

# Cymevene®

Ganciclovir

---

## Composition

*Principe actif: ganciclovirum.*

## Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Un flacon-ampoule contient 500 mg de ganciclovir sous forme de ganciclovir sodique.

## Indications/possibilités d'emploi

Cymevene est indiqué dans le traitement des infections à CMV qui compromettent le pronostic vital ou la vision des immunodéprimés. De telles infections sont notamment la rétinite, la colite, la pneumonie et d'autres atteintes viscérales, ou encore une infection systémique sans lésion viscérale établie. L'efficacité et la tolérance de Cymevene n'ont été démontrées qu'en présence d'infections sévères à CMV et non lors de maladies à CMV congénitales ou néonatales, pas plus que lors d'infections à CMV chez le patient non immunodéprimé.

Cymevene est indiqué dans la prévention des maladies à CMV après transplantation cardiaque, pulmonaire et cœur-poumon.

Afin de confirmer le diagnostic étiologique, il convient de faire pratiquer les tests biologiques appropriés (culture, mise en évidence d'antigènes, etc.). Si une rétinite est suspectée, le diagnostic doit être confirmé par la présence de lésions typiques de la rétine avec culture positive dans le sang, l'urine ou d'autres prélèvements. Le diagnostic d'une infection à CMV ne doit pas uniquement reposer sur la présence d'anticorps ou de lésions histologiques telles que des inclusions virales dans un échantillon de biopsie.

## Posologie/mode d'emploi

### 1. Posologie usuelle

- *Traitemen initial*

Adultes: chez les patients dont la fonction rénale est normale, 5 mg par kg en perfusion i.v. pendant une heure toutes les 12 heures (10 mg/kg/jour) pendant 14 à 21 jours.

### *Traitemen d'entretien*

Adultes: chez les patients dont le système immunitaire demeure affaibli et qui sont donc exposés à un risque de rechute, une dose de 6 mg/kg/jour peut être administrée 5 jours par semaine.

## Instructions spéciales pour la posologie

*Insuffisants rénaux*

Les patients présentant un trouble de la fonction rénale doivent recevoir, en fonction de la clairance de la créatinine, les doses indiquées dans le tableau suivant:

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose initiale (mg/kg)	Dose d'entretien (mg/kg)
≥ 70 ml	5,0 (2 x/jour)	5,0 (1 x/jour)
50-69	2,5 (2 x/jour)	2,5 (1 x/jour)
25-49	2,5 (1 x/jour)	1,25 (1 x/jour)
10-24	1,25 (1 x/jour)	0,625 (1 x/jour)
<10	1,25 (3 x/semaine après l'hémodialyse)	0,625 (3 x/semaine)

•

La clairance de la créatinine se calcule de la manière suivante:

*Hommes*

$$Cl_{Cr} = \{(140 - \text{âge [en années]} \times \text{poids corporel [kg]})\} : \{72 \times (0,011 \times \text{créatinine sérique [mmol/l]})\}.$$

*Femmes*

$$Cl_{Cr} = 0,85 \times \text{valeur chez l'homme.}$$

Etant donné qu'une adaptation de la posologie est recommandée chez l'insuffisant rénal, il convient de contrôler soigneusement le taux sérique ou la clairance de la créatinine.

Les données recueillies chez des patients dialysés montrent que le taux plasmatique de ganciclovir est abaissé de 50% environ après hémodialyse.

*Patients présentant une leucopénie, une neutropénie sévère, une anémie ou une thrombopénie*

Granulopénie (neutropénie), anémie, thrombopénie, dépression médullaire et anémie aplasique ont été observées chez des patients traités par le ganciclovir.

Le traitement ne doit pas être instauré lorsque le nombre absolu de neutrophiles est inférieur à 500 cellules/ $\mu$ l, le nombre de thrombocytes inférieur à 25 000/ $\mu$ l ou le taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl (voir sous Mises en garde et précautions et sous Effets indésirables).

*Patients âgés*

L'efficacité et la tolérance de Cymevene n'ont pas été déterminées chez les patients âgés.

Etant donné que la fonction rénale est souvent réduite chez les personnes âgées, ne leur administrer le ganciclovir qu'après avoir pris connaissance de leur bilan rénal (voir sous Instructions spéciales pour la posologie / Insuffisants rénaux).

#### *Enfants*

Le ganciclovir n'est pas homologué pour le traitement des enfants et des adolescents de moins de 18 ans, faute d'expérience clinique (voir sous Mises en garde et précautions).

#### *Mode d'administration*

**Ne pas administrer en injection intraveineuse rapide, car la toxicité de Cymevene pourrait s'en trouver accrue par suite de concentrations plasmatiques excessives.**

L'injection intramusculaire ou sous-cutanée peut entraîner une sévère irritation tissulaire en raison du pH élevé (9 - 11) de la solution de Cymevene.

### **Contre-indications**

Cymevene est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au ganciclovir, au valganciclovir ou à l'un des excipients conformément à la composition.

La structure chimique de Cymevene étant proche de celle de l'aciclovir et du valaciclovir, une réaction d'hypersensibilité croisée peut se produire avec ces médicaments.

En cas de neutropénie (< 500/ $\mu$ l) et/ou de thrombopénie (< 25 000/ $\mu$ l), Cymevene ne doit pas être administré.

Pendant la grossesse et l'allaitement ainsi que chez l'homme désireux d'avoir un enfant, Cymevene est contre-indiqué.

### **Mise en garde et précautions**

En raison de sa toxicité relativement élevée, le ganciclovir ne doit être utilisé que dans les cas d'infections à CMV sévères, et pas lors d'autres maladies virales. Le personnel soignant qui manipule le ganciclovir doit faire preuve d'une prudence particulière en raison de la cancérogénicité potentielle de la substance.

Au cours de l'expérimentation animale, le ganciclovir s'est avéré mutagène, tératogène, aspermato-gène et cancérogène. Cymevene doit de ce fait être considéré comme une substance potentiellement tératogène et cancérogène chez l'homme, de nature à provoquer des malformations à la naissance et des affections cancéreuses (voir sous Remarques particulières). Il est également probable que Cymevene est susceptible d'entraîner une inhibition passagère ou permanente de la spermatogenèse (voir sous Données précliniques, sous Grossesse/Allaitement et sous Effets indésirables).

Une neutropénie (< 1000/mm<sup>3</sup>) est observée chez 38% des patients traités par Cymevene, généralement pendant la première ou la deuxième semaine du traitement initial et avant administration d'une dose cumulée de 200 mg/kg. Le plus souvent, le nombre de leucocytes se normalise en 3 à 7 jours après arrêt du traitement ou réduction de la dose.

Etant donné qu'aucun lien n'a été constaté entre la fréquence de la neutropénie et le nombre de leucocytes avant traitement, ce risque ne peut pas être anticipé. La prudence est toutefois de rigueur chez les patients avec antécédents de réaction neutropénique à d'autres médicaments.

Une thrombopénie ( $< 50\ 000/\text{mm}^3$ ) est observée chez 19% des patients. Cette toxicité touche davantage les patients ayant été traités par des immunosuppresseurs que les sidéens. Le risque de thrombopénie est plus élevé lorsque le nombre initial de thrombocytes est inférieur à  $100\ 000/\text{mm}^3$ .

Leucopénie, neutropénie, anémie, thrombopénie, pancytopénie, dépression médullaire et anémie aplasique sévères ont été observées chez des patients traités par Cymevene. Le traitement ne doit donc pas être instauré lorsque le nombre absolu de neutrophiles est inférieur à 500 cellules/ $\mu\text{l}$ , le nombre de thrombocytes inférieur à  $25\ 000/\mu\text{l}$  ou le taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl (voir sous Posologie/Mode d'emploi, sous Instructions spéciales pour la posologie et sous Effets indésirables).

Chez les patients avec leucopénie, neutropénie, anémie et/ou thrombopénie sévères, il est recommandé d'envisager un traitement par des facteurs de croissance hématopoïétiques et/ou une interruption du traitement (voir sous Posologie/Mode d'emploi et sous Effets indésirables).

Pendant le traitement, il est recommandé de surveiller la numération/formule sanguine ainsi que le nombre de thrombocytes.

La fonction rénale doit être contrôlée régulièrement. Chez les patients avec insuffisance rénale, une adaptation de la dose est nécessaire en fonction de la clairance de la créatinine (voir sous Posologie/Mode d'emploi et sous Cinétique pour certains groupes de patients).

Des crises convulsives ont été observées chez des patients prenant l'association imipénem-cilastatine et le ganciclovir. Aussi Cymevene ne doit-il être administré en même temps que l'association imipénem-cilastatine que si le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques encourus (voir sous Interactions).

Tant la zidovudine que Cymevene peuvent entraîner une neutropénie et une anémie. Certains patients ne tolèrent pas l'administration simultanée de ces deux médicaments à pleine posologie (voir sous Interactions).

Etant donné que les concentrations plasmatiques de didanosine peuvent augmenter sous traitement concomitant par Cymevene, l'apparition éventuelle d'effets toxiques de la didanosine doit être étroitement surveillée (voir sous Interactions).

Un traitement simultané par Cymevene et des médicaments connus pour leur effet myélosuppressif ou néphrotoxique peut entraîner un renforcement des effets toxiques (voir sous Interactions).

Etant donné que Cymevene est éliminé par les reins, une hydratation suffisante doit être garantie pendant le traitement.

Les solutions de Cymevene ont un pH élevé (9 – 11) et peuvent provoquer une phlébite et/ou une douleur au site de perfusion. Aussi convient-il de procéder à l'injection dans des veines à débit sanguin permettant une dilution et une distribution rapides de la substance.

#### *Patients âgés*

Chez les patients âgés, l'efficacité et la tolérance de Cymevene n'ont pas été étudiées, de sorte que le médicament ne doit leur être administré que sous surveillance, en tenant tout particulièrement compte de la fonction rénale.

#### *Enfants*

L'innocuité et l'efficacité du ganciclovir n'ont pas été établies en pédiatrie, pas plus que lors d'infections à CMV congénitales ou néonatales. Compte tenu du potentiel toxique pour la reproduction et cancérogène à long terme, l'utilisation du ganciclovir en pédiatrie requiert la plus extrême prudence. Le bénéfice potentiel du traitement doit justifier les risques encourus (voir sous Cinétique pour certains groupes de patients).

#### *Précautions pour la préparation de la solution de ganciclovir*

La solution de ganciclovir doit être préparée avec précaution en raison de son pH élevé (9 – 11) et de son potentiel cancérogène. Il est recommandé de porter des gants de caoutchouc et des lunettes de protection.

En cas de contact accidentel avec le produit, laver soigneusement à l'eau et au savon la zone de peau ou la muqueuse concernée; rincer les yeux à l'eau durant 15 minutes. Par ailleurs, il convient d'appliquer à Cymevene les précautions valant pour les cytostatiques.

## **Interactions**

#### *Interactions avec le ganciclovir intraveineux*

La liaison du ganciclovir aux protéines plasmatiques n'est que de 1-2%. Aussi ne faut-il s'attendre à aucune interaction par éviction du produit de ses sites de liaison.

#### *(1) Didanosine*

Les concentrations plasmatiques de didanosine ont été systématiquement accrues lors de l'administration de ganciclovir (tant intraveineuse qu'orale). Aux doses de 3 et 6 g/jour de ganciclovir oral, l'augmentation de l'AUC de la didanosine a été de 84-124%; aux doses de 5 et 10 mg/kg/jour de ganciclovir intraveineux, l'AUC de la didanosine a augmenté de 38 à 67%. Cette augmentation ne s'explique pas par un mécanisme de compétition au niveau de l'excrétion tubulaire rénale, car le pourcentage de didanosine éliminée s'est accru. Elle pourrait être attribuée soit à une biodisponibilité accrue, soit à un moindre métabolisme. Il n'a pas été constaté d'effet clinique significatif sur les concentrations de ganciclovir. Néanmoins, il convient de surveiller étroitement les patients quant à l'apparition d'effets toxiques de la didanosine (pancréatite, p. ex.) par suite de l'augmentation de ses concentrations plasmatiques en présence de ganciclovir (voir sous Mises en garde et précautions).

**(2) *Imipénem-cilastatine***

Chez des patients ayant pris simultanément le ganciclovir et l'association imipénem-cilastatine, des crises convulsives ont été signalées. Ces médicaments ne doivent donc être administrés conjointement que lorsque le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques encourus (voir sous Mises en garde et précautions).

**(3) *Mycophénolate mofétil***

Sur la base des résultats d'une étude portant sur l'administration unique d'une dose orale de mycophénolate mofétil (MMF) à la posologie recommandée et de ganciclovir i.v., et compte tenu des répercussions notoires d'une insuffisance rénale sur la pharmacocinétique du MMF et du ganciclovir, il faut s'attendre que l'administration simultanée de ces substances (qui peuvent entrer en compétition au niveau de l'excrétion tubulaire rénale) entraîne une augmentation du glucuronide phénolique de l'acide mycophénolique (MPAG) et de la concentration de ganciclovir. Il ne faut pas s'attendre à des modifications importantes de la pharmacocinétique de l'acide mycophénolique (MPA) et une adaptation de la dose de MMF n'est pas nécessaire. Chez les insuffisants rénaux recevant simultanément du MMF et du ganciclovir, les recommandations posologiques du ganciclovir doivent être respectées et les patients doivent être étroitement surveillés.

Etant donné que le MMF et le ganciclovir peuvent tous deux entraîner une neutropénie et une leucopénie, l'apparition plus fréquente d'effets indésirables doit être surveillée chez ces patients.

*Interactions avec le ganciclovir oral***(4) *Probénécide***

L'administration simultanée de probénécide et de ganciclovir oral a entraîné une diminution statistiquement significative de la clairance rénale du ganciclovir (20%), laquelle s'est traduite par une exposition significativement plus élevée au médicament (40%). Ces modifications correspondent à une interaction résultant d'un processus de compétition au niveau de l'excrétion tubulaire rénale. Les patients prenant simultanément du probénécide et Cymevene doivent donc être étroitement surveillés quant à la survenue d'effets toxiques du ganciclovir.

**(5) *Zidovudine (AZT)***

Lorsque la zidovudine a été administrée conjointement au ganciclovir oral, il s'est produit une augmentation faible (19%), mais statistiquement significative, de l'AUC de la zidovudine. Lors de l'administration de la zidovudine, on a noté en outre une tendance – statistiquement non significative – à une diminution des concentrations de ganciclovir (17%). Etant donné toutefois que la zidovudine aussi bien que le ganciclovir peuvent entraîner une neutropénie et une anémie, il se pourrait que quelques patients ne supportent pas un traitement concomitant par ces deux médicaments administrés à pleine posologie (voir sous Mises en garde et précautions).

**(6) *Zalcitabine***

La zalcitabine accroît de 13% l'AUC<sub>0-8</sub> du ganciclovir oral. Il n'a pas été constaté de modifications statistiquement significatives des autres paramètres pharmacocinétiques étudiés. Il n'a pas non plus été observé de modifications cliniques importantes de la pharmacocinétique de la zalcitabine en présence de ganciclovir oral; seule une faible augmentation de la constante de vitesse d'élimination ait été observée.

(7) *Stavudine*

Lors d'administration concomitante de stavudine et de ganciclovir, il n'a pas été observé d'interaction pharmacocinétique statistiquement significative.

(8) *Triméthoprime*

L'administration concomitante de triméthoprime a entraîné une diminution statistiquement significative de 16,3% de la clairance rénale du ganciclovir oral. Dans ce contexte, on a simultanément noté une diminution statistiquement significative de la vitesse d'élimination terminale et une prolongation correspondante de 15% de la demi-vie. Ces modifications ne sont toutefois probablement pas significatives sur le plan clinique, étant donné que l'AUC<sub>0-8</sub> et la C<sub>max</sub> n'ont pas été modifiées. La seule modification statistiquement significative des paramètres pharmacocinétiques de la triméthoprime en cas d'administration concomitante avec le ganciclovir a consisté en une augmentation de la C<sub>min</sub>. Cette augmentation n'est cependant probablement pas significative sur le plan clinique et aucune adaptation de la posologie n'est recommandée.

(9) *Ciclosporine*

La comparaison des concentrations minimales de ciclosporine n'a fait apparaître aucun élément pouvant laisser supposer que l'instauration d'un traitement par le ganciclovir influe sur la pharmacocinétique de la ciclosporine. Après instauration d'un traitement par le ganciclovir, une augmentation du taux sérique maximal de créatinine a cependant été constatée.

(10) *Autres interactions médicamenteuses potentielles*

Les effets toxiques peuvent être renforcés lorsque le ganciclovir est administré en même temps que d'autres médicaments dont on sait qu'ils ont un effet myélosuppressif ou qu'ils compromettent la fonction rénale (tels que dapsone, pentamidine, flucytosine, vincristine, vinblastine, adriamycine, amphotéricine B, association triméthoprime/sulfamide, analogues nucléosidiques et hydroxyurée).

Etant donné que le ganciclovir est éliminé par voie rénale (voir sous Pharmacocinétique), la toxicité peut également être renforcée lorsque Cymevene est administré en même temps que des médicaments susceptibles de diminuer la clairance rénale du ganciclovir et, de ce fait, d'augmenter la concentration de cette substance dans l'organisme. La clairance rénale du ganciclovir peut être inhibée par deux mécanismes: (a) par la néphrotoxicité due à des substances actives telles que le cidofovir ou le foscarnet et (b) par l'inhibition compétitive au niveau de l'excrétion tubulaire rénale active, due par exemple à d'autres analogues nucléosidiques.

Ces médicaments ne doivent donc être utilisés en même temps que le ganciclovir que lorsque le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques encourus (voir sous Mises en garde et précautions).

## **Grossesse, allaitement**

Aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Cymevene chez la femme enceinte. Chez l'être humain, le ganciclovir passe facilement la barrière placentaire. Compte tenu de son mécanisme d'action pharmacologique et de la toxicité sur la reproduction observée dans les études chez l'animal réalisées avec le ganciclovir (voir sous Données précliniques), il existe un risque de tératogénicité chez l'homme.

### *Grossesse*

Cymevene est contre-indiqué pendant la grossesse, étant donné qu'on le soupçonne d'entraîner des malformations congénitales.

Les femmes aptes à la procréation doivent adopter des mesures de contraception efficaces pendant le traitement par Cymevene.

Les hommes doivent suivre une contraception à effet barrière (préservatif) pendant toute la durée du traitement par Cymevene ainsi que pendant 90 jours au moins après la fin du traitement, sauf si le risque de grossesse est exclu chez leur partenaire (voir sous Données précliniques).

### *Allaitement*

On ignore si le ganciclovir passe dans le lait maternel. Toutefois, il ne peut pas être exclu que le ganciclovir passe dans le lait maternel et provoque ainsi des effets indésirables sévères chez le nourrisson. C'est pourquoi il convient ne pas allaiter.

## **Effets sur l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines**

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

Crises convulsives, sédation, vertiges, ataxie et/ou confusion mentale ont été rapportés lors de l'utilisation de Cymevene. De tels effets compromettent la vigilance, notamment lors de la conduite d'un véhicule ou de la commande de machines.

## **Effets indésirables**

Les effets indésirables suivants peuvent survenir chez des patients traités par le ganciclovir. Certains de ces effets peuvent être dus à l'affection de base.

L'effet indésirable le plus manifeste et limitant la posologie a consisté en une neutropénie réversible (nombre de neutrophiles: < 1000/ $\mu$ l) dans 38% des cas et en une thrombopénie (nombre de thrombocytes: < 50 000/ $\mu$ l) dans 19% des cas. Anémie et cas d'éosinophilie surviennent occasionnellement.

Vu la fréquence de la leucopénie, il est recommandé de contrôler la formule leucocytaire tous les deux jours pendant les 14 premiers jours de traitement. Chez les patients ayant présenté une leucopénie lors d'un précédent traitement par Cymevene ou dont le nombre de leucocytes avant traitement est inférieur à  $2000/\text{mm}^3$ , la formule sanguine doit être contrôlée chaque jour.

### **Infections**

Infections, septicémie.

### **Troubles de la circulation sanguine et lymphatique**

Anémie, éosinophilie, anémie hypochrome, leucopénie, aplasie médullaire, pancytopenie, thrombopénie et splénomégalie.

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Augmentation de la phosphatase alcaline, de la créatinine et de la créatine kinase, diminution ou augmentation de la glycémie, hypokaliémie, augmentation de la lactate déshydrogénase, de la SGOT et de la SGPT.

### **Troubles du système nerveux**

*Occasionnellement:* confusion mentale, convulsions, vertiges, céphalées, troubles de la pensée, démence, dépression, hallucinations, paresthésies, psychoses, somnolence, étourdissements, stupeur.

*Rarement:* agitation, amnésie, anxiété, ataxie, insomnie, réactions maniaques, nervosité, sudation.

Ont en outre été signalés: troubles de l'activité onirique et de la pensée, démarche anormale, coma, sécheresse buccale, euphorie, hypoesthésie et tremblement.

Agitation, instabilité émotionnelle, hyperkinésie, perte de la libido, myoclonie, neuropathie et crises convulsives.

### **Troubles oculaires**

Troubles de la vision, amblyopie, cécité, conjonctivite, douleurs oculaires, glaucome, décollement de la rétine, rétinite et troubles du vitré.

### **Troubles de l'oreille et du conduit auditif**

*Rarement:* hypoacusie.

Ont en outre été signalés: surdité, otalgie et acouphènes.

### **Troubles cardiaques**

*Occasionnellement:* hypotension, hypertension et tachycardies.

*Rarement:* douleurs pectangineuses, syncopes, infarctus du myocarde et arythmies.

### **Troubles vasculaires**

Occasionnellement: hémorragies.

Rarement: thrombophlébites.

Ont en outre été signalées: thromboses veineuses, phlébites et vasodilatation.

### **Troubles respiratoires**

Occasionnellement: dyspnée.

Rarement: troubles pseudo-asthmatiques, toux, épistaxis.

### **Troubles gastro-intestinaux**

*Occasionnellement:* nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, saignements et douleurs abdominales.

*Rarement:* douleurs pharyngées, sensation de réplétion, constipation et hématémèse.

Ont en outre été signalés: dyspepsie, dysphagie, reflux gastro-oesophagien, incontinence fécale, flatulences, ulcérations buccales, pancréatite et altérations au niveau de la langue. Taux accrus d'amylase et de lipase, oesophagite et gastrite.

### **Troubles hépato-biliaires**

*Occasionnellement:* augmentation de la SGOT et de la bilirubine.

*Rarement:* augmentation de la SGPT, modifications de paramètres hépatiques, hépatite et ictere.

### **Troubles cutanés**

*Occasionnellement:* éruption cutanée, prurit et urticaire.

*Rarement:* alopécie et photosensibilité.

Un syndrome de Stevens-Johnson a été observé dans des cas isolés.

Ont en outre été signalés: acné, herpes simplex, éruption maculo-papuleuse, prurit, sudation, cellulite et sécheresse cutanée.

### **Troubles musculo-squelettiques**

Myalgie, myasthénie, arthralgie, dorso-lombalgie, douleurs osseuses et crampes dans les jambes.

### **Troubles rénaux et urinaires**

*Occasionnellement:* augmentation de l'azote résiduel et de la créatinine plasmatique par diminution de la clairance de la créatinine, en particulier lors d'insuffisance rénale préexistante, hyponatrémie.

*Rarement:* hématurie, incontinence urinaire.

Une acidose tubulaire rénale a été observée dans des cas isolés.

Troubles de la fonction rénale, diminution de la clairance de la créatinine, augmentation de l'azote uréique sanguin (BUN), insuffisance rénale, pollakiurie, infection des voies urinaires et modification de la fréquence des mictions.

### **Troubles des organes de la reproduction et des seins**

Impuissance, douleur mammaire.

### **Troubles généraux et accidents liés au site d'administration**

Distension abdominale, manque d'appétit, modification du goût, asthénie, douleur thoracique, frissons, œdème, fièvre, céphalées, migraine, sensation de malaise, douleur et perte de poids.

Au site d'injection: abcès, œdème, saignement, inflammation, douleur et phlébite.

Sur la base des études expérimentales, il est probable que le ganciclovir entraîne une inhibition temporaire ou définitive de la spermatogenèse. Ces études indiquent en effet que la fertilité de l'homme peut être compromise. C'est pourquoi l'homme ne doit pas concevoir d'enfant pendant le traitement par Cymevene, tandis que la femme doit se plier à une contraception.

### **Données issues des études cliniques**

#### Expérience acquise avec Valcyte

Le valganciclovir, promédicament du ganciclovir, est rapidement transformé en ganciclovir après administration orale. Il faut donc s'attendre, avec Valcyte, aux mêmes effets indésirables que ceux enregistrés sous ganciclovir. Tous les effets indésirables constatés lors des études cliniques avec Valcyte avaient déjà été observés avec le ganciclovir.

#### *Traitemenent de la rétinite à CMV chez des patients atteints de sida*

La sécurité d'emploi du valganciclovir et celle du ganciclovir intraveineux se sont avérées comparables pendant les 28 premiers jours d'une étude randomisée (21 jours sous dose d'induction et 7 jours sous dose d'entretien) comptant 79 patients par groupe. Les effets indésirables le plus souvent signalés ont consisté en diarrhée, neutropénie et fièvre. Dans le groupe traité par le valganciclovir oral, les patients avec diarrhée, candidose buccale, céphalées et fatigue ont été plus nombreux que dans le groupe sous ganciclovir intraveineux; dans ce dernier groupe, en revanche, les nausées et les effets indésirables au site d'injection sont survenus avec une incidence accrue (voir Tableau 1).

**Tableau 1. Pourcentage de patients avec effets indésirables sélectionnés pendant une étude randomisée (28 premiers jours de traitement)**

• Effet indésirable	• Groupe valganciclovir • n=79	• Groupe ganciclovir intraveineux • n=79
---------------------	-----------------------------------	---

• Diarrhée	• 16%	• 10%
• Candidose buccale	• 11%	• 6%
• Céphalées	• 9%	• 5%
• Fatigue	• 8%	• 4%
• Nausées	• 8%	• 14%
• Phlébite et thrombophlébite	• –	• 6%

Le Tableau 2 présente les effets indésirables sans considération de leur degré de sévérité et de leur relation avec le traitement. Ces informations sont fondées sur deux études cliniques (n=370) dans lesquelles des patients avec rétinite à CMV ont reçu Valcyte à titre de traitement d'induction à la posologie de 900 mg deux fois par jour pendant trois semaines au plus ou à titre de traitement d'entretien à la posologie de 900 mg une fois par jour. Environ 50% de ces patients ont suivi le traitement d'entretien par le valganciclovir pendant plus de 9 mois (durée maximale: 30 mois).

Les effets indésirables sévères ou compromettant le pronostic vital le plus fréquemment signalés (> 1%) pendant le traitement initial et le traitement d'entretien par le valganciclovir chez ces patients atteints de sida et présentant une rétinite à CMV ont été la neutropénie (12,5%), l'anémie (7,5%), la thrombopénie (2%), la pancytopenie (1,5%), la leucopénie (1,5%) et les troubles de la fonction hépatique (1%).

Les effets indésirables les plus fréquents (% de patients) – sans considération de leur degré de sévérité et de leur relation avec le traitement – signalés chez les patients de ces deux études cliniques (n=370) traités par Valcyte ont été la diarrhée (38%), la fièvre (26%), les nausées (25%), la neutropénie (24%) et l'anémie (22%). Les effets indésirables sévères les plus fréquents ( $\geq 2\%$ ) – sans considération de leur degré de sévérité et de leur relation avec le traitement – ont été la diarrhée (4,3%), la fièvre (4,6%), la neutropénie (11,6%), l'anémie (7,8%), la thrombopénie (2,2%), la pneumonie (2,7%), la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (3,0%) et le décollement de la rétine (3,2%). Le pourcentage total d'effets indésirables mettant en jeu le pronostic vital – sans considération du degré de sévérité et de la relation avec le traitement – a été faible, seule l'anémie (2,1%) ayant été observée avec une fréquence  $\geq 2\%$ . Les effets indésirables le plus fréquemment signalés (% de patients) – sans considération de leur degré de sévérité – et jugés par le médecin expérimentateur comme résultant de l'administration de Valcyte (improbable, possible ou probable) ont été la neutropénie (21%), l'anémie (14%), la diarrhée (13%) et les nausées (9%).

**Tableau 2. Pourcentage de patients avec effets indésirables signalés dans le cadre d'études cliniques après administration de valganciclovir en cas de rétinite à CMV.**

	<b>Patients avec rétinite à CMV</b>
	<b>Valganciclovir</b>
<b>Effets indésirables classés par système organique</b>	<b>n=370</b>
	<b>%</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	
Diarrhée	38
Nausées	25
Candidose buccale	20
Vomissements	20
Douleurs abdominales	13
Douleurs épigastriques	6
Constipation	6
<b>Ensemble de l'organisme</b>	
Fièvre	26
Fatigue	20
Céphalées	18
Grippe	9
Perte de poids	9
Diminution de l'appétit	8
Dorso-lombalgies	8
Déshydratation	6
Anorexie	5
Cachexie	5
Œdème de la jambe	5
<b>Troubles de la circulation sanguine et lymphatique</b>	

	<b>Patients avec rétinite à CMV</b>
	<b>Valganciclovir</b>
<b>Effets indésirables classés par système organique</b>	<b>n=370</b>
	<b>%</b>
Neutropénie	24
Anémie	22
Thrombopénie	5
<b>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés</b>	
Dermatite	18
Sudation nocturne	7
Prurit	6
<b>Troubles respiratoires</b>	
Toux	16
Pharyngite/rhino-pharyngite	12
Infection du haut appareil respiratoire	9
Dyspnée	9
Pneumonie	7
Bronchite	6
Pneumonie à Pneumocystis carinii	6
Toux productive	5
<b>Troubles du système nerveux central et périphérique</b>	
Insomnie	14
Vertiges	9
Dépression	9

	<b>Patients avec rétinite à CMV</b>
	<b>Valganciclovir</b>
<b>Effets indésirables classés par système organique</b>	<b>n=370</b>
	<b>%</b>
Neuropathie périphérique	7
Paresthésies	6
Tremblement	2
<b>Troubles sensoriels</b>	
Œdème maculaire	4
Décollement de la rétine	13
Sinusite	10
Vision floue	6
<b>Troubles de l'appareil locomoteur</b>	
Arthralgies	6
<b>Troubles de l'appareil génito-urinaire</b>	
Dysurie	2
Infection des voies urinaires	5
<b>Troubles hépato-biliaires</b>	
Troubles de la fonction hépatique	3

On trouvera ci-après la liste des effets indésirables sévères considérés par le fabricant comme résultant du traitement par Valcyte et observés dans les deux études cliniques (n=

370) avec une fréquence inférieure à 5% (non mentionnés dans les deux tableaux ci-dessus).

*Troubles de la circulation sanguine et lymphatique:* leucopénie, pancytopénie, dépression médullaire, anémie aplasique.

*Troubles de l'appareil génito-urinaire:* diminution de la clairance de la créatinine.

*Infections:* événements associés à une dépression médullaire et à un trouble du système immunitaire, tels qu'infections locales et systémiques ainsi que septicémie.

*Complications hémorragiques:* hémorragie de nature à compromettre le pronostic vital, en relation avec une thrombopénie.

*Troubles du système nerveux central et périphérique:* convulsions, psychose, hallucinations, confusion mentale, excitation.

*Ensemble de l'organisme:* hypersensibilité au valganciclovir.

Les anomalies biologiques survenues sous valganciclovir dans les deux études cliniques (n=370) figurent au Tableau 3.

**Tableau 3. Anomalies biologiques**

Anomalies biologiques	Patients avec rétinite à CMV
	Valganciclovir n=370
Neutropénie: ANC/ $\mu$ l	
<500	16%
500 – <750	17%
750 – <1000	17%
Anémie: hémoglobine g/dl	
<6,5	7%
6,5 – <8,0	10%
8,0 – <9,5	14%
Thrombopénie: thrombocytes/ $\mu$ l	
<25 000	3%
25 000 – <50 000	5%
50 000 – <100 000	21%

Anomalies biologiques	Patients avec rétinite à CMV
	Valganciclovir n=370
Créatinine sérique mg/dl:	
>2,5	2%
>1,5 – 2,5	11%

## Expérience postmarketing

### Expérience acquise avec le ganciclovir et/ou le valganciclovir

Les effets indésirables ci-après, non mentionnés précédemment et pour lesquels une relation causale avec le médicament ne peut être exclue, ont été constatés sous ganciclovir oral et intraveineux et rapportés spontanément au cours de la phase post-marketing. Etant donné que Valcyte est rapidement et largement transformé en ganciclovir, de tels effets indésirables pourraient également survenir sous Valcyte:

- anaphylaxie;
- troubles de la fertilité chez l'homme;
- insuffisance rénale aiguë, oligurie, anurie;
- diminution du taux de prothrombine dans des cas isolés.

Les effets indésirables rapportés au cours de la phase post-marketing correspondent à ceux constatés au cours des études cliniques avec Valcyte et le ganciclovir.

## Surdosage

### *Surdosage de ganciclovir intraveineux*

Des rapports issus d'études cliniques et de la pharmacovigilance post-marketing font état de surdosages avec le ganciclovir intraveineux.

Dans certains de ces cas, il n'a pas été mentionné d'effets indésirables. Chez la plupart des patients, un ou plusieurs des effets indésirables suivants ont été observés:

*hématotoxicité*: pancytopenie, dépression médullaire, aplasie médullaire, leucopénie, neutropénie, granulopénie;

*hépatotoxicité*: hépatite, trouble de la fonction hépatique;

*néphrotoxicité*: aggravation d'une hématurie chez un patient avec insuffisance rénale préexistante, insuffisance rénale aiguë, augmentation du taux de créatinine;

*toxicité gastro-intestinale*: douleurs abdominales, diarrhée, vomissements;

*neurotoxicité*: tremblement généralisé, convulsions.

En outre, un patient adulte ayant reçu un volume trop élevé de solution injectable de ganciclovir par injection intravitréenne a présenté une perte de vision temporaire ainsi qu'une occlusion de l'artère cornéenne centrale suite à l'élévation de la pression intraoculaire due au volume de liquide injecté.

L'hémodialyse et l'hydratation peuvent abaisser efficacement la concentration plasmatique de ganciclovir chez des patients ayant reçu une surdose de médicament par voie orale (voir sous Cinétique pour certains groupes de patients).

#### *Surdosage de valganciclovir*

Un adulte a présenté une aplasie médullaire létale après avoir pris pendant plusieurs jours une dose au moins 10 fois supérieure à celle recommandée sur la base du degré de son insuffisance rénale (clairance de la créatinine réduite).

Il faut s'attendre qu'un surdosage de valganciclovir entraîne éventuellement une néphrotoxicité accrue (voir sous Posologie/Mode d'emploi et sous Mises en garde et précautions).

Chez des patients ayant reçu une surdose de valganciclovir, l'hémodialyse et l'hydratation peuvent faire baisser efficacement les concentrations plasmatiques de médicament (voir sous Cinétique chez certains groupes de patients – Patients dialysés).

## **Propriétés/Effets**

**Code ATC:** J05AB06.

### **Mécanisme d'action/Pharmacodynamique**

Le ganciclovir est un analogue nucléosidique de la 2'-désoxyguanine; obtenu par voie de synthèse, il inhibe *in vitro* et *in vivo* la réplication des Herpesviridae.

Dans les cellules infectées par le CMV, le ganciclovir est d'abord phosphorylé en monophosphate de ganciclovir par la kinase virale UL97. Après nouvelle phosphorylation par des kinases cellulaires, il se forme du triphosphate de ganciclovir, qui est lentement métabolisé à l'intérieur de la cellule. Il a été montré que, dans les cellules infectées par HSV et CMV, cette réaction intervient avec des demi-vies de respectivement 18 et 6 - 24 heures après élimination du ganciclovir extra-cellulaire. Etant donné qu'elle dépend en grande partie de la kinase virale, la phosphorylation du ganciclovir se produit préférentiellement dans les cellules infectées.

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

(a) inhibition compétitive de l'incorporation du triphosphate de désoxyguanosine dans l'ADN par la polymérase de l'ADN viral et  
(b) incorporation de triphosphate de ganciclovir dans l'ADN viral, ce qui brise la chaîne d'ADN viral ou ne permet qu'une minime prolongation de cette chaîne d'ADN.

### Activité antivirale

Les virus sensibles chez l'homme sont notamment le cytomégalovirus humain (CMV), les virus de l'Herpes simplex 1 et 2 (HSV1 et HSV2), les herpèsvirus humains 6, 7 et 8 (HHV6, HHV7, HHV8), le virus d'Epstein-Barr (EBV), le virus varicelle-zona (VZV) et le virus de l'hépatite B.

L'activité antivirale ( $CI_{50}$ ) du ganciclovir à l'égard du CMV *in vitro* varie de 0,08  $\mu\text{M}$  (0,02  $\mu\text{g/ml}$ ) à 14,32  $\mu\text{M}$  (3,58  $\mu\text{g/ml}$ ).

### Résistance virale

Après administration chronique de valganciclovir, des virus résistants au ganciclovir peuvent apparaître par sélection de mutations dans le gène de la kinase virale (UL97), responsable de la monophosphorylation du ganciclovir, et/ou du gène de la polymérase virale (UL54). Les virus présentant des mutations dans le gène UL97 sont résistants au seul ganciclovir, tandis que les virus avec mutations dans le gène UL54 peuvent témoigner d'une résistance croisée à l'égard d'autres virostatiques ciblant la polymérase virale, et inversement.

### Traitements de la rétinite à CMV

Une analyse génotypique du CMV dans des isolats de granulocytes neutrophiles de 148 patients avec rétinite à CMV ayant participé à une étude clinique a montré que 2,2%, 6,5%, 12,8% et 15,3% des isolats étaient porteurs de mutations UL97 après respectivement 3, 6, 12 et 18 mois de traitement par le valganciclovir. Une résistance phénotypique n'a pas été identifiée, mais le nombre d'isolats de CMV en culture disponibles pour analyse était très restreint.

### **Efficacité clinique**

#### Traitements de la rétinite à CMV

Des études cliniques avec Valcyte ont été menées chez des patients atteints de sida et présentant une rétinite à CMV. En tant que traitement d'induction de la rétinite à CMV, Valcyte s'est révélé aussi efficace que le ganciclovir administré par voie intraveineuse. Dans une étude ouverte, randomisée et contrôlée, 160 patients atteints de sida et de rétinite à CMV nouvellement diagnostiquée ont été traités, après randomisation, soit par des comprimés de Valcyte (900 mg deux fois par jour pendant 21 jours, puis 900 mg une fois par jour pendant 7 jours), soit par une solution intraveineuse de ganciclovir (5 mg/kg deux fois par jour pendant 21 jours, puis 5 mg/kg une fois par jour pendant 7 jours). L'âge médian était de 39 ans, la valeur initiale médiane de l'ARN du VIH1 de 4,9  $\log_{10}$  et le nombre médian de cellules CD4 de 23 cellules/mm<sup>3</sup>. La détermination de la progression de la rétinite à CMV par examen anonyme de clichés rétiniens, effectuée lors du bilan initial ainsi qu'à la quatrième semaine, a constitué le critère d'évaluation primaire du traitement d'induction de trois semaines. Le Tableau 4 présente les résultats après quatre semaines.

**Tableau 4. Examen anonyme de clichés rétiniens à la quatrième semaine de l'étude WV15376**

	Cymevene® i.v.	Valcyte
Détermination de la progression de la rétinite à CMV à la quatrième semaine	n=80	n=80
Progression	7	7
Pas de progression	63	64
Décès	2	1
Arrêt du traitement par suite d'effets indésirables	1	2
Ne s'est pas présenté(e) au contrôle	1	1
CMV non confirmé lors du bilan initial ou clichés non évaluables lors du bilan initial	6	5

#### Traitement d'entretien de la rétinite à CMV

Il n'existe pas de données cliniques comparatives relatives à l'efficacité de Valcyte dans le traitement d'entretien de la rétinite à CMV, car Valcyte a été administré en mode ouvert à tous les patients de l'étude WV15376 après la quatrième semaine. La surface sous la courbe de concentration plasmatique (AUC) du ganciclovir après administration de 900 mg de valganciclovir (Valcyte) une fois par jour est toutefois semblable à celle enregistrée après administration intraveineuse monoquotidienne de 5 mg/kg de ganciclovir (Cymevene®). Bien que la  $C_{max}$  du ganciclovir après administration de valganciclovir soit plus faible qu'après administration intraveineuse de ganciclovir, elle reste supérieure à la  $C_{max}$  enregistrée après administration orale de ganciclovir. L'emploi de valganciclovir à titre de traitement d'entretien est ainsi justifié par une courbe de concentration plasmatique en fonction du temps analogue à celles de deux produits déjà homologués dans le traitement d'entretien de la rétinite à CMV.

La période moyenne (médiane) allant de la randomisation à la progression de la rétinite à CMV a été de 226 (180) jours dans le groupe sous traitement d'induction et d'entretien par Valcyte et de 219 (126) jours dans le groupe sous traitement d'induction par le ganciclovir intraveineux et traitement d'entretien par Valcyte.

Bien qu'il n'existe pas de données issues d'une comparaison directe, Valcyte entraîne une exposition systémique au ganciclovir qui est comparable à celle obtenue avec les doses recommandées de ganciclovir intraveineux, lequel a fait la preuve de son efficacité dans le traitement de la rétinite à CMV. Il a été montré que l'AUC du ganciclovir est corrélée au délai de progression de la rétinite à CMV.

## Pharmacocinétique

En raison de la toxicité relativement élevée du produit, aucune étude de pharmacocinétique n'a été effectuée chez le sujet sain. Les données disponibles proviennent donc exclusivement de patients.

## Absorption

L'exposition systémique ( $AUC_{0-24}$ ) après une perfusion intraveineuse unique de 5 mg/kg de ganciclovir d'une durée d'une heure était comprise entre  $21,4 \pm 3,1$  (n=16) et  $26,0 \pm 6,06 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (n=16) chez des patients VIH+/CMV+ ou chez des patients adultes atteints de sida. Les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{\max}$ ) dans cette population de patients étaient comprises entre  $7,59 \pm 3,21$  (n=10),  $8,27 \pm 1,02$  (n=16) et  $9,03 \pm 1,42 \mu\text{g}/\text{ml}$  (n=16).

## Distribution

Le volume de distribution du ganciclovir après administration intraveineuse est corrélé au poids corporel. A l'état d'équilibre, il était compris entre  $0,536 \pm 0,078$  (n=15) et  $0,870 \pm 0,116$  (n=16) l/kg. Chez deux patients ayant reçu 2,5 mg/kg de ganciclovir toutes les 8 ou 12 heures, les concentrations de principe actif dans le liquide céphalo-rachidien, mesurées entre 0,25 et 5,67 heures après l'administration du produit, allaient de 0,50 à 0,68  $\mu\text{g}/\text{ml}$  et représentaient 24-67% des concentrations plasmatiques correspondantes. La distribution dans les divers tissus et liquides biologiques chez l'être humain n'est pas connue avec précision. Des autopsies ont montré que le ganciclovir se concentre dans le rein ainsi que, en moindres quantités, dans le foie, les poumons et les testicules. La liaison du ganciclovir aux protéines plasmatiques était de 1-2% à des concentrations comprises entre 0,5 et 51  $\mu\text{g}/\text{ml}$ .

## Métabolisme/Elimination

Le ganciclovir est éliminé majoritairement sous forme inchangée par voie rénale, par filtration glomérulaire et par excrétion tubulaire active. Chez des patients avec fonction rénale normale,  $89,6 \pm 5,0\%$  (n=4) de la dose de ganciclovir administrée par voie intraveineuse ont été retrouvés sous forme inchangée dans l'urine. Chez de tels patients, la clairance systémique était comprise entre  $2,64 \pm 0,38 \text{ ml/min/kg}$  (n=15) et  $4,52 \pm 2,79 \text{ ml/min/kg}$  (n=6), et la clairance rénale entre  $2,57 \pm 0,69 \text{ ml/min/kg}$  (n=15) et  $3,48 \pm 0,68 \text{ ml/min/kg}$  (n=20); cela correspond à 90-101% de la dose de ganciclovir administrée. La demi-vie du produit chez des sujets ne présentant aucun trouble de la fonction rénale était comprise entre  $2,73 \pm 1,29$  (n=6) et  $3,98 \pm 1,78$  heures (n=8).

## Cinétique pour certains groupes de patients

### Insuffisants rénaux

Lors d'atteinte rénale, il s'est produit une diminution de la clairance du ganciclovir issu du valganciclovir, avec prolongation correspondante de la demi-vie terminale.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Nombre de sujets	$AUC_{(0-\infty)}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ )	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$t_{1/2}$ (h)
> 70	8	$27,8 \pm 7,0$	$5,56 \pm 1,61$	$3,46 \pm 0,66$
51-70	6	$50,5 \pm 23,2$	$6,88 \pm 2,54$	$4,85 \pm 1,36$

21-50	6	99,7 ± 54,8	7,08 ± 1,62	10,2 ± 4,4
11-20	6	252 ± 63	8,54 ± 1,20	21,8 ± 5,2

Aussi une adaptation de la posologie est-elle nécessaire chez les insuffisants rénaux (voir sous Posologie/Mode d'emploi et sous Mises en garde et précautions).

### Transplantés hépatiques

La pharmacocinétique du valganciclovir chez des transplantés hépatiques stables a été étudiée dans le cadre d'une étude ouverte menée en quatre étapes avec permutation (n=28). La biodisponibilité absolue du ganciclovir issu du valganciclovir après administration d'une dose unique de 900 mg prise avec de la nourriture était de 60% environ, ce qui correspond aux valeurs estimées chez d'autres populations de patients. L'AUC<sub>0-24</sub> du ganciclovir était comparable à celle obtenue chez des transplantés hépatiques ayant reçu 5 mg/kg de ganciclovir par voie intraveineuse.

### Patients dialysés

L'hémodialyse abaisse de 50% environ la concentration plasmatique de ganciclovir tant après administration intraveineuse qu'après administration orale (voir sous Surdosage).

Lors d'hémodialyse intermittente, les valeurs estimées de la clairance du ganciclovir étaient comprises entre 42 et 92 ml/min, soit une demi-vie intradialytique de 3,3 à 4,5 heures. En cas de dialyse au long cours, les valeurs estimées de la clairance du ganciclovir étaient plus basses (entre 4,0 et 29,6 ml/min), une élimination plus importante du produit ayant cependant été observée au cours de l'intervalle posologique. Lors d'hémodialyse intermittente, la proportion de ganciclovir éliminée en une séance de dialyse était de 50 à 63%.

### Nouveau-nés

La pharmacocinétique du ganciclovir a été étudiée chez 27 nouveau-nés âgés de 2 à 49 jours à qui avaient été administrés 4 mg/kg (n=14) ou 6 mg/kg (n=13) par voie intraveineuse. La C<sub>max</sub> moyenne était de respectivement 5,5 ± 6 µg/ml et 7,0 ± 1,6 µg/ml chez les nouveau-nés ayant reçu la faible dose et chez ceux ayant reçu la dose plus élevée. Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (0,7 l/kg) et la clairance systémique moyenne (3,15 ± 0,47 ml/min/kg après administration de 4 mg/kg et 3,55 ± 0,35 ml/min/kg après administration de 6 mg/kg) ont été comparables à celles obtenues chez l'adulte présentant une fonction rénale normale.

### Enfants

La pharmacocinétique du ganciclovir a également été étudiée chez 10 enfants avec fonction rénale normale âgés de 9 mois à 12 ans. Les paramètres pharmacocinétiques du ganciclovir étaient identiques après administration unique et après administration réitérée

(toutes les 12 heures) de doses intraveineuses (5 mg/kg). L'exposition, définie comme l'AUC<sub>∞</sub> moyenne aux jours 1 et 14, était de respectivement 19,4 ± 7,1 et 24,1 ± 14,6 µg × h/ml; les valeurs de C<sub>max</sub> correspondantes étaient de respectivement 7,59 ± 3,21 (jour 1) et 8,31 ± 4,9 µg/ml (jour 14). Ces valeurs sont comparables à celles observées chez l'adulte. Après administration d'une dose unique au jour 1 et à l'issue de la période d'administration de doses répétées (jour 14), le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 0,68 ± 0,20 l/kg. Dans cette étude, la clairance systémique était de respectivement 4,66 ± 1,72 (jour 1) et 4,86 ± 2,96 ml/min/kg (jour 14). La clairance rénale moyenne correspondante (0-12h) étaient de respectivement 3,49 ± 2,40 (jour 1) et 3,49 ± 1,19 ml/min/kg (jour 14). La demi-vie moyenne correspondante était de respectivement 2,49 ± 0,57 (jour 1) et 2,22 ± 0,76 heures (jour 14). Dans cette étude, la pharmacocinétique du ganciclovir a été comparable avec celle observée chez le nouveau-né et l'adulte.

#### *Patients âgés*

Aucune étude n'a été menée chez des patients de plus de 65 ans.

## **DONNEES PRECLINIQUES**

### **Toxicité/Mutagénicité/Cancérogénicité**

La toxicité observée dans les études précliniques consiste en une gonadotoxicité (perte de cellules testiculaires) et une néphrotoxicité (urémie, dégénérescence cellulaire) irréversibles, ainsi qu'en une myélotoxicité (anémie, neutropénie, lymphopénie) et une toxicité gastro-intestinale (nécrose des cellules muqueuses) réversibles.

D'autres études précliniques ont montré que le ganciclovir est mutagène, cancérogène, tératogène, embryotoxique, aspermatoxique (baisse de la fertilité des mâles) et qu'il compromet la fertilité des femelles.

### **Remarques particulières**

#### **Incompatibilités**

Le ganciclovir précipite dans les solutions contenant des parabènes.

#### **Stabilité**

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention EXP sur le récipient. Après dissolution de la substance sèche, la solution – conservée à température ambiante (15-25 °C) – doit être utilisée dans les 12 heures. La solution pour perfusion diluée – conservée au réfrigérateur (2-8 °C) – doit être utilisée dans les 24 heures.

#### **Remarques concernant le stockage**

Ne pas conserver le médicament (substance sèche) à plus de 30°C.

#### **Remarques concernant la manipulation**

La prudence est de rigueur lors de la manipulation de Cymevene, en raison de son potentiel cancérogène et mutagène. Eviter toute inhalation ou tout contact direct de la

substance sèche ou de la solution reconstituée avec la peau ou les muqueuses. Les solutions de Cymevene sont alcalines (pH 11 environ). Il est recommandé de porter des gants de caoutchouc et des lunettes de protection. En cas de contact avec la peau ou les muqueuses, laver soigneusement à l'eau et au savon; en cas de contact oculaire, rincer soigneusement et uniquement à l'eau pendant 15 minutes.

*Solution de base:* dissoudre le contenu d'un flacon-ampoule de Cymevene lyophilisé (500 mg) dans 10 ml d'eau pour préparations injectables en agitant vigoureusement. Contrôler la limpideur de la solution de base. Ne pas utiliser, pour l'injection, d'eau bactériostatique contenant des parabènes, étant donné que ces derniers sont incompatibles avec le lyophilisat stérile de Cymevene et qu'ils peuvent entraîner la formation d'un précipité. La solution obtenue est stable pendant 12 heures à température ambiante. Ne pas la conserver au réfrigérateur.

*Solution pour perfusion:* prélever le volume approprié de la solution de base (50 mg/ml) et l'ajouter au soluté pour perfusion (généralement 100 ml à une concentration ne devant pas dépasser 10 mg/ml) pour administration pendant une heure. Solutés pour perfusion compatibles avec Cymevene: NaCl physiologique, glucose à 5%, soluté de Ringer et soluté de Ringer-lactate. La solution pour perfusion doit être utilisée dans les 24 heures suivant sa préparation et doit être conservée au réfrigérateur (2-8 °C, ne pas congeler).

## Présentation

Vial containing 500 mg of the sterile lyophilised drug

1

Médicament: tenir hors de portée des enfants

Mise à jour de l'information: Février 2006

Fabriqué en Suisse par F. Hoffmann-La Roche SA, Bâle