

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-VALACYCLOVIR

Comprimés de valacyclovir

500 mg et 1000 mg de valacyclovir (sous forme de chlorhydrate de valacyclovir)

Antiviral

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de rédaction :
Le 15 décembre 2014

Numéro de contrôle de la présentation : 179743

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	18
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	20
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	21
ESSAIS CLINIQUES.....	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	29
MICROBIOLOGIE.....	32
TOXICOLOGIE.....	32
RÉFÉRENCES	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	39

PrTEVA-VALACYCLOVIR

(comprimés de valacyclovir)

500 mg et 1000 mg (sous forme de chlorhydrate de valacyclovir)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneurs	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés de 500 mg et de 1000 mg	Amidon de maïs <i>Pour une liste complète des ingrédients, reportez-vous à la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TEVA-VALACYCLOVIR (chlorhydrate de valacyclovir) en comprimés est indiqué pour :

- le traitement du zona;
- le traitement et la suppression de l'herpès génital chez les personnes immunocompétentes ainsi que pour la suppression de l'herpès génital récurrent chez les personnes infectées par le VIH;
- la réduction du risque de transmission de l'herpès génital dans le cadre d'un traitement suppressif. Le traitement suppressif doit être combiné à l'adoption de pratiques sexuelles sûres;
- le traitement de l'herpès labial (feux sauvages).

Gériatrie (> 65 ans) : L'emploi de ce médicament chez les personnes âgées peut être associé à des différences sur le plan de l'innocuité en raison des changements de la fonction rénale dus au vieillissement. Ce sujet est abordé brièvement dans les sections appropriées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pédiatrie (< 12 ans) : Aucune donnée n'est disponible.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-VALACYCLOVIR (chlorhydrate de valacyclovir) en comprimés est contre-indiqué chez les patients dont on connaît l'hypersensibilité ou l'intolérance au chlorhydrate de valacyclovir, à l'acyclovir ou à n'importe quel ingrédient de la préparation. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On doit veiller à maintenir un apport en liquides suffisant chez les patients qui risquent de présenter une déshydratation, particulièrement les patients gériatriques.

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de valacyclovir n'ont pas été établies dans le traitement du zona disséminé.

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de valacyclovir n'ont pas été établies chez les sujets immunodéprimés sauf dans la suppression de l'herpès anogénital chez les patients infectés par le VIH. L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de valacyclovir dans la suppression de l'herpès anogénital récurrent chez les patients atteints d'une infection par le VIH parvenue à un stade avancé (nombre de cellules $CD_4 < 100/mm^3$) n'ont pas été établies.

On doit informer les patients que le chlorhydrate de valacyclovir ne guérit pas l'herpès génital.

Le traitement suppressif doit être combiné à l'adoption de pratiques sexuelles sûres. TEVA-VALACYCLOVIR ne doit pas être utilisé seul pour réduire le risque de transmission de l'herpès génital. Étant donné que l'herpès génital est une infection transmissible sexuellement, les patients doivent, pour réduire davantage le risque d'infection du partenaire, éviter tout contact avec les lésions, la peau et les muqueuses atteintes, et éviter les rapports sexuels en présence de lésions et/ou de symptômes. L'herpès génital se transmet fréquemment en l'absence de symptômes en raison du phénomène d'excrétion virale asymptomatique. C'est pourquoi les patients doivent être conseillés sur l'adoption de pratiques sexuelles sûres. L'effet du chlorhydrate de valacyclovir sur la transmission d'infections transmissibles sexuellement autres que l'herpès (comme le VIH, la gonorrhée, la syphilis et la chlamydia) est inconnu.

L'efficacité du chlorhydrate de valacyclovir dans la réduction de la transmission de l'herpès génital n'a pas été établie chez les personnes ayant plusieurs partenaires, chez les couples non hétérosexuels et chez les couples qui n'ont pas été conseillés sur les pratiques sexuelles sûres.

Système nerveux central

Des effets indésirables au niveau du système nerveux central (par ex. agitation, hallucinations, confusion et encéphalopathie) peuvent survenir chez les adultes et les enfants (> 12 ans) (dont la

fonction rénale est altérée ou non) et chez les patients souffrant d'une maladie rénale sous-jacente qui reçoivent des doses supérieures aux doses recommandées de chlorhydrate de valacyclovir compte tenu de leur degré de fonction rénale. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables au niveau du système nerveux central. Utiliser avec prudence chez les personnes âgées et réduire la posologie chez les patients présentant une atteinte rénale.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

La modification de la dose n'est pas nécessaire chez les patients souffrant de cirrhose bénigne ou modérée (fonction de la synthèse hépatique maintenue). Les données pharmacocinétiques chez les patients souffrant de cirrhose avancée (fonction de la synthèse hépatique altérée et signes de dérivation du sang porte vers la circulation générale) n'indiquent pas la nécessité d'un ajustement posologique. Il n'y a pas de données sur l'utilisation de doses plus fortes de chlorhydrate de valacyclovir (4 g ou plus par jour) chez les patients présentant une hépatopathie. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence quand on administre des doses plus fortes de chlorhydrate de valacyclovir à ces patients.

Fonction rénale

Une altération de la fonction rénale ou une insuffisance rénale aiguë a été observée chez des patients prenant le chlorhydrate de valacyclovir à la posologie recommandée et/ou n'ayant aucun antécédent de néphropathie; l'insuffisance rénale peut être associée à une douleur rénale (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

L'acyclovir, le métabolite actif du valacyclovir, étant éliminé par les reins, il faut réduire la dose de chlorhydrate de valacyclovir chez les patients présentant une atteinte rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients présentant une atteinte rénale aiguë ou chronique). Étant donné que les patients gériatriques risquent d'avoir une fonction rénale altérée, il faut envisager de réduire la dose chez ce groupe de patients. Les patients gériatriques comme les patients ayant des antécédents d'atteinte rénale sont plus susceptibles d'avoir des effets indésirables d'ordre neurologique et doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite. Dans les cas signalés, ces réactions étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés chez des patients dont l'hydratation n'était pas adéquate. La précipitation d'acyclovir dans les tubules rénaux peut survenir si le seuil maximal de solubilité (2,5 mg/mL) dans le fluide intratubulaire est dépassé. Une hydratation adéquate doit être maintenue chez tous les patients.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre TEVA-VALACYCLOVIR aux patients souffrant d'une atteinte rénale importante ou à ceux qui reçoivent des substances potentiellement néphrotoxiques, car on peut ainsi augmenter le risque de dysfonction rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients présentant une atteinte rénale aiguë ou chronique) et/ou le risque de symptômes réversibles du système nerveux central, comme ceux qui se produisent peu fréquemment chez les patients traités à l'aide de l'acyclovir par voie intraveineuse.

Compte tenu de la posologie recommandée pour le traitement de l'herpès labial, on doit être particulièrement vigilant lorsqu'on prescrit TEVA-VALACYCLOVIR à des patients gériatriques ou à des personnes qui présentent une atteinte rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients présentant une atteinte rénale aiguë ou chronique, Tableau 8). Le traitement ne doit pas durer plus d'une journée (2 doses de 2000 mg sur une période de 24 heures). La prolongation du traitement au-delà d'une journée ne procure aucun bienfait clinique additionnel.

Dans les cas d'insuffisance rénale aiguë et d'anurie, le patient peut tirer avantage de l'hémodialyse jusqu'à ce que la fonction rénale soit rétablie.

Purpura thrombocytopénique thrombotique/syndrome hémolytique et urémique (PTT/SHU)

On a observé des cas, parfois mortels, de purpura thrombocytopénique thrombotique/syndrome hémolytique et urémique (PTT/SHU) chez des patients présentant une infection par le VIH-1 parvenue à un stade avancé, chez des receveurs d'allogreffe de moelle osseuse et chez des receveurs de greffe de rein participant à des essais cliniques menés sur le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 8000 mg par jour. Le traitement par chlorhydrate de valacyclovir doit être interrompu immédiatement en présence de signes et de symptômes cliniques ou d'anomalies de laboratoire évoquant un PTT/SHU.

Populations particulières

Femmes enceintes : Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées sur l'acyclovir ni sur le chlorhydrate de valacyclovir chez la femme enceinte. Une étude portant sur les paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate de valacyclovir et de l'acyclovir administrés à des femmes enceintes en fin de grossesse a révélé que l'ASC (aire sous la courbe concentration plasmatique-temps) de l'acyclovir quotidien à l'état d'équilibre par suite de l'administration de 1000 mg de valacyclovir était environ deux fois celle observée par suite de l'administration par voie orale de 1200 mg d'acyclovir par jour. Les comprimés TEVA-VALACYCLOVIR ne doivent être utilisés durant la grossesse que si l'utilité thérapeutique possible justifie les risques encourus pour le fœtus.

Des registres de grossesses ont permis de consigner des données sur l'issue de la grossesse chez des femmes exposées au chlorhydrate de valacyclovir ou à l'une des préparations d'acyclovir (le métabolite actif du chlorhydrate de valacyclovir). Au total, on a obtenu des données sur 111 et 1246 issues de grossesses, respectivement, qui avaient été inscrites a priori (dont 29 et 756 expositions au médicament pendant le premier trimestre). Les données du registre des grossesses sur l'acyclovir n'ont pas révélé de hausse du nombre de malformations congénitales parmi les sujets exposés à l'acyclovir par rapport à la population générale. De plus, les malformations congénitales notées ne présentaient aucune caractéristique exclusive ou répétitive qui laisserait supposer qu'elles sont attribuables à une cause commune. Compte tenu du petit nombre de femmes inscrites au registre des grossesses sur le chlorhydrate de valacyclovir, on ne peut tirer de conclusions fiables et définitives sur l'innocuité du chlorhydrate de valacyclovir pendant la grossesse.

Le chlorhydrate de valacyclovir n'est pas tératogène chez le rat ni chez le lapin auxquels on a administré 400 mg/kg (dose qui s'est respectivement traduite par des concentrations 10 fois et 7 fois supérieures aux taux plasmatiques chez l'humain) durant la période d'organogenèse principale.

Cependant, dans un test non standard réalisé chez le rat recevant trois doses de 100 mg/kg d'acyclovir par voie sous-cutanée (20 fois les taux plasmatiques chez l'humain) au dixième jour de gestation, on a observé des anomalies fœtales, comme des malformations de la tête et de la queue, et une toxicité maternelle.

Femmes qui allaitent : L'acyclovir, le métabolite principal du valacyclovir, est excrété dans le lait maternel. Par suite de l'administration par voie orale d'une dose de 500 mg de valacyclovir, les concentrations maximales (C_{max}) d'acyclovir décelées dans le lait maternel étaient de 0,5 à 2,3 (médiane de 1,4) fois les concentrations sériques d'acyclovir correspondantes enregistrées chez la mère. Le rapport entre l'ASC de l'acyclovir dans le lait maternel et celui dans le sérum de la mère allait de 1,4 à 2,6 (médiane de 2,2).

La concentration médiane d'acyclovir dans le lait maternel était de 2,24 µg/mL (9,95 µM). Une dose de valacyclovir de 500 mg prise deux fois par jour par la mère exposerait le nourrisson allaité à une dose orale quotidienne d'acyclovir d'environ 0,61 mg/kg. La demi-vie d'élimination de l'acyclovir dans le lait maternel était similaire à celle notée dans le sérum.

Le valacyclovir à l'état inchangé n'a pas été décelé dans le sérum de la mère, le lait maternel ni l'urine du nourrisson.

On doit donc agir avec prudence lorsque le chlorhydrate de valacyclovir est administré à des femmes qui allaitent. On doit envisager une cessation temporaire de l'allaitement, car l'innocuité du chlorhydrate de valacyclovir n'a pas été établie chez les nourrissons.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité du valacyclovir chez l'enfant n'ont pas été établies.

Gériatrie : Sur le nombre total de patients inclus dans les essais cliniques sur le chlorhydrate de valacyclovir, plus de 800 étaient âgés d'au moins 65 ans et plus de 300, de 75 ans ou plus. En tout, 34 volontaires d'au moins 65 ans ont terminé un essai pharmacocinétique sur le chlorhydrate de valacyclovir. Par suite de l'administration par voie orale d'une dose unique et de doses multiples de comprimés de chlorhydrate de valacyclovir à des volontaires âgés, les paramètres pharmacocinétiques de l'acyclovir ont varié selon l'état de la fonction rénale. Il faut envisager la possibilité d'une atteinte rénale chez les patients gériatriques et ajuster la posologie en conséquence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients présentant une atteinte rénale aiguë ou chronique). On doit maintenir une hydratation adéquate.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables graves

Les effets indésirables graves suivants sont traités plus en détail dans la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS :

- Purpura thrombocytopénique thrombotique/syndrome hémolytique et urémique
- Insuffisance rénale aiguë

- Effets indésirables au niveau du service nerveux central

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'emploi du chlorhydrate de valacyclovir sont les céphalées et les nausées.

Des effets indésirables d'ordre neurologique ont aussi été signalés dans de rares cas. Les patients gériatriques et les patients ayant des antécédents d'atteinte rénale sont plus susceptibles de manifester ces effets. Dans les cas signalés, ces réactions étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Zona : Dans les deux essais à double insu et à répartition aléatoire sur le zona réalisés chez des patients immunocompétents, il n'y a pas eu de différences significatives entre les effets indésirables survenus chez les patients recevant le chlorhydrate de valacyclovir et ceux observés chez les patients qui avaient reçu un placebo ou de l'acyclovir. Les effets indésirables les plus fréquents signalés chez les patients traités par le chlorhydrate de valacyclovir sont donnés au Tableau 1.

Tableau 1 Fréquence (%) des effets indésirables liés au médicament survenus chez ≥ 1 % des patients recevant le chlorhydrate de valacyclovir dans deux essais cliniques portant sur le traitement du zona

Effet indésirable	Zona			
	18 à 50 ans		> 50 ans	
	Chlorhydrate de valacyclovir (n = 202) (%)	Placebo (n = 195) (%)	Chlorhydrate de valacyclovir (n = 765) (%)	Acyclovir (n = 376) (%)
Nausée	8	6	12	14
Céphalées	11	8	8	7
Diarrhée	4	4	4	4
Vomissements	2	2	4	3
Asthénie	1	3	3	2
Constipation	< 1	< 1	3	3
Douleur abdominale	< 1	1	2	1
Anorexie	< 1	2	2	2
Étourdissements	1	1	2	2
Xérostomie	< 1	0	2	1
Dyspepsie	0	< 1	2	1

Flatulence	0	0	1	1
Prurit	1	0	< 1	0

Herpès génital : Dans deux études à double insu et à répartition aléatoire portant sur le traitement de l'herpès génital récurrent menées auprès de sujets immunocompétents, on n'a pas constaté de différences significatives entre les effets indésirables observés chez les patients traités par le chlorhydrate de valacyclovir et ceux notés chez les sujets prenant un placebo. Les effets indésirables les plus fréquents sont énumérés au Tableau 2.

Tableau 2 Fréquence (%) des effets indésirables liés au médicament survenus chez ≥ 1 % des patients recevant le chlorhydrate de valacyclovir dans deux essais cliniques portant sur le traitement de l'herpès génital récurrent

Effet indésirable	Chlorhydrate de valacyclovir (n = 1235) (%)	Placebo (n = 439) (%)
Céphalées	11	9
Nausée	5	6
Diarrhée	4	4
Étourdissements	2	2
Douleur abdominale	2	1
Asthénie	1	3

Dans deux études sur le traitement suppressif de l'herpès génital récurrent menées auprès de sujets immunocompétents, on n'a pas constaté de différences significatives entre les effets indésirables observés chez les patients traités par du chlorhydrate de valacyclovir à raison de 1000 mg 1 fois par jour ou de 500 mg 1 fois par jour et chez les patients traités par de l'acyclovir à raison de 400 mg 2 fois par jour ou chez les sujets du groupe placebo. Les effets indésirables le plus souvent observés sont énumérés au Tableau 3.

Tableau 3 Fréquence (%) des effets indésirables liés au médicament survenus chez ≥ 1 % des patients recevant du chlorhydrate de valacyclovir dans deux essais cliniques portant sur le traitement suppressif de l'herpès génital récurrent

Effet indésirable	Essai 123-026 (52 semaines)				Essai 123-037 (16 semaines)	
	Chlorhydrate de valacyclovir 1000 mg 1 fois/jour (n = 269) (%)	Chlorhydrate de valacyclovir 500 mg 1 fois/jour (n = 266) (%)	Acyclovir 400 mg 2 fois/jour (n = 267) (%)	Placebo (n = 134) (%)	Chlorhydrate de valacyclovir 500 mg 1 fois/jour (n = 288) (%)	Placebo (n = 94) (%)
Céphalées	13	13	12	11	7	6
Nausées	8	8	6	5	6	9
Douleurs abdominales	4	2	3	3	2	2
Diarrhée	4	3	5	7	2	0
Dyspepsie	3	< 1	3	2	< 1	0
Étourdissements	2	2	1	1	< 1	1
Douleur	2	2	< 1	< 1	< 1	1
Acné	1	< 1	< 1	0	< 1	0
Arthralgie	1	0	0	0	0	0
Constipation	1	< 1	1	0	< 1	0
Syndrome grippal	1	< 1	< 1	< 1	0	0
Vomissements	1	< 1	1	0	< 1	2
Dépression	< 1	1	< 1	1	< 1	0
Insomnie	< 1	2	< 1	< 1	0	0
Migraine	< 1	< 1	< 1	1	1	1
Paresthésis	< 1	1	< 1	< 1	0	0
Éruption cutanée	< 1	2	1	1	1	0
Asthénie	0	2	1	< 1	0	1
Sécheresse de la bouche	0	3	< 1	< 1	< 1	1
Eczéma	0	1	< 1	0	< 1	1
Prurit	0	1	1	0	< 1	0
Vasodilatation	0	< 1	0	0	1	0

Dans une étude multicentrique, à double insu et à répartition aléatoire menée auprès de sujets immunocompétents, la fréquence des effets indésirables observés lors du traitement d'un épisode initial d'herpès génital, sans égard pour leur imputabilité au médicament de l'étude, était comparable dans les deux groupes traités, qui recevaient soit le valacyclovir à raison de 1000 mg, 2 fois par jour (n = 318) soit l'acyclovir à raison de 200 mg, 5 fois par jour (n = 318). Les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées (13 % dans le groupe sous chlorhydrate de valacyclovir p/r à 10 % dans le groupe sous acyclovir) et les nausées (6 % dans les deux groupes). Tous les autres effets indésirables ont été signalés par 3 % ou moins des patients.

Lors d'une étude d'une durée de 6 mois menée sur le traitement suppressif de l'herpès génital récurrent chez des patients infectés par le VIH, les effets indésirables étaient de nature et de fréquence similaires dans les groupes recevant le chlorhydrate de valacyclovir (500 mg, 2 fois par

jour) ou un placebo compte tenu de la durée d'exposition. Les effets indésirables signalés à une fréquence ≥ 1 % dans la phase à double insu sont énumérés au Tableau 4.

Tableau 4 Fréquence (%) des effets indésirables liés au médicament survenus chez ≥ 1 % des patients recevant du chlorhydrate de valacyclovir dans un essai clinique portant sur le traitement suppressif de l'herpès génital récurrent chez des patients infectés par le VIH

Effet indésirable	Chlorhydrate de valacyclovir 500 mg 2 fois/jour (n = 194) (%)	Placebo (n = 99) (%)
Céphalées	5	3
Diarrhée	3	2
Nausées	2	5
Constipation	1	0
Étourdissements	1	0

Les effets indésirables signalés par les patients recevant le chlorhydrate de valacyclovir à 500 mg (n = 743) ou un placebo (n = 741) une fois par jour dans le cadre d'une étude clinique portant sur la réduction de la transmission de l'herpès génital sont énumérés au Tableau 5.

Tableau 5 Fréquence (%) des effets indésirables liés au médicament survenus chez ≥ 1 % des patients recevant du chlorhydrate de valacyclovir dans un essai clinique portant sur la réduction de la transmission de l'herpès génital

Effet indésirable	Chlorhydrate de valacyclovir (n = 743) (%)	Placebo (n = 741) (%)
Céphalées	6	4
Diarrhée	2	1
Nausées	2	2
Dyspepsie	1	1

Sur les 1484 patients admis à l'étude sur la réduction de la transmission, 1018 ont participé à la phase ouverte de l'étude (≤ 12 mois), 499 du groupe placebo et 519 du groupe chlorhydrate de valacyclovir. Les effets indésirables signalés dans la phase ouverte étaient similaires, par leur nature et leur fréquence, à ceux observés dans la phase à double insu de l'étude (Tableau 6).

Tableau 6 Fréquence (%) des effets indésirables liés au médicament survenus chez ≥ 1 % des patients recevant du chlorhydrate de valacyclovir dans la phase à double insu, dans la phase ouverte et dans les phases combinées double insu + ouverte d'un essai clinique sur la réduction de la transmission de l'herpès génital

Effet indésirable	Phase à double-insu (≤ 8 mois)		Phase ouverte (≤ 12 mois)	Phases combinées double insu + ouverte (≤ 20 mois)
	Chlorhydrate de valacyclovir (n = 519 ¹) (%)	Placebo (n = 499 ²) (%)	Chlorhydrate de valacyclovir (n = 1018 ³) (%)	Chlorhydrate de valacyclovir (n = 519 ⁴) (%)
Céphalées	5	4	2	6
Diarrhée	2	2	< 1	2
Nausées	1	3	< 1	1
Dyspepsie	1	< 1	< 1	2
Douleur abdominale, haute	1	0	< 1	1

- 1 Nombre de patients du groupe chlorhydrate de valacyclovir de la phase à double insu, admis à la phase ouverte de l'étude.
- 2 Nombre de patients du groupe placebo de la phase à double insu, admis à la phase ouverte de l'étude.
- 3 Nombre total de patients (groupes chlorhydrate de valacyclovir + placebo) de la phase à double insu, admis à la phase ouverte de l'étude. Tous les patients participant à la phase ouverte ont reçu du chlorhydrate de valacyclovir à raison de 500 mg, une fois par jour.
- 4 Nombre de patients ayant reçu le chlorhydrate de valacyclovir dans la phase à double insu puis le traitement suppressif de chlorhydrate de valacyclovir dans la phase ouverte.

Herpès labial : Les effets indésirables signalés par les patients recevant le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 2000 mg deux fois par jour pendant 24 heures (n = 609) ou un placebo (n = 609) dans des études cliniques sur le traitement de l'herpès labial sont énumérés dans le Tableau 3.

Tableau 7 Fréquence (%) des effets indésirables liés au médicament survenus chez ≥ 1 % des patients recevant le chlorhydrate de valacyclovir dans deux essais cliniques sur le traitement de l'herpès labial

Effet indésirable	Chlorhydrate de valacyclovir (n = 609) (%)	Placebo (n = 609) (%)
Céphalées	9	5
Nausée	4	5
Diarrhée	3	3
Dyspepsie	1	1

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Dans les essais sur le zona, la fréquence des anomalies leucocytaires ($< 0,75$ fois la limite inférieure de la normale) était de 1,3 % chez les patients recevant le chlorhydrate de valacyclovir comparativement à 0,6 % chez ceux recevant le placebo. La différence n'était pas significative sur le plan clinique ou statistique.

Dans les études sur le traitement suppressif de l'herpès génital réalisées chez des patients infectés par le VIH et sur la réduction de la transmission de l'herpès génital, aucun changement cliniquement significatif par rapport au départ n'a été observé dans les paramètres biologiques chez les patients recevant le chlorhydrate de valacyclovir par comparaison avec ceux recevant un placebo.

Dans les études cliniques portant sur le traitement de l'herpès labial, la fréquence de taux d'ALT anormaux (> 2 fois la limite supérieure de la normale) était de 1,8 % chez les patients recevant le chlorhydrate de valacyclovir à la dose clinique recommandée et de 0,8 % dans le groupe placebo. D'autres résultats de laboratoire anormaux (hémoglobine, leucocytes, phosphatase alcaline et créatinine sérique) ont été obtenus à des fréquences similaires dans les deux groupes.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les événements suivants ont été déclarés volontairement en clinique depuis l'homologation du chlorhydrate de valacyclovir. Ces événements ont été retenus en raison de leur gravité, de leur fréquence de signalement ou de leur rapport causal avec le chlorhydrate de valacyclovir ou encore d'une combinaison de ces facteurs. Après la commercialisation du produit, les effets indésirables sont signalés spontanément à partir d'une population de taille inconnue, et il n'est donc pas possible d'en estimer la fréquence.

Allergie : Réactions d'hypersensibilité aiguë, notamment anaphylaxie, œdème de Quincke, dyspnée, prurit, éruption cutanée et urticaire.

Système nerveux central : Céphalées. Cas de réactions neurologiques, notamment des étourdissements, de la confusion, des hallucinations (auditives et visuelles), des comportements agressifs, une diminution de la conscience, des tremblements, de l'ataxie, une dysarthrie, des convulsions, une encéphalopathie, le coma et la manie. De l'agitation et des symptômes psychotiques ont aussi été signalés.

Ces manifestations sont généralement réversibles et habituellement observées chez des patients présentant une atteinte rénale ou d'autres facteurs prédisposants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Organisme en général : Œdème facial, hypertension, tachycardie.

Appareil digestif : Nausées, malaise abdominal, vomissements et diarrhée.

Sang : Cas de thrombocytopénie, anémie aplasique, vascularite leucocytoclasique, purpura thrombocytopénique thrombotique/syndrome hémolytique et urémique (PTT/SHU). Leucopénie, principalement signalée chez des patients immunodéprimés.

Foie, voies biliaires et pancréas : Cas d'élévations réversibles des paramètres de la fonction hépatique, hépatite.

Ophtalmologie : Troubles de la vue

Reins : Cas d'atteinte rénale, élévation de la créatininémie et de l'azote uréique du sang. Insuffisance rénale aiguë et douleur rénale. La douleur rénale pourrait être associée à l'insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Peau : Érythème polymorphe, éruptions cutanées, dont photosensibilité.

Autres : On a signalé des cas d'insuffisance rénale, d'anémie microangiopathique et de thrombocytopénie (parfois en concomitance) chez des patients gravement immunodéprimés, particulièrement des patients ayant une infection par le VIH parvenue à un stade avancé qui avaient reçu de fortes doses (8000 mg/jour) de chlorhydrate de valacyclovir pendant de longues périodes dans le cadre d'essais cliniques. De tels effets ont aussi été observés chez des patients n'ayant pas reçu de chlorhydrate de valacyclovir qui présentaient les mêmes affections concomitantes ou sous-jacentes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

On n'a noté aucune interaction significative sur le plan clinique.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé lorsque TEVA-VALACYCLOVIR (chlorhydrate de valacyclovir) est administré concurremment avec de la digoxine, des antiacides, des diurétiques thiazidiques, de la cimétidine ou du probénécide chez des sujets ayant une fonction rénale normale (voir PARTIE II, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

L'acyclovir est éliminé sous forme essentiellement inchangée dans l'urine par sécrétion tubulaire rénale active. L'administration en concomitance de tout médicament faisant concurrence à ce mécanisme peut augmenter les concentrations plasmatiques d'acyclovir par suite de l'administration du chlorhydrate de valacyclovir.

Suivant l'administration de 1000 mg de chlorhydrate de valacyclovir, la cimétidine et le probénécide augmentent l'aire sous la courbe (ASC) de l'acyclovir par ce mécanisme et réduisent la clairance rénale de l'acyclovir. Cependant, aucun ajustement posologique n'est nécessaire à cette dose en raison du large indice thérapeutique de l'acyclovir (voir PARTIE II, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Il faut également faire preuve de prudence (et surveiller tout changement de la fonction rénale) si l'on administre des doses plus fortes de chlorhydrate de valacyclovir (4 g ou plus par jour) avec des médicaments qui affectent d'autres aspects de la physiologie rénale (par ex. la cyclosporine, le tacrolimus).

Interactions médicament-aliment

Il n'y a pas d'interactions connues avec les aliments (voir PARTIE II, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions entre le valacyclovir et les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- La posologie de TEVA-VALACYCLOVIR (chlorhydrate de valacyclovir) doit être réduite chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale (voir Tableau 8).
- Le traitement doit être instauré dès que le zona a été diagnostiqué ou aux premiers signes ou symptômes de poussée d'herpès labial ou génital.
- La dose recommandée et la durée du traitement varient selon l'indication.
- L'innocuité et la tolérabilité du chlorhydrate de valacyclovir à 500 mg 1 fois par jour ont été établies pendant une période allant jusqu'à 20 mois (voir ESSAIS CLINIQUES et EFFETS INDÉSIRABLES).

Posologie recommandée et ajustement posologique

TEVA-VALACYCLOVIR peut être pris sans égard pour les repas.

Zona : La posologie recommandée de TEVA-VALACYCLOVIR pour le traitement du zona est de 1000 mg par voie orale 3 fois par jour pendant 7 jours. Le traitement par TEVA-VALACYCLOVIR doit être institué dans les 72 heures qui suivent l'apparition des éruptions cutanées.

Épisode initial d'herpès génital : La posologie recommandée de NOVO-VALACYCLOVIR pour le traitement d'un épisode initial d'herpès génital est de 1000 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 10 jours. Il n'y a aucune donnée sur l'efficacité d'un traitement par TEVA-VALACYCLOVIR amorcé plus de 72 heures après l'apparition des signes et symptômes. Le traitement a été particulièrement efficace lorsqu'il a été administré dans les 48 heures suivant l'apparition des signes et symptômes.

Épisodes récurrents d'herpès génital : La posologie recommandée de TEVA-VALACYCLOVIR pour le traitement des épisodes récurrents d'herpès génital est de 500 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 3 jours. Le traitement doit être instauré au premier signe ou symptôme de récurrence. Lorsqu'il est pris dès les premiers signes ou symptômes de récurrence d'herpès génital, TEVA-VALACYCLOVIR peut prévenir la formation des lésions.

Suppression de l'herpès génital : La posologie recommandée de TEVA-VALACYCLOVIR en caplets pour le traitement suppressif de longue durée de l'herpès génital récurrent est de 1000 mg par voie orale 1 fois par jour chez les patients dont le système immunitaire est sain. L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de valacyclovir à 1000 mg 1 fois par jour n'ont pas été établies au-delà de 1 an. On peut cependant prescrire une posologie de 500 mg par voie orale 1 fois par jour chez les patients qui présentent 9 récurrences ou moins par année. L'innocuité et la tolérabilité du chlorhydrate de valacyclovir à 500 mg 1 fois par jour ont été établies pendant une période allant jusqu'à 20 mois (voir ESSAIS CLINIQUES et EFFETS INDÉSIRABLES).

Chez les patients infectés par le VIH dont le nombre de cellules CD₄ est > 100/mm³, la posologie recommandée de TEVA-VALACYCLOVIR en caplets pour le traitement suppressif de longue durée de l'herpès génital récurrent est de 500 mg par voie orale 2 fois par jour. L'innocuité et l'efficacité du traitement par le chlorhydrate de valacyclovir sur plus de 6 mois chez les patients infectés par le VIH n'ont pas été établies.

Réduction de la transmission de l'herpès génital : La posologie recommandée de TEVA-VALACYCLOVIR en caplets pour la réduction de la transmission de l'herpès génital est de 500 mg par voie orale 1 fois par jour à prendre par la personne infectée qui présente 9 récurrences ou moins par année. L'efficacité du chlorhydrate de valacyclovir pour ce qui est de réduire la transmission de l'herpès génital au sein de couples dont un seul des partenaires est infecté par le HSV-2 n'a pas été établie au-delà de 8 mois. L'innocuité et la tolérabilité du chlorhydrate de valacyclovir à 500 mg 1 fois par jour ont été établies pendant une période allant jusqu'à 20 mois (voir ESSAIS CLINIQUES et EFFETS INDÉSIRABLES).

Herpès labial (feux sauvages) : La posologie recommandée de TEVA-VALACYCLOVIR pour le traitement de l'herpès labial (feux sauvages) est de 2000 mg par voie orale 2 fois par jour pendant une (1) journée (une période de 24 heures). Il est recommandé de prendre la deuxième dose environ 12 heures, mais pas moins de 6 heures, après la première. Le traitement doit être amorcé au tout premier symptôme d'herpès labial (picotement, démangeaison ou sensation de brûlure). On ne dispose actuellement d'aucune donnée sur l'efficacité du traitement institué après l'apparition des signes cliniques d'herpès labial (papule, vésicule ou ulcère).

Patients présentant une atteinte rénale aiguë ou chronique : On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre TEVA-VALACYCLOVIR à des patients dont la fonction rénale est altérée. On doit maintenir une hydratation adéquate.

Les évaluations sur la pharmacocinétique et sur l'innocuité du chlorhydrate de valacyclovir administré par voie orale ont été effectuées chez des patients atteints de troubles rénaux et chez des volontaires souffrant d'insuffisance rénale terminale (IRT) traités à l'aide de l'hémodialyse. Selon ces études et la vaste expérience avec l'acyclovir, les ajustements posologiques suivants sont recommandés (données non disponibles sur l'emploi du chlorhydrate de valacyclovir chez les enfants présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min/1,73m²) :

Tableau 8 Ajustements posologiques chez les adultes en présence d'atteinte rénale

	Clairance de la créatinine (mL/min)			
	> 50	30 à < 50	10 à < 30	< 10
Zona	1000 mg toutes les 8 heures [†]	1000 mg toutes les 12 heures	1000 mg toutes les 24 heures	500 mg toutes les 24 heures
Épisodes récurrents d'herpès génital	500 mg toutes les 12 heures [†]	500 mg toutes les 12 heures [†]	500 mg toutes les 24 heures	500 mg toutes les 24 heures
Suppression de l'herpès génital Patients immunocompétents	1000 mg toutes les 24 heures [†]	1000 mg toutes les 24 heures [†]	500 mg toutes les 24 heures	500 mg toutes les 24 heures
Autre dose pour les patients immunocompétents présentant pas plus de 9 récurrences par année	500 mg toutes les 24 heures [†]	500 mg toutes les 24 heures [†]	500 mg toutes les 48 heures	500 mg toutes les 48 heures
Patients infectés par le VIH	500 mg toutes les 12 heures [†]	500 mg toutes les 12 heures [†]	500 mg toutes les 24 heures	500 mg toutes les 24 heures
Épisode initial d'herpès génital	1000 mg toutes les 12 heures [†]	1000 mg toutes les 12 heures [†]	1000 mg toutes les 24 heures	500 mg toutes les 24 heures
Herpès labial (feux sauvages)[§]	Deux doses de 2000 mg à 12 heures [†] d'intervalle	Deux doses de 1000 mg à 12 heures d'intervalle	Deux doses de 500 mg à 12 heures d'intervalle	Une dose unique de 500 mg

[†] Posologie standard – aucun ajustement requis.

[§] Le traitement ne doit pas durer plus d'une journée.

Hémodialyse intermittente : Durant l'hémodialyse, la demi-vie de l'acyclovir après administration de chlorhydrate de valacyclovir est d'environ 4 heures. Environ un tiers de l'acyclovir dans l'organisme est éliminé par dialyse durant une hémodialyse de 4 heures. Les patients doivent recevoir la dose quotidienne de TEVA-VALACYCLOVIR recommandée (Tableau 8), la dose étant administrée après l'hémodialyse les jours où celle-ci est effectuée.

Dialyse péritonéale : Il n'y a pas de renseignements spécifiques sur l'administration de chlorhydrate de valacyclovir. L'effet de la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) et de l'hémodiafiltration artérioveineuse continue (HAVC) sur les propriétés pharmacocinétiques de l'acyclovir a été étudié. L'élimination de l'acyclovir après DPCA et HAVC est moins prononcée qu'avec l'hémodialyse, et les paramètres pharmacocinétiques ressemblent de très près à ceux observés chez les patients atteints d'IRT et ne recevant pas d'hémodialyse. Par conséquent, des doses supplémentaires de TEVA-VALACYCLOVIR ne devraient pas être nécessaires après la DPCA et l'HAVC.

Dose oubliée

On doit conseiller au patient qui oublie de prendre une dose de TEVA-VALACYCLOVIR de la prendre dès qu'il constate son oubli et de prendre la dose suivante après l'intervalle de temps approprié.

SURDOSAGE

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

On peut administrer du charbon activé pour favoriser l'élimination du médicament non absorbé. Des mesures générales de soutien sont recommandées.

Une insuffisance rénale aiguë et des symptômes d'ordre neurologique, dont la confusion, des hallucinations, de l'agitation, une conscience réduite et le coma, ont été signalés chez des patients recevant des surdoses de chlorhydrate de valacyclovir. Des nausées et des vomissements peuvent également survenir. La prudence est de mise pour prévenir le surdosage accidentel. Bon nombre des cas signalés touchaient des patients présentant une atteinte rénale et des patients gériatriques recevant des doses excessives répétées parce que les réductions posologiques appropriées n'avaient pas été effectuées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, et EFFETS INDÉSIRABLES).

On doit surveiller de près l'état des patients pour déceler tout signe d'intoxication. L'hémodialyse améliore considérablement l'élimination de l'acyclovir du sang et peut donc être considérée comme une intervention possible dans les cas de surdosage symptomatique. On sait cependant qu'une précipitation d'acyclovir dans les tubules rénaux peut se produire lorsque la solubilité (2,5 mg/mL) est dépassée dans le liquide intratubulaire. Dans les cas d'insuffisance rénale aiguë et d'anurie, le patient peut tirer avantage de l'hémodialyse jusqu'à ce que la fonction rénale soit rétablie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate de valacyclovir est l'ester de *L*-valyle et un précurseur de l'antiviral acyclovir. Le chlorhydrate de valacyclovir est rapidement converti en acyclovir qui exerce, *in vitro* et *in vivo*, une activité inhibitrice contre les virus herpétiques humains, y compris les virus *Herpes simplex* de types 1 (HSV-1) et 2 (HSV-2) et le virus varicelle-zona (VVZ).

L'activité inhibitrice de l'acyclovir est hautement sélective en raison de son affinité incomparable pour la thymidine-kinase (TK) codée par le HSV et le VVZ. Cette enzyme virale convertit l'acyclovir en monophosphate d'acyclovir, un analogue de nucléotide. Le monophosphate est ultérieurement converti en diphosphate par la guanylate kinase cellulaire et en triphosphate par un certain nombre d'enzymes cellulaires. *In vitro*, le triphosphate d'acyclovir interrompt l'élongation des chaînes d'ADN viral. Une fois incorporé, l'acyclovir se lie de façon irréversible à l'ADN-polymérase virale, inactivant efficacement l'enzyme. Le triphosphate d'acyclovir est un inhibiteur puissant de toutes les ADN-polymérases des virus herpétiques humains étudiés.

L'acyclovir est pratiquement inactif dans les cellules non infectées parce qu'il est absorbé de façon préférentielle et sélectivement converti dans sa forme active de triphosphate dans les cellules

infectées par le virus de l'herpès. En outre, l'enzyme TK des cellules non infectées n'utilise pas efficacement l'acyclovir comme substrat et l' α -ADN-polymérase cellulaire est moins sensible que l'ADN-polymérase virale aux effets de l'acyclovir.

La spécificité de la thymidine-kinase combinée à l'inhibition compétitive de l'ADN-polymérase et à l'incorporation et l'interruption précoce de l'élongation de la chaîne d'ADN viral entraînent l'inhibition de la réplication du virus de l'herpès. Aucun effet n'a été démontré sur le virus latent en phase de non-réplication. L'inhibition de la réplication du virus écourte la période d'excrétion virale, diminue l'ampleur de la dissémination et la gravité du processus morbide et favorise ainsi la guérison. Dans les cas de zona, la douleur est liée aux dommages causés par le virus aux neurones pendant la réplication virale.

Pharmacocinétique

Absorption : Après administration orale, le chlorhydrate de valacyclovir est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal et presque complètement converti en acyclovir et en L-valine par premier passage intestinal et/ou métabolisme hépatique. La biodisponibilité absolue de l'acyclovir après administration du chlorhydrate de valacyclovir est de $54,5 \% \pm 9,1 \%$, telle qu'elle est déterminée par l'administration de 1000 mg de chlorhydrate de valacyclovir par voie orale et de 350 mg d'acyclovir intraveineux à 12 volontaires sains.

La pharmacocinétique du chlorhydrate de valacyclovir n'est pas proportionnelle à la dose. Le taux et le degré d'absorption diminuent à mesure qu'on augmente la dose, donnant lieu à une augmentation proportionnelle de la C_{max} dans toute la gamme des doses thérapeutiques et à une biodisponibilité réduite aux doses supérieures à 500 mg.

Les propriétés pharmacocinétiques de l'acyclovir demeurent inchangées après l'administration de doses multiples.

Distribution : La liaison du valacyclovir aux protéines plasmatiques humaines allait de 13,5 à 17,9 %.

Métabolisme : Après absorption, le valacyclovir est rapidement et presque complètement hydrolysé en acyclovir et en L-valine, acide aminé essentiel, par métabolisme de premier passage. Cette hydrolyse a principalement comme médiateur chimique l'enzyme hydrolase du valacyclovir et se produit surtout dans le foie.

Élimination : Le devenir pharmacocinétique de l'acyclovir provenant du valacyclovir correspond à ce qui avait été observé précédemment avec l'acyclovir administré par voies intraveineuse et orale. L'acyclovir est surtout éliminé par les voies urinaires sous forme inchangée. Dans toutes les études sur le chlorhydrate de valacyclovir, la demi-vie de l'acyclovir gravite de façon caractéristique entre 2,5 et 3,3 heures chez les sujets dont la fonction rénale est normale.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Les propriétés pharmacocinétiques du chlorhydrate de valacyclovir n'ont pas été évaluées chez les enfants.

Gériatrie : Par suite de l'administration par voie orale d'une dose unique et de doses multiples de chlorhydrate de valacyclovir à des volontaires âgés, les paramètres pharmacocinétiques de l'acyclovir ont varié selon l'état de la fonction rénale. Il peut être nécessaire de réduire la posologie chez les personnes âgées ayant une fonction rénale diminuée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : La demi-vie et la clairance corporelle totale de l'acyclovir dépendent de la fonction rénale. On recommande d'ajuster la posologie chez les patients dont la fonction rénale est diminuée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes pharmaceutiques et composition

TEVA-VALACYCLOVIR est offert en :

Comprimés à 500 mg

Comprimés bleus, en forme de capsule, pelliculés et portant l'inscription « N500 » d'un côté, et uni de l'autre. Chaque comprimé contient 500 mg de valacyclovir sous forme de chlorhydrate de valacyclovir, l'ingrédient médicinal, et les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C bleu n° 2 (carmin d'indigo sur substrat d'aluminium à 30 % -36 %), amidon de maïs, cellulose, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, oxyde de fer noir, polysorbate 80, polyéthylène glycol et stéarylfumarate de sodium.

Comprimés à 1000 mg

Comprimés blancs, biconvexes, ovales, pelliculés et portant les inscriptions « VL » et « M » d'un côté, et uni de l'autre. Chaque comprimé contient 1000 mg de valacyclovir sous forme de chlorhydrate de valacyclovir, l'ingrédient médicinal, et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs, cellulose, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, polysorbate 80, polyéthylène glycol et stéarylfumarate de sodium.

Conditionnement :

Les comprimés TEVA-VALACYCLOVIR à 500 mg sont offerts en plaquettes alvéolées contenant 42 comprimés en doses unitaires et en flacons de polyéthylène blanc de 100 comprimés.

Les comprimés TEVA-VALACYCLOVIR à 1000 mg sont offerts en plaquettes alvéolées contenant 21 comprimés en doses unitaires.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

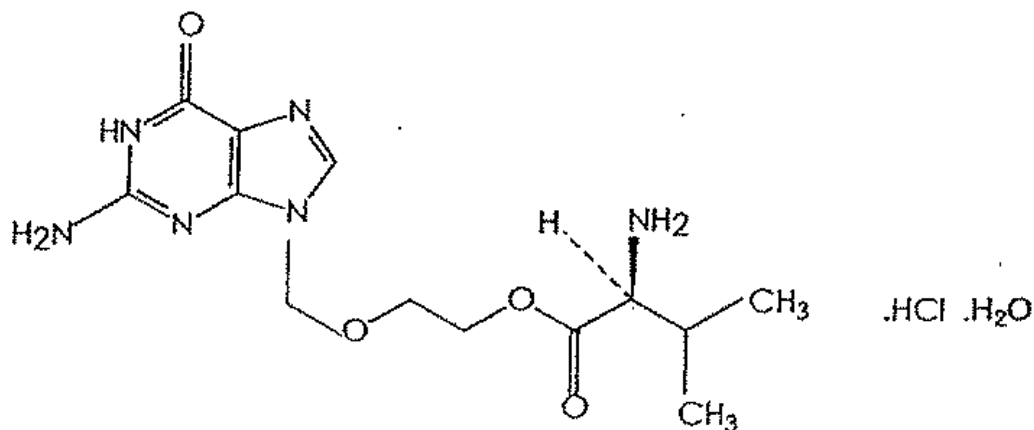
Dénomination commune : chlorhydrate de valacyclovir

Nom chimique :
1. 2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purine-9-yl)méthoxy]éthyl-*L*-valinate, chlorhydrate monohydraté
2. *L*-valine 2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purine-9-yl)méthoxy]éthyl ester, chlorhydrate monohydraté

Formule moléculaire : $C_{13}H_{20}N_6O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$

Masse moléculaire : 378,8

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de valacyclovir est une poudre cristalline blanche à blanc cassé. Il est très soluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, et très soluble dans le DMF. Son point de fusion se situe entre 139,9 °C et 148,1 °C.

Le chlorhydrate de valacyclovir existe sous une forme monohydratée.

ESSAIS CLINIQUES

DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Les données ci-dessous proviennent d'une étude à dose unique, en deux périodes, en deux séquences, sur deux traitements, croisée, sur la biodisponibilité comparative des comprimés de Teva-Valacyclovir à 500 mg par rapport aux caplets de Valtrex[®] à 500 mg (GlaxoSmithKline inc., Canada), menée auprès de 29 volontaires en bonne santé, des hommes et des femmes qui ne sont pas enceintes, à jeun.

Valacyclovir (1 comprimé de chlorhydrate de valacyclovir à 500 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	165,26	161,43	102,37	97,71 – 107,25
	168,70 (21)	166,97 (28)		
ASC _I (ng•h/mL)	167,03	162,90	102,54	97,89 – 107,40
	170,42 (21)	168,38 (27)		
C _{max} (ng/mL)	127,99	112,09	114,19	103,14 – 126,42
	132,27 (29)	117,75 (34)		
t _{max} [§] (h)	0,82 (41)	0,96 (54)		
t _{1/2} [§] (h)	0,81 (21)	0,72 (22)		

* Comprimés Teva-Valacyclovir à 500 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

[†] Caplets Valtrex[®] à 500 mg (GlaxoSmithKline inc., Canada), achetés au Canada

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (%CV) seulement

Les données ci-dessous proviennent d'une étude à dose unique, en trois périodes, en six séquences, sur trois traitements, croisée, sur la biodisponibilité comparative des comprimés de Teva-Valacyclovir à 1000 mg par rapport aux caplets de Valtrex® à 1000 mg (GlaxoSmithKline Inc., Canada) et aux caplets de Zelitrex® à 1000 mg (GlaxoSmithKline S.p.A., Italie) menée auprès de 24 volontaires en bonne santé, des hommes et des femmes qui ne sont pas enceintes, à jeun.

Valacyclovir (1 comprimé de chlorhydrate de valacyclovir à 1000 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng•h/mL)	368,38 378,47 (24)	368,29 379,44 (26)	100	94 – 106
ASC _I (ng•h/mL)	369,42 379,47 (23)	369,28 380,37 (26)	100	94 – 106
C _{max} (ng/mL)	226,73 244,45 (39)	211,64 225,80 (38)	107	97 – 119
t _{max} [§] (h)	1,30 (57)	1,34 (59)		
t _{1/2} [§] (h)	0,91 (19)	0,89 (17)		

* Comprimés Teva-Valacyclovir à 1000 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

† Caplets Valtrex® à 1000 mg (GlaxoSmithKline Inc., Canada), achetés au Canada

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

ESSAIS CLINIQUES

Zona

Deux essais cliniques à répartition aléatoire et à double insu ont été effectués chez 1540 patients immunocompétents atteints de zona localisé. Chez les patients de moins de 50 ans, le chlorhydrate de valacyclovir, à raison de 1000 mg 3 fois par jour pendant 7 jours, a été comparé à un placebo. Chez les patients de plus de 50 ans, le chlorhydrate de valacyclovir, à raison de 1000 mg 3 fois par jour pendant 7 ou 14 jours a été comparé avec l'acyclovir à 800 mg 5 fois par jour pendant 7 jours. Tous les patients avaient été traités dans les 72 heures suivant l'apparition des lésions zostériennes.

Chez les patients de moins de 50 ans, le délai médian jusqu'à l'arrêt de la formation de nouvelles lésions a été plus court chez les sujets traités à l'aide du chlorhydrate de valacyclovir (2 jours) que chez ceux qui avaient reçu le placebo (3 jours, $p = 0,03$). Chez les patients de plus de 50 ans,

le délai médian jusqu'à l'arrêt de formation de nouvelles lésions a été de trois jours avec le chlorhydrate de valacyclovir ou l'acyclovir.

Dans les deux études, le délai médian écoulé jusqu'à la formation des croûtes ou la guérison des lésions dans une proportion d'au moins 50 % a été de cinq jours dans tous les groupes.

Ces essais comprenaient également une évaluation de la douleur. L'objectif principal pour cette évaluation a été le délai de cessation complète de la douleur liée au zona. Cette douleur, définie dans ces essais, combinait la douleur aiguë (douleur des lésions zostériennes) et la névralgie postzostérienne (douleur après la formation des croûtes ou la guérison des lésions à 100 %), définition qui n'est pas acceptée par tous. La plupart des experts estiment que chaque composant de la douleur a une pathogenèse et une morbidité différentes. Les essais cliniques n'étaient pas conçus pour étudier spécifiquement la névralgie postzostérienne. Cependant, une analyse ultérieure de la névralgie postzostérienne a été demandée et entreprise.

Chez les patients de plus de 50 ans, le délai médian de résolution de la névralgie postzostérienne dans la population étudiée (y compris ceux qui n'avaient pas de névralgie postzostérienne) a été significativement plus court dans le groupe traité à l'aide du chlorhydrate de valacyclovir que dans le groupe traité à l'aide de l'acyclovir (9 et 4 jours plus courts pour les patients traités par le chlorhydrate de valacyclovir pendant 7 et 14 jours respectivement, $p < 0,05$). Chez les patients de plus de 50 ans, la fréquence de la douleur chronique après la formation de croûtes ou la guérison des lésions à 100 % n'était pas significativement différente dans les trois groupes de traitement (79 % et 80 % chez les patients traités à l'aide du chlorhydrate de valacyclovir pendant 7 ou 14 jours et 85 % chez ceux traités à l'aide de l'acyclovir). Chez les patients de moins de 50 ans, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative dans le délai médian de cessation de la névralgie postzostérienne entre les sujets recevant le chlorhydrate de valacyclovir et ceux recevant un placebo.

On n'a pas observé de différences significatives dans les paramètres d'évaluation secondaires, comme l'utilisation d'analgésiques ou la qualité de vie, chez les patients traités à l'aide du chlorhydrate de valacyclovir comparativement au placebo ou à l'acyclovir. En outre, il n'y a pas eu de différences significatives dans les trois groupes en ce qui concerne l'intensité de la douleur.

Épisode initial d'herpès génital

Dans un essai à double insu, 643 adultes immunocompétents ayant un premier épisode d'herpès génital qui s'étaient présentés dans les 72 heures suivant l'apparition des symptômes ont été répartis aléatoirement pour recevoir, dans le cadre d'un essai à double insu, pendant 10 jours, l'un des deux traitements suivants : chlorhydrate de valacyclovir à 1000 mg 2 fois par jour ($n = 323$) ou acyclovir 200 mg 5 fois par jour ($n = 320$). Dans les deux groupes traités, le délai médian jusqu'à la guérison des lésions était de 9 jours; le délai médian jusqu'à la disparition de la douleur était de 5 jours, et le délai médian jusqu'à l'arrêt de l'excrétion virale était de 3 jours.

Épisodes récurrents d'herpès génital

Trois études à double insu, à répartition aléatoire (dont 2 contrôlés par placebo) ont été menés auprès de patients immunocompétents atteints d'herpès génital récurrent. Les patients ont amorcé

eux-mêmes le traitement dans les 24 heures qui ont suivi l'apparition du premier signe ou symptôme de récurrence d'herpès génital.

Dans une étude (004), les patients ont été répartis au hasard pour recevoir pendant cinq jours un traitement par le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 1000 mg 2 fois par jour ou par l'acyclovir à raison de 200 mg 5 fois par jour, ou encore un placebo. Dans une deuxième étude, les patients ont été répartis au hasard pour recevoir, 2 fois par jour pendant 5 jours, le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 1000 mg ou de 500 mg, ou encore un placebo.

Le chlorhydrate de valacyclovir a significativement accéléré la guérison des lésions et a entraîné la résolution des épisodes plus rapidement que le placebo dans les deux études ($p = 0,0001$). Le délai médian de guérison des lésions a été de 4,8 jours et de 4,1 jours chez les groupes traités par le chlorhydrate de valacyclovir, comparativement à 6,0 jours pour les groupes ayant reçu le placebo. La durée médiane d'un épisode a été de 4,8 jours et de 4,0 jours dans les groupes traités par le chlorhydrate de valacyclovir, comparativement à 5,9 jours chez les groupes ayant reçu le placebo ($p = 0,0001$). On n'a relevé aucune différence entre les groupes recevant l'agent actif dans l'une ou l'autre étude.

Dans l'étude 028, la proportion de patients chez qui les épisodes ont été réprimés a été significativement plus élevée dans les groupes traités par le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 1000 mg (28 %) et de 500 mg (31 %) que dans les groupes ayant reçu le placebo (21 %) ($p = 0,042$ et $p = 0,005$, respectivement). Dans la première étude, cette proportion a également été plus élevée dans le groupe recevant le chlorhydrate de valacyclovir (25,9 %) que dans le groupe placebo (19,8 %), mais la différence n'était pas significative sur le plan statistique ($p = 0,097$).

La période de douleur ou de malaise due aux lésions a été significativement plus courte chez les groupes traités par le chlorhydrate de valacyclovir que chez les groupes recevant le placebo ($p = 0,0014$ pour la première étude et $p = 0,0001$ pour la seconde étude). Dans la seconde étude, le délai médian de disparition de la douleur a été de 2,8 jours chez le groupe traité par le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 500 mg, comparativement à 3,9 jours pour le groupe placebo. On n'a relevé aucune différence entre les groupes recevant l'agent actif dans l'une ou l'autre étude.

Dans les études 028 et 004, le chlorhydrate de valacyclovir a significativement écourté la période d'excrétion virale par comparaison au placebo ($p = 0,0001$). Chez les patients dont au moins une des cultures avait donné un résultat positif, le délai médian d'arrêt de l'excrétion virale a été de 2 jours dans les groupes traités par le chlorhydrate de valacyclovir, comparativement à 4 jours dans les groupes placebo des deux études. On n'a relevé aucune différence entre les groupes recevant l'agent actif dans l'une ou l'autre étude.

Dans une troisième étude, des patients ont été répartis aléatoirement dans l'un des deux groupes suivants : chlorhydrate de valacyclovir 500 mg 2 fois par jour pendant 5 jours ($n = 398$) ou chlorhydrate de valacyclovir 500 mg 2 fois par jour pendant 3 jours (et le placebo correspondant 2 fois par jour pendant 2 autres jours) ($n = 402$). Le délai médian de guérison des lésions était

d'environ 4,5 jours dans les deux groupes traités. Le délai médian de disparition de la douleur était d'environ 3 jours dans les deux groupes traités.

Suppression de l'herpès génital récurrent

Deux essais à double insu, avec répartition aléatoire, ont été réalisés sur le traitement suppressif de l'herpès génital récurrent chez des patients immunocompétents. Dans le premier essai, 1479 patients immunocompétents ont reçu un traitement suppressif quotidien pendant un an. L'essai comprenait trois schémas posologiques à une seule prise par jour de chlorhydrate de valacyclovir (250 mg, 500 mg ou 1000 mg) et un schéma posologique à deux prises par jour de chlorhydrate de valacyclovir (250 mg). Ces traitements étaient comparés à l'acyclovir (400 mg 2 fois par jour) et à un placebo. À tous les schémas posologiques, le chlorhydrate de valacyclovir s'est montré significativement supérieur au placebo ($p < 0,0001$) pour ce qui est de prévenir ou de retarder les récurrences d'herpès génital sur la période de un an au cours de laquelle s'est déroulé l'essai. Pour les schémas à une seule prise par jour, on a constaté un rapport étroit entre la dose administrée et les paramètres d'efficacité. L'analyse du délai de première récurrence a révélé que le chlorhydrate de valacyclovir, administré à raison de 250 mg, de 500 mg et de 1000 mg 1 fois par jour, ainsi que de 250 mg 2 fois par jour, a prévenu ou retardé les récurrences de 54 %, de 71 %, de 78 % et de 79 % respectivement par comparaison au placebo. D'après l'analyse du délai de manifestation des symptômes, la proportion de patients n'ayant connu aucune récurrence à un an était de 22 %, de 40 % et de 48 % aux doses de 250 mg, de 500 mg et de 1000 mg 1 fois par jour respectivement et de 51 % à la dose de 250 mg 2 fois par jour. Par contraste, la proportion de patients n'ayant connu aucune récurrence s'établissait à 5 % dans le groupe placebo. Chez les patients qui avaient des antécédents de 9 récurrences ou moins par année, les posologies du chlorhydrate de valacyclovir de 250 mg 2 fois par jour et de 500 mg 1 fois par jour ont fait preuve d'une efficacité clinique comparable (respectivement 59 % et 46 % des patients n'avaient connu aucune récurrence à un an). Chez les patients dont le nombre annuel de récurrences était de 10 ou plus, le taux de patients n'ayant pas eu de récurrence à un an était de 40 % à la posologie de 250 mg 2 fois par jour et de 30 % à celle de 500 mg 1 fois par jour.

Le deuxième essai portait sur 382 patients immunocompétents ayant reçu un traitement suppressif quotidien d'une durée de 16 semaines. Administré à raison de 500 mg 1 fois par jour, le chlorhydrate de valacyclovir a prévenu ou retardé 85 % des récurrences par comparaison au placebo. À la fin des 16 semaines, 69 % des patients traités par le chlorhydrate de valacyclovir n'avaient connu aucune récurrence, par rapport à 9,5 % des sujets du groupe placebo.

Dans une étude ouverte sur le traitement suppressif, 1018 patients ont reçu du chlorhydrate de valacyclovir à raison de 500 mg 1 fois par jour pendant 12 mois après avoir reçu soit du chlorhydrate de valacyclovir à 500 mg soit un placebo pendant la phase à double insu de 8 mois de l'étude (voir ESSAIS CLINIQUES, Réduction de la transmission de l'herpès génital). Durant la phase ouverte de 12 mois, 44 % des partenaires sources ont eu une récurrence d'herpès génital, ce qui est comparable à la fréquence observée dans le groupe chlorhydrate de valacyclovir (39 %) pendant la phase à double insu de 8 mois de l'étude. Dans les phases combinées double insu/mode ouvert de l'étude, le délai médian avant la première récurrence d'herpès génital était de 49 jours chez les partenaires sources initialement assignés au placebo et 405 jours chez les partenaires sources initialement assignés au chlorhydrate de valacyclovir.

Dans un essai à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo, sur le traitement suppressif de l'herpès anogénital récurrent chez des sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), un total de 293 sujets adultes sous traitement antirétroviral stable, ayant au moins 4 récurrences d'herpès anogénital par année ont été répartis au hasard pour recevoir pendant 6 mois soit du chlorhydrate de valacyclovir, à raison de 500 mg 2 fois par jour ($n = 194$), soit le placebo correspondant ($n = 99$). La concentration médiane de l'ARN du VIH-1 avant l'étude était de $2,6 \log_{10}$ copies/mL (plage : $2,6 - 5,9 \log_{10}$ copies/mL) dans les deux groupes. Chez les 194 sujets qui ont reçu du chlorhydrate de valacyclovir, le nombre médian de lymphocytes CD₄ avant l'étude était de 336 cellules/mm³; 11 % avaient < 100 cellules/mm³, 16 % avaient de 100 à 199 cellules/mm³, 42 % avaient de 200 à 499 cellules/mm³, et 31 % avaient > 500 cellules/mm³. La proportion de patients qui n'ont pas présenté de récurrence à 6 mois était de 65 % dans le groupe sous chlorhydrate de valacyclovir comparativement à 26 % dans le groupe placebo. Tout sujet qui présentait une poussée d'herpès génital recevait du chlorhydrate de valacyclovir à raison de 1000 mg 2 fois par jour pendant 5 à 10 jours. Dix pour cent (10/99) des sujets recevant un placebo comparativement à 4 % (7/194) des sujets recevant du chlorhydrate de valacyclovir ont signalé une poussée d'herpès buccal à HSV pendant la phase à double insu de l'étude. Le délai avant la première poussée d'herpès buccal était significativement plus court dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Réduction de la transmission de l'herpès génital

Une étude à double insu, contrôlée par placebo, visant à évaluer la transmission de l'herpès génital a été menée auprès de 1484 couples d'adultes hétérosexuels, monogames et immunocompétents. Un seul des partenaires de chaque couple était infecté par le HSV-2. Les partenaires sources avaient 9 épisodes d'herpès génital ou moins par année. Chaque couple a été conseillé sur les pratiques sexuelles sûres et a reçu des condoms pour toute la durée de l'étude. Les partenaires sources ont été assignés au hasard au traitement par chlorhydrate de valacyclovir à raison de 500 mg 1 fois par jour ou à un placebo 1 fois par jour pendant 8 mois.

Dans la phase à double insu de l'étude, la transmission de l'herpès génital au partenaire exposé (mesurée par le pourcentage de partenaires exposés présentant des signes cliniques d'un premier épisode d'herpès génital) était de 2,2 % (16/741) dans le groupe placebo contre 0,5 % (4/743) dans le groupe recevant le chlorhydrate de valacyclovir, soit une réduction de 75 %. Le pourcentage de partenaires exposés ayant contracté l'herpès génital était de 3,6 % (27/741) dans le groupe placebo contre 1,9 % (14/743) dans le groupe recevant le chlorhydrate de valacyclovir, soit une réduction de 48 %. Au terme de la phase à double insu (8 mois) de l'étude, 1018 patients (499 du groupe placebo et 519 du groupe chlorhydrate de valacyclovir) ont été admis à la phase ouverte de l'étude et ont reçu du chlorhydrate de valacyclovir à raison de 500 mg 1 fois par jour pendant une période ne dépassant pas 12 mois. Les 519 patients qui avaient reçu du chlorhydrate de valacyclovir dans la phase à double insu ont continué de recevoir le chlorhydrate de valacyclovir à 500 mg 1 fois par jour, pour une durée totale maximale de traitement de 20 mois pour les phases combinées double-insu/mode ouvert. Le profil d'innocuité du chlorhydrate de valacyclovir dans la phase ouverte (12 mois) était similaire à celui observé durant la phase à double insu de l'étude (8 mois). L'innocuité et la tolérabilité du chlorhydrate de valacyclovir à 500 mg 1 fois par jour ont été démontrées pendant une période ne dépassant pas 20 mois.

Herpès labial (feux sauvages)

Deux essais cliniques à double insu et contrôlés par placebo ont été réalisés auprès de 1856 adultes et adolescents (> 12 ans) immunocompétents ayant déjà eu des feux sauvages. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir l'un ou l'autre des trois traitements suivants : 2000 mg du chlorhydrate de valacyclovir 2 fois par jour la première journée, puis un placebo la deuxième journée; 2000 mg du chlorhydrate de valacyclovir 2 fois par jour la première journée, puis 1000 mg du chlorhydrate de valacyclovir 2 fois par jour la deuxième journée; ou un placebo durant deux jours. Les patients instituaient eux-mêmes le traitement dès l'apparition d'un symptôme d'herpès labial (picotement, démangeaison ou sensation de brûlure). La majorité des patients ont amorcé le traitement dans les deux heures suivant le début des symptômes.

La durée moyenne de l'épisode, soit la période écoulée entre l'instauration du traitement et la journée où le médecin jugeait la lésion guérie (chute de la croûte chez les patients dont les lésions ont progressé jusqu'au stade vésiculaire, retour à l'apparence normale de la peau ou fin de tous les signes et symptômes chez les patients dont les lésions n'étaient pas de nature vésiculaire), a été plus courte de 1,1 jour (5,0 jours p/r à 6,1 jours) chez les sujets traités par le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 2000 mg 2 fois par jour pendant une journée (n = 311) comparativement aux sujets ayant reçu le placebo (n = 292) dans la première étude et plus courte de 1,0 jour (5,3 jours p/r à 6,3 jours) chez les sujets traités par le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 2000 mg 2 fois par jour pendant une journée (n = 298) comparativement aux sujets ayant reçu le placebo (n = 317) dans la seconde étude. Le traitement s'étendant sur 2 jours n'a pas procuré de bienfaits additionnels.

Il n'y avait pas de différence significative entre les sujets recevant le chlorhydrate de valacyclovir ou le placebo au chapitre de la prévention de l'herpès labial au-delà du stade papuleux.

Quant aux patients dont les lésions ont progressé jusqu'au stade vésiculaire (53 % dans la première étude et 54 % dans la seconde pour le groupe traité par le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 2000 mg 2 fois par jour pendant un jour, 59 % et 61 % respectivement pour le groupe placebo), le délai moyen jusqu'à la guérison des lésions (chute de la croûte) a été de 4,8 jours p/r à 6,1 jours dans la première étude et de 5,1 jours p/r à 6,4 jours dans la seconde pour le groupe sous chlorhydrate de valacyclovir à raison de 2000 mg 2 fois par jour pendant un jour (n = 164 et n = 161) comparativement au groupe placebo (n = 171 et n = 192).

Le délai moyen jusqu'à la disparition de la douleur ou du malaise a été de 2,1 jours p/r à 2,9 jours dans la première étude et de 2,3 jours p/r à 3,1 jours dans la seconde chez les patients traités par le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 2000 mg 2 fois par jour pendant un jour (n = 311 et n = 298) comparativement au groupe placebo (n = 292 et n = 317).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques du valacyclovir et de l'acyclovir après administration du chlorhydrate de valacyclovir par voie orale ont fait l'objet de 12 études portant sur 253 adultes volontaires.

Absorption et biodisponibilité : La biodisponibilité absolue de l'acyclovir, après administration du chlorhydrate de valacyclovir est de 54,5 % \pm 9,1 %, telle qu'elle est déterminée par l'administration de 1000 mg de chlorhydrate de valacyclovir par voie orale et de 350 mg d'acyclovir par voie intraveineuse à 12 volontaires sains. La biodisponibilité de l'acyclovir après administration du chlorhydrate de valacyclovir n'est pas altérée par la prise d'aliments [30 minutes après un petit déjeuner de 873 Kcal (3 654 Kj), comprenant 51 g de gras].

On a observé un manque de proportionnalité dans les concentrations maximales d'acyclovir (C_{max}) et dans l'aire sous la courbe concentration-temps (ASC) d'acyclovir après une dose unique de 100 à 1000 mg de chlorhydrate de valacyclovir chez huit volontaires sains. La C_{max} moyenne (\pm ET) allait de 0,83 (\pm 0,14) à 5,65 (\pm 2,37) μ g/mL, et l'ASC moyenne (\pm ET) allait de 2,28 (\pm 0,40) à 19,52 (\pm 6,04) h \cdot μ g/mL. Il y a eu également un manque de proportionnalité des doses dans la C_{max} et l'ASC de l'acyclovir après administration de doses multiples de 250 à 1000 mg de chlorhydrate de valacyclovir quatre fois par jour pendant 11 jours dans des groupes parallèles chez huit volontaires sains. La C_{max} moyenne (\pm ET) allait de 2,11 (\pm 0,33) à 4,96 (\pm 0,64) μ g/mL et l'ASC moyenne (\pm ET), de 5,66 (\pm 1,09) à 15,70 (\pm 2,27) h \cdot μ g/ml.

Il n'y a pas eu d'accumulation d'acyclovir après administration du chlorhydrate de valacyclovir aux posologies recommandées chez les volontaires sains dont la fonction rénale était normale.

Métabolisme : Après administration orale, le chlorhydrate de valacyclovir est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Le valacyclovir est rapidement et presque complètement converti en acyclovir et en *L*-valine par premier passage intestinal et/ou métabolisme hépatique. L'acyclovir est converti dans une faible mesure en métabolites inactifs par l'aldéhyde-oxydase et par l'alcool- et l'aldéhyde-déshydrogénase. Le métabolisme du valacyclovir et de l'acyclovir n'est pas associé à des enzymes microsomales hépatiques. Les concentrations plasmatiques de valacyclovir non converti sont faibles et transitoires, généralement inférieures à 0,5 μ g/mL à toutes les doses. Après administration d'une seule dose de 1000 mg de chlorhydrate de valacyclovir, les concentrations plasmatiques moyennes de valacyclovir observées étaient de 0,5, 0,4 et 0,8 μ g/mL respectivement chez les patients souffrant de dysfonction hépatique, d'insuffisance rénale, et chez des volontaires sains qui ont reçu conjointement de la cimétidine et du probénécide.

Élimination : Le devenir pharmacocinétique de l'acyclovir provenant du valacyclovir correspond à ce qui avait été observé précédemment avec l'acyclovir administré par voies intraveineuse et orale. Après administration orale d'une seule dose de 1000 mg de valacyclovir marqué à quatre sujets en bonne santé, 45,6 % et 47,1 % respectivement de la radioactivité reçue

a été récupérée dans l'urine et les selles sur une période de 96 heures. L'acyclovir représente 88,6 % de la radioactivité éliminée dans l'urine. La clairance rénale de l'acyclovir après administration d'une seule dose de 1000 mg de chlorhydrate de valacyclovir à 12 volontaires sains a été d'environ 255 ± 86 mL/min, ce qui représente 41,9 % de la clairance plasmatique totale apparente de l'acyclovir.

La demi-vie d'élimination plasmatique de l'acyclovir gravite, de façon caractéristique, autour de 2,5 à 3,3 heures dans toutes les études sur le chlorhydrate de valacyclovir réalisées chez des volontaires ayant une fonction rénale normale.

Gériatrie : Après administration de chlorhydrate de valacyclovir, la demi-vie de l'acyclovir chez les personnes âgées est légèrement plus longue et on observe une augmentation de l'ASC de 35 à 50 % par rapport aux estimations chez les jeunes volontaires sains. Ces différences concordent avec le déclin de la fonction rénale avec l'âge. Les résultats concernant la pharmacocinétique obtenus dans les essais sur l'efficacité concordent avec ces observations. Des modifications posologiques peuvent être nécessaires chez les personnes âgées dont la fonction rénale est réduite (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : L'élimination de l'acyclovir correspond à la fonction rénale et l'exposition à l'acyclovir augmentera lors de l'aggravation de l'insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, la demi-vie moyenne d'élimination de l'acyclovir suivant l'administration de valacyclovir est d'environ 14 heures comparativement à 3 heures dans le cas d'une fonction rénale normale. Durant l'hémodialyse, la demi-vie de l'acyclovir est d'environ quatre heures. À peu près le tiers de l'acyclovir présent dans l'organisme est éliminé par dialyse durant une hémodialyse de quatre heures. Une réduction posologique est recommandée chez les patients présentant une atteinte rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hépatopathie : L'administration de chlorhydrate de valacyclovir à des patients atteints d'hépatopathie modérée ou sévère indique que la vitesse mais non pas l'importance de la conversion du valacyclovir en acyclovir est réduite; la demi-vie de l'acyclovir n'est pas modifiée.

Infection par le VIH : Chez les patients souffrant d'infection par le VIH parvenue à un stade avancé (lymphocytes $CD_4 < 150$ cellules/mm³) qui ont reçu une dose de chlorhydrate de valacyclovir de 1000 mg ou de 2000 mg quatre fois par jour pendant 30 jours, les propriétés pharmacocinétiques du chlorhydrate de valacyclovir et de l'acyclovir ne sont pas différentes de celles observées chez des volontaires sains (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Cimétidine et probénécide : L'administration concomitante de probénécide et d'acyclovir par voie intraveineuse a entraîné l'augmentation de la demi-vie d'élimination moyenne et de l'ASC de l'acyclovir. L'excrétion urinaire et la clairance rénale de l'acyclovir ont été réduites en

conséquence. L'administration de cimétidine et de probénécide, séparément ou conjointement, a réduit la vitesse mais non l'importance de la conversion du valacyclovir en acyclovir. Des réductions de la clairance rénale de l'acyclovir ont été observées, entraînant de plus fortes concentrations plasmatiques d'acyclovir. Chez les volontaires dont la fonction rénale est normale, la clairance rénale de l'acyclovir a été réduite d'environ 22 % et 33 %, respectivement, avec l'administration concomitante de cimétidine ou de probénécide. La clairance rénale de l'acyclovir a été réduite d'environ 46 % chez les patients recevant de la cimétidine, du probénécide ainsi que du chlorhydrate de valacyclovir.

On a également observé une augmentation additive de l'ASC de l'acyclovir lors de l'administration concomitante de chlorhydrate de valacyclovir, de cimétidine et de probénécide. La C_{max} de l'acyclovir a été augmentée de 8,4 % \pm 27,8 %, de 22,5 % \pm 25,3 % et de 29,6 % \pm 27,5 % par la cimétidine, le probénécide et le traitement d'association (administration concomitante de cimétidine et de probénécide), respectivement. L'ASC de l'acyclovir (0 à 24 heures) a été augmentée de 31,9 % \pm 22,9 %, de 49,0 % \pm 27,9 % et de 77,9 % \pm 38,6 % par la cimétidine, le probénécide et le traitement d'association, respectivement.

Digoxine : Dans une étude menée auprès de 12 volontaires, la pharmacocinétique de la digoxine (deux doses de 0,75 mg administrées à 12 heures d'intervalle) n'a pas été modifiée par l'administration de doses multiples du chlorhydrate de valacyclovir (1000 mg toutes les 8 heures pendant 8 jours, le traitement étant amorcé 12 heures avant le début du traitement par la digoxine). Les paramètres pharmacocinétiques de l'acyclovir suivant la prise d'une dose unique du chlorhydrate de valacyclovir (1000 mg) sont demeurés inchangés quand cette même dose a été administrée immédiatement après la deuxième des deux doses de 0,75 mg de digoxine espacées de 12 heures.

Antiacides : Dans une étude menée chez 18 volontaires, la prise d'un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium 30 minutes avant ou 65 minutes après l'administration d'une dose de 1000 mg de chlorhydrate de valacyclovir n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'acyclovir.

Diurétiques thiazidiques : Les diurétiques thiazidiques n'affectent pas les propriétés pharmacocinétiques de l'acyclovir après administration du chlorhydrate de valacyclovir chez les personnes âgées.

MICROBIOLOGIE

Le rapport quantitatif entre la sensibilité *in vitro* des virus herpétiques vis-à-vis des antiviraux et la réponse clinique au traitement n'a pas été établi chez l'humain. Les tests de sensibilité virale n'ont pas été standardisés. Les résultats des tests de sensibilité, exprimés par la concentration de médicament nécessaire à l'inhibition de 50 % de la croissance des virus en milieu de culture cellulaire (CI₅₀), varient considérablement selon le dosage utilisé, le type de cellule employé et le laboratoire effectuant le test. À l'aide du dosage par réduction des plages, la CI₅₀ pour l'acyclovir contre le VVZ va de 0,12 à 4,0 µg/mL. L'acyclovir démontre également une activité contre la souche Oka du VVZ du vaccin contre la varicelle avec une CI₅₀ moyenne de 1,35 µg/mL. La CI₅₀ de l'acyclovir sur les isolats d'herpès varie de 0,02 à 13,5 µg/mL pour le HSV-1 et de 0,01 à 9,9 µg/mL pour le HSV-2.

Résistance

La résistance du VVZ aux analogues de nucléosides antiviraux peut résulter d'altérations qualitatives ou quantitatives de la TK ou de l'ADN-polymérase virale. Des isolats cliniques de VVZ à sensibilité réduite à l'acyclovir ont été rarement récupérés chez les patients atteints du sida. Dans ces cas, c'est le phénotype TK déficient qui en a été surtout responsable.

La résistance du HSV aux analogues de nucléosides antiviraux se produit par les mêmes mécanismes que ceux de la résistance du VVZ aux mêmes produits. Bien que la majorité des mutants résistants à l'acyclovir isolés à ce jour chez des patients immunodéprimés se présentent sous forme de mutants déficients en TK, d'autres mutants ont aussi été isolés mettant en cause le gène de la TK virale (TK partielle ou TK altérée) et l'ADN-polymérase. Les mutants TK-négatifs peuvent causer une maladie sévère chez les patients immunodéprimés. On doit considérer la possibilité de résistance virale au chlorhydrate de valacyclovir (et donc à l'acyclovir) chez les patients présentant une faible réponse clinique au traitement.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du chlorhydrate de valacyclovir est faible. Des doses orales uniques sont létales à approximativement > 2000 mg/kg pour la souris mâle, entre 1000 et 2000 mg/kg pour la souris femelle et à > 5000 mg/kg pour les rats mâles et femelles. La mort survenait toujours dans les trois jours suivant l'administration de la dose. Comme prévu, lors des études sur la toxicité aiguë, l'organe cible était le rein. Le chlorhydrate de valacyclovir testé a entraîné une néphropathie obstructive due à la précipitation des cristaux d'acyclovir dans les tubules rénaux.

Toxicité à long terme

Des rats mâles et femelles ont reçu une dose unique quotidienne de 50, 150 et 300 mg/kg de chlorhydrate de valacyclovir pendant 97 jours. On a observé chez le rat recevant 150 et 300 mg/kg/jour, une néphropathie obstructive, caractérisée par un accroissement des valeurs de l'azote uréique et de la créatinine, par la dilatation des tubules rénaux, par des débris cellulaires et des cylindres dans les canaux collecteurs rénaux, par des accumulations d'un mélange de cellules inflammatoires dans l'interstitium et par la présence de cristaux d'acyclovir précipité. On a observé en outre une diminution réversible des valeurs érythrocytaires, de l'hématocrite et de l'hémoglobine à des doses de 150 mg/kg/jour (minimes et irrégulières) et de 300 mg/kg/jour. Une involution thymique réversible et une atrophie minime et irrégulière des testicules ont été limitées à des mâles recevant de fortes doses et dont l'atteinte rénale était sévère et non entièrement réversible. Aucun effet toxique n'a été observé avec des doses de 50 mg/kg/jour de chlorhydrate de valacyclovir.

Des singes ayant reçu des doses orales de chlorhydrate de valacyclovir pendant trois mois ont également accusé une néphropathie obstructive. Des singes cynomolgus, mâles et femelles, ont reçu des doses de 200, 400 et 600 mg/kg/jour. La dose quotidienne a été divisée en deux prises égales à six heures d'intervalle. Une néphropathie obstructive réversible a été observée aux doses de 400 et 600 mg/kg/jour. L'absence d'effet se situe à 200 mg/kg/jour.

Aucun signe additionnel de toxicité ne s'est produit chez le rat et le singe ayant reçu chaque jour une dose orale de chlorhydrate de valacyclovir pendant un an. Bien que les rats recevant de fortes doses (120 mg/kg/jour) aient manifesté une néphropathie obstructive, aucune des doses de chlorhydrate de valacyclovir données à des singes (125, 250 et 500 mg/kg/jour) n'a entraîné de toxicité.

Pouvoir carcinogène

Des essais biologiques sur le potentiel cancérigène ont été effectués chez des souris ayant reçu 40, 80 et 120 mg/kg/jour et chez des rats ayant reçu 50, 75 et 100 mg/kg/jour de chlorhydrate de valacyclovir par gavage. Les fortes doses étaient les doses maximales tolérées et, comme prévu, ont entraîné une néphropathie obstructive. Les deux essais biologiques étaient négatifs en ce qui concerne le potentiel oncogène et cancérigène. Les doses étaient administrées pendant 20 mois chez la souris femelle, 18 mois chez la souris mâle, 23 mois chez la rate et 24 mois chez le rat. À l'exception des effets prévus sur le rein, il n'y a pas eu de signe de toxicité chronique.

Pouvoir mutagène

Cinq études sur la mutagénicité ont été effectuées à l'aide du chlorhydrate de valacyclovir. Un essai d'Ames comprenant la préincubation a été négatif à des concentrations atteignant 10 000 µg/plaque (concentration la plus élevée testée) avant et après activation métabolique. Une étude cytogénétique *in vitro* sur des lymphocytes humains cultivés a été négative à la dose de 500 µg/mL, avant activation métabolique, et à la dose de 1000 µg/mL après activation métabolique. Une épreuve effectuée sur des cellules de lymphomes de souris s'est révélée négative selon des doses de 5000 µg/mL avant activation métabolique et de 300 µg/mL après activation métabolique. Une faible mutagénicité, en rapport avec celle constatée précédemment en testant l'acyclovir lui-même, s'est produite à la dose de 1000 µg/mL de chlorhydrate de valacyclovir après activation métabolique où l'on estimait que la concentration d'acyclovir était

en moyenne de 400 µg/mL pendant quatre heures d'exposition. Il n'y a pas eu d'effets mutagènes à des doses uniques atteignant et comprenant 250 mg/kg (dose néphrotoxique) dans un test du micronoyau chez la souris. La faible mutagénicité qui a été observée à des doses de 500 mg/kg dans cet essai s'explique entièrement par la C_{max} de l'acyclovir de 250 µg/mL pour les mâles et de 128 µg/mL pour les femelles, car l'exposition à ces doses produisait une altération chromosomique lorsque l'acyclovir lui-même était testé. Ces expositions peuvent également avoir produit des effets toxiques prévus sur la moelle osseuse dans la mesure où s'est manifestée une diminution du nombre des érythrocytes polychromatiques dans la circulation périphérique. Une étude cytogénétique sur le rat a donné des résultats négatifs à toutes les doses, y compris la plus forte dose testée (3000 mg/kg).

Tableau 9 Études de toxicité à long terme

Type d'étude	Espèce animale	Nombre mâles/femelles	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Fréquence	Durée	Constatations reliées au médicament Plus faible dose où l'effet a été observé
Subchronique	Rat	14 M/14 F	Orale (gavage)	0, 50, 150, 300	quotidienne	97 jours	150 : diminution réversible du poids corporel, augmentation de l'azote uréique et de la créatinine; néphropathie obstructive due aux cristaux d'acyclovir dans le rein. 300 : involution réversible du thymus (mâles seulement); atteinte rénale (réversible chez les femelles seulement).
	Singe	5 M/5 F	Orale (gavage)	0, 200, 400, 600 (dose fractionnée)	quotidienne	90 jours	400 : altérations morphologiques réversibles de néphropathie obstructive; augmentation réversible de l'azote uréique et de la créatinine.
Chronique	Rat	25 M/25 F	Orale (gavage)	0, 30, 60, 120	quotidienne	1 an	120 : néphropathie obstructive, diminution minimale et réversible des paramètres érythrocytaires (femelles seulement).
	Singe	6 M/6 F	Orale (gavage)	0, 125, 250, 500 (dose fractionnée)	quotidienne	1 an	Pas de néphropathie obstructive.
	Souris	75 M/75	Orale	0, 0, 40,		M : 543-546	80 : diminution de

Type d'étude	Espèce animale	Nombre mâles/femelles	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Fréquence	Durée	Constatations reliées au médicament Plus faible dose où l'effet a été observé
Action cancérogène		F	(gavage)	80, 120	quotidienne	jours F : 613-618 jours	l'activité, ataxie, hypothermie; diminution de la survie et néphropathie obstructive; pas d'effet cancérigène ni oncogène.
	Rat	75 M/75	Orale (gavage)	0, 0, 50, 75, 100	quotidienne	M : 733-737 jours F : 705-709 jours	Pas de signes cliniques liés au traitement ni de diminution du poids corporel.

Reproduction et tératologie

Lors des études toxicologiques sur la reproduction, le chlorhydrate de valacyclovir a entraîné, comme prévu, une néphropathie obstructive chez le rat et le lapin. Il n'y a pas eu d'effets tératogènes chez ces deux espèces. L'embryotoxicité chez le rat consistait en la perte du fœtus après l'implantation, en une diminution de la taille et du poids du fœtus et en une augmentation de la fréquence de modifications mineures du squelette à la forte dose. Des taux plasmatiques maternels d'environ 50 µg/mL d'acyclovir ont été obtenus. Cette concentration d'acyclovir est intermédiaire entre celle qui est associée à une augmentation de la fréquence des modifications du squelette (mais sans létalité embryonnaire) lors d'études précédentes portant sur l'acyclovir et celle de 100 µg/mL qui a entraîné des malformations fœtales manifestes chez le rat. Les taux plasmatiques d'acyclovir de 50 µg/mL sont approximativement 10 fois ceux obtenus chez les humains recevant la dose orale recommandée de chlorhydrate de valacyclovir pour traiter le zona (1000 mg, 3 fois par jour).

RÉFÉRENCES

1. Barry DW, Blum MR. Antiviral drugs: acyclovir. Dans : Turner P, Shand DG, éd. *Recent Advances in Clinical Pharmacology*, éd. 3. New York: Churchill Livingstone 1983; 57-80.
2. Barry DW, Nusinoff-Lehrman S. Viral resistance in clinical practice: summary of five years experience with acyclovir. Dans : Kono R, Nakajima A, eds. *Herpes Viruses and Virus Chemotherapy (Ex Med Int Congr Ser 667)*. New York: *Excerpta Medica* 1985; 269-270.
3. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Anderson PL, Wood MJ. Valacyclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1546-1553.
4. Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, Vejlsgaard G, Paavonen J et al. Valacyclovir versus acyclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double-blind clinical trial. *Genitourin Med* 1997; 73:110-116
5. Boivin G, Edelman CK, Pedneault L, Talarico CL, Biron KK et al. Acyclovir resistant VZV strains from persons with AIDS: phenotypic and genotypic characterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from persons with AIDS. *J Infect Dis* 1994;170:68-75.
6. Burgess ED, Gill MJ. Intraperitoneal administration of acyclovir in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Pharmacol* 1990;30:997-1000.
7. Cole NL, Balfour HH Jr. Varicella-zoster virus does not become more resistant to acyclovir during therapy. *J Infect Dis* 1986;153:605-608.
8. Collins P, Ellis MN. Sensitivity monitoring of clinical isolates of herpes simplex virus to acyclovir. *J Med Virol* 1993;1:58-66.
9. Datta AK, Colby BM, Shaw JE, Pagano JS. Acyclovir inhibition of Epstein-Barr virus replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:5163-5166.
10. de Bony F, Bidault R, Peck R, Posner J. Lack of interaction between valacyclovir, the L-valyl ester of acyclovir, and Maalox antacid. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:383-387.
11. DeClercq E. Comparative efficacy of antiherpes drugs in different cell lines. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21:661-663.
12. Dekker C, Ellis MN, McLaren C, et al. Virus resistance in clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12 (Suppl B):137-152.

13. Derse D, Cheng YC, Furman PA, St.Clair MH, Elion GB. Inhibition of purified human and herpes simplex virus-induced DNA polymerases by 9-(2-hydroethoxymethyl)guanine triphosphate: effects on primer-template function. *J Biol Chem* 1981; 256:11447-11451.
14. Ellis MN, Keller PM, Fyfe JA, Martin JL, Rooney JF *et al.* Clinical isolates of herpes simplex virus type 2 that induces thymidine kinase with altered substrate specificity. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:1117-1125.
15. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, Degregorio B, Roth R. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. *Sex Transm Dis* 1997; 24:481-486.
16. Furman PA, St.Clair MH, Fyfe JA, Rideout JL, Keller PM *et al.* Inhibition of herpes simplex virus-induced DNA polymerase activity and viral DNA replication by 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine and its triphosphate. *J Virol* 1979;32:72-77.
17. Jacobson MA, Berger TG, Fikrig S, Becherer P, Moohr JW *et al.* Acyclovir resistant varicella zoster virus infection after chronic oral acyclovir therapy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990;112:187-191.
18. Jones T, Alderman C. Acyclovir clearance by CAVHD. *Intensive Care Med* 1991;17:125.
19. Laskin OL, deMiranda P, King DH, Page DA, Longstreth JA *et al.* Effects of probenecid on the pharmacokinetics and elimination of acyclovir in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21:804-807.
20. Lau RJ, Emery MG, Galinsky RE. Unexpected accumulation of acyclovir in breast milk with estimate of infant exposure. *Obstet Gynecol* 1987; 69:468-471.
21. Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valacyclovir for Episodic Treatment of Genital Herpes: A Shorter 3-Day Treatment Course compared with 5-Day Treatment. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:958-962.
22. Meyer LJ, deMiranda P, Sheth N, Spruance S. Acyclovir in human breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:586-588.
23. O'Brien JJ, Campoli-Richards DM. Acyclovir – an updated review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1989;37:233-309.
24. Perry CM, Faulds D. Valacyclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs* 1996;52:754-772.

25. Spruance MD, Tyring SK, DeGregorio B, Miller C, Beutner K. A Large-Scale, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial of Peroral Valacyclovir for Episodic Treatment of Recurrent Herpes Genitalis. *Arch Intern Med* 1996;156:1729-1735.
26. Stahlmann R, Klug S, Lewandowski C, Chahoud I, Bochert G *et al.* Teratogenicity of acyclovir in rats. *Infection* 1987;15:261-262.
27. Strauss SE, Takiff HE, Seidlin M, Bachrach S, Lininger L *et al.* Suppression of frequently recurring genital herpes: a placebo-controlled double-blind trial of oral acyclovir. *N Engl J Med* 1984; 310:1545-1550.
28. Weller S, Blum R, Doucette M, Burnette T, Cederberg DM *et al.* Pharmacokinetics of the acyclovir pro-drug valacyclovir after escalating single and multiple-dose administration to normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:595-605.
29. Étude comparative d'une dose, sur la biodisponibilité de deux formulations de valacyclovir en comprimés de 500 mg pris par des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.
30. Étude comparative d'une dose, sur la biodisponibilité de deux formulations de valacyclovir en comprimés de 1000 mg pris par des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.
31. Monographie de VALTRESX[®], GlaxoSmithKline Inc., Canada, Date de révision : 9 août 2013, numéro de contrôle de la présentation : 164750.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrTEVA-VALACYCLOVIR (chlorhydrate de valacyclovir)

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-VALACYCLOVIR (chlorhydrate de valacyclovir) est un agent antiviral utilisé pour diminuer la capacité du virus de l'herpès à se multiplier à l'intérieur de l'organisme. TEVA-VALACYCLOVIR ne guérit pas l'infection causée par le virus de l'herpès.

Traitement du zona (herpes zoster)

TEVA-VALACYCLOVIR est utilisé pour traiter le zona (herpes zoster), une infection causée par le virus varicella-zona qui entraîne des lésions nerveuses et cutanées. TEVA-VALACYCLOVIR aide à stopper la multiplication du virus et donc à réduire les lésions.

Traitement ou suppression de l'herpès génital

TEVA-VALACYCLOVIR s'emploie également pour le traitement de l'herpès génital, affection causée par le virus de l'herpès simplex (VHS).

Le VHS cause de petites vésicules remplies de liquide aux alentours des organes génitaux, vésicules qui, en se brisant, donnent naissance à des ulcérations pouvant causer de la douleur et des démangeaisons. Ces vésicules contiennent de nombreuses particules virales. TEVA-VALACYCLOVIR aide à stopper la multiplication du virus et donc à raccourcir la période pendant laquelle le virus est excrété à la surface de la peau et des muqueuses. Il réduit également le nombre de vésicules douloureuses et aide à en accélérer la cicatrisation.

Si vous prenez TEVA-VALACYCLOVIR dès l'instant où vous sentez qu'une infection est sur le point d'apparaître, il y a des chances pour que vous puissiez prévenir l'apparition des vésicules. C'est ce qu'on appelle le traitement des épisodes.

Lorsqu'il est pris tous les jours, TEVA-VALACYCLOVIR peut aussi empêcher la réapparition de l'infection d'herpès. Ce type

de traitement est appelé traitement suppressif.

Réduction de la transmission de l'herpès génital

TEVA-VALACYCLOVIR pris tous les jours et combiné à l'adoption de pratiques sexuelles sûres peut réduire le risque de transmettre l'herpès génital à votre partenaire sexuel. Ce type de traitement vise à réduire la transmission.

Le virus de l'herpès simplex (HSV) peut parfois être excrété sur la peau, mais en quantités trop faibles pour causer des ampoules : ce phénomène est appelé excrétion virale.

Sans causer de symptômes visibles, l'excrétion virale peut se produire n'importe où dans la région couverte par un caleçon de type boxeur (c.-à-d. de la taille jusqu'au haut des cuisses, y compris les fesses). Autrement dit, il est possible de transmettre l'herpès génital s'il y a un contact avec la peau dans la région couverte par un caleçon de type boxeur et ce, même en l'absence d'ampoules.

TEVA-VALACYCLOVIR aide à stopper la prolifération du virus et, ce faisant, à écourter la période pendant laquelle le virus est excrété sur la peau et les muqueuses.

Traitement des feux sauvages (herpès labial)

TEVA-VALACYCLOVIR est employé pour traiter les feux sauvages (herpès labial), qui sont des lésions causées par le virus de l'herpès simplex (VHS).

Les feux sauvages sont de petites vésicules remplies de liquide siégeant autour de la bouche, vésicules qui, en se brisant, donnent naissance à des ulcérations pouvant causer de la douleur et des démangeaisons. Ces vésicules contiennent de nombreuses particules virales. Les feux sauvages se transmettent par le baiser ou par d'autres formes de contact physique avec la région infectée.

TEVA-VALACYCLOVIR aide à stopper la multiplication du virus et donc à raccourcir la période pendant laquelle le virus est excrété à la surface de la peau et des muqueuses. Il réduit également le nombre de vésicules douloureuses et aide à en accélérer la cicatrisation.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Vous ne devez pas utiliser TEVA-VALACYCLOVIR si vous êtes allergique ou réagissez mal au chlorhydrate de valacyclovir, à l'acyclovir ou à tout autre ingrédient contenu dans cette préparation (voir la section « Les ingrédients non médicinaux sont : »). Si vous avez déjà eu une réaction allergique à l'un de ces ingrédients, mentionnez-le à votre médecin.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le chlorhydrate de valacyclovir.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Comprimés à 500 mg : AD&C bleu n° 2 (carmin d'indigo sur substrat d'aluminium 30 % – 36 %), amidon de maïs, cellulose, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, oxyde de fer noir, polyéthylène glycol, polysorbate 80 et stéaryl fumarate de sodium. Comprimés pelliculés bleus en forme de capsule, portant sur un côté l'inscription « N500 » en relief et uni sur l'autre.

Comprimés à 1000 mg : amidon de maïs, cellulose, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylène glycol, polysorbate 80 et stéaryl fumarate de sodium. Comprimés pelliculés blancs biconvexes de forme oblongue, portant sur un côté les inscriptions « VL » et « M » en relief et uni sur l'autre.

Les formes pharmaceutiques sont :

Les comprimés TEVA-VALACYCLOVIR à 500 mg sont offerts en plaquettes alvéolées contenant 42 doses unitaires et en flacons de polyéthylène blanc de 100 comprimés.

Les comprimés TEVA-VALACYCLOVIR à 1000 mg sont offerts en plaquettes alvéolées contenant 21 doses unitaires.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVA-VALACYCLOVIR si :

- Vous avez des problèmes rénaux ou êtes âgés de 65 ans ou plus, auquel cas le médecin pourrait vous prescrire une dose plus faible de TEVA-VALACYCLOVIR.
- Vous êtes enceinte, vous songez à le devenir ou encore vous allaitez votre enfant au sein. Dans ce cas, le médecin pourrait décider de ne pas vous prescrire TEVA-VALACYCLOVIR, compte tenu de votre état.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous devez prendre TEVA-VALACYCLOVIR selon les instructions du médecin. Si vous avez un doute sur la quantité de comprimés à prendre ou sur la fréquence des prises, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Sauf indication contraire de sa part, ne prenez ni plus ni moins de comprimés que la quantité prescrite par le médecin, et ne les prenez ni plus ni moins souvent.

Pour obtenir un effet maximal en cas de zona, d'herpès génital (épisodes initial ou récurrents) ou de feux sauvages, prenez TEVA-VALACYCLOVIR le plus tôt possible après l'apparition des symptômes.

Les comprimés TEVA-VALACYCLOVIR doivent être avalés entiers. Ils peuvent être pris avec ou sans nourriture, mais il est

important de les prendre avec une bonne quantité d'eau, afin de prévenir la déshydratation.

Dose habituelle chez l'adulte :

Zona (herpes zoster)

La dose habituelle de TEVA-VALACYCLOVIR dans le traitement du zona est de 1000 mg par voie orale 3 fois par jour pendant 7 jours. La plupart des gens prennent une dose le matin au réveil, une l'après-midi et une dernière le soir avant d'aller au lit. La prise de doses espacées sur la totalité de la journée aide à diminuer l'éruption et les démangeaisons.

Herpès génital

• **Traitement des épisodes**

La dose habituelle de TEVA-VALACYCLOVIR pour le traitement du premier épisode d'herpès génital est de 1000 mg par voie orale 2 fois par jour, généralement pendant 10 jours.

Pour le traitement des récurrences, la dose habituelle est de 500 mg par voie orale 2 fois par jour (une dose le matin et une dose le soir) pendant 3 jours. En prenant TEVA-VALACYCLOVIR dès les premiers signes de poussée (p. ex. démangeaisons, sensation de brûlure, enflure ou douleur dans la région génitale), vous aurez peut-être des chances de prévenir l'apparition de vésicules.

• **Traitement suppressif**

Pour le traitement suppressif de l'herpès génital, la posologie habituelle de TEVA-VALACYCLOVIR est de 1000 mg par voie orale 1 fois par jour. Si vous présentez 9 récurrences ou moins par année, le médecin peut décider de vous prescrire une dose de 500 mg par voie orale 1 fois par jour. Vous devez prendre votre médicament tous les jours et respecter les directives de votre médecin.

Pour le traitement suppressif de l'herpès génital chez les patients infectés par le VIH ayant un nombre de cellules CD₄ > 100/mm³, la posologie recommandée de TEVA-VALACYCLOVIR est de 500 mg par voie orale 2 fois par jour.

• **Réduction de la transmission**

Pour réduire le risque de transmission de l'herpès génital, la dose habituelle de TEVA-VALACYCLOVIR est de 500 mg 1 fois par jour à prendre par la personne infectée qui présente 9 récurrences ou moins par année. Vous devez savoir que l'efficacité du chlorhydrate de valacyclovir dans la réduction de la transmission de l'herpès génital n'a pas été établie chez les personnes ayant plusieurs partenaires, chez les couples non hétérosexuels et chez les couples qui n'ont pas été conseillés sur l'adoption de pratiques sexuelles sûres.

Feux sauvages (herpès labial)

La dose habituelle de TEVA-VALACYCLOVIR pour le traitement des feux sauvages est de 2000 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 1 jour (c.-à-d. 24 heures). La deuxième dose peut être prise environ 12 heures après la première, mais elle ne doit pas être prise moins de 6 heures après. Le traitement ne doit

pas durer plus d'un jour. TEVA-VALACYCLOVIR doit être pris dès les premiers signes de poussée (c.-à-d. picotements, démangeaisons ou sensation de brûlure).

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez avec un professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital le plus près ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous y pensez, puis poursuivez votre traitement comme d'habitude. Ne prenez pas deux doses à la fois.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

TEVA-VALACYCLOVIR n'entraîne pas souvent des effets indésirables. Toutefois, certaines personnes peuvent avoir de légers maux de tête ou se sentir mal après la prise du médicament (elles peuvent par exemple avoir des nausées, des vomissements, de la diarrhée ou des maux d'estomac). Ces effets secondaires sont généralement légers et n'obligent pas le patient à interrompre le traitement.

Si vous présentez l'un ou l'autre des effets indésirables suivants, communiquez avec votre médecin sitôt que possible :

- Éruptions cutanées (pouvant se produire à la suite d'une exposition aux rayons UV, comme lors d'un bain de soleil ou de l'utilisation d'un lit solaire)
- Douleur au flanc (entre les côtes et la hanche) ou au dos, à la hauteur des reins

Si vous éprouvez un effet indésirable ne figurant pas dans ce dépliant, mentionnez-le à votre médecin ou à votre pharmacien. Une liste complète des effets secondaires ayant été signalés figure dans la monographie de produit fournie aux médecins et aux pharmaciens.

Si vous vous sentez plus mal qu'avant ou encore si vous avez pris tous vos comprimés et que vous ne vous sentez pas mieux, signalez-le à votre médecin le plus tôt possible.

TEVA-VALACYCLOVIR peut perturber les résultats des épreuves de la fonction hépatique, c'est-à-dire des tests sanguins qui permettent à votre médecin de savoir si votre foie fonctionne normalement. Si TEVA-VALACYCLOVIR entraîne des modifications importantes de la fonction hépatique, votre médecin prendra les mesures appropriées.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Fréquence	Symptôme/effet	Consulter votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Inconnue	Trouble de la coagulation accompagné de symptômes tels ecchymoses, saignement (au niveau des gencives), fièvre, fatigue, céphalées, confusion, engourdissement, paralysie.		√	√
	Destruction des globules rouges causant l'anémie (accompagnée de symptômes tels diarrhée sanglante, douleurs abdominale, fatigue, nausées, vomissements, confusion, enflure des mains et des pieds.		√	√
Rare	Effets sur le système nerveux central accompagnés de symptômes tels étourdissements, confusion, agitation, hallucinations, particulièrement chez les personnes présentant des problèmes rénaux.		√	√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si TEVA-VALACYCLOVIR cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez vos comprimés TEVA-VALACYCLOVIR entre 15 °C et 30 °C à l'abri des sources de chaleur directe et de la lumière.

Rangez-les en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

Ne prenez pas les comprimés après la date de péremption.

RENSEIGNEMENTS ADDITIONNELS SUR L'HERPÈS GÉNITAL

Qu'est-ce que l'herpès génital?

L'herpès génital — l'une des infections transmissibles sexuellement les plus fréquentes — est une affection causée par le virus de l'herpès simplex (VHS), un virus appartenant à la même famille que ceux qui causent les feux sauvages (boutons de fièvre). L'herpès génital se contracte par l'entremise de relations sexuelles (par contact cutané direct avec les organes génitaux ou l'anus ainsi que par contact oral) avec une personne infectée. L'herpès génital ne touche pas systématiquement les organes génitaux; en fait, autant chez les hommes que chez les femmes, les lésions peuvent siéger n'importe où dans la région allant de la taille jusqu'au haut des cuisses (région qui englobe les fesses ou plus simplement toute la partie couverte par un caleçon de type boxeur).

Y a-t-il des signes avant-coureurs?

Plusieurs personnes sont atteintes d'herpès génital sans même le savoir. Voici quelques signes et symptômes avant-coureurs d'une poussée d'herpès génital :

- Enflure, douleur, démangeaisons ou sensation de brûlure dans la région génitale
- Rougeur, présence de minuscules vésicules ou de plaies
- Sensation de brûlure lors de la miction
- Écoulement génital
- Douleurs musculaires, fatigue ou maux de tête

Il n'existe pas de cure pour l'herpès génital. Une fois que le virus a pénétré dans l'organisme, il y demeure à vie, tantôt à l'état actif (poussées ou excrétion virale), tantôt à l'état latent (inactif).

On ignore toujours pourquoi les poussées récidivent. Certaines personnes savent quels facteurs peuvent déclencher une poussée chez elles, d'autres non. Quelques-uns de ces facteurs sont le manque de sommeil, une mauvaise alimentation, le stress et les menstruations.

Essayez de remarquer si ces facteurs déclenchent une poussée dans votre cas; cela vous permettra peut-être d'en éviter quelques-unes. Du reste, en prenant vos comprimés TEVA-VALACYCLOVIR (chlorhydrate de valacyclovir) dès qu'une poussée se fait sentir, vous éviterez peut-être la formation de vésicules.

Comment ai-je contracté l'herpès génital?

L'herpès génital se transmet de personne à personne par contacts

intimes. Il peut se transmettre par contact avec les vésicules ou les plaies lors de rapports sexuels, car celles-ci contiennent de nombreuses particules virales. Toutefois, étant donné que le virus peut être présent sous forme active à la surface de la peau sans causer de symptôme, l'affection peut se transmettre par contact cutané (au niveau de la région couverte par le caleçon de type boxeur) même en l'absence de vésicules.

La présence de petites coupures ou d'égratignures sur la peau ou les muqueuses, même invisible à l'œil nu, peut favoriser la pénétration du virus dans l'organisme.

Poignées de main, sièges de toilette, piscines, saunas, baignoires à remous et transfusions sanguines ne sont pas des facteurs de transmission de l'herpès génital.

Puis-je transmettre l'herpès génital à d'autres personnes?

Oui. Il est important de se souvenir que le virus de l'herpès peut être excrété à la surface de la peau sans causer de signes ni de symptômes. C'est la raison pour laquelle, même en l'absence de vésicules ou de plaies, vous pouvez transmettre l'infection à votre partenaire en cas de contact cutané direct au niveau de la région couverte par le caleçon de type boxeur. En fait, dans 70 % des cas, la transmission a lieu alors que la personne infectée n'a aucun signe ni symptôme.

Comment puis-je réduire le risque de propagation de l'herpès génital à d'autres parties du corps et le risque de transmission à d'autres personnes?

Vous n'êtes pas obligé de ne plus avoir de relations sexuelles si vous êtes atteint d'herpès génital, mais pour réduire le risque de transmission, vous devez prendre en considération les points suivants :

- Évitez d'avoir des contacts sexuels avec votre partenaire lorsque vous avez une poussée ou que vous croyez être sur le point d'en avoir une.
- Utilisez un condom en latex ou en polyuréthane lors de tous vos rapports, même si vous ne présentez pas de signe d'infection.
- Évitez de toucher les vésicules ou les plaies et ne grattez pas les croûtes une fois formées.
- Lavez-vous toujours les mains après un contact avec les vésicules, les plaies ou les croûtes.
- Si votre partenaire ou vous-même avez une infection active (ou juste des signes avant-coureurs), évitez le contact avec les vésicules ou les plaies.
- Combiné avec des pratiques sexuelles sûres, comme l'usage du condom, le traitement quotidien par TEVA-VALACYCLOVIR réduit le risque de transmettre l'herpès génital à votre partenaire.
- Discutez avec votre médecin des meilleures options pour vous et votre partenaire.

Herpès génital et grossesse

Il n'existe pas de données qui prouvent que l'herpès génital

affecte la fécondité chez l'homme ou chez la femme. En outre, il y a peu de risque que cette infection complique la grossesse. Les mesures décrites ci-dessus permettront également de réduire le risque de transmission durant la grossesse. Des précautions particulières doivent être prises pour éviter la transmission de l'herpès à une femme enceinte si son partenaire est infecté. Des soins sont de rigueur en cas d'infection active au moment de la naissance. Discutez avec le médecin des options qui s'offrent à vous.

Que peut-on faire pour traiter (prendre en charge) l'herpès génital?

Traitement des épisodes : Ce type de traitement comporte la prise de TEVA-VALACYCLOVIR pendant un certain nombre de jours durant une poussée, afin d'aider les vésicules à cicatriser plus vite, de raccourcir la durée de la douleur et de l'inconfort et enfin de réduire l'excrétion virale (stade au cours duquel il y a sécrétion du virus). Si le traitement commence avant l'apparition des lésions, il y a des chances que celles-ci n'apparaissent pas du tout.

Traitement suppressif : TEVA-VALACYCLOVIR peut également être employé pour aider à prévenir les poussées d'herpès génital. TEVA-VALACYCLOVIR ne guérira pas l'herpès génital, mais s'il est pris chaque jour, il peut prévenir les poussées d'herpès génital avant les premiers signes. Le traitement suppressif peut réduire significativement la fréquence des poussées, bien que les résultats varient d'une personne à une autre. De nombreuses personnes peuvent ne pas avoir de récurrence lorsqu'elles suivent un traitement suppressif.

Réduction de la transmission : Pris chaque jour, TEVA-VALACYCLOVIR, combiné à des pratiques sexuelles sûres, peut aussi réduire le risque de transmission de l'herpès génital à votre partenaire sexuel.

Si le risque de transmission de l'herpès génital à votre partenaire vous inquiète, ou si vous avez des questions concernant le traitement à l'aide de TEVA-VALACYCLOVIR, parlez-en à votre médecin. Il pourra vous aider à choisir le type de traitement qui vous convient le mieux.

Signalement des effets secondaires

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

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :

1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais)

1 (877) 777-9117 (français)

ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto (Ontario)

Canada M1B 2K9

www.tevacanada.com

Dernière révision : Le 15 décembre 2014