MONOGRAPHIE DE PRODUIT

APO-FAMCICLOVIR

Comprimés de famciclovir

125 mg, 250 mg et 500 mg

AGENT ANTIVIRAL

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Weston, Ontario
M9L 1T9

N° de contrôle : *204192*

DATE DE PRÉPARATION :
24 mai 2017

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 9
POSOLOGIE ETADMINISTRATION 10
SURDOSAGE 12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 15

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 17
ESSAIS CLINIQUES 18
VIROLOGIE 20
TOXICOLOGIE 23
BIBLIOGRAPHIE 26

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS 28

APO-FAMCICLOVIR
Comprimés de famciclovir
125 mg, 250 mg et 500 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés dosés à 125mg, 250mg et 500 mg	acide stéarique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose et polyéthylèneglycols. *Voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.*

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les comprimés APO-FAMCICLOVIR sont indiqués :

- pour le traitement du zona aigu;
- pour le traitement ou la suppression des récidives d'herpès génital chez des adultes immunocompétents;
- pour le traitement des infections cutanéomuqueuses récurrentes causées par le virus de l'herpès (HSV) chez les sujets infectés par le VIH.

L'administration précoce de famciclovir par voie orale à des patients immunocompétents atteints de zona aigu a réduit le délai de disparition des vésicules, le délai de disparition des croûtes et la durée de l'excrétion du virus.

Selon les résultats des études cliniques, le traitement oral précoce du zona aigu par l'APO-FAMCICLOVIR a écourté la durée des algies post-zona. Les patients les plus susceptibles d'en profiter sont ceux chez qui on amorce le traitement dans les 48 heures suivant le début de l'éruption, les patients âgés de plus de 50 ans ou ceux éprouvant des douleurs intenses au début du traitement (incluant douleur, sensibilité, démangeaisons et sensation de brûlure).

Lors d'études cliniques menées auprès de patients immunocompétents atteints d'herpès génital récidivant (au moins 6 récidives sur une période de 12 mois), l'APO-FAMCICLOVIR a supprimé les épisodes lésionnels et a retardé la première récidive; par ailleurs, les patients étaient plus susceptibles d'être exempts de récidives pendant 12 mois. Ces études cliniques n'ont pas évalué le traitement suppressif chez des patients ayant moins de 6 récidives d'herpès génital sur une période de 12 mois.

Le traitement de l'herpès génital récidivant par l'APO-FAMCICLOVIR, amorcé durant la phase prodromique ou le plus tôt possible après l'apparition des lésions, réduit la durée de l'excrétion virale, et les délais de cicatrisation des lésions et de résolution des symptômes.

CONTRE-INDICATIONS

APO-FAMCICLOVIR est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à famciclovir ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique Formes posologiques, composition et conditionnement.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités :

On n'a pas établi l'efficacité de APO-FAMCICLOVIR (famciclovir) dans le cas du premier épisode d'herpès génital ou du zona disséminé, ni chez les immunodéprimés atteints du zona (*voir la rubrique* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Une adaptation de la posologie est nécessaire en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave (*voir la rubrique* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). Aucune précaution particulière ne s'impose chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'APO-FAMCICLOVIR n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave. La biotransformation du famciclovir en penciclovir (métabolite actif) peut être amoindrie chez ces patients, entraînant une baisse des concentrations plasmatiques de penciclovir et une éventuelle réduction de l'efficacité du famciclovir (*voir la rubrique* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

L'herpès génital est une maladie transmissible sexuellement dont le risque de transmission est accru durant les épisodes aigus. Il n'existe pas de données permettant de déterminer si APO-FAMCICLOVIR empêche la transmission de l'infection. On doit conseiller aux patients d'éviter les rapports sexuels en présence de lésions ou de symptômes (même si un traitement antiviral a été amorcé) afin de ne pas infecter leur partenaire. L'herpès génital peut aussi se transmettre en l'absence de symptômes, lors de l'excrétion virale asymptomatique.

Femmes enceintes

Même si les études animales n'ont révélé aucun effet embryotoxique ou tératogène du famciclovir ou du penciclovir (métabolite actif du famciclovir), on ne dispose que de très peu de données sur l'emploi d'APO-FAMCICLOVIR chez la femme enceinte. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, l'emploi de famciclovir est déconseillé pendant la grossesse à moins que les avantages potentiels ne l'emportent sur les risques associés au traitement.

Femmes qui allaitent

À la suite de l'administration orale de famciclovir à des rates en période d'allaitement, le penciclovir passait dans leur lait. Comme on ignore si ce composé passerait dans le lait humain, il convient de décider s'il faut cesser l'allaitement ou abandonner le traitement, en tenant compte de l'importance de celui-ci pour la mère.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du APO-FAMCICLOVIR chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Race:

L'effet de la race sur l'innocuité et sur l'efficacité de famciclovir n'a pas été établi.

Personnes âgées

Parmi les 816 cas de zona traités par le famciclovir au cours des essais cliniques, 248 (30,4 %) patients étaient âgés d'au moins 65 ans et 103 (13 %), d'au moins 75 ans. Sur le plan de l'innocuité, on n'a observé aucune différence globale entre les aînés et les patients plus jeunes (voir la rubrique **Effets indésirables**).

Altération de la fécondité

Comme avec d'autres médicaments de cette classe, une toxicité testiculaire a été observée chez des animaux traités par le famciclovir et le penciclovir. Il a été démontré que le famciclovir n'a pas d'effet notable sur la numération, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes chez l'homme. Les données cliniques ne font état d'aucun signe d'altération de la fécondité masculine par suite d'un traitement de longue durée administré par voie orale à raison de 250 mg, 2 fois par jour.

Effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines

Famciclovir peut causer des étourdissements, de la somnolence ou de la confusion dans de très rares cas. Les patients qui éprouvent l'un ou l'autre de ces symptômes lors du traitement par famciclovir doivent porter une attention particulière lorsqu'ils conduisent ou font fonctionner des machines (*voir la rubrique* **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables au médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter 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 réactions indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Aperçu des effets indésirables au médicament

Patients immunocompétents

Le tableau suivant énumère les effets indésirables (EI) le plus souvent signalés au cours des essais cliniques sur famciclovir administré par voie orale 3 fois par jour, dans le traitement du zona.

Pourcentage des sujets ayant signalé des EI associés* à leur traitement, selon le terme privilégié, au cours des essais sur le famciclovir dans le zona, pendant les 30 jours suivant l'administration de la dernière dose.

	Famciclovir	Placebo
Nombre de patients traités	816	146
Manifestation	%	%
Général		
Céphalées	7,1	6,8
Fatigue	1,6	0,7
Fièvre	1,1	0,0
Frissons	0,6	1,4
Symptômes du zona	0,5	1,4
Système nerveux central		
Étourdissements	1,5	0,7
Somnolence	1,2	2,7
Gastro-intestinal		
Nausées	4,3	8,2
Diarrhée	1,8	2,1
Douleurs abdominales	1,5	0,0
Constipation	1,0	0,0
Vomissements	1,2	0,7
Anorexie	0,5	1,4
Dermatologique		
Prurit	1,2	0,7
Sudation accrue	1,0	0,0
Hépatique		
Hausse de l'ALAT (SGPT)	0,6	1,4
Hausse de la gamma-GT	0,6	1,4
Hausse des enzymes hépatiques	0,2	1,4
Sensoriel		
Acouphène	0,0	1,4

* Manifestations que l'investigateur a jugées certainement, probablement ou potentiellement associées au médicament et celles où la relation n'a pas été établie ou ne pouvait pas l'être.

Les réactions indésirables rapportées le plus souvent moins de 30 jours après la dernière dose, durant les essais cliniques sur famciclovir administré par voie orale dans le traitement de l'herpès génital figurent dans le tableau suivant.

Pourcentage des sujets ayant signalé des RI associées* à leur traitement, selon le terme privilégié, au cours des essais sur le famciclovir dans le traitement de l'herpès génital

	Famciclovir	Placebo
Nombre de sujets traités	1500	255
Manifestation	%	%
Général		
Céphalées	5,5	3,9
Fatigue	1,5	1,6
Système nerveux central		
Étourdissements	2,3	3,1
Gastro-intestinal		
Nausées	4,9	3,9
Diarrhée	1,8	1,6
Dyspepsie	1,3	1,2
Douleurs abdominales	0,9	1,6
Système nerveux autonome		
Sécheresse buccale	0,3	1,2

* Manifestations que l'investigateur a jugées certainement, probablement ou potentiellement associées au médicament et celles où la relation n'a pas été établie ou ne pouvait pas l'être.

Les effets indésirables rapportés le plus souvent (fréquence > 1 %) chez des patients ayant reçu famciclovir ou un placebo pendant au moins 10 mois dans le cadre de 2 essais de 12 mois à double insu figurent dans le tableau suivant.

Pourcentage des sujets ayant signalé des RI associées* à leur traitement, selon le terme privilégié, au cours des essais sur le famciclovir dans la suppression de l'herpès génital.

	Famciclovir	Placebo
Nombre de sujets traités	458	63
Manifestation	%	%
Général		
Céphalées	8,7	9,5
Système nerveux central		
Étourdissements	1,5	0
Gastro-intestinal		
Douleurs abdominales	2,4	4,8
Dyspepsie	2,0	3,2
Nausées	1,5	3,2
Diarrhée	1,3	0
Flatulence	1,1	0
Anomalie enzymatique†	2,2	3,2
Bilirubinémie	1,3	1,6
Leucopénie	1,3	0

* Manifestations que l'investigateur a jugées certainement, probablement ou potentiellement associées au médicament et celles où la relation n'a pas été établie ou ne pouvait pas l'être.
† Taux élevés de lipase signalés

Patients infectés par le VIH
Lors d'une étude contrôlée ayant porté sur des patients infectés par le VIH, les pourcentages globaux de patients ayant signalé des effets indésirables étaient comparables pour le famciclovir et l'acyclovir. Les effets rapportés le plus souvent (≥ 2 % dans les 2 groupes) font l'objet du tableau suivant.

Effets indésirables* signalés, selon le terme privilégié, par les patients infectés par le VIH

	Famciclovir	Acyclovir
Nombre de sujets traités	150	143
Manifestation :	%	%
Céphalées	13,3	9,1
Nausées	8,7	8,4
Diarrhée	4,7	4,9
Vomissements	3,3	2,1
Fatigue	2,0	0,7
Hausse de la créatinekinase	2,0	0,7
Douleurs abdominales	1,3	3,5

*Manifestations que l'investigateur a jugées certainement ou possiblement associées au médicament à l'étude, ou ayant un lien inconnu avec celui-ci.

<u>Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit</u>

Comme ces effets sont déclarés spontanément par une population de taille indéterminée, il n'est pas possible d'évaluer leur fréquence. Les manifestations suivantes ont été incluses dans la monographie en raison de leur gravité, de la fréquence à laquelle elles sont signalées, du lien de causalité possible avec famciclovir ou d'une association de ces facteurs : cas de céphalées, de douleurs abdominales, de diarrhée, de nausées et de confusion (y compris délire, désorientation et état confusionnel, observés le plus souvent chez des personnes âgées), et cas d'éruption cutanée, d'urticaire, de prurit, de réactions cutanées graves (p. ex., érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, vasculite leucocytoclasique), d'œdème angioneurotique (touchant la face, les paupières, la région périorbitaire ou le pharynx), de vomissements, d'étourdissements, de somnolence (le plus souvent chez des personnes âgées), d'hallucinations, de palpitations, d'ictère et d'anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques, de convulsions, de choc anaphylactique et de reaction anaphylactique.

Anomalies constatées lors des analyses d'hématologie et de chimie clinique : Dans le cadre de la pharmacovigilance, de cas de thrombocytopénie ont été signalés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Effets d'autres médicaments sur le famciclovir

Aucune modification cliniquement significative de la pharmacocinétique du penciclovir (le métabolite actif du famciclovir) n'a été observée après l'administration d'une dose unique de 500 mg de famciclovir chez des patients soumis à un traitement préalable au moyen de doses multiples de cimétidine, d'allopurinol, de théophylline, de zidovudine ou de prométhazine, ou lorsque le famciclovir a été administré peu après la prise d'un antiacide (magnésium et hydroxyde d'aluminium) ou en concomitance avec l'emtricitabine. En outre, on n'a pas noté d'effet important du point de vue clinique sur la pharmacocinétique du penciclovir après administration de doses multiples (trois fois par jour) de famciclovir (500 mg) en association avec des doses multiples de digoxine.

La prise concomitante de probénécide peut accroître les concentrations plasmatiques du penciclovir, métabolite actif du famciclovir (*voir la rubrique* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Ainsi, chez les patients recevant à la fois APO-FAMCICLOVIR à raison de 500 mg, trois fois par jour ainsi que du probénécide pendant plusieurs jours consécutifs, il faut surveiller l'apparition de toxicité et envisager de réduire la dose d'APO-FAMCICLOVIR.

La transformation du 6-désoxypenciclovir, métabolite inactif (formé par désacétylation du famciclovir), en penciclovir est catalysée par l'aldéhyde-oxydase. Des interactions avec d'autres médicaments métabolisés par cet enzyme et/ou qui inhibent cet enzyme pourraient survenir. Des études cliniques portant sur les interactions entre le famciclovir et la cimétidine ou la prométhazine, inhibiteurs in vitro de l'aldéhyde-oxydase, n'ont fait ressortir aucun effet significatif sur la formation de penciclovir. Cependant, le raloxifène, le plus puissant inhibiteur de l'aldéhyde-oxydase observé in vitro, pourrait avoir un effet sur la formation de penciclovir et, partant, sur l'efficacité du famciclovir. Lorsque le raloxifène est administré en même temps que le famciclovir, il faut surveiller l'efficacité clinique du traitement antiviral.

Effets du famciclovir sur d'autres médicaments

L'administration concomitante d'une dose unique ou de doses multiples (trois fois par jour) de famciclovir (500 mg) n'a pas altéré la pharmacocinétique de la digoxine. Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique de la zidovudine, de son métabolite glucuroconjugué ou de l'emtricitabine après la prise d'une dose unique de 500 mg de famciclovir par voie orale administrée en concomitance de zidovudine ou d'emtricitabine.

Bien que le famciclovir soit un faible inhibiteur de l'aldéhyde-oxydase en milieu in vitro, des interactions avec les médicaments métabolisés par l'aldéhyde-oxydase sont possibles. Des données provenant d'études précliniques n'ont pas démontré de potentiel d'induction sur les isoenzymes du cytochrome P450 ni de potentiel d'inhibition sur l'isoenzyme CYP3A4.

POSOLOGIE ETADMINISTRATION

Dose recommandée

Zona

La posologie recommandée est de 500 mg, 3 fois par jour, pendant 7 jours. Le traitement doit être amorcé dans les 72 heures suivant le début de l'éruption.

Infections causées par le HSV

Patients immunocompétents

Récidives d'herpès génital : La posologie recommandée est de 125 mg, 2 fois par jour, pendant 5 jours. On recommande d'amorcer le traitement durant la phase prodromique ou le plus tôt possible après l'apparition des lésions).

Suppression des récidives d'herpès génital : La posologie recommandée est de 250 mg, 2 fois par jour, pendant 1 an au maximum. L'efficacité et l'innocuité d'un traitement par APO-FAMCICLOVIR durant plus de 1 an n'ont pas été établies.

Patients infectés par le VIH :

En présence d'infections cutanéomuqueuses récurrentes causées par le HSV, la posologie recommandée est de 500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours. Il faut amorcer le traitement dès l'apparition du moindre signe ou symptôme de récidive (picotements, démangeaisons, sensation de brûlure, douleur ou lésion).

Les comprimés APO-FAMCICLOVIR doivent être avalés entiers, avec ou sans aliments.

Adaptation de la posologie

Insuffisance rénale :

En cas d'insuffisance rénale modérée ou grave, on recommande de réduire la posologie comme suit :

Indication	Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m^2)	Posologie
Zona	>60 40-59 20-39 <20 Patients hémodialysés	500 mg toutes les 8 heures 500 mg toutes les 12 heures 500 mg toutes les 24 heures 250 mg toutes les 48 heures 250 mg après chaque séance de dialyse durant 7 jours

Herpès génital récidivant	>20 <20 Patients hémodialysés	125 mg toutes les 12 heures 125 mg toutes les 24 heures 125 mg après chaque séance de dialyse durant 5 jours
Suppression des récidives d'herpès génital	≥40 20-39 <20 Patients hémodialysés	250 mg toutes les 12 heures 125 mg toutes les 12 heures 125 mg toutes les 24 heures 125 mg après chaque séance de dialyse
Infections cutanéomuqueuses récurrentes causées par le HSV chez les patients infectés par le VIH	>40 20-39 < 20 Patients hémodialysés	500 mg toutes les 12 heures 500 mg toutes les 24 heures 250 mg toutes les 24 heures 250 mg après chaque séance de dialyse durant 7 jours

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. On ne possède pas de données sur les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave (*voir la rubrique* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose d'APO-FAMCICLOVIR, celle-ci doit être prise dès que le patient constate son oubli.

La dose suivante doit être prise au moment habituel.

Le patient doit poursuivre son traitement de façon normale jusqu'à ce qu'il ait pris tous ses comprimés.

On ne doit jamais prendre 2 doses à la fois.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On n'a signalé aucun cas de surdosage aigu. En pareil cas, on doit administrer un traitement symptomatique et de soutien approprié. Le penciclovir est dialysable. Ses concentrations plasmatiques sont réduites d'environ 75 % au terme d'une hémodialyse de 4 heures.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont fréquemment été signalés chez les patients présentant une néphropathie sous-jacente et ayant reçu des doses de famciclovir trop élevées pour leur degré de fonction rénale.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

APO-FAMCICLOVIR (famciclovir) est le promédicament administré oralement de l'antiviral penciclovir. Des études menées chez des volontaires ont démontré que l'APO-FAMCICLOVIR est bien absorbé et qu'il produit des concentrations plasmatiques de penciclovir supérieures à celles obtenues après l'administration orale de penciclovir seul.

La biodisponibilité moyenne du penciclovir notée après l'administration orale d'APO-FAMCICLOVIR est de 77 %. Suivant l'administration orale d'une dose de 500 mg de famciclovir, le pic plasmatique moyen du penciclovir a été de 3,3 µg/mL, après un délai moyen de 0,89 heure. Les courbes de la concentration plasmatique du penciclovir en fonction du temps sont semblables, que l'on administre une ou plusieurs doses. La demi-vie d'élimination plasmatique terminale du penciclovir est de 2,3 heures après l'administration orale d'une ou de plusieurs doses de famciclovir. Le famciclovir est éliminé par biotransformation, principalement en penciclovir et en son précurseur 6-désoxypenciclovir, qui sont ensuite excrétés dans l'urine (voir la rubrique **Pharmacocinétique**).

Mode d'action

Le penciclovir est un analogue de la guanine substituée qui exerce une activité antivirale puissante et sélective sur le virus varicelle-zona et d'autres herpèsvirus humains (voir la rubrique **Virologie**). Il se range dans la même classe d'antiviraux que l'acyclovir. Les deux sont phosphorylés par la thymidine-kinase virale, puis par des kinases cellulaires, pour aboutir à leur forme triphosphate active dans les cellules infectées par un virus. Le penciclovir-triphosphate inhibe l'ADN-polymérase virale en prenant la place du désoxyguanosine-triphosphate dans la chaîne d'ADN en croissance, ce qui empêche une élongation notable de la chaîne. La synthèse de l'ADN viral et, par le fait même, la réplication virale s'en trouvent donc inhibées. L'inhibition du virus écourte la période d'excrétion virale, limite le degré de propagation et de gravité de la maladie et, par conséquent, favorise la guérison.

Le penciclovir n'est pas facilement phosphorylé dans les cellules non infectées et il n'inhibe pas la synthèse d'ADN cellulaire, même à des concentrations au moins 20 fois plus élevées que celles obtenues en clinique.

Pharmacocinétique

Absorption

Administré par voie orale, le famciclovir est rapidement, considérablement et systématiquement absorbé et transformé en un composé antiviral actif, le penciclovir. Sa biodisponibilité moyenne (étendue) après l'administration orale du famciclovir est de 77 % (69,5-84,5 %). Les aliments n'ont pas d'influence sur la biodisponibilité systémique (ASC) du penciclovir à partir du famciclovir oral. Dans le cadre d'une étude menée chez des hommes en bonne santé prenant une dose orale unique de famciclovir, la pharmacocinétique du penciclovir s'est avérée linéaire lorsque la dose de famciclovir variait de 125 à 750 mg. Pour une dose unique de 500 mg de famciclovir, le pic plasmatique moyen (étendue) du penciclovir était de 3,3 mcg/mL (étendue de 1,3 à 6,3 mcg/mL), d'après les estimations ajustées selon les doses uniques des études menées auprès d'hommes en bonne santé, et il était atteint en moyenne 0,89 heure après l'administration de la dose (étendue de 0,5 à 5,0 heures). La demi-vie terminale moyenne du penciclovir était de 2,3 heures (étendue de 0,99 à 5,26 heures).

Les paramètres pharmacocinétiques du penciclovir évalués à la suite de l'administration orale d'une dose unique de famciclovir à des patients atteints de zona non compliqué étaient essentiellement identiques aux valeurs signalées chez les volontaires en bonne santé du même âge. L'administration orale de famciclovir toutes les 8 heures pendant un maximum de 7 jours chez des patients atteints du zona n'a eu aucun effet appréciable sur la pharmacocinétique du penciclovir par comparaison à celle décrite à la suite d'une dose unique de famciclovir. Chez des patients atteints de zona, la demi-vie d'élimination plasmatique terminale du penciclovir après administration d'une ou de plusieurs doses de famciclovir a été de 2,8 et 2,7 heures, respectivement.

Distribution

La fixation aux protéines plasmatiques du penciclovir et de son précurseur, le 6-désoxypenciclovir, est faible (< 20 %). Le penciclovir diffuse librement entre le plasma et les cellules sanguines.

Biotransformation

Après l'administration du médicament par voie orale, on ne détecte pas ou pratiquement pas de famciclovir dans le plasma ou l'urine, étant donné que le famciclovir est rapidement transformé par désacétylation et par oxydation en penciclovir. Lors d'une étude *in vitro* réalisée à l'aide de microsomes de foie humain, on a constaté que le cytochrome P450 n'intervenait pas de manière

importante dans la biotransformation du famciclovir. La transformation du 6-désoxypenciclovir en penciclovir est catalysée par l'aldéhyde-oxydase.

Excrétion

On ne détecte pas ou pratiquement pas de famciclovir dans le plasma ou l'urine, en raison de son important métabolisme de premier passage en penciclovir. Les principaux métabolites identifiés dans le plasma et l'urine sont le penciclovir (67 ± 4 % de radioactivité dans le plasma, 1,5 heure après l'administration d'une dose orale de 500 mg de [^{14}C]famciclovir et 82 ± 2,2 % de radioactivité dans l'urine de 0-24 h) et, dans des proportions moins considérables, son précurseur, le 6-désoxypenciclovir, qui n'exerce aucune activité antivirale (11 ± 4 % dans le plasma et 7 ± 0,5 % dans l'urine, au(x) moment(s) correspondant(s)). On a aussi décelé, dans l'urine humaine, d'autres métabolites moins importants n'exerçant aucune activité antivirale, soit le penciclovir monoacétylé et le 6-désoxypenciclovir monoacétylé (< 0,5 % de la dose, dans chaque cas).

La clairance rénale du penciclovir excédant la clairance de la créatinine, on peut conclure que la sécrétion tubulaire active et la filtration glomérulaire contribuent à l'élimination rénale du penciclovir.

Insuffisants rénaux

Les constantes de vitesse d'élimination plasmatique, de clairance rénale et de clairance plasmatique apparente du penciclovir ont diminué de façon linéaire relativement à une baisse de la fonction rénale après l'administration d'une ou de plusieurs doses. Une adaptation de la posologie s'impose en présence d'insuffisance rénale (*voir la rubrique* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Insuffisants hépatiques

À la suite de l'administration orale d'une dose unique d'APO-FAMCICLOVIR à des patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée, on n'a noté aucun changement en ce qui a trait à la disponibilité du penciclovir, par rapport aux volontaires en bonne santé. On a toutefois remarqué une diminution de la vitesse à laquelle le penciclovir atteint la circulation sanguine chez les insuffisants hépatiques. Les pics plasmatiques moyens de penciclovir ont diminué de 43 % et il a fallu 0,75 heure de plus pour les atteindre. Toutefois, on ne recommande aucune adaptation de la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère ou modérée. Par ailleurs, on n'a pas étudié la pharmacocinétique du penciclovir à la suite de l'administration orale de famciclovir à des personnes souffrant d'une insuffisance hépatique grave. La biotransformation du famciclovir en penciclovir (métabolite actif) peut être amoindrie chez ces patients, entraînant une baisse des concentrations plasmatiques de penciclovir et une éventuelle réduction de l'efficacité du famciclovir (*voir la rubrique* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Patients infectés par le VIH

À la suite de l'administration orale d'une dose unique d'APO-FAMCICLOVIR à 500 mg à des patients séropositifs pour le VIH, les paramètres pharmacocinétiques du penciclovir ont été comparables à ceux observés chez les sujets en bonne santé.

Personnes âgées :

Des études comparatives en mode croisé ont montré que, chez les volontaires âgés (de 65 à 79 ans), l'ASC moyenne du penciclovir a été d'environ 40 % supérieure et la clairance rénale du penciclovir a été d'environ 20 % inférieure à celles des volontaires plus jeunes, après l'administration orale de famciclovir. Certaines des différences notées peuvent s'expliquer par une fonction rénale différente entre les 2 groupes d'âge. On ne recommande aucune adaptation de la posologie selon l'âge, sauf en présence d'insuffisance rénale (*voir la rubrique* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Sexe :

Sur le plan de la clairance rénale du penciclovir, on a signalé de légères différences entre les hommes et les femmes que l'on attribue à une fonction rénale différente entre les sexes. Aucune adaptation de la posologie ne s'impose selon le sexe.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

APO-FAMCICLOVIR devrait être entreposé à une température ambiante contrôlée (de 15 à 30 ^{o}C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition
En plus du famciclovir, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, butyl hydroxytoluène, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, poloxamer 407 et polyéthylène glycol.

Formes offertes :

APO-FAMCICLOVIR à 125 mg : chaque comprimé blanc, rond, biconvexe et pelliculé, portant sur un côté l'inscription « APO » et sur l'autre l'inscription « FAM » sur « 125 », contient 125 mg de famciclovir. Offert en flacons de 30 et 500 comprimés.

APO-FAMCICLOVIR à 250 mg : chaque comprimé blanc, rond, biconvexe et pelliculé, portant sur un côté l'inscription « APO » et sur l'autre l'inscription « FAM » sur « 250 », contient 250 mg de famciclovir. Offert en flacons de 30 et 500 comprimés.

APO-FAMCICLOVIR à 500 mg : chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe et pelliculé, portant sur un côté l'inscription « APO » et sur l'autre l'inscription « FAM 500 », contient 500 mg de famciclovir. Offert en flacons de 30 et 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

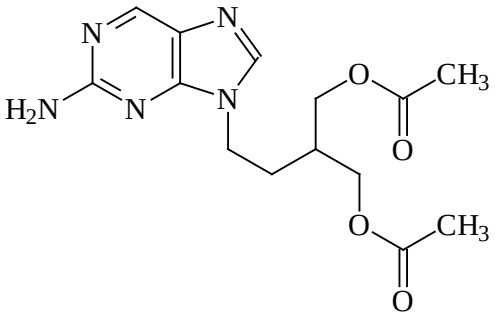
Substance pharmaceutique

Nom générique : famciclovir

Nom chimique : diacétate de 2-[2-(2 amino-9H-purine-9-yl)-éthyl]-1,3-propanédiol

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{14}H_{19}N_5O_4$; 321,34g/mol

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Le famciclovir est un solide cristallin blanc ou jaune pâle dont le point de fusion oscille entre 101 et 103,5 °C. Il se dissout dans l'eau jusqu'à une concentration initiale de plus de 25 % p/v, mais, par la suite, il se précipite sous forme de monohydrate cristallin. La solubilité du monohydrate dans l'eau est d'environ 2,2 % p/v à 25 °C et d'environ 9,1 % p/v à 37 °C. Le pKa du famciclovir est de 3,84; le pH d'une solution de 1 mM est de 4,8.

ESSAIS CLINIQUES

Zona et algies post-zona

Dans les cas de zona non compliqué, il a été démontré que le famciclovir écourte nettement le délai d'excrétion du virus et soulage les signes et les symptômes de la maladie.

Lors d'une étude à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de 7 jours, 419 patients atteints de zona non compliqué ont été traités dans les 72 heures suivant l'apparition des premières lésions. Au terme d'une répartition aléatoire, 138 patients ont reçu 500 mg de famciclovir 3 f.p.j., 135 en ont reçu 750 mg, 3 f.p.j., et 146 ont reçu un placebo. La dose de 750 mg de famciclovir ne s'est pas révélée plus efficace que celle de 500 mg, toutes deux administrées 3 fois par jour. En tout et partout, 65,2 % des patients ont obtenu une culture virale positive à un certain moment au cours de leur infection aiguë. Le délai médian d'excrétion du virus (temps écoulé jusqu'à la dernière culture virale positive) était plus court chez les patients traités par 500 mg de famciclovir que chez les patients traités par le placebo (1 et 2 jours, respectivement; p = 0,0001).

Dans l'ensemble, les délais de disparition des vésicules (p = 0,01), de disparition des ulcères (p = 0,01) et de disparition des croûtes (p = 0,05) étaient plus courts chez les patients traités par 500 mg de famciclovir que chez les patients traités par le placebo.

Le suivi de cet essai visait à surveiller l'évolution des algies post-zona (APZ) chez les sujets ayant reçu un traitement de 7 jours par le famciclovir ou par le placebo durant leur infection aiguë. Au moment de la disparition des éruptions, on n'a noté aucune différence dans la fréquence des APZ entre les groupes traités. Parmi les 186 patients (44,4 % de la population étudiée) qui ont présenté des APZ, la durée médiane des APZ a été plus courte chez les patients ayant reçu 500 mg de famciclovir que chez les patients ayant reçu le placebo (63 jours et 119 jours, respectivement; *p* = 0,02).

Un deuxième essai contrôlé à double insu, d'une durée de 7 jours a porté sur 545 patients atteints de zona non compliqué et traités dans les 72 heures suivant l'apparition des premières lésions. Au terme d'une répartition aléatoire, 134 patients ont reçu 250 mg de famciclovir 3 f.p.j., 134 en ont reçu 500 mg, 3 f.p.j., 138 en ont reçu 750 mg, 3 f.p.j., et 139 ont reçu 800 mg d'acyclovir, 5 f.p.j. Le famciclovir s'est avéré aussi efficace que l'acyclovir à toutes les doses, en ce qui concerne les paramètres de cicatrisation des lésions cutanées.

Un essai contrôlé à double insu ayant porté sur 497 adultes atteints de zona ophtalmique, traités dans les 72 heures suivant l'apparition des premières lésions, a comparé famciclovir administré à raison de 500 mg, 3 f.p.j., pendant 7 jours (n = 251) à l'acyclovir administré 5 fois par jour pendant 7 jours (n = 246). Famciclovir s'est avéré comparable à l'acyclovir pour prévenir les complications oculaires attribuables à l'infection zostérienne.

Infections causées par le HSV

Traitement des récidives d'herpès génital

Le famciclovir a fait l'objet de 2 essais contrôlés par placebo regroupant 626 sujets souffrant d'une récurrence d'herpès génital, mais par ailleurs en bonne santé, et traités pendant 5 jours, par un placebo (n = 143) ou par le famciclovir à raison de 125 mg, 2 f.p.j. (n = 160), 250 mg, 2 f.p.j. (n = 169), ou 500 mg, 2 f.p.j. (n = 154). Dans ces 2 études réunies, le délai médian de cicatrisation a été de 4 jours chez les sujets traités par 125 mg de famciclovir comparativement à 5 jours chez les sujets ayant reçu le placebo (p = 0,0001), et le délai médian de cessation de l'excrétion virale a été de 1,8 et de 3,4 jours, respectivement, chez les sujets ayant reçu 125 mg de famciclovir et le placebo (p = 0,0001). Le délai médian de résolution de tous les symptômes a été de 3,2 jours chez les sujets traités par 125 mg de famciclovir et de 3,8 jours chez ceux traités par le placebo (p = 0,0001). Dans l'étude amorcée par le sujet, les cultures virales des prélèvements effectués par les sujets avant le traitement ont été positives pour 31 %, 25 %, 30 % et 24 % des sujets ayant reçu 125 mg, 250 mg, 500 mg de famciclovir et le placebo, respectivement. Parmi ceux ayant obtenu des cultures négatives avant le traitement, nettement moins de sujets sous famciclovir que de sujets sous placebo ont eu des cultures virales positives durant le traitement. Les sujets qui ont amorcé leur traitement durant la phase prodromique risquaient 2 fois moins de commencer à excréter le virus que les sujets sous placebo. De plus, dans l'étude où le traitement était entrepris à la clinique, le famciclovir a réduit le nombre de patients qui ont présenté de nouvelles lésions.

Le famciclovir a aussi fait l'objet de 3 essais à double insu, contrôlés par l'acyclovir, réunissant 951 sujets souffrant d'un premier épisode d'herpès génital, mais par ailleurs en bonne santé.

Le famciclovir administré pendant 5 ou 10 jours a été d'une efficacité comparable à celle de l'acyclovir, les études n'étant toutefois pas assez puissantes pour démontrer l'équivalence statistique.

Suppression des récidives d'herpès génital

Au total, 934 adultes présentant des récidives fréquentes d'herpès génital, mais par ailleurs en bonne santé, ont participé à 2 essais cliniques de 12 mois contrôlés par placebo. Les patients avaient eu au moins 6 récidives au cours des 12 mois ayant précédé leur admission à l'essai ou avaient des antécédents d'au moins 6 récidives par année en l'absence d'autres traitements suppressifs. Soixante-deux pour cent (62 %) des patients avaient connu au moins 12 récidives d'herpès génital au cours des 24 derniers mois. Les groupes de traitement étaient sous famciclovir à raison de 125 mg, 3 f.p.j. (n = 233), de 250 mg, 2 f.p.j. (n = 236) ou de 250 mg, 3 f.p.j. (n = 232) ou sous placebo (n = 233). Par rapport au placebo, famciclovir à raison de 250 mg, 2 f.p.j., a significativement retardé l'apparition de la première récidive cliniquement confirmée, soit de 10 mois, dans l'un des essais (médianes : > 365 jours avec famciclovir contre 67 jours avec le placebo; p = 0,0001) et de 9,5 mois dans l'autre essai (médianes : 336 jours avec famciclovir contre 47 jours avec le placebo; p = 0,0001). Environ 80 % des patients traités par famciclovir dans les 2 essais sont restés jusqu'à 6 mois exempts de récidives d'herpès génital, absence confirmée par cultures virales, contre environ 25 % des patients sous placebo (p = 0,001). Les effets du traitement ont persisté pendant 12 mois.

Traitement des infections cutanéomuqueuses récurrentes causées par le HSV chez les patients infectés par le VIH

Lors d'un essai multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, on a comparé le famciclovir administré à raison de 500 mg, 2 fois par jour, pendant 7 jours (n = 150) à l'acyclovir administré par voie orale à raison de 400 mg, 5 fois par jour, pendant 7 jours (n = 143) chez des patients séropositifs pour le VIH et souffrant d'une infection cutanéomuqueuse causée par le HSV. Environ 40 % des patients avaient une numération de lymphocytes CD4 inférieure à 200/mm3; 54 % des patients présentaient des lésions anogénitales et 35 %, des lesions orolabiales. La prise de famciclovir par voie orale 2 fois par jour était comparable à la prise d'acyclovir par voie orale 5 fois par jour pour prévenir la formation de nouvelles lésions. Dans les 2 groupes, le délai médian de cicatrisation des lésions a été de 7 jours, le délai médian de résolution des symptômes associés aux lésions a été de 4 jours et le délai médian de cessation de l'excrétion virale a été de 2 jours. L'efficacité a été maintenue peu importe le degree d'immunosuppression ou le siège des lésions.

VIROLOGIE

Le penciclovir est un agent antiviral sélectif très puissant. Chez l'animal, on a démontré son activité inhibitrice sur les infections par le virus de l'herpès de type 1 et de type 2 (HSV-1 et HSV-2). Il exerce aussi une activité inhibitrice sur le HSV-1, le HSV-2 et le virus varicelle-zona (VZV) dans les cultures de cellules.

Le penciclovir pénètre rapidement dans les cellules. Dans les cellules infectées par le HSV-1, le HSV-2 ou le VZV, la thymidine-kinase virale transforme rapidement le penciclovir en un monophosphate, que les enzymes de la cellule hôte convertissent en penciclovir-triphosphate. Ce dernier inhibe l'ADN-polymérase virale en prenant la place du désoxyguanosine-triphosphate dans l'élongation de la chaîne d'ADN en croissance. Par conséquent, la synthèse de l'ADN viral et, par le fait même, la réplication virale se trouvent inhibées.

Une fois l'acyclonucléoside retiré d'une culture de cellules MRC-5, la stabilité du penciclovir-triphosphate intracellulaire était beaucoup plus grande que celle de l'acyclovir-triphosphate. Dans les cellules infectées par un virus, la demi-vie intracellulaire du penciclovir-triphosphate était de 10 heures pour le HSV-1, de 20 heures pour le HSV-2 et de 7 heures pour le VZV. Pour l'acyclovir-triphosphate, les valeurs correspondantes étaient de 0,7 heure pour le HSV-1 et de 1,0 heure pour le HSV-2. Aucune valeur n'a été attribuée dans le cas du VZV, car les concentrations d'acyclovir-triphosphate étaient indécelables. Dans d'autres cellules humaines, le penciclovir-triphosphate s'est avéré invariablement plus stable que l'acyclovir-triphosphate. La longue demi-vie intracellulaire du penciclovir-triphosphate assure une activité antivirale prolongée, telle qu'elle a été démontrée dans les cultures de cellules infectées par le HSV-1, le HSV-2 ou le VZV et lors des études animales portant sur le HSV-1 et le HSV-2.

Dans les cultures de cellules, le penciclovir est surtout actif contre les herpèsvirus suivants (énumérés par ordre décroissant d'activité et exposés en détail ci-après) : HSV-1, HSV-2, VZV, Epstein-Barr (EBV) et cytomégalovirus (CMV). Le degré d'inhibition varie selon un certain nombre de variables, dont le test utilisé, la cellule hôte, le type de virus et la multiplicité de

l'infection. Le tableau suivant fournit des données comparatives sur l'activité antivirale du penciclovir et de l'acyclovir *in vitro* :

Test	Virus*	Type de cellule	Penciclovir	Acyclovir
			CI_{50} (µg/mL)	
Réduction des plaques	VZV	MRC-5	2,0-10,9	2,8-8,5
	VZV	Hs68	0,4-1,8	0,4-1,6
	HSV-1	WISH	0,04-0,5	0,2-1,2
	HSV-1	MRC-5	0,2-0,6	0,1-0,6
	HSV-2	WISH	0,1-0,8	0,4-1,8
	HSV-2	MRC-5	0,9-2,1	0,2-1,1
Inhibition de la synthèse de l'ADN	VZV (Ellen)	MRC-5	0,1	0,2
	HSV-1 (SC-16)	MRC-5	0,04	0,15
	HSV-2(MS)	MRC-5	0,05	0,4
			CI_{99} (µg/mL)	
Réduction du rendement du virus	HSV-1	MRC-5	0,4-0,6	0,8-2,5
	HSV-2	MRC-5	0,6-0,7	0,2-0,9

* On a obtenu ces données à partir d'isolats cliniques, sauf pour les tests d'inhibition de la synthèse de l'ADN, où l'on a utilisé les souches de laboratoire précisées.

Dans le cadre d'un test mesurant l'inhibition de la synthèse de l'ADN de l'EBV dans des cellules P_3HR1, la CI_{50} du penciclovir était de 1,5 µg/mL. Au cours d'essais de réduction des plaques dans des cellules MRC-5 infectées par le CMV, la CI_{50} du penciclovir était de 52 µg/mL. Comme c'est le cas avec l'acyclovir, la résistance au penciclovir découle surtout de mutations du gène codant pour l'enzyme TK, lesquelles entraînent une déficience de la production de cette enzyme ou altèrent sa spécificité pour ses substrats, et, dans une bien moindre mesure, de mutations du gène codant pour l'ADN-polymérase. La plupart des isolats cliniques de HSV et de VZV résistant à l'acyclovir résistent également au penciclovir, mais la résistance croisée n'est pas universelle. Au cours des tests de réduction des plaques réalisés à l'aide de mutants produits en laboratoire dont l'ADN-polymérase était altérée, les lignées cellulaires Véro (fibroblastes de poumon humain) infectées par le HSV-1 ont été inhibées par le penciclovir dans la même mesure que le type sauvage (la CI50 était de 1,5 mcg/mL pour le mutant et de 1,0 mcg/mL pour le type sauvage). Par contre, on a noté une résistance à l'acyclovir, la CI50 de l'acyclovir étant 47 fois plus élevée (20 mcg/mL) pour le mutant que pour le type sauvage (0,43 mcg/mL). On a pu constater la résistance à l'acyclovir d'une souche isolée en clinique de cellules Hs68 (fibroblastes de prépuce humain) infectées par le HSV-1 et réfractaires à l'acyclovir. En ce qui concerne le penciclovir cependant, les valeurs de la CI50 étaient presque identiques pour les souches mutantes et les souches de type sauvage (1,3 mcg/mL contre 1,0 mcg/mL, respectivement).

Des épreuves de sensibilité au penciclovir ont été effectuées sur 84 isolats de HSV-2 provenant de 50 patients traités par le famciclovir (59 isolats) et de 21 patients sous placebo (25 isolats) ayant participé à un essai sur le traitement suppressif de l'herpès génital pendant 4 mois. Tous les isolats de HSV-2 prélevés pendant le traitement et après le traitement se sont révélés sensibles au penciclovir (CI_{50} moyenne de 1,7 µg/mL pour les sujets sous famciclovir et de 1,5 µg/mL pour les sujets sous placebo).

On a traité par le penciclovir (3 mM), pendant 2 heures, des cellules MRC-5 infectées par le HSV-1. L'ADN viral s'en est trouvé réduit de 76 % comparativement à 17 % seulement à la suite d'un traitement semblable par acyclovir (3 mM). Le traitement par le penciclovir (3 mM), pendant 1 heure et demie, de cellules infectées par le HSV-2 a réduit l'ADN viral de 52 % en comparaison de 20 % avec l'acyclovir (3 mM).

Des études menées sur des cellules MRC-5 infectées par le VZV et exposées à un traitement intermittent de 8 heures les jours 0, 1, 2 et 3 ont produit une CI_{50} de 5 µg/mL pour le penciclovir et de 24 µg/mL pour l'acyclovir. L'activité du penciclovir constatée après un bref traitement ou un traitement intermittent reflète la stabilité du penciclovir-triphosphate intracellulaire.

La présence du penciclovir, à raison de 10 ou 100 mcg/mL, n'a pas diminué l'activité de la zidovudine contre le virus de l'immunodéficience humaine dans des cellules M8166.

Comme il n'existe aucun modèle animal qui imite bien le zona humain, l'activité antivirale du penciclovir n'a pas été évaluée chez des animaux infectés par le VZV. Toutefois, on a pu démontrer que le penciclovir exerçait une activité inhibitrice contre le HSV-1 et le HSV-2 chez la souris et le cobaye. Le niveau d'activité antivirale dépend d'un certain nombre de facteurs dont le mode de transmission de l'infection, la voie d'administration du penciclovir et la précocité du traitement par le penciclovir.

On ignore encore l'importance clinique de l'activité inhibitrice du penciclovir sur le HSV-1 et le HSV-2 chez les modèles animaux *in vitro*.

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative a été effectuée auprès de 15 volontaires en bonne santé (8 hommes et 7 femmes) à jeun. La vitesse et l'ampleur d'absorption du famciclovir ont été mesurées et comparées suivant la prise d'une seule dose par voie orale d'APO-FAMCICLOVIR et de Famvir[MD†] en comprimés. Le tableau suivant présente un sommaire des résultats obtenus à partir de données mesurées.

Tableau récapitulatif des études comparatives de biodisponibilité*
Comprimés de Famciclovir
(Une seule dose de 500 mg : 1 x 500 mg)
À partir de données mesurées/À jeun
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV %)

Paramètre	Comprimés de Apo-Famciclovir	Comprimés de Famvir[MD]†	Rapport de moyennes géométriques[##]	Intervalle de confiance 90 % (%)[##]
ASC_T (ng•h/mL)	9831,3 10062,8 (22,0)	9938,3 10123,7 (21,9)	98,9	94,69-103,35

AUC_{inf} (ng•h/mL)	10086,9 10314,2 (21,5)	10191,7 10375,8 (21,6)	99,0	94,67-103,47
C_{max} (ng/mL)	3713,8 3815,3 (22,9)	3670,0 3768,3 (20,7)	101,2	92,40-110,82
T_{max}# (h)	0,81 (26)	0,78 (19)	-- -	-- -
$T_{1/2}$# (h)	2,19 (13,7)	2,18 (13,5)	-- -	-- -
*Les données mesurées reposent sur les concentrations plasmatiques de penciclovir, le métabolite actif du famciclovir. # Moyenne arithmétique (CV %). ## Sur la base de l'estimation des moyennes des moindres carrés † Famvir[MD], fabriqué par Novartis Pharma Canada inc., a été acheté au Canada.				

TOXICOLOGIE

Le famciclovir et son métabolite actif, le penciclovir, ont fait l'objet d'une évaluation toxicologique poussée. Les principaux résultats des études clés sont résumés ci-dessous. L'exposition des animaux à des métabolites du famciclovir est exprimée, s'il y a lieu, en multiples de la quantité de penciclovir et de 6-désoxypenciclovir qui atteint la circulation générale chez les humains ayant reçu 500 mg de famciclovir 3 fois par jour.

Toxicité aiguë

Le famciclovir a un faible degré de toxicité aiguë. Les doses létales médianes étaient de plus de 5000 mg/kg par voie orale et de 500 mg/kg ou plus par voie intraveineuse. Le penciclovir administré par voie intraveineuse était un peu mieux toléré. Dans les 2 cas, la majorité des effets indésirables traduisaient des troubles du système nerveux central, sûrement attribuables aux doses élevées administrées puisque l'on n'a observé aucun effet du genre avec les doses plus faibles ayant été utilisées lors des études sur les actions pharmacologiques générales.

Toxicité subaiguë

Dans le cadre d'études de 1 mois, on a administré par voie orale un maximum de 4000 mg/kg par jour de famciclovir à des rats et un maximum de 500 mg/kg par jour à des chiens.

Chez les rats, on a observé une dégénérescence précoce de l'épithélium séminifère à 4000 et 400 mg/kg par jour (35 et 9 fois l'exposition humaine au penciclovir, respectivement), mais les effets notés avec la dose la plus faible étaient minimes. Au microscope, on a aussi constaté une légère réduction du nombre de lymphocytes dans la zone corticale du thymus de rats soumis à la dose élevée de 4000 mg/kg par jour. Par contre, on n'a observé aucun effet à la dose de 400 mg/kg par jour.

Chez les chiens, les doses allant jusqu'à 500 mg/kg par jour (la dose maximale possible équivalant à 3 fois l'exposition humaine au penciclovir) étaient tolérées sans signe de toxicité organique avérée.

Étude de toxicité chez des rats juvéniles

Chez des rats juvéniles, le famciclovir a été administré à des doses quotidiennes de 0, 40, 125 ou 400 mg/kg/jour pendant 10 semaines, dès le 4e jour suivant la mise bas. Aucun cas de mortalité, de manifestations cliniques, ni d'effets délétères sur le développement lié au traitement n'a été observé. La toxicité du famciclovir n'a pas été plus marquée chez les rats juvéniles que chez les animaux adultes.

Toxicité chronique

Selon des études menées avec le famciclovir pendant 6 et 12 mois, des doses orales pouvant aller jusqu'à 600 mg/kg par jour chez les rats et jusqu'à 500 mg/kg par jour chez les chiens n'ont eu aucun effet important sur les tissus, sauf sur les testicules (voir la rubrique Reproduction). Ces doses ont permis une forte exposition systémique au penciclovir (4 et 3 fois plus que chez les humains, dans le cas respectif des rats et des chiens) et au 6-désoxypenciclovir (au moins 40 et 150 fois plus que chez les humains, dans le cas respectif des rats et des chiens).

Cancérogenèse

Une étude de toxicité de 2 ans chez les rates a permis de constater une hausse de la fréquence des adénocarcinomes mammaires à la suite de l'administration de la dose maximale tolérée de 600 mg/kg par jour (4 et 40 fois l'exposition humaine au penciclovir et au 6-désoxypenciclovir, respectivement). Toutefois, le nombre total de tumeurs mammaires (bénignes ou malignes) chez les femelles ayant reçu de fortes doses du médicament n'a pas changé. On n'a observé aucun effet chez les femelles ayant reçu 200 mg/kg par jour (2 et 8 fois l'exposition humaine au penciclovir et au 6-désoxypenciclovir, respectivement) ou chez les mâles ayant reçu des doses allant jusqu'à 240 mg/kg par jour, soit la dose maximale tolérée. Par ailleurs, on n'a noté aucun effet sur le nombre ou le type de tumeurs chez les souris auxquelles on avait administré la dose maximale tolérée de 600 mg/kg par jour (6 et 65 fois l'exposition humaine au penciclovir et au 6-désoxypenciclovir, respectivement).

Mutagenèse

Le famciclovir s'est révélé non génotoxique au terme d'une batterie de tests in vivo et in vitro conçus pour détecter les mutations géniques, les altérations chromosomiques et les altérations réparables de l'ADN. Comme d'autres médicaments de sa classe, le penciclovir a causé des altérations chromosomiques, mais il n'a pas entraîné de mutations géniques dans les bactéries ou les cellules de mammifère. Par ailleurs, on n'a constaté aucun signe de réparation accrue de l'ADN in vitro. Administré par voie intraveineuse à des doses fortement toxiques pour la moelle osseuse (≥ 500 mg/kg) lors d'épreuves réalisées in vivo, le penciclovir a stimulé la formation de

micronoyaux dans la moelle osseuse de souris. Cet effet n'a pas été observé avec l'administration orale de doses de 2400 et de 4800 mg/kg.

Reproduction

Comme dans le cas d'autres médicaments de cette classe, on a décelé la présence de toxicité testiculaire chez les animaux qui ont reçu du famciclovir et du penciclovir, mais la situation semblait revenir à la normale lorsqu'on cessait le traitement. Constatée à la suite de l'administration du famciclovir, cette toxicité est fort probablement attribuable au penciclovir. Par conséquent, on compare ici l'exposition systémique du penciclovir chez l'animal et chez l'homme.

La performance reproductive est demeurée inchangée chez les rats mâles traités par le famciclovir pendant un maximum de 6 mois, mais leur fécondité a diminué progressivement à la suite de l'administration d'une dose de 500 mg/kg par jour (5 fois l'exposition humaine). On a également observé des anomalies du sperme, une dégénérescence de l'épithélium séminifère et une hausse des taux de folliculostimuline. La dose de 150 mg/kg par jour (2 fois l'exposition humaine) n'a eu aucun effet sur la fécondité.

On n'a constaté qu'une dégénérescence testiculaire minime chez les rats traités pendant 1 mois à raison de 400 mg/kg par jour (9 fois l'exposition humaine), et aucun effet ne s'est manifesté après l'administration de 240 mg/kg par jour (3 fois l'exposition humaine) pendant 2 ans.

On n'a observé aucun effet chez les chiens après l'administration de 500 mg/kg par jour (3 fois l'exposition humaine) pendant 1 mois et, à l'exception de quelques changements histologiques mineurs chez un seul chien après un traitement de 12 mois, on attribue la toxicité testiculaire à l'administration prolongée de ≥ 150 mg/kg par jour.

On n'a noté aucun effet important sur la fécondité des rates ayant reçu un maximum de 1000 mg/kg par jour de famciclovir ou sur le développement périnatal ou postnatal de leur progéniture.

L'administration de famciclovir par voie orale à des doses maximales de 1000 mg/kg/jour à des rates et à des lapines, ainsi que par voie intraveineuse à raison de 360 mg/kg/jour à des rates et de 120 mg/kg/jour à des lapines, n'a pas nui au développement embryofoetal. L'administration intraveineuse de penciclovir à des rates (≤ 80 mg/kg/jour) et à des lapines (≤ 60 mg/kg/jour) n'a pas non plus causé d'effets embryotoxiques ou tératogènes.

On n'a observé aucun effet important du point de vue clinique sur la numération, la morphologie ou la motilité des spermatozoïdes des hommes qui ont pris 250 mg de famciclovir 2 fois par jour pendant 18 semaines. Même si la posologie quotidienne de cette étude était inférieure à celle recommandée pour le zona, le traitement était plus long (18 semaines au lieu de 7 jours) et les patients ont donc pris une dose cumulative (totale) 6 fois plus élevée.

BIBLIOGRAPHIE

1) Boyd M.R., Safrin S., Kern E.R.. Penciclovir: A Review of its Spectrum of Activity, Selectivity, and Cross-resistance pattern. Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1993; 4 (Suppl. 1): 3-11

2) Daniels S., Schentag J.J.. Drug Interaction Studies and Safety of Famciclovir in Healthy Volunteers: A Review. Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1993; 4 (Suppl. 1): 57-64

3) Degreef H. et al. (Famciclovir Herpes Zoster Clinical Study Group). Famciclovir, a New Oral Antiherpes Drug: Results of the First Controlled Clinical Study Demonstrating its Efficacy and Safety in the Treatment of Uncomplicated Herpes Zoster in Immunocompetent Patients. International Journal of Antimicrobial Agents 1994; 4 (4): 241-246

4) Portnoy J. Famciclovir in the Treatment of Herpes Zoster (HZ) Infection. Antiviral Research 1994; 23(Suppl. 1): 98

5) Pue M.A., Benet L.Z.. Pharmacokinetics of Famciclovir in Man. Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1993; 4 (Suppl. 1): 47-55

6) Saltzman R., Jurewicz R., Boon R.. Safety of Famciclovir in Patients with Herpes Zoster and Genital Herpes. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1994; 38(10): 2454-2457

7) Tyring S., Barbarash R., Nahlik J., Cunningham A., Marley J., Heng M., Jones T. Efficacy of Famciclovir on Herpes Zoster Rash Resolution and Post-herpetic Neuralgia. Antiviral Research 1994; 23(Suppl. 1): 73

8) Tyring S., Barbarash R., Nahlik J. et al. Famciclovir for the Treatment of Acute Herpes Zoster: Effects on Acute Disease and Postherpetic Neuralgia. Ann Int Med 1995; 123:89-96.

9) Vere Hodge R.A., Cheng Y-C. The Mode of Action of Penciclovir. Antiviral Chemistry and Chemotherapy 1993; 4 (Suppl. 1): 13-24

10) Whitley R.J.. Penciclovir/Famciclovir: Parent and Child in the Treatment of Herpes Virus Infections. Expert Opinion on Investigational Drugs 1994; 3 (7): 759-761

11) Sacks S, Aoki F, Diaz-Mitoma F, Sellors J, Shafran S et al. Patient-Initiated, Twice-Daily Oral Famciclovir for Early Recurrent Genital Herpes A Randomized, Double-blind Multicentre Trial. JAMA 1996; 276: 44-49.

12) Perry CM, Wagstaff AJ. Famciclovir - A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in HerpesVirus Infections. Drugs 1995; 50: 396-415.

13) Thackray AM, Field H. Differential Effects of Famciclovir and Valacyclovir on the Pathogenesis of Herpes Simplex Virus in a Murine Infection Model Including Reactivation from Latency. Journal of Infectious Diseases 1996; 173: 291-299

14) Thackray AM, Field H. Comparison of Effects of Famciclovir and Valaciclovir on Pathogenesis of Herpes Simplex Virus Type 2 in a Murine Infection Model. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1996; 40: 846-851.

15) Sacks S, Martel A, Aoki F, Shafran S, St-Pierre C, Lassonde M et al. Early Clinic-initiated Treatment of Recurrent Genital Herpes using Famciclovir, Results of a Canadian Multicentre Study. Clin Res 1994; 42: 300A.

16) Sacks SL, Aoki FY, Diaz-Mitoma F, Sellors J, Shafran S, Romanowski B, Martel A, Williams K, Haase D et al. Patient and Clinic-initiated Treatment of Recurrent Genital Herpes with Twice-Daily Oral Famciclovir. 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 1995; 866A.

17) Loveless M, Harris W, Sacks S. Treatment of First Episode Genital Herpes with Famciclovir. 35 th ICAAC 1995; Abstract H12.

18) Loveless M, Harris W, Sacks S. Treatment of First Episode Genital Herpes with Famciclovir. 35th ICAAC 1995; Abstract H12.

19) Monographie de produit – FAMVIR® (famciclovir) Comprimés pelliculés à 125, 250 et 500 mg. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Date de révision: 14 septembre 2016, Numéro de contrôle: 196268.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

APO-FAMCICLOVIR

Comprimés de famciclovir
125 mg, 250 mg et 500 mg

La présente notice constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation d'APO-FAMCICLOVIR pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. La présente notice n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-FAMCICLOVIR. 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 :

APO-FAMCICLOVIR est un médicament antiviral employé dans le Traitement de certaines infections virales, qui sont décrites ci-après. Il empêche le virus qui cause l'infection de se reproduire. Le virus se reproduisant au tout début de l'infection, on obtient le maximum d'efficacité lorsqu'on commence le traitement par APO-FAMCICLOVIR le plus tôt possible après l'apparition des premiers symptômes.

Zona:

APO-FAMCICLOVIR est utilisé pour traiter le zona. Le zona est une infection causée par le virus varicelle-zona (le même virus qui cause la varicelle). APO-FAMCICLOVIR aide à empêcher la propagation du virus dans l'organisme et accélère la guérison si on le prend dans les 72 heures suivant l'apparition de la première lésion. En outre, il réduit le nombre de vésicules et soulage la douleur et les démangeaisons.

Herpès génital :

APO-FAMCICLOVIR est utilisé dans le but de traiter l'infection virale qui cause l'herpès génital ou de prévenir les récidives d'herpès génital. L'herpès génital est une infection causée par le virus de l'herpès de type 1 ou 2 et se transmet normalement lors d'un contact sexuel. L'herpès génital entraîne la formation de vésicules et provoque une sensation de brûlure ou des démangeaisons dans la région génitale pouvant s'accompagner de douleur.

APO-FAMCICLOVIR ne vous empêche pas de transmettre l'herpès à une autre personne. Il est très important que vous commenciez à prendre le médicament le plus tôt possible après le début d'une poussée. Même si FAMVIR* ne guérit pas l'infection causée par le virus, il contribue à réduire la durée des symptômes et aide à accélérer la guérison.

Les effets de ce médicament :

APO-FAMCICLOVIR empêche le virus de se multiplier et abrège la période durant laquelle le virus est libéré et se propage, ce qui favorise la guérison.

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

N'utilisez pas APO-FAMCICLOVIR si :

- vous présentez une hypersensibilité connue à APO-FAMCICLOVIR (famciclovir), au penciclovir (compose formé dans l'organisme à partir du famciclovir et entrant dans la composition de certains médicaments) ou à tout autre ingrédient du produit ou de l'emballage (V*oir Les ingrédients non médicinaux importants*)

Ingrédient médicinal :

APO-FAMCICLOVIR contains 125 mg, 250 mg or 500 mg of famciclovir.

Ingrédients non médicinaux importants :

APO-FAMCICLOVIR contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, butyl hydroxytoluène, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, Poloxamer 407, et polyéthylèneglycol.

Formes pharmaceutiques offertes :

ZONA

APO-FAMCICLOVIR à 500 mg : chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe et pelliculé, portant sur un côté l'inscription « APO » et sur l'autre l'inscription « FAM 500 », contient 500 mg de famciclovir. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vos comprimés ont une apparence différente de celle décrite ici.

HERPÈS GÉNITAL

APO-FAMCICLOVIR à 125 mg : chaque comprimé blanc, rond, biconvexe et pelliculé, portant sur un côté l'inscription « APO » et sur l'autre l'inscription « FAM » sur « 125 », contient 125 mg de famciclovir.

APO-FAMCICLOVIR à 250 mg : chaque comprimé blanc, rond, biconvexe et pelliculé, portant sur un côté l'inscription « APO » et sur l'autre l'inscription « FAM » sur « 250 », contient 250 mg de famciclovir.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien si les marques d'identification ou la couleur de vos comprimés ne sont pas les mêmes que celles décrites ici.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de prendre APO-FAMCICLOVIR, dites à votre médecin si :

- vous avez présenté une allergie (y compris des démangeaisons) ou d'autres effets indésirables (secondaires) après avoir pris APO-FAMCICLOVIR;
- Vous êtes enceinte, planifiez une grossesse, vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'une maladie rénale;
- vous avez de graves problèmes au foie; ou
- vous avez d'autres problèmes de santé.

Si vous prenez d'autres médicaments, il est important de le signaler à votre médecin, votre dentiste ou votre pharmacien, car le fait de combiner des médicaments peut parfois modifier les effets attendus d'un médicament ou encore vous causer du tort.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Prévenez toujours votre médecin des autres troubles médicaux dont vous souffrez et des autres médicaments que vous prenez, qu'ils vous aient été prescrits ou que vous les ayez achetés de votre propre chef. Votre médecin ou votre pharmacien saura s'il est sûr de prendre APO-FAMCICLOVIR en même temps.

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, il est très important que vous en informiez votre médecin ou votre pharmacien :

- Probénécide (employé pour réduire la hausse des taux sanguins d'acide urique associée à la goutte et pour accroître les taux sanguins d'antibiotiques de la classe des pénicillines) ou tout autre médicament pouvant affecter le fonctionnement des reins
- Raloxifène (employé pour prévenir et traiter l'ostéoporose)

Vous pouvez prendre APO-FAMCICLOVIR avec ou sans nourriture.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comment dois-je prendre APO-FAMCICLOVIR?

Suivez les directives de votre médecin. Prenez APO-FAMCICLOVIR exactement à la dose, à la fréquence et pendant la durée prescrites.

Assurez-vous de prendre APO-FAMCICLOVIR régulièrement, tel qu'il vous a été prescrit. Essayez de prendre vos comprimés à la même heure tous les jours. Continuez à prendre votre médicament même si vous ne vous sentez pas mieux, car il peut mettre quelques jours à agir.

Si vos reins ne fonctionnent pas bien, votre médecin prescrira probablement des prises moins fréquentes. Si vous avez des troubles rénaux, parlez-en à votre médecin.

APO-FAMCICLOVIR agit, que vous le preniez avec ou sans aliments. Avalez les comprimés en entier avec de l'eau, sans les croquer ni les mâcher.

Combien de temps dois-je prendre APO-FAMCICLOVIR?

Pour le traitement du zona, la dose habituellement recommandée chez l'adulte est de 1 comprimé d'APO-FAMCICLOVIR 3 fois par jour. Votre médecin vous expliquera comment et quand prendre vos comprimés. Suivez ses directives. Commencez à prendre APO-FAMCICLOVIR le plus tôt possible pour obtenir un soulagement optimal.

La plupart des patients prennent un comprimé au lever, un autre au milieu de l'après-midi et un dernier au coucher.

Prenez tous les comprimés que le médecin vous a prescrits, même si vous commencez à vous sentir mieux. Le traitement dure 7 jours.

Traitement d'une récidive d'herpès génital :

Si vous avez déjà souffert d'infections herpétiques génitales (herpès génital récidivant), votre médecin décidera peut-être de traiter cette récidive. On vous demandera probablement de prendre un comprimé de 125 mg 2 fois par jour pendant 5 jours ou, si vous êtes séropositif pour le VIH, 500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours.. La plupart des personnes atteintes d'herpès génital récidivant prennent un comprimé au lever et un autre au coucher. APO-FAMCICLOVIR doit être pris le plus tôt possible après l'apparition des premiers symptômes (douleur, ampoules, sensation de brûlure).

Prévention des récidives d'herpès génital :

Si vous avez déjà souffert d'infections herpétiques génitales (herpès génital récidivant), votre médecin décidera peut-être de prévenir d'autres récidives. Il vous conseillera probablement de prendre un comprimé de 250 mg 2 fois par jour de façon continuelle. La plupart des personnes atteintes d'herpès génital récidivant prennent un comprimé au lever et un autre au coucher.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre un comprimé APO-FAMCICLOVIR, ne vous inquiétez pas. Prenez-le dès que vous constatez votre oubli. Prenez votre prochain comprimé à l'heure habituelle – sans toutefois prendre 2 comprimés en l'espace de moins de 1 heure; si c'est le cas, sautez la dose oubliée – et ainsi de suite, jusqu'à ce que vous ayez pris tous les comprimés. Il est important que vous preniez tous les comprimés qu'on vous a prescrits, à moins que votre médecin vous dise de cesser de les prendre. Ne prenez jamais 2 comprimés à la fois.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes. Apportez vos autres comprimés avec vous.

La prise d'une trop grande quantité de médicament, quel qu'il soit, comporte des risques.

La prise d'une quantité excessive d'APO-FAMCICLOVIR peut affecter les reins. Chez ceux qui ont déjà des problèmes rénaux, la dose doit être calculée correctement pour prévenir le risque, quoique rare, d'insuffisance rénale.

Important : Votre médecin peut vous donner des directives différentes qui répondent mieux à vos besoins particuliers. Si vous avez besoin de plus amples renseignements sur la façon de prendre APO-FAMCICLOVIR correctement, renseignez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tout médicament peut causer des effets secondaires. Pendant le traitement par APO-FAMCICLOVIR, certaines personnes peuvent se sentir malades ou avoir un mal de tête. D'autres peuvent ressentir de la confusion ou avoir des étourdissements. Parmi les autres effets secondaires, mentionnons les manifestations suivantes : somnolence (le plus souvent chez des personnes âgées), hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas), vomissements, coloration jaune des yeux ou de la peau, résultats des tests de la fonction hépatique anormaux, palpitations (battements cardiaques irréguliers), éruptions cutanées, démangeaisons ou formation de vésicules, diarrhée, fatigue et douleur abdominale. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien si vous éprouvez l'un de ces symptômes ou tout autre problème pendant que vous prenez APO-FAMCICLOVIR.

Certains effets peuvent être graves :

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme ou effet		Appelez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
	Signes de réaction cutanée grave : prurit (p. ex., démangeaisons, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse), grave éruption de vésicules sur la peau et/ou les membranes muqueuses des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, œdème angioneurotique (p. ex., enflure des tissus, tels que ceux du visage, de la bouche, des yeux, de la gorge, de la peau, des mains et des pieds)			✓
	Réaction allergique sévère, dont les symptômes sont difficulté à respirer ou à avaler, éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, respiration sifflante ou toux, sensation de tête légère, étourdissements, altération du niveau de conscience, hypotension, avec ou sans démangeaisons généralisées, rougeur de la peau, enflure du visage ou de la gorge, coloration bleue des lèvres, de la langue ou de la peau			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme ou effet		Appelez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
	Convulsions ou crises d'épilepsie			√
	Signes de diminution du nombre de plaquettes sanguines : présence inexpliquée d'ecchymoses (bleus), de taches rougeâtres ou pourpres sur la peau ou saignement de nez			✓
	Taches pourpres sur la peau, démangeaisons, sensation de brûlure (signes d'inflammation des vaisseaux sanguins)			✓

Communiquez sans tarder avec votre médecin ou rendez-vous aux urgences de l'hôpital le plus proche si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces effets secondaires.

Si vous éprouvez n'importe quelle sensation inhabituelle durant votre traitement par APO-FAMCICLOVIR, parlez-en à votre médecin. Une liste plus complète des effets secondaires signalés jusqu'ici est incluse dans la monographie qui a été fournie à votre médecin.

Conduite automobile et utilisation de machines

APO-FAMCICLOVIR peut causer des étourdissements, de la somnolence ou de la confusion dans de très rares cas. Si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces symptômes pendant que vous prenez APO-FAMCICLOVIR, vous devriez porter une attention particulière lorsque vous conduisez ou faites fonctionner des machines.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise APO-FAMCICLOVIR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conservez APO-FAMCICLOVIR dans le flacon ou l'emballage fourni par le pharmacien, à la température ambiante (15°C et 30°C).
- Ne prenez aucun comprimé après la date d'expiration.
- Ne partagez pas vos comprimés avec une autre personne, même si elle est également atteinte de zona.
- Tenez le médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

D'autres renseignements au sujet du zona

Quels sont les symptômes du zona?

- Au début, on ressent parfois une sensation de brûlure et de picotement là où les vésicules finiront par apparaître. Il arrive qu'on ressente de la douleur pendant quelques jours avant l'éruption.
- Dans la plupart des cas, des vésicules apparaissent d'un seul côté du corps ou du visage. Cette éruption peut être douloureuse.
- De nouvelles vésicules apparaissent pendant environ 5 jours. Puis, elles sèchent et des croûtes se forment.
- On se sent parfois faible et fatigué.
- Les éruptions durent ordinairement 2 ou 3 semaines. Par la suite, il arrive qu'on ressente pendant plusieurs mois une douleur au siège de l'éruption.

Qui est victime du zona?

On peut développer le zona à tout âge, mais la plupart des personnes qui en souffrent sont âgées ou d'âge moyen.

On ne peut être atteint du zona que si on a déjà eu la varicelle.

La moitié des personnes âgées de 85 ans ont souffert de zona au cours de leur vie.

Qu'est-ce qui cause le zona?

- Le zona est causé par le même virus que celui de la varicelle.
- Après avoir causé la varicelle, le virus reste inactif dans le corps humain.
- De nombreuses années plus tard, par exemple lorsqu'on se sent épuisé ou fatigué, le virus peut redevenir actif.

Comment traite-t-on le zona?

Des médicaments contre le zona, comme APO-FAMCICLOVIR, empêchent le virus de se propager. Ils réduisent le nombre de vésicules et atténuent la douleur qui les accompagne. Ils vous aident à vous rétablir plus vite si vous les prenez dès le début de votre maladie.

Que pouvez-vous faire d'autre?

- Pour apaiser les démangeaisons, prenez des bains d'eau fraîche, sans savon parfumé ni huile. Vous pouvez aussi envelopper des cubes de glace dans un linge et l'appliquer sur les éruptions, ou couvrir ces dernières d'une lotion apaisante comme la calamine pendant les 3 premiers jours.
- Maintenez les éruptions propres et sèches.
- Portez des vêtements amples.
- Ne vous grattez pas, car vous pourriez infecter les vésicules et elles pourraient mettre plus de temps à guérir.
- Reposez-vous lorsque vous ressentez de la fatigue.
- Tâchez de bien manger et de boire beaucoup de liquide.
- Si vous avez des ennuis avec vos yeux, prévenez-en tout de suite votre médecin. Le zona cause parfois des troubles oculaires qui peuvent être traités.

Le zona est-il contagieux?

Le zona est causé par le même virus que celui de la varicelle. On croit généralement que le zona ne s'attrape pas de quelqu'un d'autre. Si vous souffrez du zona, vous pouvez transmettre la varicelle à quelqu'un qui ne l'a pas encore eue, mais les risques sont peu élevés.

Qu'est-ce que l'herpès génital?

L'herpès génital est une infection virale de la région génitale (organes sexuels) qui est causée par le virus de l'herpès (HSV). L'apparition de plaies ou d'ampoules ou une sensation de brûlure dans la région génitale évoquent le début de cette infection.

Le virus de l'herpès de type 2 (HSV-2) est le plus souvent responsable des lésions et des ampoules qui se forment dans la région génitale, mais l'herpès génital est parfois causé par le
virus de l'herpès de type 1 (HSV-1), qui est associé à la formation de feux sauvages autour de la bouche.

Une poussée d'herpès génital peut être la première poussée ou une récidive. La guérison de la première poussée n'apporte pas de protection à vie contre une réinfection, contrairement à plusieurs autres virus. Le virus peut rester caché dans les nerfs après l'infection initiale jusqu'à ce qu'il soit réactivé.

Puisque le virus très infectieux reste dans votre organisme, vous pouvez facilement infecter d'autres personnes, même si vous vous sentez bien et n'avez aucun symptôme d'herpès génital. C'est pourquoi l'herpès génital est l'une des maladies transmises sexuellement (MTS) les plus répandues.

Plus une personne est sexuellement active et a de partenaires sexuels, plus elle risque de contracter l'herpès génital. Il est donc recommandé d'éviter toute activité sexuelle si vous ou votre partenaire avez des symptômes d'herpès, même si vous avez commencé votre traitement.

Si vous prenez APO-FAMCICLOVIR pour traiter ou contrer une poussée d'herpès génital, ou si vous avez déjà souffert d'herpès génital, il est important de prévenir la transmission de l'infection à d'autres en adoptant des pratiques sexuelles sûres, ce qui comprend l'utilisation de condoms.

Pendant que vous prenez ce médicament :

- Souvenez-vous que votre infection est contagieuse.
- Mentionnez que vous prenez APO-FAMCICLOVIR à tout autre médecin, pharmacien ou dentiste que vous consultez.
- Téléphonez à votre médecin si vous ressentez un malaise inhabituel.
- Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, vous ne devriez pas prendre APO-FAMCICLOVIR, à moins que ce soit sur les directives de votre médecin.
- Ne partagez pas APO-FAMCICLOVIR avec d'autres personnes, car il pourrait ne pas leur convenir.
- Conservez vos comprimés au sec, à la température ambiante, dans le contenant qui vous a été remis à la pharmacie.
- Gardez le médicament hors de la portée des enfants.

- Lisez attentivement l'étiquette; consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions ou avez besoin de détails.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien ou un autre professionnel de la santé.

On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie de produit complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au :

1-800-667-4708

On peut également se procurer la notice au : http://www.apotex.ca/products.

Cette notice a été préparée par Apotex Inc., Toronto Ontario M9L 1T9

Date de révision : 24 mai 2017