

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-VALACYCLOVIR

Comprimés de valacyclovir USP

Valacyclovir dosé à 500 mg et à 1000 mg

Antiviral

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Weston (Ontario)
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION :
2 décembre 2015**

Numéro de contrôle de la présentation : 188586

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSE	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
RANGEMENT ET STABILITÉ DU MÉDICAMENT.....	19
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	21
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	28
MICROBIOLOGIE.....	30
TOXICOLOGIE.....	31
RÉFÉRENCES.....	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	39

^{Pr}**APO-VALACYCLOVIR**
Comprimés valacyclovir USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Tous ingrédients non médicinaux
Orale	Caplet dosé à 500 mg ou à 1000 mg	acide stéarique, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et laque d'aluminium contenant de l'indigotine (carmin d'indigo) (500 mg)

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

APO-VALACYCLOVIR (chlorhydrate de valacyclovir) en caplets est indiqué pour :

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

Gériatrie (> 65 ans) : L'innocuité du produit pourrait différer lorsqu'il est utilisé en gériatrie en raison des modifications de la fonction rénale attribuables au vieillissement. On trouvera un bref exposé de la question dans la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Pédiatrie (< 12 ans) : On ne dispose d'aucune donnée.

CONTRE-INDICATIONS

APO-VALACYCLOVIR (chlorhydrate de valacyclovir) en caplets est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité ou une intolérance avérées au valacyclovir, à l'acyclovir ou à tout autre composant de la préparation. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il faut veiller à maintenir un apport hydrique suffisant chez les patients qui présentent un risque de déshydratation, particulièrement les patients âgés.

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

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

L'innocuité et l'efficacité de 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 de chlorhydrate de 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 < 100/mm³) n'ont pas été établies.

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

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

Le ne doit pas être employé seul pour diminuer le risque de transmission de l'herpès génital. Comme l'herpès génital est une infection transmissible sexuellement, pour vraiment réduire le risque d'infecter leur partenaire, les patients doivent éviter tout contact avec la peau ou les muqueuses abîmées ou présentant des lésions et s'abstenir de rapports sexuels en présence de lésions ou de symptômes. Comme l'herpès génital se transmet souvent en l'absence de symptômes à l'occasion d'une excrétion virale asymptomatique, on doit conseiller aux patients d'avoir des rapports sexuels protégés. L'effet du chlorhydrate de valacyclovir sur la transmission des infections transmises sexuellement autres que l'herpès (y compris le VIH, la gonorrhée, la syphilis et la chlamydia) n'est pas connu.

L'efficacité du chlorhydrate de valacyclovir dans la diminution 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 n'ayant reçu aucun conseil sur les rapports sexuels protégés.

Système nerveux central

Des effets indésirables touchant le système nerveux central (p. ex. agitation, hallucinations, confusion et encéphalopathie) peuvent survenir chez les adultes et les enfants (≥ 12 ans) (dont la fonction rénale est altérée ou non) et chez les patients souffrant d'une maladie rénale sous-jacente qui reçoivent des doses supérieures aux doses recommandées de chlorhydrate de valacyclovir compte tenu du degré de leur atteinte rénale. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables touchant le système nerveux central. Utiliser avec prudence chez les personnes âgées et réduire la posologie chez les patients présentant une atteinte rénale.

Foie / Voies biliaires / Pancréas

Aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints de cirrhose légère ou modérée (fonction de synthèse hépatique maintenue). Les données pharmacocinétiques chez les patients présentant une cirrhose à un stade avancé (altération de la fonction de synthèse hépatique et signe d'anastomose portosystémique) n'indiquent aucun besoin d'ajuster la posologie. Il n'existe aucune donnée sur l'administration de doses plus élevées de chlorhydrate de valacyclovir (4 g ou plus par jour) chez les patients présentant une hépatopathie. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence au moment d'administrer des doses plus élevées de chlorhydrate de valacyclovir à ces patients.

Rénal

On a observé certains cas d'insuffisance rénale et d'insuffisance rénale aiguë, pouvant s'accompagner de douleur rénale, chez des patients avec ou sans antécédents de troubles rénaux qui suivaient la posologie recommandée de chlorhydrate de valacyclovir (voir Effets indésirables constatés après la mise en marché, dans EFFETS INDÉSIRABLES).

Comme l'acyclovir, le métabolite actif du valacyclovir, est éliminé par clairance rénale, la posologie de chlorhydrate de valacyclovir doit être réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir Patients atteints d'insuffisance rénale aiguë ou chronique, dans POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Les patients âgés étant susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il faut envisager la nécessité de réduire la dose chez ce groupe de patients. Les patients âgés et les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale sont exposés à un risque accru d'effets indésirables d'ordre neurologique et doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite. Dans les cas signalés, ces effets étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

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

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre du chlorhydrate de valacyclovir à des patients souffrant d'une atteinte rénale importante ou à ceux qui prennent des substances potentiellement néphrotoxiques, car ces facteurs peuvent accroître le risque de dysfonction rénale (voir Patients atteints d'insuffisance rénale aiguë ou chronique, dans POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) ou le risque de symptômes réversibles liés au système nerveux central, comme ceux qui se produisent parfois chez les patients sous acyclovir intraveineux.

Compte tenu de la posologie recommandée pour le traitement de l'herpès labial, on doit être particulièrement vigilant lorsqu'on prescrit du chlorhydrate de valacyclovir pour de telles affections à des patients âgés ou à des personnes qui présentent une atteinte rénale (voir le Tableau 4b dans Patients atteints d'insuffisance rénale aiguë ou chronique, dans POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Le traitement ne doit pas durer plus d'une journée (2 doses de 2 000 mg en 24 heures). La prolongation du traitement au-delà d'une journée ne procure aucun bienfait clinique supplémentaire.

Dans les cas d'insuffisance rénale aiguë et d'anurie, l'hémodialyse peut se révéler bénéfique pour le patient jusqu'à ce que sa fonction rénale soit rétablie

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

On a observé des cas, parfois mortels, de purpura thrombocytopénique thrombotique/syndrome hémolytique et urémique (PTT/SHU) chez des patients présentant une infection par le VIH-1 parvenue à un stade avancé, chez des receveurs d'allogreffe de moelle osseuse et chez des receveurs de greffe de rein qui ont participé à des essais cliniques menés sur le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 8 000 mg par jour. Le traitement par APO-VALACYCLOVIR doit être interrompu immédiatement en présence de signes et de symptômes cliniques ou d'anomalies aux épreuves de laboratoire évoquant un PTT/SHU.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude rigoureuse avec groupe témoin portant sur l'acyclovir ou le chlorhydrate de valacyclovir n'a été menée chez la femme enceinte. Une étude pharmacocinétique sur l'utilisation du valacyclovir et de l'acyclovir en fin de grossesse a révélé que la SSC (surface sous la courbe concentration-temps) de l'acyclovir à l'état d'équilibre à la suite d'une prise quotidienne de 1 000 mg de valacyclovir était environ 2 fois supérieure à celle qu'on a observée avec une dose orale quotidienne de 1 200 mg d'acyclovir. Le chlorhydrate de valacyclovir en caplets ne doit être administré pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

Des registres de grossesses ont fourni des données quant à l'issue de la grossesse chez des femmes exposées au chlorhydrate de valacyclovir ou à toute autre préparation d'acyclovir (le métabolite actif du valacyclovir). On a recueilli les résultats de la grossesse de 111 et de 1 246 femmes, respectivement, qui avaient été inscrites a priori (dont 29 et 756 avaient été exposées pendant les trois premiers mois de la grossesse). Les données du registre de grossesses sur l'acyclovir n'ont révélé aucune augmentation du nombre de malformations congénitales chez les bébés des femmes exposées à l'acyclovir, par rapport à la population générale, et les malformations observées ne présentaient aucune caractéristique unique ou répétitive indiquant l'existence d'une cause commune. Étant donné le petit nombre de femmes inscrites au registre de grossesses sur le valacyclovir, des conclusions fiables et définitives n'ont pu être tirées quant à l'innocuité du chlorhydrate de valacyclovir pendant la grossesse.

Le chlorhydrate de valacyclovir n'a produit aucun effet tératogène chez des rats et des lapins auxquels on a administré 400 mg/kg (une dose entraînant des taux plasmatiques 10 et 7 fois plus élevés, respectivement, que ceux observés chez l'humain) durant la période d'organogenèse la plus importante. Cependant, dans le cadre d'un test non standard effectué chez des rats ayant reçu trois doses de 100 mg/kg d'acyclovir par voie sous-cutanée (entraînant des taux plasmatiques 20 fois plus élevés que ceux observés chez l'humain) au 10^e jour de gestation, on a observé des anomalies fœtales, comme des anomalies de la tête et de la queue, ainsi que des cas de toxicité maternelle.

Femmes qui allaitent : l'acyclovir, le principal métabolite du valacyclovir, est excrété dans le lait maternel. Après l'administration par voie orale d'une dose de 500 mg de valacyclovir, les

concentrations maximales (C_{max}) d'acyclovir dans le lait maternel représentaient 0,5 à 2,3 (médiane de 1,4) fois les concentrations sériques d'acyclovir correspondantes observées chez la mère. Le rapport entre la SSC de l'acyclovir dans le lait maternel et la SSC de l'acyclovir dans le sérum de la mère variait de 1,4 à 2,6 (médiane de 2,2).

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

Du valacyclovir sous forme inchangée n'a été décelé ni dans le sérum de la mère, ni dans le lait maternel, ni dans l'urine du nourrisson.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre du chlorhydrate de valacyclovir à une femme qui allaite. On doit envisager l'arrêt temporaire de l'allaitement, car l'innocuité du chlorhydrate de valacyclovir n'a pas été établie chez le nourrisson.

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

Gériatrie : Parmi tous les patients qui ont participé aux études cliniques sur le chlorhydrate de valacyclovir, plus de 800 étaient âgés de 65 ans ou plus et plus de 300, de 75 ans ou plus. En tout, 34 volontaires âgés de 65 ans ou plus ont terminé un essai pharmacocinétique sur le chlorhydrate de valacyclovir. Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'acyclovir après l'administration par voie orale de doses uniques et de doses multiples de chlorhydrate de valacyclovir en caplets à des volontaires âgés variaient selon la fonction rénale de ces derniers. Il faut envisager la possibilité d'une insuffisance rénale chez les patients âgés et ajuster la posologie en conséquence (voir Reins, dans MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et Patients atteints d'insuffisance rénale aiguë ou chronique, dans POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Une hydratation suffisante doit être maintenue.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables graves

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

- purpura thrombocytopénique thrombotique/syndrome hémolytique et urémique
- insuffisance rénale aiguë
- effets indésirables touchant le système nerveux central

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Des effets indésirables d'ordre neurologique ont également été signalés dans de rares cas. Les patients âgés ainsi que les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale présentent un risque accru de tels effets neurologiques. Dans les cas signalés, ces réactions étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et Effets indésirables constatés après la mise en marché, dans EFFETS INDÉSIRABLES).

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. L'information relative aux effets indésirables fournie par les essais cliniques permet de déterminer les effets secondaires liés au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence.

Zona (herpès zoster) : Dans les deux essais randomisés à double insu portant sur le traitement du zona chez des patients immunocompétents, on n'a noté aucune différence significative entre les effets indésirables chez les patients recevant le chlorhydrate de valacyclovir comparativement à ceux ayant reçu l'acyclovir ou le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les participants ayant reçu du chlorhydrate de valacyclovir sont énumérés au tableau 1.

Tableau 1 : Fréquence (%) des effets indésirables signalés chez ≥ 1 % des patients recevant le chlorhydrate de valacyclovir dans deux essais cliniques portant sur le traitement du zona (herpès zoster)

Effet indésirable	Zona (herpès zoster)			
	De 18 à 50 ans		Plus de 50 ans	
	Valacyclovir (n = 202) (%)	Placebo (n = 195) (%)	Valacyclovir (n = 765) (%)	Acyclovir (n = 376) (%)
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
Douleurs abdominales	< 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
Flatulences	0	0	1	1
Prurit	1	0	< 1	0

Herpès génital : Dans deux essais randomisés à double insu portant sur le traitement de l'herpès génital récurrent chez des patients immunocompétents, on n'a noté aucune différence

significative entre les effets indésirables survenus chez les sujets recevant le chlorhydrate de valacyclovir et ceux qu'ont éprouvés les sujets recevant le placebo. Le tableau 2 présente les effets indésirables les plus fréquents.

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

Effet indésirable	Valacyclovir (n = 1 235) (%)	Placebo (n = 439) (%)
Céphalées	11	9
Nausées	5	6
Diarrhée	4	4
Étourdissements	2	2
Douleurs abdominales	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 1 000 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 les plus souvent observés sont énumérés au tableau 3.

Tableau 3 : 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

Effet indésirable	Essai 123-026 (52 semaines)				Essai 123-037 (16 semaines)	
	Valacyclovir 1 000 mg 1 fois/jour (n = 269) (%)	Valacyclovir 500 mg 1 fois/jour (n = 266) (%)	Acyclovir 400 mg 2 fois/jour (n = 267) (%)	Placebo (n = 134) (%)	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

Effet indésirable	Essai 123-026 (52 semaines)				Essai 123-037 (16 semaines)	
	Valacyclovir 1 000 mg 1 fois/jour (n = 269) (%)	Valacyclovir 500 mg 1 fois/jour (n = 266) (%)	Acyclovir 400 mg 2 fois/jour (n = 267) (%)	Placebo (n = 134) (%)	Valacyclovir 500 mg 1 fois/jour (n = 288) (%)	Placebo (n = 94) (%)
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, randomisée et à double insu 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 1 000 mg 2 fois par jour (n = 318) soit l'acyclovir à raison de 200 mg 5 fois par jour (n = 318). Les effets indésirables les plus fréquents étaient les céphalées (13 % dans le groupe recevant le chlorhydrate de valacyclovir comparativement à 10 % dans le groupe recevant 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 le chlorhydrate de valacyclovir (500 mg 2 fois par jour) ou un placebo compte tenu de la durée d'exposition. Les effets indésirables signalés à une fréquence ≥ 1 % dans la phase à double insu sont énumérés au tableau 4.

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

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

Les effets indésirables signalés par les patients recevant le chlorhydrate de valacyclovir à

500 mg (n = 743) ou un placebo (n = 741) une fois par jour dans le cadre d'une étude clinique portant sur la réduction de la transmission de l'herpès génital sont énumérés au tableau 5.

Tableau 5 : Fréquence (%) des effets indésirables liés au médicament survenus chez ≥ 1 % des patients recevant le chlorhydrate de valacyclovir dans deux essais cliniques sur le traitement de l'herpès labial

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

Sur les 1 484 patients admis à l'étude sur la réduction de la transmission, 1 018 ont participé à la phase ouverte de l'étude (≤ 12 mois), 499 du groupe placebo et 519 du groupe traité par le chlorhydrate de valacyclovir. Les effets indésirables signalés au cours de la phase ouverte étaient similaires, en nature et en fréquence, à ceux observés au cours de la phase à double insu de l'étude (tableau 6).

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

Effet indésirable	Phase à double insu (≤ 8 mois)		Phase ouverte (≤ 12 mois)	Phases combinées double insu + ouverte (≤ 20 mois)
	Valacyclovir (n = 519 ¹) (%)	Placebo (n = 499 ²) (%)	Valacyclovir (n = 1 018 ³) (%)	Valacyclovir (n = 519 ⁴) (%)
Céphalées	5	4	2	6
Diarrhée	2	2	< 1	2
Nausées	1	3	< 1	1
Dyspepsie	1	< 1	< 1	2
Douleur abdominale, haute	1	0	< 1	1

¹ Nombre de patients du groupe 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 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 le valacyclovir à raison de 500 mg, une fois par jour.

⁴ Nombre de patients ayant reçu le valacyclovir lors de la phase à double insu puis le traitement suppressif par le chlorhydrate de valacyclovir lors de la phase ouverte.

Herpès labial : Les effets indésirables signalés par les patients recevant le valacyclovir à raison de 2 000 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 au tableau 7.

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

Effet indésirable	Valacyclovir (n = 609) (%)	Placebo (n = 609) (%)
Céphalées	9	5
Nausées	4	5
Diarrhée	3	3
Dyspepsie	1	1

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

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

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

Dans des études cliniques portant sur le traitement des feux sauvages, la fréquence des valeurs anormales d'ALT (> 2 fois la limite supérieure de la normale) était de 1,8 % chez les patients recevant le chlorhydrate de valacyclovir à la dose clinique recommandée et de 0,8 % chez ceux qui recevaient le placebo. La fréquence des autres anomalies relatives aux résultats d'analyse de laboratoire (hémoglobine, leucocytes, phosphatase alcaline et créatinine sérique) était similaire dans les deux groupes.

Effets indésirables constatés après la mise en marché

Depuis l'homologation du chlorhydrate de valacyclovir, les effets indésirables suivants ont été signalés volontairement dans la pratique clinique. Ces effets ont été retenus en raison de leur gravité, de la fréquence de leur signalement, de leur lien causal avec le chlorhydrate de valacyclovir ou d'une combinaison de ces facteurs. Comme les effets indésirables sont signalés spontanément par une population de taille inconnue depuis la commercialisation du médicament, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence.

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

Effets sur le système nerveux central : Céphalées. Cas de réactions neurologiques, y compris étourdissements, confusion, hallucinations (auditives et visuelles), comportement agressif, diminution de la conscience, tremblements, ataxie, dysarthrie, convulsions, encéphalopathie, coma. De l'agitation et des symptômes psychotiques ont également été signalés. Ces effets indésirables sont généralement réversibles et s'observent habituellement chez des patients

atteints d'insuffisance rénale ou présentant d'autres facteurs prédisposants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets généraux : Œdème facial, hypertension, tachycardie.

Appareil digestif : Nausées, malaises abdominaux, vomissements et diarrhée.

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

Tract hépatobiliaire et pancréatique: Rapports des augmentations réversibles des tests de la fonction hépatique, hépatite.

Ophthalmologique: anomalies visuelles.

Reins : Cas d'insuffisance rénale et d'élévation des taux de créatinine sérique et d'azote uréique sanguin (AUS). Insuffisance rénale aiguë, douleur rénale et hématurie. La douleur rénale peut être associée à une insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Peau : Érythème polymorphe, éruptions cutanées, dont photosensibilité.

Autres : Des cas d'insuffisance rénale, d'anémie hémolytique micro-angiopathique et de thrombocytopénie (parfois concomitantes) ont été signalés chez des patients gravement immunodéprimés, particulièrement ceux présentant une infection au VIH à un stade avancé, qui recevaient des doses élevées (8 000 mg par jour) de valacyclovir pendant de longues périodes dans le cadre d'essais cliniques. Ces effets ont également été observés chez des patients n'ayant pas été traités par le valacyclovir qui présentaient les mêmes affections sous-jacentes ou concomitantes.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction importante sur le plan clinique n'a été constatée.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé lorsque le chlorhydrate de valacyclovir est administré en même temps que la digoxine, des antiacides, un diurétique thiazidique, la cimétidine ou le probénécide à des patients présentant une fonction rénale normale (voir la Partie II, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

L'acyclovir est éliminé sous forme essentiellement inchangée dans l'urine par sécrétion tubulaire rénale active. Tout médicament en concurrence pour le même mécanisme, administré simultanément, peut augmenter les concentrations plasmatiques d'acyclovir après l'administration du valacyclovir.

C'est par ce mécanisme qu'après l'administration de 1 000 mg de valacyclovir, la cimétidine et le probénécide augmentent la surface sous la courbe (SSC) de l'acyclovir et en diminuent la clairance rénale. Cependant, aucun ajustement posologique n'est nécessaire à cette dose en raison de l'index thérapeutique élevé de l'acyclovir (voir la Partie II, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Il faut aussi surveiller attentivement le patient qui reçoit des doses élevées (4 g ou plus par jour) de chlorhydrate de valacyclovir en association avec des médicaments exerçant un effet sur d'autres aspects de la physiologie rénale (p. ex. : la cyclosporine, le tacrolimus) afin de déceler toute modification de la fonction rénale.

Interactions médicament-aliment

Il n'existe aucune interaction connue avec des aliments (voir la Partie II, PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE).

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Aucun effet sur les essais de laboratoire n'a été établi.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie : points importants

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

Posologie : recommandations et ajustements

Les caplets d'APO-VALACYCLOVIR (chlorhydrate de valacyclovir) peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Zona (*herpès zoster*) : La posologie recommandée d'APO-VALACYCLOVIR en caplets pour le traitement du zona est de 1 000 mg administrés par voie orale trois fois par jour pendant 7 jours. Le traitement par le chlorhydrate de valacyclovir doit être instauré dans les 72 heures suivant l'apparition de l'éruption cutanée.

Premier épisode d'herpès génital : La posologie recommandée d'APO-VALACYCLOVIR en caplets pour le traitement d'un premier épisode d'herpès génital est de 1 000 mg administrés par voie orale deux fois par jour pendant 10 jours. Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité du traitement par le chlorhydrate de valacyclovir instauré plus de 72 heures après l'apparition des signes et symptômes de l'affection. Le traitement se révélait le plus efficace lorsqu'il était administré dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes de l'affection.

Épisodes récurrents d'herpès génital : La posologie recommandée d'APO-VALACYCLOVIR en caplets pour le traitement des épisodes récurrents d'herpès génital est de 500 mg administrés par voie orale deux fois par jour pendant 3 jours. Le traitement doit être instauré dès les premiers signes ou symptômes d'un épisode récurrent. Le chlorhydrate de valacyclovir peut prévenir l'apparition des lésions lorsqu'il est pris dès les premiers signes et symptômes d'un épisode récurrent d'herpès génital.

Suppression de l'herpès génital : La posologie recommandée d'APO-VALACYCLOVIR en caplets pour le traitement suppressif de longue durée de l'herpès génital récurrent est de 1 000 mg par voie orale 1 fois par jour chez les patients dont le système immunitaire fonctionne normalement. L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de valacyclovir à 1 000 mg 1 fois par jour n'ont pas été établies au-delà de 1 an. On peut cependant prescrire une posologie de 500 mg par voie orale 1 fois par jour chez les patients qui présentent 9 récurrences ou moins par année. L'innocuité et la tolérabilité du chlorhydrate de valacyclovir à 500 mg 1 fois par jour ont été établies pendant une période allant jusqu'à 20 mois (voir ESSAIS CLINIQUES et EFFETS INDÉSIRABLES).

Chez les patients infectés par le VIH et dont le nombre de cellules CD₄ est > 100/mm³, la posologie recommandée d'APO-VALACYCLOVIR en caplets pour le traitement suppressif de longue durée de l'herpès génital récurrent est de 500 mg par voie orale 2 fois par jour. L'innocuité et l'efficacité du traitement par APO-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 d'APO-VALACYCLOVIR en caplets pour la réduction de la transmission de l'herpès génital est de 500 mg par voie orale 1 fois par jour à prendre par la personne infectée qui présente 9 récurrences ou moins par année. L'efficacité du chlorhydrate de valacyclovir pour réduire la transmission de l'herpès génital au sein de couples dont un seul des partenaires est infecté par le HSV-2 n'a pas été établie au-delà de 8 mois. L'innocuité et la tolérabilité du chlorhydrate de valacyclovir à 500 mg 1 fois par jour ont été établies pendant une période allant jusqu'à 20 mois (voir ESSAIS CLINIQUES et EFFETS INDÉSIRABLES).

Feux sauvages (herpès labial) : La posologie recommandée d'APO-VALACYCLOVIR pour le traitement des feux sauvages (herpès labial) est de 2 000 mg administrés par voie orale deux fois par jour pendant 1 jour (période de 24 heures). La deuxième dose doit être prise environ 12 heures après la première, mais pas moins de 6 heures après celle-ci. Le traitement doit être instauré au tout premier symptôme de feu sauvage (p. ex. : picotement, démangeaison ou sensation de brûlure). Il n'existe aucune donnée sur l'efficacité du traitement instauré après l'apparition des signes cliniques du feu sauvage (p. ex. : papule, vésicule ou ulcère).

Patients atteints d'insuffisance rénale aiguë ou chronique : La prudence est de mise lorsqu'on administre du valacyclovir à des patients atteints d'insuffisance rénale. Une hydratation suffisante doit être maintenue.

Les paramètres pharmacocinétiques et l'innocuité du chlorhydrate de valacyclovir ont été évalués après l'administration du médicament par voie orale à des patients atteints d'insuffisance rénale et à des volontaires atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse. D'après les résultats de ces études et les nombreuses données dont on dispose sur l'acyclovir, les ajustements posologiques suivants sont recommandés (données non disponibles sur l'emploi de chlorhydrate de valacyclovir chez les enfants présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min/1,73m²):

Tableau 8 : Ajustements posologiques chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Zona	Clairance de la créatinine (mL/min)			
	> 50	30 à <50	10 à <30	< 10
Zona	1 000 mg toutes les 8 heures [†]	1 000 mg toutes les 12 heures	1 000 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 2 000 mg à 12 heures d'intervalle [†]	Deux doses de 1 000 mg à 12 heures d'intervalle	Deux doses de 500 mg à 12 heures d'intervalle	Une dose unique de 500 mg

[†] Posologie standard - aucun ajustement requis.

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

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

Dialyse péritonéale : On ne dispose d'aucun renseignement particulier sur l'administration du chlorhydrate de valacyclovir. L'effet de la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) et de l'hémodiafiltration artérioveineuse continue (HDFAVC) sur les propriétés pharmacocinétiques de l'acyclovir a été étudié. L'élimination de l'acyclovir après la DPCA et l'HDFAVC est moins marquée qu'avec l'hémodialyse et les paramètres pharmacocinétiques sont très semblables à ceux observés chez les patients atteints d'IRT non traités par hémodialyse. Par conséquent, l'administration de doses supplémentaires de chlorhydrate de valacyclovir n'est pas nécessaire après la DPCA ou l'HDFAVC.

Dose oubliée

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

SURDOSE

En cas de surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison le plus proche.
--

L'administration de charbon activé peut contribuer à éliminer le médicament non absorbé. On recommande d'instaurer des mesures générales de soutien.

Une insuffisance rénale aiguë et des symptômes neurologiques tels que de la confusion, des hallucinations, de l'agitation, une diminution de la conscience et un coma ont été signalés chez des patients ayant reçu une surdose de chlorhydrate de valacyclovir. Des nausées et des vomissements peuvent également se produire. La prudence est de mise afin d'éviter une surdose accidentelle. Bon nombre des cas signalés sont survenus chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou chez des patients âgés ayant reçu des doses excessives répétées parce que la diminution posologique indiquée n'avait été effectuée (voir Rénal, dans MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et EFFETS INDÉSIRABLES).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout signe de toxicité. L'hémodialyse accélère considérablement l'élimination de l'acyclovir du sang et peut donc être envisagée comme traitement en cas de surdose symptomatique. Cependant, on sait qu'une précipitation d'acyclovir dans les tubules rénaux peut survenir lorsque la limite de solubilité (2,5 mg/mL) est dépassée dans le liquide intratubulaire. En cas d'insuffisance rénale aiguë et d'anurie, l'hémodialyse peut procurer des bienfaits au patient jusqu'à ce que la fonction rénale soit rétablie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate de valacyclovir est l'ester L-valyl et un bioprécurseur du médicament antiviral acyclovir. Le chlorhydrate de valacyclovir est rapidement converti en acyclovir, lequel exerce une activité inhibitrice *in vitro* et *in vivo* contre les virus herpès actifs chez l'humain, y compris les virus *Herpes simplex* des types 1 (VHS-1) et 2 (VHS-2) et le virus varicelle-zona (VZV).

L'activité inhibitrice de l'acyclovir est très sélective en raison de son affinité exceptionnelle pour la thymidine kinase (TK) codée par le VHS et le VZV. Cette enzyme virale convertit l'acyclovir en monophosphate d'acyclovir, un analogue nucléotidique. Le monophosphate est à son tour 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 de l'herpès humain qui ont été étudiées.

L'acyclovir est pratiquement inactif dans les cellules non infectées parce qu'il est absorbé de façon préférentielle et converti sélectivement en triphosphate actif par les cellules infectées par le virus de l'herpès. De plus, l'enzyme thymidine kinase 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 associée à l'inhibition concurrentielle de l'ADN polymérase et à l'incorporation et l'interruption de l'élongation de la chaîne d'ADN viral entraîne l'inhibition de la réplication du virus de l'herpès. Aucun effet sur le virus latent non répliatif n'a été démontré. L'inhibition de la réplication virale écourte la période d'excrétion virale, limite l'ampleur de la propagation et la gravité du processus morbide, facilitant ainsi la guérison. Dans le cas du zona, la douleur ressentie est associée aux lésions neuronales provoquées par le virus pendant la réplication virale.

Pharmacocinétique

Absorption : Après administration orale, le chlorhydrate de valacyclovir est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal et presque complètement converti en acyclovir et en L-valine par premier passage intestinal et/ou métabolisme hépatique. La biodisponibilité absolue de l'acyclovir après l'administration du chlorhydrate de valacyclovir est de 54,5 % \pm 9,1 %, telle que déterminée par l'administration de 1 000 mg de chlorhydrate de valacyclovir par voie orale et de 350 mg d'acyclovir par voie intraveineuse à 12 volontaires sains.

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

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

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

Biotransformation : Après absorption, le valacyclovir est rapidement et presque entièrement hydrolysé en acyclovir et en L-valine, un acide aminé essentiel, par métabolisme de premier

passage. Cette hydrolyse est réalisée principalement par l'enzyme hydrolase du valacyclovir et elle se produit surtout dans le foie.

Excrétion : Le devenir pharmacocinétique de l'acyclovir produit par le valacyclovir correspond à celui observé antérieurement dans le cas de l'acyclovir administré par voie orale et intraveineuse. L'acyclovir est éliminé principalement par excrétion urinaire sous forme inchangée. Dans toutes les études menées sur le chlorhydrate de valacyclovir, la demi-vie caractéristique de l'acyclovir va de 2,5 à 3,3 heures, en moyenne, chez les patients qui présentent une fonction rénale normale.

Populations et affections particulières

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

Gériatrie : Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'acyclovir après l'administration par voie orale de doses uniques et de doses multiples de chlorhydrate de valacyclovir en caplets à des volontaires âgés variaient selon la fonction rénale de ces derniers. Il peut être nécessaire de diminuer la posologie chez les patients âgés présentant une fonction rénale altérée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : La demi-vie et la clairance corporelle totale de l'acyclovir dépendent de la fonction rénale. Un ajustement posologique est recommandé chez les patients qui présentent une fonction rénale altérée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

RANGEMENT ET STABILITÉ DU MÉDICAMENT

APO-VALACYCLOVIR en caplets doit être conservé à une température comprise entre 15 et 30 °C, à l'abri de l'humidité excessive.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les caplets de 500 mg d'APO-VALACYCLOVIR (chlorhydrate de valacyclovir) contiennent chacun 500 mg de valacyclovir sous forme de chlorhydrate de valacyclovir. Ce sont des comprimés pelliculés bleu foncé, en forme de capsule, gravés « APO » d'un côté et « VAL 500 » de l'autre. Ils sont offerts en plaquettes alvéolées de 8, 30 et 100 caplets et en flacons de 100 et 500 caplets.

Les caplets de 1000 mg d'APO-VALACYCLOVIR (chlorhydrate de valacyclovir) contiennent chacun 1000 mg de valacyclovir sous forme de chlorhydrate de valacyclovir. Ce sont des comprimés pelliculés biconvexes blancs, partiellement rainurés, gravés « APO » d'un côté et « VAL 1000 » de l'autre. Ils sont offerts en plaquettes alvéolées de 21 caplets .

Chaque caplet bleu contient du chlorhydrate de valacyclovir équivalant à 500 mg de valacyclovir ainsi que les ingrédients inactifs suivants : hydroxypropylméthylcellulose, laque d'aluminium contenant de l'indigotine (carmin d'indigo), polyéthylèneglycol, acide stéarique, silice colloïdale et dioxyde de titane.

Chaque caplet blanc contient du chlorhydrate de valacyclovir équivalant à 1000 mg de valacyclovir ainsi que les ingrédients inactifs suivants : hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, acide stéarique, silice colloïdale et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

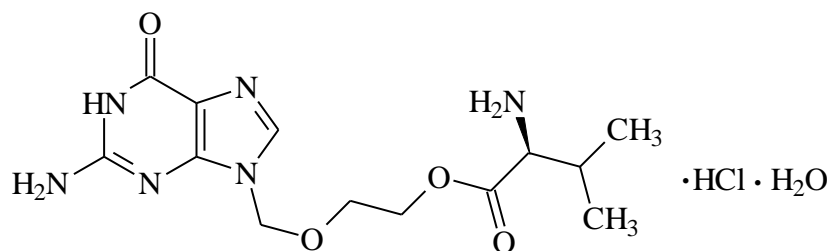
Dénomination internationale : Chlorhydrate de valacyclovir monohydraté

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

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

Poids moléculaire : 378,8 g/mol

Structure moléculaire :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de valacyclovir est une poudre dont la couleur varie de blanc à blanc cassé et dont la solubilité maximale dans l'eau est de 74 mg/mL à 25 °C. Le chlorhydrate de valacyclovir n'a pas de point de fusion distinct. Il subit une décomposition rapide à une température supérieure à 200 °C. Une solution saturée de chlorhydrate de valacyclovir ($4,82 \times 10^{-1}$) dans de l'eau distillée a un pH de 3,5 à 25 °C. Les valeurs de pKa du valacyclovir sont les suivantes : pKa₁ = 1,90, pKa₂ = 7,47 et pKa₃ = 9,43.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparée

Une étude de biodisponibilité comparée, randomisée, à double insu et à double permutation des groupes, portant sur dose unique à jeun, a été réalisée chez des volontaires masculins sains. Les résultats obtenus chez les 20 volontaires sains ayant complété l'étude sont résumés au tableau suivant. La vitesse et le taux d'absorption du valacyclovir ont été mesurés et comparés après administration par voie orale d'une dose unique (1 comprimé de 1000 mg) de caplets d'Apo-Valacyclovir (chlorhydrate de valacyclovir) et de Valtrex® (chlorhydrate de valacyclovir). Les résultats sont résumés au tableau suivant :

Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparée Valacyclovir (Dose unique de 1000 mg de chlorhydrate de valacyclovir : 1 caplet de 1000 mg) Données d'observation à jeun Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Caplets d'Apo-Valacyclovir (Apotex, Inc.)	Caplets de Valtrex® (GlaxoSmithKline, Inc.) (Canada)†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
SSCt (ng•h/ml)	316,07 323,50 (21)	308,87 317,28 (24)	102,3	97,5 – 107,5
SSCinf (ng•h/ml)	320,35 327,76 (21)	312,13 320,61 (24)	102,6	97,7 – 107,8
Cmax (ng/ml)	175,46 183,06 (27)	175,78 181,80 (27)	99,8	90,5 - 110,1
Tmax§ (h)	1,50 (41)	1,59 (31)		
Tdemi§ (h)	1,19 (13)	1,04 (14)		

§ Moyenne arithmétique (CV %) seulement.
† Valtrex®, fabriqué par GlaxoSmithKline Inc., Canada, a été acheté au Canada.

Zona

Deux essais cliniques à répartition aléatoire et à double insu ont été menés auprès de 1 540 patients immunocompétents atteints d'un zona localisé. Chez les patients âgés de moins de 50 ans, on a comparé l'administration de 1 000 mg de chlorhydrate de valacyclovir 3 fois par jour pendant 7 jours à l'administration d'un placebo. Chez les patients âgés de plus de 50 ans, on a comparé l'administration de 1 000 mg de chlorhydrate de valacyclovir 3 fois par jour pendant 7 ou 14 jours à l'administration de 800 mg d'acyclovir 5 fois par jour pendant 7 jours. Tous les patients ont été traités dans les 72 heures suivant l'apparition de l'éruption cutanée caractéristique du zona.

Chez les patients de moins de 50 ans, le délai médian avant l'arrêt de l'apparition de nouvelles lésions a été plus court chez les sujets traités par le chlorhydrate de valacyclovir (2 jours) que chez ceux qui recevaient le placebo (3 jours, $p = 0,03$). Chez les patients âgés de plus de 50 ans, le délai médian avant l'arrêt de l'apparition de nouvelles lésions a été de 3 jours chez les patients traités par le chlorhydrate de valacyclovir ou par l'acyclovir.

Dans les deux études, le délai moyen avant la formation d'une croûte sur 50 % des lésions ou leur guérison était de 5 jours pour tous les groupes traités.

Ces études comprenaient également une évaluation de la douleur. Le principal paramètre d'évaluation de la douleur était le délai avant le soulagement complet de la douleur associée au zona. La douleur associée au zona, selon ces études, comprenait la douleur aiguë (douleur associée aux lésions typiques du zona) et la névralgie post-herpétique (douleur qui persiste après la formation de croûtes ou la guérison de 100 % des lésions cutanées). Cette définition n'est toutefois pas acceptée de tous; la plupart des spécialistes considèrent que chaque type de douleur possède une pathogenèse et une morbidité différentes. Ces études cliniques n'étaient pas conçues pour étudier spécifiquement la névralgie post-herpétique. Cependant, une analyse ultérieure sur la névralgie post-herpétique a été demandée et réalisée.

Chez les patients âgés de plus de 50 ans, le délai médian avant la disparition de la névralgie post-herpétique dans la population étudiée (y compris les patients qui ne présentaient pas de névralgie post-herpétique) était significativement moindre chez les patients traités par le chlorhydrate de valacyclovir comparativement aux patients traités par l'acyclovir (9 et 4 jours de moins chez les patients traités par le chlorhydrate de valacyclovir pendant 7 jours et 14 jours respectivement, $p < 0,05$). Chez les patients âgés de plus de 50 ans, la fréquence de la douleur chronique, après l'apparition de croûtes ou la guérison de 100 % des lésions cutanées, n'était pas différente de manière significative entre les trois groupes de traitement (79 % et 80 % chez les patients traités par le chlorhydrate de valacyclovir et 85 % des patients traités par l'acyclovir). Chez les patients âgés de moins de 50 ans, on n'a observé aucune différence significative du délai médian avant la disparition de la névralgie post-herpétique entre les patients traités par le chlorhydrate de valacyclovir et les patients recevant le placebo.

On n'a noté aucune différence significative dans les paramètres d'évaluation secondaires, comme l'utilisation d'analgésiques ou la qualité de vie, chez les patients traités par le chlorhydrate de valacyclovir comparativement au placebo ou à l'acyclovir. De plus, aucune différence significative n'a été observée entre les trois groupes en ce qui concerne l'intensité de la douleur.

Premier épisode d'herpès génital

Au cours d'un essai à double insu, on a réparti de façon aléatoire 643 adultes immunocompétents qui se sont présentés dans les 72 heures suivant l'apparition de symptômes typiques d'un premier épisode d'herpès génital pour recevoir du chlorhydrate de valacyclovir à raison de 1 000 mg 2 fois par jour ($n = 323$) ou de l'acyclovir à raison de 200 mg 5 fois par jour ($n = 320$) pendant 10 jours. Dans les deux groupes, le délai médian avant la guérison des lésions était de 9 jours, le délai médian avant la disparition de la douleur de 5 jours et le délai médian avant l'élimination du virus de 3 jours.

Épisodes récurrents d'herpès génital

On a mené trois études à répartition aléatoire et à double insu (dont 2 étaient contrôlées par placebo) chez des patients immunocompétents atteints d'herpès génital récurrent. Les patients ont amorcé eux-mêmes le traitement dans les 24 heures suivant le premier signe ou symptôme d'un épisode récurrent d'herpès génital.

Dans une de ces études, les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir cinq jours de traitement soit par le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 1 000 mg deux fois par jour, soit par l'acyclovir à raison de 200 mg cinq fois par jour, soit par un placebo. Au cours de la deuxième étude, les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir 1 000 mg ou 500 mg de chlorhydrate de valacyclovir ou encore un placebo 2 fois par jour pendant 5 jours.

Dans les deux études, le traitement par le chlorhydrate de valacyclovir a accéléré de façon significative la guérison des lésions et a raccourci la durée de l'épisode comparativement au placebo ($p = 0,0001$). Le délai médian avant la guérison des lésions était de 4,8 jours et de 4,1 jours dans les groupes recevant le chlorhydrate de valacyclovir comparativement à 6,0 jours et 6,0 jours pour les groupes recevant le placebo, pour les deux études respectivement. La durée médiane d'un épisode était de 4,8 jours et de 4,0 jours pour les groupes recevant le chlorhydrate de valacyclovir comparativement à 5,9 jours et 5,9 jours pour les groupes recevant le placebo, pour la première et la deuxième étude respectivement. On n'a noté aucune différence entre les groupes de traitement actif dans les deux études.

Dans la deuxième étude, on a noté une proportion significativement supérieure de patients présentant des épisodes avortés dans les groupes recevant le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 1 000 mg (28 %) et de 500 mg (31 %) comparativement au placebo (21 %) ($p = 0,042$ et $p = 0,005$, respectivement). Dans la première étude, la proportion de patients présentant des épisodes avortés était plus grande dans le groupe recevant le chlorhydrate de valacyclovir (25,9 %) que dans le groupe recevant le placebo (19,8 %), mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,097$).

La durée de la douleur et de la gêne associées aux lésions était significativement moindre dans les groupes recevant le chlorhydrate de valacyclovir comparativement au groupe recevant le placebo ($p = 0,0014$ dans la première étude et $p = 0,0001$ dans la deuxième étude). Dans la deuxième étude, le délai médian avant la disparition de la douleur était de 2,8 jours dans le groupe traité par le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 500 mg contre 3,9 jours dans le groupe recevant le placebo. Dans aucune des deux études, on n'a noté de différence entre les groupes de traitement actif.

Dans les deux études, le traitement par le chlorhydrate de valacyclovir a significativement raccourci la période d'excrétion virale comparativement au placebo ($p = 0,0001$). Dans les deux études, le délai médian avant l'arrêt de l'excrétion virale, chez les patients ayant au moins une culture positive, était de deux jours dans les groupes recevant du chlorhydrate de valacyclovir comparativement à quatre jours chez les patients recevant le placebo. Dans aucune des deux études, on n'a noté de différence entre les groupes de traitement actif.

Au cours d'une troisième étude, les patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir 500 mg de chlorhydrate de valacyclovir deux fois par jour pendant 5 jours ($n = 398$) ou deux fois par jour pendant 3 jours (suivi d'un placebo identique au médicament pendant les 2 jours de traitement additionnels) ($n = 402$). Le délai médian pour la guérison des lésions était d'environ 4,5 jours dans les deux groupes traités. Le délai médian pour le soulagement de la douleur était d'environ 3 jours dans les deux groupes traités.

Suppression de l'herpès génital récurrent

Deux essais randomisés à double insu ont été réalisés sur le traitement suppressif de l'herpès génital récurrent chez des patients immunocompétents. Dans le premier essai, 1 479 patients immunocompétents ont reçu un traitement suppressif quotidien pendant un an. L'essai comprenait trois schémas posologiques à une seule prise par jour de chlorhydrate de valacyclovir (250 mg, 500 mg ou 1 000 mg) et un schéma posologique à deux prises par jour de chlorhydrate de valacyclovir (250 mg). Ces traitements étaient comparés à l'acyclovir (400 mg 2 fois par jour) et à un placebo. À tous les schémas posologiques, le chlorhydrate de valacyclovir s'est montré significativement supérieur au placebo ($p < 0,0001$) pour ce qui est de prévenir ou de retarder les récurrences d'herpès génital sur la période d'un an au cours de laquelle s'est déroulé l'essai. Dans le cas des schémas à une seule prise par jour, on a constaté un rapport étroit entre la dose administrée et les paramètres d'efficacité.

L'analyse du délai de première récurrence a révélé que le chlorhydrate de valacyclovir, administré à raison de 250 mg, de 500 mg et de 1 000 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 univoitidienne de 250 mg, de 500 mg et de 1 000 mg, respectivement, et de 51 % à la dose de 250 mg 2 fois par jour. Par ailleurs, la proportion de patients n'ayant connu aucune récurrence dans le groupe placebo s'établissait à 5 %. Chez les patients qui avaient des antécédents de 9 récurrences ou moins par année, les posologies de chlorhydrate de valacyclovir de 250 mg 2 fois par jour et de 500 mg 1 fois par jour ont fait preuve d'une efficacité clinique comparable (respectivement 59 % et 46 % des patients n'avaient connu aucune récurrence à un an). Chez les patients dont le nombre annuel de récurrences était de 10 ou plus, le taux de patients n'ayant pas eu de récurrence à un an était de 40 % à la posologie de 250 mg 2 fois par jour et de 30 % à celle de 500 mg 1 fois par jour.

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

Dans une étude ouverte sur le traitement suppressif, 1 018 patients ont reçu du chlorhydrate de valacyclovir à raison de 500 mg 1 fois par jour pendant 12 mois après avoir reçu soit du chlorhydrate de valacyclovir à 500 mg soit un placebo pendant la phase à double insu (8 mois) de l'étude (voir ESSAIS CLINIQUES, Réduction de la transmission de l'herpès génital). Durant la phase ouverte de 12 mois, 44 % des partenaires sources ont eu une récurrence d'herpès génital, ce qui est comparable à la fréquence observée dans le groupe ayant reçu le chlorhydrate de valacyclovir (39 %) pendant la phase à double insu (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 pour recevoir le placebo et 405 jours chez les partenaires sources

initialement assignés pour recevoir le chlorhydrate de valacyclovir.

Dans un essai à double insu, randomisé 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 le chlorhydrate de valacyclovir, à raison de 500 mg 2 fois par jour (n = 194), soit le placebo correspondant (n = 99). La concentration médiane de l'ARN du VIH-1 avant l'étude était de 2,6 log₁₀ copies/mL (plage : 2,6 – 5,9 log₁₀ copies/mL) dans les deux groupes. Chez les 194 sujets qui ont reçu le chlorhydrate de valacyclovir, le nombre médian de lymphocytes CD₄ avant l'étude était de 336 cellules/mm³; 11 % avaient < 100 cellules/mm³, 16 % avaient de 100 à 199 cellules/mm³, 42 % avaient de 200 à 499 cellules/mm³, et 31 % avaient > 500 cellules/mm³. La proportion de patients qui n'ont pas présenté de récurrence à 6 mois était de 65 % dans le groupe recevant le chlorhydrate de valacyclovir comparativement à 26 % dans le groupe placebo. Tout sujet qui présentait une poussée d'herpès génital recevait le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 1 000 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 le 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 répartis au hasard pour recevoir pendant 8 mois le traitement par le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 500 mg 1 fois par jour ou un placebo 1 fois par jour.

Au cours de 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 par rapport à 0,5 % (4/743) dans le groupe recevant le chlorhydrate de valacyclovir, soit une réduction de 75 %. Le pourcentage de partenaires exposés ayant contracté l'herpès génital était de 3,6 % (27/741) dans le groupe placebo contre 1,9 % (14/743) dans le groupe recevant le chlorhydrate de valacyclovir, soit une réduction de 48 %.

Au terme de la phase à double insu (8 mois) de l'étude, 1 018 patients (499 du groupe placebo et 519 du groupe recevant le chlorhydrate de valacyclovir) ont été admis à la phase ouverte de l'étude et ont reçu le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 500 mg 1 fois par jour pendant une période maximale de 12 mois. Ainsi, les 519 patients qui avaient reçu le chlorhydrate de valacyclovir dans la phase à double insu ont continué de recevoir le chlorhydrate de valacyclovir à 500 mg 1 fois par jour, pour une durée totale maximale de traitement de 20 mois pour les

phases combinées double-insu/mode ouvert. Le profil d'innocuité du chlorhydrate de valacyclovir dans la phase ouverte (12 mois) était similaire à celui observé durant la phase à double insu de l'étude (8 mois). L'innocuité et la tolérabilité du chlorhydrate de valacyclovir à 500 mg 1 fois par jour ont été démontrées pendant une période ne dépassant pas 20 mois.

Feux sauvages (herpès labial).

Deux études cliniques à double insu et contrôlées par placebo ont été menées auprès de 1 853 adultes et adolescents (de plus de 12 ans) immunocompétents ayant des antécédents de feux sauvages. Les patients ont été répartis de façon aléatoire en trois groupes recevant respectivement les traitements suivants : 2 000 mg de chlorhydrate de valacyclovir 2 fois par jour le 1er jour suivi par le placebo le 2^e jour; 2 000 mg de chlorhydrate de valacyclovir 2 fois par jour le 1er jour suivi par 1 000 mg 2 fois par jour le 2^e jour; ou le placebo le 1er et le 2^e jour. Les patients amorçaient eux-mêmes le traitement dès le premier symptôme indiquant l'apparition d'un feu sauvage (p. ex. : picotements, démangeaisons ou sensation de brûlure). La majorité des patients ont commencé le traitement dans les deux heures suivant l'apparition du symptôme.

La durée moyenne de l'épisode, mesurée à partir du début du traitement jusqu'à la journée où la lésion a été évaluée par le médecin comme étant guérie (perte de la croûte chez les patients dont les lésions ont évolué vers la formation d'une vésicule; retour à la peau normale ou disparition de tous les signes et symptômes chez les patients dont les lésions n'étaient pas vésiculeuses), était plus courte de 1,1 journée (5,0 jours c. à 6,1 jours) chez les patients traités par le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 2 000 mg 2 fois par jour le 1er jour (n = 311) comparativement aux patients recevant le placebo (n = 292) dans une étude, et plus courte de 1,0 journée (5,3 jours c. à 6,3 jours) chez les patients traités par le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 2 000 mg 2 fois par jour pour une journée (n = 298) comparativement aux patients recevant le placebo (n = 317) dans la deuxième étude. Le schéma thérapeutique de 2 jours n'a pas procuré d'avantages additionnels.

On n'a noté aucune différence significative entre les patients recevant le chlorhydrate de valacyclovir et ceux recevant le placebo dans la prévention des feux sauvages après la formation de la lésion papulaire.

Chez les patients qui recevaient le chlorhydrate de valacyclovir à raison de 2 000 mg 2 fois par jour pour 1 jour et dont les lésions ont évolué vers le stade des vésicules (53 % des patients dans une étude et 54 % dans l'autre, comparativement à 59 % et 61 % des patients recevant le placebo), le délai moyen avant la guérison des lésions (perte de la croûte) était de 4,8 jours c. à 6,1 jours dans une étude et de 5,1 jours c. à 6,4 jours dans l'autre étude (n = 164 et n = 161), comparativement au placebo (n = 171 et n = 192).

Le délai moyen avant la disparition de la douleur ou de la gêne était de 2,1 jours c. à 2,9 jours dans une étude et de 2,3 jours c. à 3,1 jours dans l'autre étude chez les patients traités par 2 000 mg de chlorhydrate de valacyclovir 2 fois par jour pendant 1 jour (n = 311 et n = 298), comparativement au placebo (n = 292 et n = 317).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques du valacyclovir et de l'acyclovir après administration orale de chlorhydrate de valacyclovir ont été étudiées au cours de 12 études auxquelles ont participé 253 volontaires adultes.

Absorption et biodisponibilité : La biodisponibilité absolue de l'acyclovir après administration de chlorhydrate de valacyclovir est de $54,5 \% \pm 9,1 \%$, valeur obtenue après l'administration à 12 volontaires sains de 1 000 mg de chlorhydrate de valacyclovir par voie orale et de 350 mg d'acyclovir par voie intraveineuse. La biodisponibilité de l'acyclovir provenant de l'administration de chlorhydrate de valacyclovir n'est pas modifiée par la prise d'aliments (30 minutes après un petit-déjeuner de 873 Kcal ou 3 654 KJ, qui comprenait 51 grammes de matières grasses).

On a noté une absence de proportionnalité de la concentration maximale (C_{max}) et de la surface sous la courbe concentration-temps de l'acyclovir après l'administration à huit volontaires sains d'une dose unique de chlorhydrate de valacyclovir variant de 100 à 1 000 mg. La C_{max} moyenne (\pm E.T.) variait de $0,83 (\pm 0,14)$ à $5,65 (\pm 2,37)$ $\mu\text{g/mL}$ et la SSC moyenne (\pm E.T.) variait de $2,28 (\pm 0,40)$ à $19,52 (\pm 6,04)$ $\text{h}\bullet\mu\text{g/mL}$. On a également noté une absence de proportionnalité de la C_{max} et de la SSC de l'acyclovir après l'administration à huit volontaires sains appartenant à des groupes parallèles de doses multiples de 250 à 1 000 mg de chlorhydrate de valacyclovir 4 fois par jour pendant 11 jours. La C_{max} moyenne (\pm E.T.) variait de $2,11 (\pm 0,33)$ à $4,96 (\pm 0,64)$ $\mu\text{g/mL}$ et la SSC moyenne (\pm E.T.) variait de $5,66 (\pm 1,09)$ à $15,70 (\pm 2,27)$ $\text{h}\bullet\mu\text{g/mL}$.

On n'a observé aucune accumulation d'acyclovir après l'administration de chlorhydrate de valacyclovir aux doses recommandées chez les volontaires sains ayant une fonction rénale normale.

Biotransformation : Après administration par voie orale, le chlorhydrate de valacyclovir est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Le valacyclovir est rapidement et presque entièrement converti en acyclovir et en L-valine par un métabolisme de premier passage au niveau de la muqueuse intestinale ou du foie. L'acyclovir est converti dans une faible mesure en métabolites inactifs par l'aldéhyde-oxydase et par l'alcool-déshydrogénase et l'aldéhyde-déshydrogénase. La biotransformation du valacyclovir et de l'acyclovir n'est pas associée à l'activité des enzymes microsomales hépatiques. Les concentrations plasmatiques du valacyclovir sous forme non convertie sont faibles et passagères, généralement inférieures à $0,5 \mu\text{g/mL}$ pour toutes les doses. Après l'administration d'une dose unique de 1 000 mg de chlorhydrate de valacyclovir, les concentrations plasmatiques moyennes de valacyclovir mesurées étaient respectivement de 0,5, 0,4 et $0,8 \mu\text{g/mL}$ chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique, d'insuffisance rénale et chez les volontaires sains qui avaient reçu de la cimétidine et du probénécide en concomitance.

Élimination : La pharmacocinétique de l'élimination de l'acyclovir libéré par le valacyclovir correspond aux expériences précédentes sur l'administration d'acyclovir par voie orale et

intraveineuse. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 1 000 mg de valacyclovir radiomarqué à quatre volontaires sains, 45,6 % et 47,1 % de la radioactivité a été récupérée dans l'urine et dans les fèces, respectivement, sur une période de 96 heures. L'acyclovir comptait pour 88,6 % de la radioactivité éliminée dans l'urine. La clairance rénale de l'acyclovir après l'administration d'une dose unique de 1 000 mg de chlorhydrate de valacyclovir à 12 volontaires sains était d'environ 255 ± 86 mL/min, ce qui représente 41,9 % de la clairance plasmatique apparente totale de l'acyclovir.

Dans toutes les études portant sur l'administration de chlorhydrate de valacyclovir chez des volontaires ayant une fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination plasmatique de l'acyclovir varie de façon générale de 2,5 à 3,3 heures.

Gériatrie : 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 35 à 50 % de la SSC par rapport aux valeurs estimées chez de jeunes volontaires sains. Ces différences correspondent à la diminution de la fonction rénale liée à l'âge. Les résultats de pharmacocinétique dans la population des études d'efficacité concordent avec ces observations. Un ajustement posologique peut être nécessaire chez les patients âgés qui présentent une fonction rénale diminuée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

Maladie hépatique : L'administration de chlorhydrate de valacyclovir à des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave montre que la vitesse de conversion du valacyclovir en acyclovir – mais pas son taux de conversion – est réduite et que la demi-vie de l'acyclovir n'est pas touchée.

Infection au VIH : Chez les patients atteints d'une infection au VIH à un stade avancé (nombre de cellules CD4 < 150 cellules/mm³) recevant une dose de chlorhydrate de valacyclovir de 1 000 ou de 2 000 mg quatre fois par jour pendant 30 jours, les données pharmacocinétiques du valacyclovir et de l'acyclovir ne sont pas différentes de celles observées chez des volontaires sains (voir Généralités, dans MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicamenteuses

Cimétidine et probénécide : La co-administration de probénécide et d'acyclovir par voie intraveineuse augmente la demi-vie d'élimination moyenne et la SSC de l'acyclovir. L'élimination urinaire et la clairance rénale de l'acyclovir diminuaient proportionnellement. L'administration de cimétidine et de probénécide, séparément ou ensemble, a diminué la vitesse

mais pas le taux de conversion du valacyclovir en acyclovir. On a observé une diminution de la clairance rénale de l'acyclovir, entraînant une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament. Chez des volontaires ayant une fonction rénale normale, la clairance rénale de l'acyclovir était diminuée d'environ 22 % et 33 %, respectivement, avec l'administration concomitante de cimétidine ou de probénécide. La clairance rénale de l'acyclovir était réduite d'environ 46 % chez les patients recevant de la cimétidine, du probénécide et du chlorhydrate de valacyclovir.

Une augmentation additive de la SSC de l'acyclovir a également été observée avec l'administration concomitante de chlorhydrate de valacyclovir, de cimétidine et de probénécide. La C_{max} de l'acyclovir était 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 probénécide), respectivement. La SSC de l'acyclovir (de 0 à 24 heures) était 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 : Au cours d'une étude menée auprès de 12 volontaires, les données pharmacocinétiques de la digoxine (deux doses de 0,75 mg à 12 heures d'intervalle) n'ont pas été altérées par l'administration de doses multiples de chlorhydrate de valacyclovir (1 000 mg aux 8 heures pendant 8 jours, commençant 12 heures avant l'administration de digoxine). Les données pharmacocinétiques de l'acyclovir après l'administration d'une dose unique de chlorhydrate de valacyclovir (1 000 mg) sont restées inchangées lorsque la même dose a été administrée immédiatement après la deuxième de deux doses de 0,75 mg de digoxine administrées à 12 heures d'intervalle.

Antiacides : Dans une étude menée auprès de 18 volontaires, l'administration d'un antiacide contenant de l'hydroxyde d'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium 30 minutes avant ou 65 minutes après l'administration de 1 000 mg de chlorhydrate de valacyclovir n'a pas eu d'effet sur les données pharmacocinétiques de l'acyclovir.

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

MICROBIOLOGIE

Le lien quantitatif entre la sensibilité *in vitro* des virus herpès aux antiviraux et la réponse clinique au traitement n'a pas encore été établi chez l'humain et les épreuves de sensibilité virale ne sont pas normalisées. Les résultats des épreuves de sensibilité, exprimés par la concentration de médicament requise pour inhiber 50 % de la croissance du virus dans une culture cellulaire (CI₅₀), varient grandement selon l'essai utilisé, le type de cellules et le laboratoire qui réalise le test. À l'aide de la méthode de réduction des plaques, on a évalué que la CI₅₀ de l'acyclovir contre le virus varicelle-zona (VZV) variait de 0,12 à 4,0 µg/mL. L'acyclovir est également actif contre la souche vaccinale OKA du VZV avec une CI₅₀ moyenne de 1,35 µg/mL. La CI₅₀ contre les isolats des virus herpétiques varie de 0,02 à 13,5 µg/mL pour le VHS-1 et de 0,01 à 9,9 µg/mL pour le VHS-2.

Résistance

La résistance du VZV aux antiviraux de la famille des analogues nucléosidiques peut venir de modifications qualitatives ou quantitatives de la TK ou de l'ADN polymérase du virus. Des isolats cliniques du VZV ayant une sensibilité réduite à l'acyclovir ont été en de rares occasions retrouvés chez des patients atteints du SIDA. C'est le phénotype déficient en TK qui était principalement responsable dans ces cas.

Ce sont les mêmes mécanismes qui agissent dans la résistance du VHS aux analogues nucléosidiques que dans la résistance du VZV. Bien que la plupart des mutants résistants à l'acyclovir isolés jusqu'à maintenant chez les patients immunodéprimés soient des mutants déficients en TK, d'autres mutations touchant le gène de la TK (TK partielle ou altérée) et l'ADN polymérase ont également été isolées. Des mutants TK négatifs peuvent être à l'origine d'une maladie grave chez les patients immunodéprimés. La possibilité d'une résistance virale au valacyclovir (et par conséquent à l'acyclovir) doit être envisagée chez les patients qui manifestent une piètre réponse clinique au cours du traitement.

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme

La toxicité à court terme du chlorhydrate de valacyclovir est faible. L'administration de doses uniques par voie orale donne des doses létales approximatives supérieures à 2 000 mg/kg chez les souris mâles, entre 1 000 et 2 000 mg/kg chez les souris femelles et supérieures à 5 000 mg/kg chez les rats mâles et femelles. Toutes les morts sont survenues dans les 3 jours suivant l'administration de la dose. L'organe cible dans les études de toxicité aiguë était le rein, comme prévu. Le chlorhydrate de valacyclovir étudié a entraîné une néphropathie obstructive causée par la formation de cristaux d'acyclovir dans les tubules rénaux.

Toxicité à long terme

Des rats mâles et femelles ont reçu des doses quotidiennes de chlorhydrate de valacyclovir de 50, 150 et 300 mg/kg par jour pendant 97 jours. La néphropathie obstructive, caractérisée par une augmentation des valeurs d'azote uréique et de créatinine, par la dilatation des tubules rénaux, par la présence de débris cellulaires et de cylindres dans les tubes collecteurs des reins, par l'accumulation de cellules inflammatoires de divers types dans l'interstitium rénal et par la présence de cristaux d'acyclovir précipité, a été observée chez les rats qui recevaient 150 et 300 mg/kg/jour. Les autres résultats étaient des diminutions réversibles du nombre d'érythrocytes, de la valeur d'hématocrite et du taux d'hémoglobine aux doses de 150 mg/kg/jour (diminutions minimales et inégales) et à 300 mg/kg/jour. Une involution réversible du thymus ainsi qu'une légère et inégale atrophie des testicules ont été observées seulement chez les mâles recevant des doses élevées alors que l'atteinte rénale était grave et non entièrement réversible. Aucun effet toxique n'a été noté à la dose de 50 mg/kg/jour de chlorhydrate de valacyclovir.

Des singes ayant reçu des doses de chlorhydrate de valacyclovir par voie orale pendant trois mois ont également présenté une néphropathie obstructive. Des macaques cynomolgus, mâles et

femelles, ont reçu des doses de 200, 400 et 600 mg/kg/jour. La dose quotidienne a été fractionnée en deux doses égales, administrées à six heures d'intervalle. Une néphropathie obstructive réversible a été observée aux doses de 400 et de 600 mg/kg/jour. La dose sans effet a été établie à 200 mg/kg/jour.

Aucun autre signe de toxicité n'a été signalé chez les rats et les singes qui ont reçu des doses quotidiennes de chlorhydrate de valacyclovir par voie orale pendant 1 an. Bien que les rats recevant la dose élevée (120 mg/kg/jour) aient été atteints de néphropathie obstructive, aucune des doses de chlorhydrate de valacyclovir administrées aux singes (125, 250 et 500 mg/kg/jour) n'a produit de toxicité.

Cancérogenèse

On a mené des épreuves biologiques de cancérogenèse sur l'administration de chlorhydrate de valacyclovir par gavage chez la souris, à des doses de 40, 80 et 120 mg/kg/jour, et chez le rat, à des doses de 50, 75 et 100 mg/kg/jour. Les doses élevées correspondaient à la dose maximale tolérée et elles ont produit les effets attendus, soit une néphropathie obstructive. Ces deux épreuves biologiques se sont révélées négatives en ce qui concerne le pouvoir cancérogène et oncogène du médicament. Le médicament a été administré pendant 20 mois chez les souris femelles, 18 mois chez les souris mâles, 23 mois chez les rates et 24 mois chez les rats. À l'exception des effets attendus sur le rein, on n'a noté aucun signe de toxicité chronique.

Mutagenèse

On a effectué cinq études de mutagenèse avec le chlorhydrate de valacyclovir. Un test d'Ames avec préincubation s'est révélé négatif à des concentrations pouvant atteindre 10 000 µg/plaque (la plus forte concentration testée) avec et sans activation métabolique. Une épreuve de cytogenèse *in vitro* sur une culture de lymphocytes humains s'est avérée négative à la concentration de 500 µg/mL sans activation métabolique et de 1 000 µg/mL avec activation métabolique. Un test sur cellules de lymphome de souris a donné un résultat négatif à 5 000 µg/mL sans activation métabolique et à 300 µg/mL avec activation métabolique. Un faible pouvoir mutagène, correspondant à celui noté lors des tests sur l'acyclovir, a été noté à la concentration de 1 000 µg/mL de chlorhydrate de valacyclovir en présence d'activation métabolique. On estime que la concentration d'acyclovir se situait à environ 400 µg/mL pendant la période d'exposition de 4 heures. On n'a observé aucun effet mutagène après l'administration de doses uniques inférieures ou égales à 250 mg/kg (néphrotoxique) dans le test du micronoyau chez la souris. Dans cet essai, le faible pouvoir mutagène observé à la dose de 500 mg/kg s'explique entièrement par les C_{max} d'acyclovir de 250 µg/mL chez les mâles et de 128 µg/mL chez les femelles, puisque de telles expositions ont déjà produit des altérations chromosomiques lors d'épreuves effectuées sur l'acyclovir lui-même. Ces expositions peuvent également avoir entraîné les effets toxiques attendus sur la moelle osseuse, puisqu'on a noté une diminution du nombre d'érythrocytes polychromatiques dans la circulation périphérique. Chez le rat, l'épreuve de cytogenèse s'est révélée négative à toutes les doses, y compris à la dose la plus forte (3 000 mg/kg).

Tableau 5 Études de toxicité à long terme

Type d'étude	Espèces / lignée	Nombre de mâles et de femelles	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Fréquence	Durée	Observations liées au médicament : dose la plus faible à laquelle l'effet a été constaté
Moyen terme	Rat	14 M / 14 F	Orale (gavage)	0, 50, 150, 300	1 f.p.j.	97 jours	150 : Diminution réversible du poids corporel, augmentation des valeurs d'azote uréique et de créatinine. Néphropathie obstructive causée par la présence de cristaux d'acyclovir dans le rein. 300 : Involution réversible du thymus (mâles seulement). Atteinte rénale (réversible chez les femelles seulement).
	Singe	5 M / 5 F	Orale (gavage)	0, 200, 400, 600, (doses fractionnées)	1 f.p.j.	90 jours	400 : Modifications morphologiques réversibles de néphropathie obstructive. Hausse réversible de l'azote uréique et de la créatinine.
Long terme	Rat	25 M / 25 F	Orale (gavage)	0, 30, 60, 120	1 f.p.j.	1 an	120 : Néphropathie obstructive légère et diminutions réversibles des paramètres érythrocytaires (chez les femelles seulement).
	Singe	6 M / 6 F	Orale (gavage)	0, 125, 250, 500 (doses fractionnées)	1 f.p.j.	1 an	Aucune néphropathie obstructive
Cancérogène	Souris	75 M / 75 F	Orale (gavage)	0, 0, 40, 80, 120	1 f.p.j.	M : de 543 à 546 jours F : de 613 à 618 jours	80 : Diminution de l'activité, ataxie, hypothermie. Diminution de la survie et néphropathie obstructive. Aucun effet cancérogène ou oncogène.

	Rat	75 M / 75 F	Orale (gavage)	0, 0, 50, 75, 100	1 f.p.j.	M : de 733 à 737 jours F : de 705 à 709 jours	Aucun signe clinique lié au traitement ni aucune baisse du poids corporel.
--	-----	-------------	-------------------	----------------------	----------	--	---

Reproduction et tératogénèse

Dans les études de toxicologie portant sur la reproduction, le chlorhydrate de valacyclovir a entraîné, comme prévu, une néphropathie obstructive chez le rat et le lapin. On n'a observé aucun effet tératogène chez l'une ou l'autre des espèces. Les signes d'embryotoxicité chez le rat étaient les suivants : avortements spontanés, diminution du poids et de la taille des fœtus et augmentation de la fréquence de modifications squelettiques mineures à la dose élevée. La concentration plasmatique d'acyclovir chez les mères a atteint environ 50 µg/mL. Cette concentration d'acyclovir se situe entre celle qui a été associée à une augmentation de l'incidence des modifications squelettiques (sans embryolétalité) dans les études précédentes sur l'acyclovir et celle de 100 µg/mL qui entraîne des malformations fœtales manifestes chez le rat. La concentration plasmatique de 50 µg/mL d'acyclovir est d'environ 10 fois supérieure à celle obtenue chez l'humain qui reçoit la dose de valacyclovir recommandée (1 000 mg 3 fois par jour par voie orale) pour traiter un zona.

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

RÉFÉRENCES

1. Barry DW, Blum MR. Antiviral drugs: acyclovir. In: Turner P, Shand DG, eds. *Recent Advances in Clinical Pharmacology*, ed 3. New York: Churchill Livingstone 1983; 57-80.
2. Barry DW, Nusinoff-Lehrman S. Viral resistance in clinical practice: summary of five years experience with acyclovir. In: Kono R, Nakajima A, eds. *Herpes Viruses and Virus Chemotherapy (Ex Med Int Congr Ser 667)*. New York: Excerpta Medica 1985; 269-270
3. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Anderson PL, Wood MJ. Valacyclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:1546-1553.
4. Bodsworth NJ, Crooks RJ, Borelli S, Vejlsgaard G, Paavonen J et al. Valacyclovir versus acyclovir in patient initiated treatment of recurrent genital herpes: a randomised, double-blind clinical trial. *Genitourin Med* 1997; 73:110- 116.
5. Boivin G, Edelman CK, Pedneault L, Talarico CL, Biron KK et al. Acyclovir-resistant VZV strains from persons with AIDS: phenotypic and genotypic characterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from persons with AIDS. *J Infect Dis* 1994; 170:68-75.
6. Burgess ED, Gill MJ. Intraperitoneal administration of acyclovir in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Pharmacol* 1990; 30:997-1000.
7. Chulay JD, Bell AR. Long-term safety of valacyclovir for suppression of herpes simplex virus infections (Abstract). *Clin Infect Dis* 1996; 23:879.
8. Cole NL, Balfour HH Jr. Varicella-zoster virus does not become more resistant to acyclovir during therapy. *J Infect Dis* 1986; 153:605-608.
9. Collins P, Ellis MN. Sensitivity monitoring of clinical isolates of herpes simplex virus to acyclovir. *J Med Virol* 1993; 1:58-66.
10. Datta AK, Colby BM, Shaw JE, Pagano JS. Acyclovir inhibition of Epstein-Barr virus replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77:5163-5166.
11. de Bony F, Bidault R, Peck R, Posner J. Lack of interaction between valacyclovir, the L-valyl ester of acyclovir, and Maalox antacid. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37:383-387.
12. DeClercq E. Comparative efficacy of antiherpes drugs in different cell lines. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21:661-663.
13. Dekker C, Ellis MN, McLaren C, et al. Virus resistance in clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12 (Suppl B):137-152.

14. Derse D, Cheng YC, Furman PA, St.Clair MH, Elion GB. Inhibition of purified human and herpes simplex virus-induced DNA polymerases by 9-(2- hydroethoxymethyl) guanine triphosphate: effects on primer-template function. *J Biol Chem* 1981; 256:11447-11451.
15. Ellis MN, Keller PM, Fyfe JA, Martin JL, Rooney JF et al. Clinical isolates of herpes simplex virus type 2 that induces thymidine kinase with altered substrate specificity. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:1117-1125.
16. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, Degregorio B, Roth R. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. *Sex Transm Dis* 1997; 24:481-486.
17. Furman PA, St.Clair MH, Fyfe JA, Rideout JL, Keller PM et al. Inhibition of herpes simplex virus-induced DNA polymerase activity and viral DNA replication by 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine and its triphosphate. *J Virol* 1979; 32:72-77.
18. Jacobson MA, Berger TG, Fikrig S, Becherer P, Moohr JW et al. Acyclovir-resistant varicella zoster virus infection after chronic oral acyclovir therapy in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990; 112:187-191.
19. Jones T, Alderman C. Acyclovir clearance by CAVHD. *Intensive Care Med* 1991; 17:125.
20. Laskin OL, deMiranda P, King DH, Page DA, Longstreth JA et al. Effects of probenecid on the pharmacokinetics and elimination of acyclovir in humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21:804-807.
21. Lau RJ, Emery MG, Galinsky RE. Unexpected accumulation of acyclovir in breast milk with estimate of infant exposure. *Obstet Gynecol* 1987; 69:468-471.
22. Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valacyclovir for Episodic Treatment of Genital Herpes: A Shorter 3-Day Treatment Course compared with 5-Day Treatment. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:958-962.
23. Meyer LJ, deMiranda P, Sheth N, Spruance S. Acyclovir in human breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158:586-588
24. O'Brien JJ, Campoli-Richards DM. Acyclovir – an updated review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1989; 37:233-309.
25. Patel R, Bell AR. Valacyclovir for prevention of genital herpes simplex virus recurrences - Long-term safety (Abstract). *European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 1997; 1425.
26. Patel R, Bodsworth NJ, Peters B. Valacyclovir for the suppression of recurrent genital HSV infection: a placebo controlled study of once daily therapy. *Genitourin Med* 1997; 73:105-109.

27. Perry CM, Faulds D. Valacyclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs* 1996; 52:754-772.
28. Spruance MD, Tyring SK, DeGregorio B, Miller C, Beutner K. A Large-Scale, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Trial of Peroral Valacyclovir for Episodic Treatment of Recurrent Herpes Genitalis. *Arch Intern Med* 1996; 156:1729-1735.
29. Stahlmann R, Klug S, Lewandowski C, Chahoud I, Bochert G et al. Teratogenicity of acyclovir in rats. *Infection* 1987; 15:261-262.
30. Strauss SE, Takiff HE, Seidlin M, Bachrach S, Lininger L et al. Suppression of frequently recurring genital herpes: a placebo-controlled double-blind trial of oral acyclovir. *N Engl J Med* 1984; 310:1545-1550.
31. Weller S, Blum R, Doucette M, Burnette T, Cederberg DM et al. Pharmacokinetics of the acyclovir pro-drug valacyclovir after escalating single-and multiple-dose administration to normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:595-605.
32. Product Monograph: Valtrex® (valacyclovir hydrochloride) tablets. GlaxoSmithKline Inc., Mississauga, Ontario; Ctrl: 184897; Date of Revision, August 10, 2015

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR**

Pr APO-VALACYCLOVIR
Comprimés de valacyclovir USP

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament et effets du médicament :

APO-VALACYCLOVIR (chlorhydrate de valacyclovir) est un médicament antiviral. Il diminue la capacité de multiplication des virus de l'herpès dans l'organisme. APO-VALACYCLOVIR ne guérit pas l'herpès.

Traitement du zona (herpès zoster)

APO-VALACYCLOVIR est utilisé pour traiter le zona (herpès zoster). Le zona est causé par le virus de la varicelle-zona qui provoque des lésions des nerfs et de la peau. APO-VALACYCLOVIR aide à stopper la multiplication du virus et, par le fait même, réduit ses dommages.

Traitement ou suppression de l'herpès génital

APO-VALACYCLOVIR est utilisé pour traiter l'herpès génital causé par le virus *Herpes simplex* (VHS).

Le VHS forme, sur les parties génitales, de petites vésicules remplies de liquide qui se fissurent et deviennent des ulcères ou des plaies pouvant s'accompagner de douleurs ou de démangeaisons. Les vésicules contiennent de nombreuses particules infectieuses du VHS. APO-VALACYCLOVIR aide à stopper la multiplication du VHS, ce qui contribue à raccourcir la période pendant laquelle le virus est excrété par la peau et les muqueuses. Il diminue le nombre de vésicules douloureuses et les aide aussi à cicatriser plus rapidement.

Si vous commencez à prendre APO-VALACYCLOVIR dès que vous sentez qu'une infection se manifeste, vous pourriez même prévenir l'apparition des vésicules. C'est ce que l'on appelle un traitement épisodique.

Lorsqu'il est pris tous les jours, APO-VALACYCLOVIR peut aussi empêcher la réapparition de l'infection par le virus de l'herpès. Ce type de traitement est appelé traitement suppressif.

Réduction de la transmission de l'herpès génital

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

type de traitement vise à réduire la transmission.

Le virus *Herpes simplex* (HSV) peut parfois être excrété sur la peau, mais en quantités trop faibles pour causer des cloques : 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 de cloques.

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

Traitement des feux sauvages (herpès labial)

APO-VALACYCLOVIR est utilisé pour traiter les feux sauvages (herpès labial) causés par le virus *Herpes simplex* (VHS).

Les feux sauvages sont de petites vésicules remplies de liquide qui apparaissent dans la bouche ou sur le pourtour de la bouche. Ces vésicules se fissurent ensuite et deviennent des ulcères ou des plaies pouvant s'accompagner de douleurs ou de démangeaisons. Les vésicules contiennent de nombreuses particules infectieuses du VHS. Les feux sauvages peuvent se propager par les baisers ou d'autres contacts physiques avec la peau infectée (peau à peau).

APO-VALACYCLOVIR aide à stopper la multiplication du VHS, ce qui contribue à raccourcir la période pendant laquelle le virus est excrété par la peau et les muqueuses. Il diminue le nombre de vésicules douloureuses et les aide aussi à cicatriser plus rapidement.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas utiliser APO-VALACYCLOVIR si vous êtes allergique ou réagissez mal au valacyclovir, à l'acyclovir ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition d'APO-VALACYCLOVIR (voir la section « Ingrédients non médicinaux importants »). Avisez votre médecin si vous avez déjà eu une réaction allergique à l'un de ces ingrédients.

Ingrédient médicinal :

L'ingrédient actif d'APO-VALACYCLOVIR en caplets est le chlorhydrate de valacyclovir.

Ingrédients non médicinaux importants :

APO-VALACYCLOVIR en caplets contient également les ingrédients non médicinaux suivants : laque d'aluminium

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

carmin d'indigo (caplets de 500 mg seulement), hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, acide stéarique, silice colloïdale et dioxyde de titane.

Formes pharmaceutiques offertes :

APO-VALACYCLOVIR est offert en caplets contenant 500 mg ou 1 000 mg de valacyclovir.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant d'utiliser APO-VALACYCLOVIR, avisez votre médecin :

- si vous avez des problèmes rénaux ou si vous êtes âgé(e) de 65 ans ou plus, car votre médecin pourrait vous prescrire une dose réduite d'APO-VALACYCLOVIR;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez ou prévoyez allaiter, car votre médecin pourrait décider de ne pas vous prescrire APO-VALACYCLOVIR selon votre état de santé.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous devez prendre APO-VALACYCLOVIR conformément aux directives de votre médecin. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des doutes sur le nombre de caplets que vous devez prendre ou la fréquence à laquelle vous devez les prendre.

Vous ne devez pas diminuer ou augmenter la dose prescrite ni la fréquence des prises, à moins que votre médecin vous demande de le faire.

Pour de meilleurs résultats, dans le cas du zona, de l'herpès génital (premier épisode et épisodes récurrents) et des feux sauvages, commencez à prendre APO-VALACYCLOVIR en caplets dès que possible après l'apparition des symptômes.

Avalez les caplets avec de l'eau. Lorsque vous prenez APO-VALACYCLOVIR, il est important que vous buviez suffisamment d'eau pour prévenir la déshydratation. Vous pouvez prendre les caplets avec ou sans nourriture.

Posologie usuelle chez l'adulte :

Zona (herpès zoster) :

Pour le traitement du zona, la posologie usuelle d'APO-VALACYCLOVIR est de 1 000 mg administrés par voie orale 3 fois par jour pendant 7 jours. La plupart des gens prennent une dose le matin, au lever, une dose au milieu de l'après-midi et une dose le soir, au coucher. Répartir les doses également pendant la journée aidera à diminuer la durée de votre éruption cutanée et des malaises qu'elle vous cause.

Herpès génital :

• Traitement épisodique

Pour le traitement d'un premier épisode d'herpès génital, la posologie usuelle d'APO-VALACYCLOVIR est de 1 000 mg administrés par voie orale 2 fois par jour. Le traitement dure habituellement 10 jours.

Pour le traitement d'épisodes récurrents d'herpès génital, la posologie usuelle d'APO-VALACYCLOVIR est de 500 mg administrés par voie orale 2 fois par jour pendant 3 jours. Prenez une dose le matin et une le soir. Prenez vos caplets APO-VALACYCLOVIR dès que se manifestent les signes avant-coureurs d'une poussée (c.-à-d. démangeaisons, sensation de brûlure, enflure ou douleur dans la région génitale). Cela peut même prévenir l'apparition des vésicules.

• Traitement suppressif

Pour le traitement suppressif de l'herpès génital, la posologie habituelle d'APO-VALACYCLOVIR est de 1 000 mg par voie orale 1 fois par jour. Si vous présentez 9 récurrences ou moins par année, le médecin peut décider de vous prescrire une dose de 500 mg par voie orale 1 fois par jour. Vous devez prendre votre médicament tous les jours et respecter les directives de votre médecin.

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

• Réduction de la transmission

Pour réduire le risque de transmission de l'herpès génital, la dose habituelle d'APO-VALACYCLOVIR est de 500 mg 1 fois par jour à prendre par la personne infectée qui présente 9 récurrences ou moins par année. Vous devez savoir que l'efficacité d'APO-VALACYCLOVIR pour réduire 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 des feux sauvages, la posologie usuelle d'APO-VALACYCLOVIR est de 2 000 mg administrés par voie orale 2 fois par jour pendant 1 jour (période de 24 heures). La deuxième dose doit être prise environ 12 heures après la première, mais pas moins de 6 heures après celle-ci. Le traitement ne doit pas durer plus d'une journée. Prenez vos caplets APO-VALACYCLOVIR dès que se manifestent les signes avant-coureurs d'une poussée (c.-à-d. picotements, démangeaisons ou sensation de brûlure).

Surdose :

En cas de surdose du médicament, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose manquée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, puis prenez la dose suivante en

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

respectant l'intervalle recommandé. Ne doublez pas les doses.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

APO-VALACYCLOVIR produit rarement des effets secondaires, mais il arrive que certaines personnes se sentent mal (nausées, vomissements, diarrhée et mal de ventre) ou éprouvent un léger mal de tête. Généralement, ces effets secondaires sont légers et n'empêchent pas les patients de continuer à prendre APO-VALACYCLOVIR.

Si vous éprouvez l'un des effets indésirables suivants, communiquez sans tarder avec votre médecin :

- éruption cutanée (qui peut également survenir après une exposition à la lumière ultraviolette, comme lors d'une exposition au soleil ou d'une séance dans un salon de bronzage);
- douleur dans le côté (entre les côtes et la hanche) ou dans le bas du dos, au niveau des reins.

Avisez votre pharmacien ou votre médecin si vous remarquez tout effet secondaire causé par votre médicament autre que ceux mentionnés ci-dessus. La monographie de produit fournie à votre médecin et à votre pharmacien contient une liste complète des effets indésirables signalés à ce jour.

Avisez votre médecin sans tarder si votre état se détériore ou si vous ne vous sentez pas mieux après avoir pris tous les caplets.

APO-VALACYCLOVIR peut modifier les résultats d'un bilan hépatique. Il s'agit d'une analyse sanguine qui permet à votre médecin de vérifier le fonctionnement de votre foie. S'il constate des changements importants causés par APO-VALACYCLOVIR, il décidera des mesures à prendre.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue	Trouble de la coagulation accompagné de symptômes tels que : ecchymoses, saignement (des gencives), fièvre, fatigue, céphalées, confusion, engourdissement, paralysie	✓	✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Destruction des globules rouges entraînant une anémie accompagnée de symptômes tels que : diarrhée sanglante, douleurs abdominales, fatigue, nausées, vomissements, confusion, enflure des mains et des pieds.		✓	✓
Rare		✓	✓

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

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez APO-VALACYCLOVIR à une température comprise entre 15 et 30 °C, à l'abri des sources de chaleur ainsi que de l'humidité excessive.

Rangez les caplets APO-VALACYCLOVIR dans un endroit sûr, hors de la portée et de la vue des enfants. Ne prenez aucun caplet après la date de péremption.

**RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES SUR
L'HERPÈS GÉNITAL**

Qu'est-ce que l'herpès génital?

L'herpès génital est l'une des infections transmises sexuellement les plus fréquentes. Elle est causée par le virus *Herpes simplex* (VHS), qui appartient à la famille de virus qui causent les feux sauvages ou les boutons de fièvre. On peut contracter l'herpès génital en ayant des rapports sexuels (contact cutané – peau à peau –, y compris contact génital, anal ou oral) avec une personne atteinte de l'herpès. L'herpès génital ne se manifeste pas toujours sur les parties génitales elles-mêmes. Chez l'homme comme chez la femme, il peut survenir n'importe où entre la taille et le haut des cuisses, y compris les fesses.

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

De nombreuses personnes sont atteintes d'herpès génital sans le savoir. Voici quelques-uns des signes et symptômes pouvant indiquer une poussée d'herpès génital :

- enflure, douleur, démangeaisons ou sensation de brûlure dans les parties génitales;
- rougeurs, minuscules ampoules ou plaies;
- sensation de brûlure en urinant;
- écoulement génital;
- douleurs musculaires, fatigue ou céphalée.

Il n'existe aucun traitement définitif contre l'herpès génital. Une fois que le virus de l'herpès pénètre dans l'organisme, il y reste présente toute la vie, alternant entre des phases d'activité (poussée ou excrétion virale) et de dormance.

On ignore toujours pourquoi des poussées récurrentes surviennent. Certaines personnes savent ce qui réactive leur herpès génital et d'autres pas. Le manque de sommeil, une mauvaise alimentation, le stress et les menstruations sont certains des facteurs qui peuvent réactiver le virus. Essayez de remarquer si ces facteurs sont en cause dans la récurrence de l'infection; vous pourriez être en mesure d'éviter certains d'entre eux. En prenant vos caplets APO-VALACYCLOVIR (chlorhydrate de valacyclovir) dès que les signes avant-coureurs d'une poussée se manifestent, vous pourriez même prévenir l'apparition des vésicules.

Comment ai-je contracté l'herpès génital?

L'herpès génital se transmet d'une personne à l'autre par contact intime direct. Il peut se transmettre sexuellement, par contact direct avec les vésicules ou les plaies qui contiennent de nombreuses particules virales infectieuses. Il peut également se transmettre par contact cutané (peau à peau) avec la partie du corps comprise entre la taille et le haut des cuisses, y compris les fesses, même en l'absence de vésicules, parce que le virus peut être actif sur la peau sans provoquer de symptômes.

Le virus peut profiter de petites coupures ou éraflures sur la peau ou sur une muqueuse, même celles qui sont imperceptibles à l'œil nu, pour pénétrer dans l'organisme.

L'herpès génital ne peut pas se transmettre par une poignée de main, un siège de toilette, une piscine, un sauna, un bain à remous, ni une transfusion sanguine.

Puis-je transmettre l'herpès génital à quelqu'un?

Oui. Il est important de vous rappeler que le virus de l'herpès peut être excrété par votre peau même lorsque vous ne manifestez aucun signe ni symptôme. Vous pouvez donc transmettre l'infection à votre partenaire par contact cutané (peau à peau) avec la partie du corps comprise entre la taille et le haut des cuisses, y compris les fesses, même en l'absence de vésicules ou de plaies. Dans 70 % des cas, l'herpès génital est transmis en l'absence de tout signe ou symptôme.

Comment puis-je diminuer le risque de transmettre l'herpès génital à d'autres parties de mon corps ou à d'autres personnes?

Si vous êtes atteint(e) d'herpès, il n'est pas nécessaire que vous cessiez d'avoir des rapports sexuels. Cependant, vous devez prendre certaines précautions afin de diminuer le risque de transmission.

- Évitez les contacts sexuels avec votre partenaire lorsque vous avez une poussée d'herpès génital ou si vous croyez être sur le point d'en avoir une.
- Utilisez des condoms en latex ou en polyuréthane chaque fois que vous avez des rapports sexuels, même en l'absence de signes d'infection.
- Évitez de toucher ou de rompre les vésicules ou les plaies et ne grattez pas les croûtes lorsqu'elles se forment.
- Lavez-vous toujours les mains si vous touchez aux vésicules, aux plaies ou aux croûtes.
- Si vous ou votre partenaire présentez une infection active au virus de l'herpès génital (ou même de simples signes avant-coureurs), évitez tout contact avec les vésicules ou les plaies.

Combiné avec des pratiques sexuelles sûres, comme l'usage du condom, le traitement quotidien par APO-VALACYCLOVIR réduit le risque de transmettre l'herpès génital à votre partenaire.

- Consultez votre médecin pour connaître les meilleures options qui s'offrent à vous et à votre partenaire.

Qu'en est-il de l'herpès génital et de la grossesse?

Rien n'indique que l'herpès génital nuise à la fertilité de l'homme et de la femme et cette affection est peu susceptible de compliquer la grossesse. Les mesures décrites plus haut aideront également à diminuer le risque de transmission de l'herpès génital pendant la grossesse. Des précautions particulières doivent être prises au cours de la grossesse pour éviter la transmission du virus à une femme enceinte par son partenaire atteint de l'herpès génital. La prudence s'impose au moment de l'accouchement en cas d'infection active chez la mère. Discutez avec votre médecin des options qui

s'offrent à vous.

Comment traiter (ou prendre en charge) l'herpès génital?

Il y a trois façons de prendre en charge l'herpès génital avec APO-VALACYCLOVIR :

Traitement épisodique : Le traitement épisodique consiste à prendre APO-VALACYCLOVIR pendant un nombre précis de jours durant une poussée pour accélérer la guérison des cloques, raccourcir la période de douleur et de malaise et réduire l'excrétion virale (période durant laquelle le virus de l'herpès est excrété). Si vous commencez à prendre APO-VALACYCLOVIR avant que n'apparaissent les plaies, celles-ci pourraient bien ne pas se manifester.

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

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

Consultez votre médecin si vous avez des questions sur le traitement par APO-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.

Déclaration des effets secondaires

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

Trois façons de signaler ces effets :

- Faire une déclaration en ligne sur la page de [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;
- Remplir le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur au numéro sans frais : 1-866-678-6789;
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont accessibles sur la page de [MedEffet](#).

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie de produit complète, rédigée l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec Dispedia, le service d'information sur les médicaments d'Apotex, au 1-800-667-4708. On peut également se procurer la notice à l'adresse <http://www.apotex.ca/produits>.

Cette notice a été rédigée par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 2 décembre 2015