Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr]SANDOZ VALACYCLOVIR

comprimés de valacyclovir

Pour utilisation par voie orale

500 mg (sous forme de chlorhydrate de valacyclovir monohydraté)

Norme du fabricant

Agent Antiviral

Sandoz Canada Inc.
4600, rue Armand-Frappier
Saint-Hubert, Québec
J3Z 1G5

Date d'approbation :
2026-07-24

Numéro de contrôle : 501879

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

7. Mises en garde et précautions, Appareil cutané	2026-07

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1. Indications 4

1.1. Pédiatrie 4
1.2. Gériatrie 4

2. Contre-indications 4

4. Posologie et administration 4

4.1. Considérations posologiques 4
4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique 5
4.5. Dose oubliée 7

5. Surdose 7

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 8

7. Mises en garde et précautions 8

Généralités 8
Conduite et utilisation de machines 9
Système sanguin et lymphatique 9
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 9
Système nerveux 9
Fonction rénale 9
Appareil cutané 10
7.1. Populations particulières 10
7.1.1. Grossesse 10
7.1.2. Allaitement 11
7.1.3. Enfants et adolescents 11
7.1.4. Personnes âgées 12

8. Effets indésirables 12

8.1. Aperçu des effets indésirables 12
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques 12
8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation 17

9. Interactions médicamenteuses 19

9.4. Interactions médicament-médicament 19
9.5. Interactions médicament-aliment 19
9.6. Interactions médicament-plante médicinale 19
9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire 19

10. Pharmacologie clinique 19

10.1. Mode d'action 19
10.3. Pharmacocinétique 20

11. Conservation, stabilité et mise au rebut 23

Partie 2 : Renseignements scientifiques 24

13. Renseignements pharmaceutiques 24

14. Études cliniques 26

14.1. Études cliniques par indication 26
14.2. Études de biodisponibilités comparatives 30

15. Microbiologie 31

16. Toxicologie non clinique 33

17. Monographies de référence 34

Renseignements destinés aux patient·e·s 35

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1. Indications

Sandoz Valacyclovir, comprimés de valacyclovir (sous forme de chlorhydrate de valacyclovir monohydraté), est indiqué pour :

- le traitement du zona chez les patients adultes;
- 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 patients adultes infectés par le VIH;
- la réduction du risque de transmission de l'herpès génital dans le cadre d'un traitement suppressif chez les patients adultes. Le traitement suppressif doit être combiné à l'adoption de pratiques sexuelles sûres;
- le traitement de l'herpès labial (feux sauvages) chez les patients adultes et adolescents âgés d'au moins 12 ans.

1.1. Pédiatrie

Enfants (≤ 12 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2. Gériatrie

Personnes âgées (> 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 7. Mises en garde et précautions).

2. Contre-indications

Sandoz Valacyclovir est contre-indiqué chez les patients dont on connaît l'hypersensibilité ou l'intolérance au valacyclovir, à l'acyclovir ou à n'importe quel ingrédient de la préparation. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

4. Posologie et administration

4.1. Considérations posologiques

- La posologie de Sandoz Valacyclovir (chlorhydrate de valacyclovir monohydraté) doit être réduite chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale (voir tableau 1).

- 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 des comprimés de chlorhydrate de valacyclovir à 500 mg 1 fois par jour ont été établies pendant une période allant jusqu'à 20 mois (voir 14. Études cliniques et 8.1. Aperçu des effets indésirables).

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

Enfants (< 12 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir 1.1. Pédiatrie).

Les comprimés Sandoz Valacyclovir peuvent être pris sans égard aux repas.

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

Épisode initial d'herpès génital : La posologie recommandée de Sandoz 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 le chlorhydrate de 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 Sandoz 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, Sandoz Valacyclovir peut prévenir la formation des lésions.

Suppression de l'herpès génital : La posologie recommandée de Sandoz Valacyclovir 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 valacyclovir hyrdochloride à 500 mg 1 fois par jour ont été établies pendant une période allant jusqu'à 20 mois (voir 14. Études cliniques et 8.1. Aperçu des effets indésirables).

Chez les patients infectés par le VIH dont le nombre de cellules CD4 est > 100/mm^3, la posologie recommandée de Sandoz Valacyclovir en comprimés 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 Sandoz 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 Sandoz Valacyclovir en comprimés 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 de ce médicament 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 14. Études cliniques et 8.1. Aperçu des effets indésirables).

Herpès labial (feux sauvages) : La posologie recommandée de Sandoz Valacyclovir pour le traitement de l'herpès labial (feux sauvages) est de 2000 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 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 du 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. En se basant sur ces études et sur 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/1,73m^2) :

Tableau 1 - Ajustements posologiques chez les adultes en présence d'insuffisance 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 †	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 1/3 de l'acyclovir dans l'organisme est éliminé par dialyse durant une hémodialyse de 4 heures. Les patients doivent recevoir la dose quotidienne de Sandoz Valacyclovir recommandée (Tableau 1), 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 Sandoz Valacyclovir. L'effet de la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) et de l'hémodiafiltration artério-veineuse 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 Sandoz Valacyclovir ne devraient pas être nécessaires après la DPCA et l'HAVC.

4.5. Dose oubliée

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

5. Surdose

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 7. Mises en garde et précautions, Fonction rénale, et 8.5. Effets indésirables observés après commercialisation, Reins).

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 4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique, Patients présentant une insuffisance rénale aigue ou chronique).

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1 844-764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 2 - Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés, 500 mg de valacyclovir (sous forme de chlorhydrate de valacyclovir monohydraté)	crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyvidone, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, dioxyde de titane et FD&C Bleu #2

Description
Sandoz Valacyclovir (chlorhydrate de valacyclovir monohydraté) à 500 mg se présente sous la forme d'un comprimé bleu, pelliculé, en forme de capsule, portant l'inscription gravée « 393 » sur un côté et « SZ » sur l'autre.

Les comprimés à 500 mg sont disponibles en bouteilles de 90.

7. 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 ano-génital chez les patients infectés par le VIH. L'innocuité et l'efficacité du valacyclovir dans la suppression de l'herpès ano-génital récurrent chez les patients atteints d'une infection par le VIH parvenue à un stade avancé (nombre de cellules CD4 < 100cellules/mm^3) n'ont pas été établies.

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

Le traitement suppressif doit être combiné avec l'adoption de pratiques sexuelles sûres. Le chlorhydrate de 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.

Conduite et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Système sanguin et lymphatique

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 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.

Fonctions hépatique, biliaire et 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 valacyclovir à ces patients.

Système nerveux

Des effets indésirables de nature psychiatrique et 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 Sandoz 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.

Fonction rénale

Une altération de la fonction rénale ou une insuffisance rénale aiguë a été observée chez des patients prenant du 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 8.5. Effets indésirables observés après commercialisation).

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 4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique, Patients présentant une insuffisance 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 8.5. Effets indésirables observés après commercialisation, Système nerveux central).

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 user de prudence lorsqu'on administre du chlorhydrate de 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 4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique, Patients présentant une insuffisance 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 le chlorhydrate de valacyclovir à des patients gériatriques ou à des personnes qui présentent une atteinte rénale (voir 4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique, Patients présentant une insuffisance rénale aiguë ou chronique, Tableau 1). 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 additionnel sur le plan clinique.

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.

Appareil cutané

Réactions indésirables cutanées graves : Des réactions indésirables cutanées graves, y compris des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), de nécrolyse épidermique toxique (NET), de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et d'érythème polymorphe, ont été signalées chez des patients recevant le valacyclovir et/ou l'acyclovir (le principal métabolite du valacyclovir; voir 10.3. Pharmacocinétique).
Étant donné que les réactions indésirables cutanées graves peuvent engager le pronostic vital ou être fatales, si des signes et des symptômes évoquant de telles réactions se manifestent, l'administration du valacyclovir doit cesser sur-le-champ et un autre traitement doit être administré. Les patients ayant présenté une réaction indésirable cutanée grave sous acyclovir ou valacyclovir ne doivent pas recevoir de valacyclovir (voir 2. Contre-indications et 8. Effets indésirables).

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

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 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 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 de chlorhydrate de 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 valacyclovir). Au total, on a obtenu des données sur 111 et 1246 issues de grossesses, respectivement, qui avaient été préalablement inscrites (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 valacyclovir, on ne peut tirer de conclusions fiables et définitives sur l'innocuité du valacyclovir hydrochloride 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.

7.1.2. Allaitement

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 observé 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 mcg/mL (9,95 mcM). 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.

7.1.3. Enfants et adolescents

Enfants (< 12 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4. Personnes âgées

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. Les propriétés pharmacocinétiques de l'acyclovir après administration orale d'une dose unique et de doses multiples des comprimés de chlorhydrate de valacyclovir chez des volontaires âgés 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 7. Mises en garde et précautions, Fonction rénale, et 4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique, Patients présentant une insuffisance rénale aiguë ou chronique). On doit maintenir une hydratation adéquate.

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables graves suivants sont traités plus en détail dans la section 7. Mises en garde et précautions :

- Purpura thrombocytopénique thrombotique/syndrome hémolytique et urémique
- Insuffisance rénale aiguë
- Effets indésirable au niveau du service nerveux central

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 présenter ces effets. Dans les cas signalés, ces réactions étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement (voir 7. Mises en garde et précautions et 8.5. Effets indésirables observés après commercialisation).

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.
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 du 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 du chlorhydrate de valacyclovir sont indiqués 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 du zona

Terme privilégié	Zona			
	18-50 ans		> 50 ans	
	Chlorhydrate de valacyclovir	Placebo (n=195)	Chlorhydrate de valacyclovir	Acyclovir (n= 376)

	(n= 202) (%)	(%)	(n= 765) (%)	(%)
Nausées	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
Sécheresse de la bouche	<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 4.

Tableau 4 - 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

Terme privilégié	Chlorhydrate de valacyclovir (n= 1235) (%)	Placebo (n= 439) (%)
Céphalées	11	9
Nausées	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 le 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 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 5.

Tableau 5 - 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 suppressif de l'herpès génital récurrent

Terme privilégié	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
Douleur abdominale	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
Paresthésies	< 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 à leur imputabilité au médicament de l'étude, était comparable dans les deux groupes traités, qui recevaient soit le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 1000 mg 2 fois par jour (n = 318) soit l'acyclovir à raison de 200 mg cinq fois par jour (n = 318). Les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées (13 % dans le groupe sous le chlorhydrate de valacyclovir comparativement à 10 % dans le groupe sous l'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 du 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 6.

Tableau 6 - Fréquence (%) des effets indésirables liés au médicament survenus chez ≥ 1 % des patients recevant du chlorhydrate de valacyclovir un essai clinique portant sur le traitement suppressif de l'herpès génital récurrent chez des patients infectés par le VIH

Terme privilégié	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 du 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 7.

Tableau 7 - 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

Terme privilégié	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 8).

Tableau 8 - 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

Terme privilégié	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 valacyclovirn=1018[3] (%)	Chlorhydrate de valacyclovir n=519[4] (%)
Céphalées	5	4	2	6

Terme privilégié	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 valacyclovirn=1018[3] (%)	Chlorhydrate de valacyclovir n=519[4] (%)
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 du chlorhydrate de valacyclovir dans la phase à double insu puis le traitement suppressif par chlorhydrate de valacyclovir dans la phase ouverte.

Herpès labial : Les effets indésirables signalés par les patients recevant du 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 9.

Tableau 9 - Fréquence (%) des effets indésirables liés au médicament survenus chez ≥ 1 % des patients recevant du chlorhydrate de valacyclovir dans deux essais cliniques sur le traitement de l'herpès labial

Terme privilégié	Chlorhydrate de valacyclovir (n=609) (%)	Placebo (n=609) (%)
Céphalées	9	5
Nausées	4	5
Diarrhée	3	3
Dyspepsie	1	1

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

Dans les essais sur le zona, la fréquence des anomalies leucocytaires (< 0,75 fois la limite inférieure à la normale) était de 1,3 % chez les patients recevant du 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 du 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 du 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.

8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation

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.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée.

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

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

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

Ophtalmologie : Troubles de la vue.

Organisme en général : Œdème facial, hypertension, tachycardie.

Peau : érythème polymorphe, éruptions cutanées, y compris une photosensibilité, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) [voir 7. Mises en garde et précautions, Appareil cutané].

Reins : Cas d'atteinte rénale, élévation de la créatininémie et du taux d'azote uréique du sang. Insuffisance rénale aiguë, douleur rénale et hématurie. La douleur rénale pourrait être associée à l'insuffisance rénale (voir 7. Mises en garde et précautions, Fonction rénale).

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

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 7. Mises en garde et précautions, Système nerveux).

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 (8 000 mg/jour) 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 valacyclovir qui présentaient les mêmes affections concomitantes ou sous-jacentes.

9. Interactions médicamenteuses

9.4. Interactions médicament-médicament

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

Aucun ajustement posologique n'est recommandé lorsque le 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 10.3 Pharmacocinétique).

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 valacyclovir.

Suivant l'administration de 1000 mg 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 10.3 Pharmacocinétique).

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).

9.5. Interactions médicament-aliment

Il n'y a pas d'interactions connues avec les aliments (voir 10.3 Pharmacocinétique).

9.6. Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10. Pharmacologie clinique

10.1. 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 de l'herpès 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 étudiées.

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 avec l'inhibition compétitive de l'ADN-polymérase et avec l'incorporation et l'interruption précoce de l'élongation de la chaîne d'ADN viral entraîne 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.

10.3. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du valacyclovir et de l'acyclovir après administration de chlorhydrate de valacyclovir par voie orale ont fait l'objet de 12 études réalisées auprès de 253 adultes volontaires.

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 % ± 9,1 %, telle que 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 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 (3654 Kj), comprenant 51 g de gras].

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. Après l'administration d'une dose unique de 100 à 1000 mg de chlorhydrate de valacyclovir chez huit volontaires sains, la Cmax moyenne (± l'écart-type [ET]) allait de 0,83 (± 0,14) à 5,65 (± 2,37) µg/mL, et l'aire sous la courbe (ASC) moyenne (± ET) allait de 2,28 (± 0,40) à 19,52 (± 6,04) h•µg/mL. Après l'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 Cmax moyenne (± ET) allait de 2,11 (± 0,33) à 4,96 (± 0,64) µg/mL et l'ASC moyenne (± ET), de 5,66 (± 1,09) à 15,70 (± 2,27) h•µg/mL.

Les propriétés pharmacocinétiques de l'acyclovir demeurent inchangées après l'administration de doses multiples. Il n'y a pas eu d'accumulation d'acyclovir après l'administration de valacyclovir aux posologies recommandées chez les volontaires sains dont la fonction rénale était normale.

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. 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 mcg/mL à toutes les doses. Après l'administration d'une seule dose de 1000 mg de chlorhydrate de valacyclovir, les concentrations plasmatiques moyennes de valacyclovir observées étaient de 0,5, de 0,4 et de 0,8 mcg/mL respectivement chez les patients souffrant de dysfonction hépatique, d'insuffisance rénale, et chez les volontaires sains qui ont reçu conjointement de la cimétidine et du probénécide.

Élimination

L'élimination pharmacocinétique de l'acyclovir produit par le valacyclovir corrobore les expériences précédentes sur l'acyclovir intraveineux et oral. 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 se situe de façon caractéristique entre 2,5 et 3,3 heures chez les sujets dont la fonction rénale est normale. Après l'administration orale d'une seule dose de 1000 mg de valacyclovir radiomarqué 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 représentait 88,6 % de la radioactivité éliminée dans l'urine. La clairance rénale de l'acyclovir après l'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.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents :** Les propriétés pharmacocinétiques du chlorhydrate de valacyclovir n'ont pas été évaluées chez les enfants.
- **Personnes âgées :** 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 peut être nécessaire de réduire la posologie chez les personnes âgées ayant une fonction rénale diminuée (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique). Après l'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.
- **Insuffisance hépatique :** L'administration de chlorhydrate de valacyclovir à des patients atteints d'hépatopathie modérée ou sévère a indiqué que la vitesse mais non pas l'importance de la conversion du valacyclovir en acyclovir est réduite et que la demi-vie de l'acyclovir n'est pas modifiée.
- **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 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Patients présentant une insuffisance rénale aiguë ou chronique). 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.

- **Infection par le VIH** : Chez les patients souffrant d'infection par le VIH parvenue à un stade avancé (lymphocytes CD4 < 150 cellules/mm^3) qui ont reçu une dose de chlorhydrate de valacyclovir de 1000 mg ou de 2000 mg 4 fois par jour pendant 30 jours, les propriétés pharmacocinétiques du valacyclovir et de l'acyclovir ne sont pas différentes de celles observées chez des volontaires sains (voir 7. Mises en garde et précautions, Généralités).

Interactions médicamenteuses

- **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 % ± 27,8 %, de 22,5 % ± 25,3 % et de 29,6 % ± 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 % ± 22,9 %, de 49,0 % ± 27,9 % et de 77,9 % ± 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 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 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 1 000 mg 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.

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver entre 15 et 30˚C, à l'abri de la chaleur directe et de la lumière du soleil.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

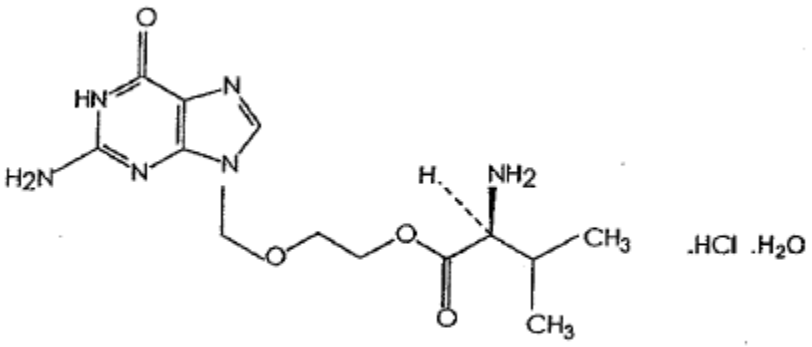
Substance médicamenteuse

Dénomination commune
de la ou des substances médicamenteuses: Valacyclovir (sous forme de) chlorhydrate de valacyclovir monohydraté

Nom chimique :
[USAN] L-valine, 2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purine-9-yl) méthoxy]éthyl ester, monochlorhydrate

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{13}H_{20}N_6O_4 \bullet HCl \bullet H_2O$ 378.81 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : poudre blanche à blanc cassé.

Profil de solubilité :

Nom du solvant	Solubilité
Méthanol	45,0 mg/mL
Éthanol	Quasiment insoluble
2-(propan-2-yloxy)propane	Quasiment insoluble
Acétonitrile	Quasiment insoluble
Acétate d'éthyle	Quasiment insoluble
Eau	300,0 mg/mL
Dichlorométhane	Quasiment insoluble
Toluène	Quasiment insoluble
Chloroforme	Quasiment insoluble
Acétone	Quasiment insoluble
Diméthyl formamide	10,0 mg/mL

Lien entre la solubilité et le pH :

pH (solution tampon)	**Solubilité (mg/mL)**
pH 1,2	281,0 mg/mL
pH 6,0	218,0 mg/mL
pH 8,0	252,0 mg/mL

pH : pH de 1 % Aq. La solution est 4,15.

pKa : 7,32

Intervalle de fusion : 139,9 °C à 141,8 °C

14. Études cliniques

14.1. Études cliniques par indication

Zona

Deux essais 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 avec un placebo. Chez les patients de plus de 50 ans, le 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 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 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) avec 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 de valacyclovir que dans le groupe traité à l'aide de l'acyclovir (9 et 4 jours plus courts pour les patients traités par 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 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 du 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 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 pendant 10 jours l'un des deux traitements suivants : le valacyclovir 1000 mg 2 fois par jour (n = 323) ou l'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 essais 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 l'une de ces études (004), les patients ont été répartis au hasard pour recevoir pendant cinq jours un traitement par le 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 (028), les patients ont été répartis au hasard pour recevoir, 2 fois par jour pendant 5 jours, le valacyclovir à raison de 1000 mg ou de 500 mg, ou encore un placebo.

Le valacyclovir a significativement accéléré la guérison des lésions et a entraîné la résolution des épisodes plus rapidement que le placebo dans les deux essais (p = 0,0001). Le délai médian de guérison des lésions a été de 4,8 jours et de 4,1 jours chez les deux groupes traités par le valacyclovir, comparativement à 6,0 jours pour les groupes ayant reçu le placebo dans les essais 004 et 028, respectivement. La durée médiane d'un épisode a été de 4,8 jours et de 4,0 jours dans les groupes traités par le valacyclovir, comparativement à 5,9 jours chez les groupes placebo dans les essais 004 et 028, respectivement (p = 0,0001). Aucune différence n'a été relevée entre les groupes recevant l'agent actif dans les deux essais.

Dans l'essai 028, la proportion de patients chez qui les épisodes ont été réprimés a été significativement plus élevée dans les groupes traités par le valacyclovir à raison de 1000 mg (28 %) et de 500 mg (31 %) que dans le groupe ayant reçu le placebo (21 %) (p = 0,042 et p = 0,005 respectivement). Dans l'essai 004, la proportion a également été plus élevée dans le groupe recevant le 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 dû aux lésions a été significativement plus courte chez les groupes traités par le valacyclovir que chez les groupes recevant le placebo (p = 0,0014 pour l'essai 004 et p = 0,0001 pour l'essai 028). Dans l'essai 028, le délai médian de disparition de la douleur a été de 2,8 jours chez le groupe traité par le 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'un ou l'autre essai.

Dans les essais 028 et 004, le 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 valacyclovir, comparativement à 4 jours dans les groupes placebo des deux essais. On n'a relevé aucune différence entre les groupes recevant l'agent actif dans l'un ou l'autre essai.

Dans un troisième essai, des patients ont été répartis aléatoirement dans l'un des deux groupes suivants

: le valacyclovir 500 mg 2 fois par jour pendant 5 jours (n = 398) ou le 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 valacyclovir (250 mg, 500 mg ou 1000 mg) et un schéma posologique à deux prises par jour 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 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 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 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 valacyclovir a prévenu ou retardé 85 % des récurrences par comparaison au placebo. À la fin des 16 semaines, 69 % des patients traités par le 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 le valacyclovir à raison de 500 mg 1 fois par jour pendant 12 mois après avoir reçu soit le valacyclovir à 500 mg soit un placebo pendant la phase à double insu de 8 mois de l'étude (voir 14.1 Essais cliniques par indication, 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 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 valacyclovir.

Dans un essai à double insu, à répartition aléatoire et contrôlé par placebo, sur le traitement suppressif de

l'herpès ano-génital 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 ano-génital par année ont été répartis au hasard pour recevoir pendant 6 mois soit du 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 valacyclovir, le nombre médian de lymphocytes CD4 avant l'étude était de 336 cellules/mm^3; 11 % avaient < 100 cellules/mm^3, 16 % avaient de 100 à 199 cellules/mm^3, 42 % avaient de 200 à 499 cellules/mm^3, et 31 % avaient > 500 cellules/mm^3. La proportion de patients qui n'ont pas présenté de récurrence à 6 mois était de 65 % dans le groupe sous valacyclovir comparativement à 26 % dans le groupe placebo. Tout sujet qui présentait une poussée d'herpès génital recevait du 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 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 1 484 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 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 du 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 du valacyclovir, soit une réduction de 48 %.

Au terme de la phase à double insu (8 mois) de l'étude, 1 018 patients (499 du groupe placebo et 519 du groupe valacyclovir) ont été admis à la phase ouverte de l'étude et ont reçu du 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 valacyclovir dans la phase à double insu ont continué de recevoir du 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 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 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 de valacyclovir 2 fois par jour la première journée, puis un placebo la deuxième journée; 2000 mg de valacyclovir 2 fois par jour la première journée, puis 1000 mg 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 vs 6,1 jours) chez les sujets traités par 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 vs 6,3 jours) chez les sujets traités par 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 du 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 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 vs 6,1 jours dans la première étude et de 5,1 jours vs 6,4 jours dans la seconde pour le groupe 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 vs 2,9 jours dans la première étude et de 2,3 jours vs 3,1 jours dans la seconde chez les patients traités par 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).

14.2. Études de biodisponibilités comparatives

Un essai de bioéquivalence croisé à dose unique, à deux séquences, sur deux périodes, à deux traitements, à répartition aléatoire et à l'insu a été mené auprès de 30 volontaires humains adultes de sexe masculin en bonne santé, à jeun, afin de comparer Sandoz Valacyclovir (chlorhydrate de valacyclovir) en comprimés à 500 mg (Sandoz Canada Inc.) avec Valtrex®(chlorhydrate de valacyclovir) en caplets à 500 mg (GlaxoSmithKline Inc.).

Valacyclovir (1 × 500 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Sandoz Valacyclovir*	Valtrex®†	Ratio à 90 % des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
AUC_T (ng.h/mL)	178,49 182,61 (22,04)	172,03 177,98 (27,58)	105	99 à 111
ASC_I (ng.h/mL)	180,94 185,14 (22,04)	174,31 180,36 (27,67)	105	99 à 111
C_{max} (ng/mL)	116,21 122,16 (32,58)	118,32 126,26 (36,23)	99	88 à 112
T_{max}+ (h)	0,92 (0,500 – 2,500)	1,25 (0,500 – 2,250)		
$T_{½}$§ (h)	0,99 (29,73)	0,92 (35,29)		

* Sandoz Valacyclovir (chlorhydrate de valacyclovir) en comprimés à 500 mg fabriqués pour Sandoz Canada Inc.

† Les caplets de Valtrex® (chlorhydrate de valacyclovir) à 500 mg (GlaxoSmithKline Inc.) ont été achetés au Canada.

+ Exprimé en tant que médiane (intervalle) seulement.

§ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement.

15. 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 (CI_{50}), 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 CI_{50} pour l'acyclovir contre le VVZ va de 0,12 à 4,0 mcg/mL. L'acyclovir démontre également une activité contre la souche Oka du VVZ du vaccin contre la varicelle avec une CI_{50} moyenne de 1,35 mcg/mL. La CI_{50} de l'acyclovir sur les isolats d'herpès varie de 0,02 à 13,5 mcg/mL pour le HSV-1 et de 0,01 à 9,9 mcg/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 de 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 grave chez les patients immunodéprimés. On doit considérer la possibilité de résistance virale au valacyclovir (et donc à l’acyclovir) chez les patients présentant une faible réponse clinique au traitement.

16. Toxicologie non clinique

Toxicologie générale :

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 grave 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.

Génotoxicité
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 mcg/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 mcg/mL, avant activation métabolique, et à la dose de 1000 mcg/mL après activation métabolique. Une épreuve effectuée sur des cellules de lymphomes de souris s'est révélée négative à des doses de 5000 mcg/mL avant activation métabolique et de 300 mcg/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 mcg/mL de chlorhydrate de valacyclovir après activation métabolique où l'on estimait que la concentration d'acyclovir était en moyenne de 400 mcg/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 mcg/mL pour les mâles et de 128 mcg/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).

Cancérogénicité
Les essais biologiques sur le potentiel cancérigène ont été effectués chez la souris ayant reçu 40, 80 et 120 mg/kg/jour et chez le rat 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement
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 mcg/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 mcg/mL qui a entraîné des malformations fœtales manifestes chez le rat. Les taux plasmatiques d'acyclovir de 50 mcg/mL sont approximativement 10 fois ceux obtenus chez les humains recevant la dose orale recommandée de valacyclovir pour traiter le zona (1000 mg trois fois par jour).

L'administration de fortes doses parentérales d'acyclovir a entraîné une atrophie testiculaire et une aspermatogenèse chez les rats et les chiens.

17. Monographies de référence

1. VALTREX, comprimés 500 mg et 1 g, 302417, Monographie de produit, GlaxoSmithKline Inc. (2026-03-13)

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

[Pr]Sandoz Valacyclovir
comprimés de valacyclovir (sous forme de chlorhydrate de valacyclovir monohydraté)

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **Sandoz Valacyclovir**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **Sandoz Valacyclovir**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert Sandoz Valacyclovir :

Sandoz Valacyclovir est un médicament antiviral. Il est utilisé pour traiter les affections suivantes :

Traitement du zona
Sandoz Valacyclovir est utilisé pour traiter le zona. Le zona est causé par le virus varicelle-zona, qui crée des dommages aux nerfs et à la peau. Sandoz Valacyclovir contribue à empêcher la multiplication du virus et, par le fait même, réduit ses dommages.

Traitement ou suppression de l'herpès génital
Sandoz Valacyclovir sert à traiter l'herpès génital, qui est causé par le virus de l'herpès simplex (HSV).

Le HSV entraîne la formation, dans la région génitale, de petites ampoules remplies de liquide qui se transforment en ulcères ou lésions pouvant entraîner douleur et démangeaisons. Les ampoules contiennent de nombreuses particules infectieuses de HSV. Sandoz Valacyclovir aide à empêcher la multiplication du HSV, ce qui contribue à abréger la période pendant laquelle le virus est excrété sur la peau et les muqueuses. De plus, il réduit le nombre d'ampoules douloureuses et aide à en accélérer la guérison.

Si vous commencez à prendre Sandoz Valacyclovir dès que vous ressentez les premiers signes d'infection, vous pouvez prévenir la formation des ampoules. Ce type de traitement est appelé traitement épisodique.

Lorsqu'il est pris tous les jours, Sandoz 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
Sandoz Valacyclovir pris tous les jours et combiné avec 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 boxer » (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 boxer » et ce, même en l'absence d'ampoules.

Sandoz 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)
Sandoz Valacyclovir est utilisé pour traiter les feux sauvages (herpès labial), qui sont causés par le virus de l'herpès simplex (HSV).

Les feux sauvages sont de petites ampoules remplies de liquide qui se forment dans la bouche ou sur le pourtour de la bouche. Les ampoules se transforment ensuite en ulcères ou lésions pouvant entraîner douleur et démangeaisons. Les ampoules contiennent de nombreuses particules infectieuses de HSV. Les feux sauvages peuvent être transmis par le baiser ou par d'autres contacts physiques (peau contre peau) avec la région infectée.

Sandoz Valacyclovir aide à empêcher la multiplication du HSV, ce qui contribue à abréger la période pendant laquelle le virus est libéré de la peau et des muqueuses. De plus, il réduit le nombre d'ampoules douloureuses et aide à en accélérer la guérison.

Comment fonctionne Sandoz Valacyclovir :

Sandoz Valacyclovir si diminue la capacité des virus de l'herpès de se multiplier à l'intérieur de votre corps. Sandoz Valacyclovir si ne guérit pas les infections causées par le virus de l'herpès.

Les ingrédients de Sandoz Valacyclovir :

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de valacyclovir monohydraté

Ingrédients non médicinaux : crospovidone, hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyvidone, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, dioxyde de titane et FD&C Bleu #2

Sandoz Valacyclovir se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de 500 mg.

N'utilisez pas Sandoz Valacyclovir dans les cas suivants :

Vous ne devez pas prendre Sandoz Valacyclovir si vous êtes allergique au valacyclovir ou à l'acyclovir ou à tout autre ingrédient entrant dans la préparation de Sandoz Valacyclovir, ou si vous réagissez négativement à l'un ou l'autre de ces ingrédients (voir la section « **Les ingrédients de Sandoz Valacyclovir sont :** »). Si vous avez déjà eu une réaction allergique à l'un ou l'autre de ces ingrédients, dites-le à votre professionnel de la santé.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Sandoz Valacyclovir, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez eu de graves réactions cutanées avec Sandoz Valacyclovir ou l'acyclovir;

- si vous avez des troubles rénaux ou si vous avez 65 ans ou plus. Il pourrait alors vous prescrire une dose plus faible de Sandoz Valacyclovir;
- si vous avez une maladie du foie;
- si votre système immunitaire est faible;
- si vous êtes enceinte ou si vous prévoyez le devenir. Votre professionnel de la santé tiendra compte des bienfaits pour votre santé et du risque pour votre bébé si vous prenez Sandoz Valacyclovir pendant votre grossesse;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter. Vous devez consulter votre professionnel de la santé avant de prendre Sandoz Valacyclovir parce que les ingrédients contenus dans ce médicament peuvent passer dans le lait maternel.

Autres mises en garde :

Problèmes de santé à surveiller
Sandoz Valacyclovir peut provoquer de graves réactions cutanées. Vous devez surveiller l'apparition de certains symptômes pendant que vous prenez Sandoz Valacyclovir, afin de réduire le risque de problèmes. Si vous présentez des signes ou des symptômes de graves réactions cutanées, arrêtez de prendre Sandoz Valacyclovir et contactez immédiatement votre médecin (voir la section « **Effets secondaires possibles de l'utilisation de Sandoz Valacyclovir** »).

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Faites preuve de prudence et voyez comment vous vous sentez avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines pendant votre traitement par Sandoz Valacyclovir.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Comment utiliser Sandoz Valacyclovir :

Vous devez prendre Sandoz Valacyclovir selon les directives de votre professionnel de la santé. Si vous ne savez pas combien de comprimés vous devez prendre ou à quelle fréquence les prendre, consultez votre professionnel de la santé.

Vous ne devez pas augmenter ni réduire la dose prescrite ni changer la fréquence des prises à moins d'un avis contraire de votre professionnel de la santé.

Pour le zona, l'herpès génital (premier épisode ou récurrences) et pour l'herpès labial (feux sauvages), commencez à prendre les comprimés Sandoz Valacyclovir dès que possible après le début des symptômes pour un maximum d'efficacité.

Avalez les comprimés en entier avec de l'eau. Il est important de boire suffisamment d'eau pendant le traitement par Sandoz Valacyclovir pour éviter la déshydratation. Vous pouvez prendre votre médicament avec ou sans nourriture.

Dose habituelle :

<u>Zona :</u>
Pour le traitement du zona, la posologie habituelle de Sandoz Valacyclovir est de 1000 mg par voie orale 3 fois par jour pendant 7 jours. La plupart des gens prennent une dose lorsqu'ils se lèvent le matin, une dose au milieu de l'après-midi et une dose le soir avant d'aller au lit. En espaçant les doses à intervalles

réguliers pendant la journée, vous contribuerez à réduire la durée de l'éruption cutanée et de l'inconfort.

Herpès génital :

- **Traitement épisodique**

Le traitement épisodique consiste à prendre Sandoz Valacyclovir pendant un nombre de jours établi en cas de
poussée de la maladie pour aider à accélérer la disparition des ampoules, à raccourcir la période de douleur et d'inconfort et à réduire l'excrétion virale (le stade pendant lequel le virus de l'herpès est sécrété). Si le traitement par Sandoz Valacyclovir est entrepris avant l'apparition d'une lésion, il peut empêcher la formation des lésions.

Pour le traitement d'un premier épisode d'herpès génital, la posologie habituelle de Sandoz Valacyclovir est de 1000 mg par voie orale 2 fois par jour. Le traitement dure habituellement 10 jours.
Pour le traitement des épisodes récurrents d'herpès génital, la posologie habituelle de Sandoz Valacyclovir est de 500 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 3 jours. Prenez une dose le matin et l'autre en soirée. Commencez à prendre les caplets Sandoz Valacyclovir aussitôt que se manifestent les signes avant-coureurs d'une poussée (démangeaison, sensation de brûlure, enflure ou douleur dans la région génitale). Vous pourriez ainsi prévenir la formation des ampoules.

- **Traitement suppressif**

Le traitement suppressif consiste à prendre Sandoz Valacyclovir tous les jours pour aider à prévenir les poussées
d'herpès génital. Il ne guérira pas l'herpès génital, mais il peut en prévenir les poussées avant qu'elles se manifestent. 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.

Pour le traitement suppressif de l'herpès génital, la posologie habituelle de Sandoz 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 $CD_4 > 100/mm^3$, la posologie recommandée de Sandoz Valacyclovir est de 500 mg par voie orale 2 fois par jour.

- **Réduction de la transmission**

Lorsqu'il est pris tous les jours, Sandoz Valacyclovir combiné à des pratiques sexuelles sûres peut également réduire le risque de transmettre l'herpès génital à votre partenaire sexuel.

Pour réduire le risque de transmission de l'herpès génital, la dose habituelle de Sandoz Valacyclovir est de 500 mg 1 fois par jour à prendre par la personne infectée qui présente 9 récurrences ou moins par année. L'efficacité du 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) :

Pour le traitement de l'herpès labial (feux sauvages), la posologie habituelle de Sandoz Valacyclovir est

de 2000 mg par voie orale 2 fois par jour pendant 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 ne doit pas durer plus d'une journée. Commencez à prendre les comprimés Sandoz Valacyclovir aussitôt que se manifestent les signes avant-coureurs d'une poussée (picotement, démangeaison ou sensation de brûlure).

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Sandoz Valacyclovir, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :
Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, puis prenez la dose suivante en respectant l'intervalle recommandé. Cependant, si le moment de prendre la dose suivante est proche, ne prenez pas la dose oubliée. Ne doublez pas les doses.

Effets secondaires possibles de l'utilisation Sandoz Valacyclovir :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Sandoz Valacyclovir. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.
Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Nausées;
- Vomissements;
- Diarrhée;
- Douleurs à l'estomac;
- Léger mal de tête.

Ces effets secondaires sont habituellement bénins et n'obligent généralement pas les patients à arrêter de prendre Sandoz Valacyclovir.

Si vous sentez que votre état s'aggrave ou si vous n'observez aucune amélioration après avoir pris tous les comprimés, avertissez votre professionnel de la santé dans les plus brefs délais.

Sandoz Valacyclovir peut aussi :

- Diminuer le nombre de globules blancs (les cellules qui vous aident à combattre les infections). Cet effet est principalement signalé chez les patients qui présentent une faible résistance aux infections.
- Modifier les résultats des tests de l'exploration de la fonction hépatique. Il s'agit d'une analyse de sang permettant au professionnel de la santé de savoir si votre foie fonctionne bien.

Si les résultats des tests changent de façon notable en raison de la prise de Sandoz Valacyclovir, votre professionnel de la santé décidera de la conduite à tenir.

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Rare			
Effets psychiatriques et effets sur le système nerveux central : étourdissements, confusion, agitation, hallucinations (voir et entendre des choses qui ne sont pas réellement présentes), conscience altérée. Ces effets sont habituellement observés chez les personnes présentant des problèmes rénaux et les personnes âgées.			√
Très rare			
Réactions cutanées graves, comme une éruption cutanée étendue accompagnée de plaques squameuses et d'ampoules (pouvant contenir du pus), et des bosses sous la peau. Symptômes semblables à ceux de la grippe, accompagnés d'une éruption cutanée, d'une fièvre, d'un gonflement des ganglions et de résultats anormaux aux analyses sanguines.			√
Autres réactions cutanées graves, comme une éruption cutanée rouge étendue accompagnée d'ampoules, avec une exfoliation possible de la peau.			√
Inconnue			
Troubles de la coagulation du sang : ecchymoses (bleus), saignements (des gencives), fièvre, fatigue, maux de tête, confusion, engourdissement, paralysie.			√
Destruction des globules rouges entraînant une anémie : diarrhée sanglante, douleur abdominale, fatigue, nausée, vomissements, confusion, enflure des mains et des pieds.			√
Douleur rénale (douleur au côté entre les côtes et la hanche ou dans la région des reins dans le dos), insuffisance rénale.			√

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Symptômes psychiatriques et touchant le système nerveux central : agitation, tremblements, perte de coordination des mouvements corporels, difficulté à parler, problèmes de santé mentale sévères dans lesquels la personne perd contact avec la réalité et est incapable de penser et de juger clairement, convulsions, altération du fonctionnement cérébral, perte de conscience. Ces effets sont habituellement observés chez les personnes présentant des problèmes rénaux et les personnes âgées.			√
Éruptions cutanées y compris une sensibilité accrue de la peau au soleil		√	
Réactions allergiques sévères accompagnées : éruptions cutanées soulevées qui démangent; enflure, parfois de la face ou de la bouche, provoquant une difficulté à respirer; collapsus cardiovasculaire ou perte de conscience.			√
Essoufflement			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) 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 renseignement sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver entre 15 et 30˚C, à l'abri de la chaleur directe et de la lumière du soleil.

Gardez les comprimés Sandoz Valacyclovir hors de la portée et de la vue des enfants.
Ne prenez aucun comprimé après la date de péremption.

Pour en savoir davantage au sujet de l'herpès génital :

Qu'est-ce que l'herpès génital?

L'herpès génital, l'une des infections transmissibles sexuellement les plus répandues, est causé par le virus de l'herpès simplex (HSV). Ce virus appartient à la même famille de virus qui provoque des feux sauvages (herpès labial). Vous pouvez contracter l'herpès génital en ayant des relations sexuelles (un contact de peau à peau génital, anal et/ou oral) avec une personne infectée. L'herpès génital ne se manifeste pas toujours au niveau des organes génitaux. En fait, il peut être présent n'importe où dans la région couverte par le « caleçon boxer » (de la taille jusqu'au haut des cuisses, y compris les fesses) chez les hommes et chez les femmes.

Y a-t-il des signes avant-coureurs d'une poussée d'herpès génital?

De nombreuses personnes sont atteintes d'herpès génital sans même le savoir. Voici certains des signes et symptômes pouvant annoncer un épisode d'herpès génital :

- Enflure, douleur, démangeaison ou sensation de brûlure dans la région génitale
- Rougeur, petites ampoules ou ulcères
- Sensation de brûlure au moment d'uriner
- Écoulement génital
- Courbatures, fatigue ou maux de tête

L'herpès génital ne se guérit pas. Une fois que le virus de l'herpès s'est introduit dans l'organisme, il y reste à vie et passe tour à tour d'un état actif (poussée ou excrétion virale) à un état inactif.

Comment le virus en vient à se réactiver demeure un mystère. Certaines personnes savent ce qui déclenche la réactivation de leur infection d'herpès génital, d'autres non. Parmi les facteurs déclencheurs, on compte le manque de sommeil, la mauvaise alimentation, le stress et les menstruations.

Portez attention à ce qui semble favoriser la réactivation de votre infection, de façon à éviter certains de ces facteurs déclenchants si cela est possible. Vous pouvez prévenir la formation des ampoules en commençant à prendre votre Sandoz Valacyclovir (chlorhydrate de valacyclovir) dès que vous remarquez les signes avant-coureurs.

Comment ai-je contracté l'herpès génital?

L'herpès génital se transmet par contact intime. Il peut être transmis sexuellement, par contact direct avec les ampoules ou les ulcères, qui contiennent de nombreuses particules infectieuses. Il peut aussi se transmettre par contact de peau à peau dans la région couverte par le « caleçon boxer » même en l'absence d'ampoules, car le virus peut être actif sur la peau sans causer de symptômes.

La présence de petites coupures ou d'écorchures sur la peau ou les muqueuses facilite l'entrée du virus dans l'organisme. Ces petites coupures ou écorchures peuvent être invisibles à l'oeil nu.

L'herpès génital ne peut se transmettre par une poignée de main, sur un siège de toilettes, ni dans une piscine, un sauna, un spa ou par des transfusions sanguines.

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

Oui. Il est important de se rappeler que le virus de l'herpès peut être excrété sur la peau même lorsqu'il n'y a pas de signes ni de symptômes. Vous pouvez donc transmettre l'infection à votre partenaire par contact de peau à peau dans la région couverte par le « caleçon boxer » même en l'absence d'ampoules

ou d'ulcères. Dans 70 % des cas, l'herpès génital est transmis en l'absence de signes ou de symptômes.

Que faire pour que l'herpès génital ne se propage pas à d'autres parties du corps ou pour ne pas le transmettre à d'autres personnes?

Vous n'avez pas à vous priver de relations sexuelles si vous souffrez d'herpès génital. Il y a toutefois quelques précautions à prendre pour réduire le risque de transmission :

- Évitez tout contact sexuel avec votre partenaire lorsque vous avez une poussée d'herpès génital ou que vous pensez qu'une poussée est imminente.
- Utilisez un condom en latex ou en polyuréthanne chaque fois que vous avez des relations sexuelles, même si vous ne percevez aucun signe d'infection.
- Évitez de toucher ou de percer les ampoules ou les ulcères et n'enlevez pas les croûtes lorsqu'elles se forment.
- Lavez-vous toujours les mains après avoir touché aux ampoules, aux ulcères ou aux croûtes.
- Si vous ou votre partenaire êtes atteint d'une infection active d'herpès génital (ou même si vous en manifestez les signes avant-coureurs), évitez tout contact avec les ampoules ou les ulcères.
- Combiné avec des pratiques sexuelles sûres, comme l'usage du condom, le traitement quotidien par Sandoz Valacyclovir réduit le risque de transmettre l'herpès génital à votre partenaire.
- Informez-vous auprès de votre médecin sur les meilleures options pour vous et votre partenaire.

Herpès génital et grossesse

Il n'existe aucune preuve indiquant que l'herpès génital affecte la fertilité de l'homme ou de la femme et il est peu probable qu'il puisse compliquer la grossesse. Les mesures décrites ci-dessus vous aideront à réduire le risque de transmission de l'herpès génital durant la grossesse. Des précautions particulières doivent cependant être prises durant la grossesse afin d'éviter que la femme enceinte ne contracte l'herpès génital de son partenaire. On doit également faire preuve de prudence au moment de la naissance si la mère présente une infection active. Discutez avec votre médecin des options qui s'offrent à vous.

Comment puis-je traiter (ou prendre en charge) mon herpès génital?

Il y a trois façons de prendre en charge l'herpès génital avec Sandoz Valacyclovir :

Consultez votre médecin si vous avez des questions sur le traitement par Sandoz Valacyclovir et si vous avez peur de transmettre l'herpès génital à votre partenaire. Votre médecin vous aidera à décider du type de traitement qui vous convient le mieux.

Pour en savoir plus sur Sandoz Valacyclovir:

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données) et sur le site Web du fabricant (https://www.sandoz.ca/fr), ou en téléphonant le 1-800-361-3062.

Le présent feuillet été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Date d'approbation : 2026-07-24