche. Enfoncez lentement le piston jusqu'à ce que la seringue soit vide. Avalez la solution. Ne mélangez la solution à aucun autre liquide avant de l'avaler.
8. Refermez le flacon au moyen du couvercle de sécurité à l'épreuve des enfants. Remettez le flacon au réfrigérateur (voir *Conservation*).
9. Après chaque utilisation : Enlevez le piston de la seringue en le tirant. Rincez la seringue et le piston sous l'eau du robinet et laissez-les sécher à l'air avant la prochaine utilisation.

- Il est important d'utiliser la seringue pour administration orale fournie dans la boîte pour mesurer votre dose de solution buvable Auro-Valganciclovir.
- La boîte contient 2 seringues pour administration orale au cas où l'une d'elles serait perdue ou endommagée. Chaque seringue est conçue pour prélever une dose maximale de 10 ml de solution Auro-Valganciclovir. N'oubliez pas de prendre la quantité de solution AURO-VALGANCICLOVIR prescrite par votre médecin.
- Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien si les 2 seringues sont perdues ou endommagées. Il vous dira comment prendre la solution Auro-Valganciclovir.

Dose habituelle

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

- Chez les adultes, la dose habituelle pour contrôler une rétinite à CMV évolutive (traitement d'induction) est de 18 ml de solution Auro-Valganciclovir deux fois par jour pendant 21 jours. Utilisez la seringue pour administration orale fournie et prenez deux doses de 9 ml de solution le matin et deux doses de 9 ml le soir.
- Chez les adultes, la dose habituelle pour tenir la rétinite à CMV en échec (traitement d'entretien) est de 18 ml de solution Auro-Valganciclovir une fois par jour. Utilisez la seringue pour administration orale fournie et prenez deux doses de 9 ml de solution une fois par jour. Vous devriez essayer de prendre la solution à la même heure chaque jour.

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

- La dose habituelle pour prévenir la survenue d'une maladie à CMV chez les adultes ayant subi une transplantation d'organe solide est de 18 ml de solution Auro-Valganciclovir une fois par jour. Le traitement est amorcé dans les 10 jours suivant la transplantation et se poursuit jusqu'à 100 jours après la chirurgie. Utilisez la seringue pour administration orale fournie et prenez deux doses de 9 ml de solution une fois par jour.

Patients ayant des troubles rénaux : Si vos reins ne fonctionnent pas bien, votre médecin pourrait décider de réduire la dose de solution Auro-Valganciclovir à prendre chaque jour. Il est très important de respecter la dose prescrite par votre médecin.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité d'Auro-Valganciclovir, en particulier après ingestion accidentelle (par voie orale), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

- Si vous avez sauté une dose d'Auro-Valganciclovir, prenez-la le plus tôt possible et

reprenez votre horaire habituel. Si vous vous rappelez que vous avez oublié une dose presque au moment de la prise suivante, ne doublez pas la dose. Ne prenez jamais 2 doses d'Auro-Valganciclovir en même temps.

- Évitez de vous trouver à court de médicament. La quantité de virus dans votre sang peut augmenter si vous arrêtez de prendre le médicament, même pendant une brève période.
- Il serait bon de demander d'avance à votre médecin ou à votre pharmacien que faire si vous sautez une dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Auro-Valganciclovir?

Lorsque vous prenez Auro-Valganciclovir, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici certains des effets secondaires possibles :

- Diarrhée, nausées, vomissements
- Constipation
- Fièvre
- Maux de tête
- Tremblements
- Enflure des jambes
- Maux de dos
- Insomnie
- Tension artérielle élevée
- Étourdissements, trouble de la coordination des mouvements
- Confusion
- Hausse de la quantité de potassium dans le sang

Autres effets secondaires. Auro-Valganciclovir cause le cancer chez les animaux et pourrait causer le cancer chez l'humain.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Rejet des greffes – destruction par le système immunitaire du tissu		✓	

transplanté : sensation désagréable, malaise, douleur ou enflure de la région du tissu, fièvre, symptômes pseudo-grippaux.			
FRÉQUENT			
Troubles sanguins – réduction du nombre de globules blancs : frissons, fièvre, fatigue, douleur à la bouche, toux, rougeur, douleur ou enflure d’une région du corps, douleur ou sensation de brûlure lorsque vous urinez.	✓		
Troubles sanguins – réduction du nombre de globules rouges : fatigue et faiblesse, pâleur, essoufflement.	✓		
Troubles sanguins – réduction du nombre de plaquettes : hausse des ecchymoses et des saignements, fatigue, faiblesse.	✓		
Crises d’épilepsie : mouvements involontaires, perte de connaissance, regard fixe, convulsions.		✓	
PEU FRÉQUENT			
Troubles rénaux : réduction de la production d’urine, douleur au bas du dos ou au côté, enflure des pieds ou du bas des jambes, douleur ou sensation désagréable lorsque vous urinez.	✓		
Infertilité masculine – incapacité de provoquer une grossesse : absence de production de sperme, réduction du nombre de spermatozoïdes.	✓		

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n’est pas mentionné ici ou qui s’aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez la solution buvable d'Auro-Valganciclovir au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), dans son contenant étiqueté d'origine. Le pharmacien écrira la date d'expiration sur l'étiquette du flacon.
- Fermez hermétiquement le flacon.
- N'utilisez pas le médicament après la date d'expiration imprimée sur l'emballage.
- Ne jetez pas les médicaments dans les eaux usées ni les déchets domestiques. Demandez à votre pharmacien comment vous débarrasser des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures permettent de protéger l'environnement.

Pour en savoir plus sur Auro-Valganciclovir:

- communiquez avec votre professionnel de la santé.
- lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez obtenir ces derniers sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site Web du fabricant <http://www.auropharma.ca> ou en composant le 1-855-648-6681.

Le présent feuillet a été rédigé par Auro Pharma Inc.

Dernière révision : 14 février 2023