ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AVIRAL 500 mg comprimé pelliculé sécable boite de 10

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de valaciclovir hydraté…….....……556,20 mg
(Correspondant à 500 mg de valaciclovir base)
Pour un comprimé pelliculé sécable
Excipient à effet notoire: propylèneglycol
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Infections à Virus Varicelle-Zona (VZV)

AVIRAL est indiqué dans le traitement du zona et du zona ophtalmique chez l'adulte immunocompétent.
AVIRAL est indiqué dans le traitement du zona chez le patient adulte présentant une immunodépression légère ou modérée.

Infections à Virus *Herpes simplex* (HSV)

AVIRAL est indiqué:

- dans le traitement et la prévention des infections cutanées et muqueuses à HSV, incluant:
  - le traitement du premier épisode d'herpès génital chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé,
  - le traitement des récurrences d'herpès génital chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé,
  - la prévention des récurrences d'herpès génital chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé.
- dans le traitement et la prévention des infections récurrentes oculaires à HSV chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents et l'adulte immunodéprimé (voir rubrique 4.4).

Les études cliniques n'ont été réalisées que chez des patients immunodéprimés infectés par le HSV, dont l'immunodépression était due au VIH (voir rubrique 5.1)..

Infections à Cytomégalovirus (CMV)

AVIRAL est indiqué en prophylaxie des infections et maladies à CMV, après transplantation d'organe, chez l'adulte et l'adolescent (voir rubrique 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Infections à Virus Varicelle-Zona (VZV) - zona et zona ophtalmique

Une fois le diagnostic de zona établi, les patients doivent être informés de la nécessité de débuter le traitement le plus tôt possible. Aucune donnée n'est disponible concernant un traitement instauré plus de 72 heures après l'apparition des manifestations cutanées.

Adulte immunocompétent

Chez le patient immunocompétent, la posologie est de 1000 mg trois fois par jour pendant sept jours (soit une dose journalière totale de 3000 mg). Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (voir paragraphe « Insuffisance rénale » ci-après).

Adulte immunodéprimé
Chez le patient immunodéprimé, la posologie est de 1000 mg trois fois par jour (soit une dose journalière totale de 3000 mg) pendant au moins sept jours et pendant deux jours suivant la formation des croûtes. Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (voir paragraphe « Insuffisance rénale » ci-après).

Chez le patient immunodéprimé, un traitement antiviral est recommandé dans la semaine suivant l'apparition de vésicules, ou alors à n'importe quel moment avant formation complète des croûtes.

Traitement des infections à virus *Herpes simplex* (HSV) chez l'adulte et l'adolescent (≥ 12 ans)
Adulte et adolescent (≥ 12 ans) immunocompétents
La posologie est de 500 mg deux fois par jour (soit une dose journalière totale de 1000 mg). Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (voir paragraphe « Insuffisance rénale » ci-après).
Dans le cas des épisodes récurrents, la durée du traitement sera de trois à cinq jours. Dans le cas des premiers épisodes, lesquels peuvent être parfois plus sévères, il peut s'avérer nécessaire de prolonger la durée de traitement jusqu'à dix jours. Le patient doit débuter le traitement aussitôt que possible. De préférence, le traitement des épisodes récurrents doit débuter durant la phase prodromique ou dès l'apparition des premiers signes ou symptômes. Lorsqu'il est pris dès les premiers signes et symptômes d'une infection récurrente à HSV, AVIRAL peut empêcher la formation de lésions.
Herpès labial
Le valaciclovir administré à la dose de 2000 mg deux fois par jour pendant un jour constitue un traitement efficace de l'herpès labial (boutons de fièvre) chez l'adulte et l'adolescent. La seconde dose doit être prise environ 12 h (mais jamais moins de 6 h) après la première dose. Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (voir paragraphe « Insuffisance rénale » ci-après).
Le recours à ce schéma posologique impose une durée de traitement n'excédant pas un jour dans la mesure où il a été démontré que la prolongation du traitement au-delà de cette période n'apporte aucun bénéfice clinique supplémentaire. Le traitement doit être instauré dès la survenue du tout premier symptôme de bouton de fièvre (par exemple : picotement, démangeaison ou sensation de brûlure).
Adulte immunodéprimé
La posologie recommandée dans le cadre du traitement des infections à HSV chez les adultes immunodéprimés est de 1000 mg deux fois par jour pendant au moins cinq jours, après évaluation de la sévérité de l'état clinique et du statut immunologique du patient. Dans le cas des premiers épisodes, lesquels peuvent être parfois plus sévères, il peut s'avérer nécessaire de prolonger la durée de traitement jusqu'à dix jours. Le patient doit débuter le traitement aussitôt que possible. Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (voir paragraphe «Insuffisance rénale» ci-après). Pour un bénéfice clinique maximal, le traitement doit être instauré dans les 48 heures. Il est recommandé de surveiller étroitement l'évolution des lésions.
Prévention des infections récurrentes à virus Herpes simplex (HSV) chez l'adulte et l'adolescent (≥ 12 ans)
Adulte et adolescent (≥ 12 ans) immunocompétents
La posologie est de 500 mg une fois par jour.

Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (voir paragraphe «Insuffisance rénale» ci-après). Le traitement doit faire l'objet d'une réévaluation 6 à 12 mois après son initiation.

Adulte immunodéprimé

La posologie est de 500 mg deux fois par jour. Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (voir paragraphe « Insuffisance rénale » ci-après). Le traitement doit faire l'objet d'une réévaluation 6 à 12 mois après son initiation.

Prophylaxie des infections et maladies à Cytomégalovirus (CMV) chez l'adulte et l'adolescent (≥ 12 ans)

AVIRAL doit être administré à la dose de 2000 mg quatre fois par jour et ce traitement doit être instauré dès que possible après la transplantation. Cette posologie devra être diminuée en fonction de la clairance de la créatinine (voir paragraphe « Insuffisance rénale » ci-après). La durée du traitement sera généralement de 90 jours, mais sera susceptible d'être prolongée chez les patients à haut risque.

Populations particulières

Sujet âgé

Chez le sujet âgé, la possibilité d'une insuffisance rénale doit être envisagée et la posologie ajustée en conséquence (voir paragraphe « Insuffisance rénale » ci-après). Un apport hydrique suffisant doit être maintenu.

Insuffisance rénale

La prudence s'impose lors de l'administration de AVIRAL chez des patients présentant une altération de la fonction rénale. Un apport hydrique suffisant doit être maintenu. Chez ces patients, la posologie d'AVIRAL doit être diminuée comme indiqué dans le Tableau 1 ci-après.

Chez les patients sous hémodialyse intermittente, la dose d'AVIRAL doit être administrée une fois la séance de dialyse terminée. La clairance de la créatinine doit être fréquemment contrôlée, en particulier lors des périodes de modification rapide de la fonction rénale, par exemple immédiatement après transplantation rénale ou prise du greffon. La posologie d'AVIRAL devra être ajustée en conséquence.

Insuffisance hépatique

Les études ayant évalué le valaciclovir administré à la dose de 1000 mg chez des patients adultes montrent qu'aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une cirrhose légère ou modérée (fonctions de synthèse hépatique normale). Les données pharmacocinétiques obtenues chez des patients adultes présentant une cirrhose avancée (altération des fonctions de synthèse hépatique et signes de shunt porto-systémique) n'indiquent pas la nécessité d'un ajustement posologique ; cependant, les données cliniques restent limitées. Pour des informations concernant l'administration de doses plus élevées (4000 mg ou plus par jour), voir rubrique 4.4.

Tableau 1: ADAPTATION DE LA POSOLOGIE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL

Indication thérapeutique	Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie de valaciclovir[a]
Infections à Virus Varicelle-Zona (VZV)		
Traitement du zona chez l'adulte immunocompétent ou immunodéprimé	≥ 50	1000 mg trois fois par jour
	30 à 49	1000 mg deux fois par jour
	10 à 29	1000 mg une fois par jour
	10	500 mg une fois par jour
Infections à Virus *Herpes Simplex* (HSV)		

Indication thérapeutique	Clairance de la créatinine (ml/min)	Posologie de valaciclovir[a]
Traitement des infections à HSV		
adultes et adolescents immunocompétents	≥ 30 < 30	500 mg deux fois par jour 500 mg une fois par jour
adulte immunodéprimé	≥ 30 < 30	1000 mg deux fois par jour 1000 mg une fois par jour
Traitement de l'herpès labial (boutons de fièvre) chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents (schéma posologique sur 1 jour)	≥ 50	2000 mg deux fois par jour, sur une seule journée
	30 à 49	1000 mg deux fois par jour, sur une seule journée
	10 à 29	500 mg deux fois par jour, sur une seule journée
	< 10	500 mg en une seule prise
Prévention des infections à HSV		
adultes et adolescents immunocompétents	≥ 30 < 30	500 mg une fois par jour 250 mg une fois par jour
· adulte immunodéprimé	≥ 30 < 30	500 mg deux fois par jour 500 mg une fois par jour
Infections à Cytomégalovirus (CMV)		
Prophylaxie des infections à CMV chez l'adulte et l'adolescent transplantés	≥ 75 50 à < 75 25 à < 50 10 à < 25 < 10 ou sous dialyse	2000 mg quatre fois par jour 1500 mg quatre fois par jour 1500 mg trois fois par jour 1500 mg deux fois par jour 1500 mg une fois par jour

[a] Chez les patients sous hémodialyse intermittente, le traitement doit être pris les jours de dialyse après la séance.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de ZELITREX chez l'enfant de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au valaciclovir, à l'aciclovir ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

Des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant menacer le pronostic vital voire être fatales, ont été rapportées comme étant associées à un traitement par valaciclovir. Au moment de la prescription, les patients doivent être alertés sur les signes et symptômes apparentés et faire l'objet d'une surveillance attentive afin de détecter une éventuelle réaction cutanée. Si des signes et symptômes évocateurs d'une réaction de type DRESS surviennent, le traitement par valaciclovir doit être immédiatement arrêté et le recours à un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant). Si le patient a développé une réaction de type DRESS sous traitement par valaciclovir, le traitement par valaciclovir ne doit jamais être réintroduit chez ce patient.

Etat d'hydratation

Chez les patients à risque de déshydratation, en particulier le sujet âgé, des précautions doivent être prises pour assurer un apport hydrique suffisant.

Utilisation chez l'insuffisant rénal et chez le sujet âgé
L'aciclovir étant éliminé par voie rénale, la dose de valaciclovir devra être diminuée chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2). Les patients âgés sont susceptibles de présenter une fonction rénale diminuée; par conséquent, la nécessité d'une réduction de la dose doit être envisagée dans cette population de patients. Les patients âgés et les patients ayant une insuffisance rénale sont exposés à un risque accru de survenue d'effets indésirables d'ordre neurologique et doivent par conséquent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe évocateur de ces effets. Dans les cas rapportés, ces réactions étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).
Administration de doses plus élevées de valaciclovir chez l'insuffisant hépatique et le transplanté hépatique
Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de doses plus élevées de valaciclovir (4000 mg ou plus par jour) chez les patients atteints d'une maladie hépatique. Aucune étude spécifique sur l'utilisation du valaciclovir n'ayant été menée chez les transplantés hépatiques, la prudence s'impose en cas d'administration de doses quotidiennes supérieures à 4000 mg chez ces patients.
Utilisation dans le traitement du zona
La réponse clinique doit faire l'objet d'une surveillance étroite, en particulier chez les patients immunodéprimés. Un traitement antiviral par voie intraveineuse doit être envisagé lorsque la réponse au traitement oral est jugée insuffisante.
Chez les patients présentant une forme compliquée de zona, c'est-à-dire avec atteinte viscérale, zona disséminé, neuropathies motrices, encéphalites et complications cérébro-vasculaires, un traitement antiviral par voie intraveineuse doit être administré.
De plus, chez les patients immunodéprimés présentant un zona ophtalmique ou chez les patients à risque élevé de dissémination de la maladie et d'atteinte viscérale, un traitement antiviral par voie intraveineuse doit être administré.
Transmission de l'herpès génital
Il faut recommander aux patients, même s'ils sont déjà sous traitement antiviral, de ne pas avoir de rapports sexuels en cas de symptômes. Pendant le traitement antiviral préventif, bien que la fréquence de l'excrétion virale soit significativement réduite, le risque de transmission reste toujours possible.
Par conséquent, il est recommandé aux patients, en plus du traitement par valaciclovir, d'avoir des relations sexuelles protégées.
Utilisation dans les infections oculaires à HSV
La réponse clinique doit faire l'objet d'une surveillance étroite chez ces patients.
Un traitement antiviral par voie intraveineuse doit être envisagé lorsque la réponse au traitement oral est jugée insuffisante.
Utilisation dans les infections à CMV
Les données sur l'efficacité du valaciclovir issues de patients transplantés (~200) à risque élevé de maladie à CMV (par exemple, donneurs CMV positif/receveur CMV négatif ou utilisation d'un traitement d'induction par globuline anti-thymocyte) indiquent que valaciclovir ne doit être utilisé chez ces patients que si l'utilisation du valganciclovir ou du ganciclovir est exclue pour des raisons de sécurité.
Les doses élevées de valaciclovir nécessaires dans la prophylaxie du CMV peuvent entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables, incluant des anomalies neurologiques, comparativement à des doses plus faibles administrées dans d'autres indications (voir rubrique 4.8).
Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter d'éventuelles modifications de la fonction rénale et d'ajuster les doses en conséquence (voir rubrique 4.2).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
L'administration concomitante de valaciclovir et de médicaments néphrotoxiques doit faire l'objet d'une attention particulière, notamment chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, et justifie une surveillance régulière de la fonction rénale. Cela s'applique

pour l'administration concomitante avec les aminosides, les organoplatines, les produits de contraste iodés, le méthotrexate, la pentamidine, le foscarnet, la ciclosporine et le tacrolimus.
L'aciclovir est éliminé principalement sous forme inchangée dans les urines, par sécrétion tubulaire rénale active. Après administration de 1000 mg de valaciclovir, la cimétidine et le probénécide, *via* l'inhibition de la sécrétion rénale active de l'aciclovir, diminuent la clairance rénale de l'aciclovir et augmentent l'ASC de l'aciclovir d'environ 25 % et 45 %, respectivement. L'administration concomitante de cimétidine et de probénécide en association avec le valaciclovir induit une augmentation de l'ASC de l'aciclovir de l'ordre de 65 %. La co-administration d'autres médicaments (dont le ténofovir) ayant une action compétitive ou inhibitrice sur la sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations d'aciclovir de par ce mécanisme. De même, l'administration de valaciclovir peut induire une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments administrés en association.
Chez les patients exposés à des doses plus élevées d'aciclovir, à partir du valaciclovir (comme par exemple aux doses utilisées dans le traitement du zona ou dans la prophylaxie des infections à CMV), la prudence s'impose lors de l'administration concomitante de traitements inhibant la sécrétion tubulaire rénale active.
Une augmentation des ASC plasmatiques d'aciclovir et du métabolite inactif du mycophénolate mofétil, un agent immunosuppresseur utilisé chez les patients transplantés, a été mise en évidence lorsque ces deux médicaments sont co-administrés. Aucune modification des concentrations maximales ou des ASC n'a été observée lors d'une co-administration de valaciclovir et de mycophénolate mofétil chez des volontaires sains. L'expérience clinique concernant cette association reste limitée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre limité de données sur l'utilisation de valaciclovir et un nombre modéré sur l'utilisation de l'aciclovir pendant la grossesse sont disponibles à partir des registres de grossesse (ayant documenté les issues de grossesse chez des femmes exposées au valaciclovir et à l'aciclovir oral ou intraveineux (métabolite actif du valaciclovir); 111 et 1246 issues de grossesse (29 et 756 cas exposés pendant le premier trimestre de grossesse, respectivement) et les données post-commercialisation n'ont mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né).
Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité du valaciclovir sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le valaciclovir ne doit être utilisé chez la femme enceinte que si le bénéfice escompté est supérieur aux risques potentiels.

Allaitement

L'aciclovir, qui constitue le principal métabolite du valaciclovir, est excrété dans le lait maternel.
Cependant, aux doses thérapeutiques de valaciclovir, aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est attendu puisque la dose ingérée par ce dernier représente moins de 2 % de la dose thérapeutique d'aciclovir intraveineux utilisée dans le traitement de l'herpès néonatal (voir rubrique 5.2). Le valaciclovir doit être utilisé avec précaution lors de l'allaitement et uniquement si nécessaire.

Fertilité

Le valaciclovir n'a pas affecté la fertilité chez des rats traités par voie orale. A des doses élevées d'aciclovir par voie parentérale, une atrophie testiculaire et une aspermatogénèse ont été observées chez les rats et les chiens. Aucune étude sur la fertilité humaine n'a été réalisée, mais chez 20 patients après 6 mois de traitement quotidien par 400 à 1000 mg d'aciclovir, aucune modification n'a été observée, au niveau de la numération, de la mobilité ou encore de la morphologie des spermatozoïdes.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets du valaciclovir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il convient de tenir compte de l'état clinique du patient et du profil

d'effets indésirables d'AVIRAL lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire et à utiliser des machines. Cependant, la pharmacologie de la substance active ne permet pas de prédire l'existence d'effets délétères sur ces activités.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportées par les patients traités par le valaciclovir dans les études cliniques étaient les céphalées et les nausées. Des effets indésirables plus graves, tels qu'un purpura thrombopénique thrombotique/syndrome hémolytique urémique, une insuffisance rénale aiguë, des troubles neurologiques et une réaction de type DRESS (voir rubrique 4.4), sont présentées plus en détail dans d'autres rubriques de ce document.
Les effets indésirables sont listés ci-dessous, par classe de système d'organe et par fréquence.
Les catégories de fréquence utilisées pour classer ces effets indésirables sont les suivantes :
Très fréquent ≥ 1/10,
Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10,
Peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100,
Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1000,
Très rare <1/10 000,
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).
La catégorie de fréquence associée à chaque effet indésirable a été établie d'après les données issues des essais cliniques, lorsque l'existence d'une association avec valaciclovir était démontrée.
Les données de sécurité d'emploi issues des études cliniques sont basées sur 5855 patients exposés au valaciclovir dans de multiples indications (traitement du zona, traitement/prévention de l'herpès génital et traitement de l'herpès labial).

Données issues des essais cliniques

Affections du système nerveux
Très fréquent : Céphalées
Affections gastro-intestinales
Fréquent : Nausées

Données depuis la commercialisation

Affections hématologiques et du système lymphatique
Peu fréquent : Leucopénie, thrombopénie
Les cas de leucopénie ont été rapportés principalement chez des patients immunodéprimés.
Affections du système immunitaire
Rare : Anaphylaxie
Affections psychiatriques et affections du système nerveux
Fréquent : Sensations de vertiges
Peu fréquent : Confusion, hallucinations, altération de la conscience, tremblements, agitation
Rare : Ataxie, dysarthrie, convulsions, encéphalopathie, coma, symptômes psychotiques, délire.
Les troubles neurologiques, parfois sévères, peuvent être liés à une encéphalopathie et comprennent une confusion mentale, une agitation, des convulsions, des hallucinations et un coma. Ces événements sont généralement réversibles et observés habituellement chez des patients présentant une insuffisance rénale ou d'autres facteurs prédisposants (voir rubrique 4.4). Chez les patients ayant une transplantation d'organe, traités à des doses élevées de valaciclovir (8000 mg par jour) dans le cadre d'une prophylaxie des infections à CMV, des réactions neurologiques ont été observées plus fréquemment que chez les patients recevant des doses plus faibles, utilisées dans d'autres indications.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Peu fréquent : Dyspnée
Affections gastro-intestinales
Fréquent : Vomissements, diarrhées.
Peu fréquent : Inconfort abdominal

Affections hépatobiliaires
Peu fréquent : Augmentations réversibles des résultats des tests du bilan hépatique (par exemple : bilirubine et enzymes hépatiques).
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Fréquent : Eruptions cutanées incluant photosensibilité, prurit
Peu fréquent : Urticaire
Rare : Angiœdème
Fréquence indéterminée : réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4)
Affections du rein et des voies urinaires
Peu fréquent : Douleur rénale, hématurie (souvent associée à d'autres événements rénaux)
Rare : Altération de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë (notamment chez les sujets âgés ou chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, recevant des doses supérieures aux doses recommandées).
La douleur rénale peut être associée à une insuffisance rénale.
La survenue de précipitation intratubulaire de cristaux d'aciclovir dans le rein a également été rapportée. Un apport hydrique adéquat doit être assuré tout au long du traitement (voir rubrique 4.4).
Fréquence indéterminée : Néphrite tubulo-interstitielle
Informations supplémentaires pour des populations particulières
Des cas d'insuffisance rénale, d'anémie hémolytique microangiopathique et de thrombopénie (parfois observés en association) ont été rapportés chez des adultes sévèrement immunodéprimés, en particulier chez ceux qui présentaient une maladie VIH à un stade avancé, traités à des doses élevées de valaciclovir (8000 mg par jour) pendant une période de temps prolongée dans des essais cliniques. Ces événements ont également été observés chez des patients non traités par le valaciclovir et présentant les mêmes pathologies sous-jacentes et concomitantes.
Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Centre Nationnal de Pharmacovigilance - Site internet: www.pharmacovigilance.rns.tn

4.9. Surdosage
Signes et symptômes
Une insuffisance rénale aiguë ainsi que des symptômes neurologiques, parmi lesquels une confusion, des hallucinations, une agitation, une altération de la conscience et un coma, ont été rapportés chez les patients avec un surdosage en valaciclovir. Des nausées et des vomissements peuvent également survenir. La prudence est de rigueur afin d'éviter tout surdosage accidentel. De nombreux cas rapportés concernaient des patients insuffisants rénaux et des patients âgés recevant des surdosages répétés, en raison de l'absence d'adaptation posologique appropriée.
Traitement
Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite visant à détecter tout signe de toxicité.
L'hémodialyse accroît de façon significative l'élimination de l'aciclovir de la circulation sanguine et pourra de ce fait être envisagée comme option de prise en charge en cas de surdosage symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES
5.1. Propriétés pharmacodynamiques
Antiviral à usage systémique.
Classe pharmacothérapeutique : Nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase inverse exclus, Code ATC : **J05AB11**.

Mécanisme d'action

Le valaciclovir, qui est un antiviral, est l'ester L-valine de l'aciclovir. L'aciclovir est un analogue nucléosidique purinique (guanine).

Chez l'homme, le valaciclovir est rapidement et presque entièrement métabolisé en aciclovir et en valine, vraisemblablement par l'enzyme appelée l'hydrolase valaciclovir.

L'aciclovir est un inhibiteur spécifique des Herpes virus avec une activité *in vitro* sur les virus Herpes simplex (HSV) de type 1 et de type 2, virus Varicelle-Zona (VZV), Cytomégalovirus (CMV), Epstein- Barr virus (EBV) et Herpes virus humain de type 6 (HHV-6). L'aciclovir, une fois phosphorylé en aciclovir triphosphate actif, inhibe la synthèse de l'ADN viral.

La première étape de la phosphorylation de l'aciclovir est assurée par une enzyme virale spécifique. Pour les virus HSV, VZV et EBV, il s'agit d'une thymidine kinase (TK) virale, qui n'est présente que dans les cellules infectées par le virus. Pour le CMV, cette sélectivité est conservée, tout au moins partiellement, puisque la phosphorylation est assurée par une activité phosphotransférase dépendante du gène viral UL97. L'activation de l'aciclovir par une enzyme spécifique du virus explique en grande partie sa sélectivité.

La phosphorylation de l'aciclovir monophosphate en di- et tri- phosphate est assurée par des kinases cellulaires. L'aciclovir triphosphate est un inhibiteur compétitif de l'ADN-polymérase virale, et l'incorporation de cet analogue nucléosidique stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN, interrompant ainsi la synthèse de l'ADN viral. La réplication virale est donc bloquée.

Effets pharmacodynamiques

La résistance à l'aciclovir est due à un phénotype déficient en thymidine kinase, donnant lieu à un virus défavorisé chez l'hôte naturel. Une sensibilité diminuée à l'aciclovir liée à de légères modifications soit de la thymidine kinase virale, soit de l'ADN polymérase virale, a été décrite. La virulence de ces mutants est similaire à celle du virus sauvage.

La surveillance d'un grand nombre d'isolats cliniques d'HSV et de VZV issus de patients recevant aciclovir en traitement ou en prophylaxie a montré que l'existence de virus à sensibilité diminuée à l'aciclovir est extrêmement rare chez le sujet immunocompétent et occasionnelle chez les patients sévèrement immunodéprimés, comme par exemple les patients avec transplantation d'organe, les patients sous chimiothérapie anticancéreuse et les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Efficacité clinique et sécurité

Infection par le virus Varicelle-Zona

ZELITREX accélère la disparition de la douleur : il réduit la proportion de patients souffrant de douleurs associées au zona ainsi que la durée de ces douleurs, dont la névralgie aiguë, et également chez les patients de plus de 50 ans, la névralgie post-zostérienne. Le valaciclovir réduit le risque de complications oculaires du zona ophtalmique.

Le traitement intraveineux est généralement considéré comme le traitement standard du zona chez le sujet immunodéprimé; cependant, des données limitées indiquent un bénéfice clinique du valaciclovir dans le traitement de l'infection par le VZV (zona) chez certains types de patients immunodéprimés, parmi lesquels les patients atteints d'un cancer d'organe solide, d'une infection par le VIH, de maladies auto-immunes, de lymphome, de leucémie et les patients ayant reçu une greffe de cellules souches.

Infection par le virus Herpes simplex

Le valaciclovir dans le traitement des infections oculaires à HSV doit être prescrit conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur.

Des études avec valaciclovir dans le traitement et la prévention de l'herpès génital ont été réalisées chez des patients co-infectés VIH/HSV avec un taux médian de CD4 > 100 cellules/mm^3. Le valaciclovir à la dose de 500 mg deux fois par jour était plus efficace qu'à la dose de 1000 mg une fois par jour dans la prévention des récurrences symptomatiques. L'efficacité du valaciclovir à la dose de 1000 mg deux fois par jour dans le traitement des récurrences était comparable, du point de vue de la durée de l'épisode d'herpès, à celle de l'aciclovir oral à la dose de 200 mg cinq fois par jour. Le valaciclovir n'a pas été évalué chez les patients présentant un déficit immunitaire sévère.

L'efficacité du valaciclovir a été documentée dans le traitement d'autres infections cutanées à HSV.

Le valaciclovir a montré une efficacité dans le traitement de l'herpès labial (boutons de fièvre), des mucites induites par la chimiothérapie ou la radiothérapie, dans la réactivation du HSV après abrasion cutanée du visage et dans l'herpès gladiatorum. Sur la base des données historiques sur l'aciclovir, le valaciclovir est susceptible d'être aussi efficace que l'aciclovir dans le traitement de l'érythème polymorphe, de l'eczéma herpétiforme et du panaris herpétique.
Il a été prouvé que le valaciclovir diminue le risque de transmission de l'herpès génital chez les adultes immunocompétents lorsqu'il est pris comme traitement préventif et associé à des relations sexuelles protégées. Une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo a été conduite chez 1484 couples adultes hétérosexuels, immunocompétents et sérodiscordants pour l'infection HSV-2.
Les résultats ont montré des diminutions significatives du risque de transmission : 75 % (acquisition de HSV-2 symptomatique), 50 % (séroconversion HSV-2) et 48 % (acquisition globale de HSV-2) pour le valaciclovir comparé au placebo. Parmi les sujets participant à une sous-étude de diffusion virale, le valaciclovir a réduit significativement la diffusion de 73 % comparé au placebo (voir rubrique 4.4 pour des informations complémentaires sur la diminution de la transmission).
Infection à Cytomégalovirus (voir rubrique 4.4)
La prophylaxie du CMV par le valaciclovir chez les patients ayant subi une transplantation d'organe (rein ou cœur) réduit le taux de survenue de rejet aigu de greffe, d'infections opportunistes et d'infections par d'autres herpès virus (HSV ou VZV). Aucune étude comparative directe versus le valganciclovir n'a été menée afin de définir la stratégie de prise en charge thérapeutique optimale chez les patients ayant subi une transplantation d'organe solide.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Le valaciclovir est une pro-drogue de l'aciclovir. La biodisponibilité de l'aciclovir à partir du valaciclovir est environ 3,3 à 5,5 fois plus élevée que celle de l'aciclovir oral telle que décrite par les données historiques. Après administration orale, le valaciclovir est bien absorbé et métabolisé rapidement et presque intégralement en aciclovir et en valine.
Cette conversion est vraisemblablement médiée par une enzyme retrouvée dans le foie humain et appelée l'hydrolase valaciclovir. La biodisponibilité de l'aciclovir à partir de 1000 mg valaciclovir est de 54 % et n'est pas diminuée par la prise de nourriture.
La pharmacocinétique du valaciclovir n'est pas proportionnelle à la dose. La vitesse et le taux d'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose, donnant lieu à une augmentation inférieure et non proportionnelle à la Cmax dans l'intervalle des doses thérapeutiques et à une biodisponibilité réduite aux doses supérieures à 500 mg. Le tableau ci-dessous fournit une estimation des valeurs des paramètres pharmacocinétiques (PK) de l'aciclovir suite à l'administration de valaciclovir à des doses uniques comprises entre 250 et 2000 mg chez des sujets sains présentant une fonction rénale normale.
sujets sains présentant une fonction rénale normale.

Paramètre PK de l'aciclovir		250 mg (N=15)	500 mg (N=15)	1000 mg (N=15)	2000 mg (N=8)
C_{max}	microgrammes/ml	2,20 ± 0,38	3,37 ± 0,95	5,20 ± 1,92	8,30 ± 1,43
T_{max}	heures (h)	0,75 (0,75-1,5)	1,0 (0,75-2,5)	2,0 (0,75-3,0)	2,0 (1,5-3,0)
ASC	microgrammes.h/ml	5,50 ± 0,82	11,1 ± 1,75	18,9 ± 4,51	29,5 ± 6,36

C_{max} = concentration maximale; T_{max} = temps auquel la C_{max} est observée
ASC = aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps.
Les valeurs relatives à la C_{max} et à l'ASC correspondent à la moyenne ± l'écart-type.

Les valeurs relatives à la T_{max} correspondent à la médiane et à l'étendue des valeurs.
Les concentrations plasmatiques maximales de valaciclovir non métabolisé ne représentent que 4 % environ de celles de l'aciclovir, sont atteintes dans un délai médian de 30 à 100 minutes suite à l'administration de la dose et sont égales ou inférieures à la limite de quantification dans un délai de 3 h suivant l'administration. Les profils pharmacocinétiques du valaciclovir et de l'aciclovir sont similaires après administration d'une dose unique ou de doses répétées. L'existence d'un zona, d'une infection à *Herpes simplex* ou d'une infection par le VIH n'induit pas de modification significative de la pharmacocinétique du valaciclovir et de l'aciclovir suite à l'administration de valaciclovir par voie orale en comparaison à celle des adultes sains. Chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation d'organe et traités par le valaciclovir à la dose de 2000 mg 4 fois par jour, les concentrations maximales d'aciclovir sont similaires ou supérieures à celles observées
chez des volontaires sains ayant reçu la même dose. Les estimations des ASC journalières sont sensiblement supérieures.

Distribution

La liaison du valaciclovir aux protéines plasmatiques est très faible (15 %). La diffusion dans le LCR, évaluée par le ratio des ASC LCR/plasma, n'est pas influencée par l'état de la fonction rénale et est d'environ 25 % pour l'aciclovir et le métabolite 8-hydroxy-aciclovir (8-OH-ACV), et d'environ 2,5 % pour le métabolite 9(carboxyméthoxy)méthylguanine (CMMG).

Biotransformation

Après administration par voie orale, le valaciclovir est métabolisé en aciclovir et en L-valine par effet de premier passage intestinal et/ou hépatique. L'aciclovir est, dans une moindre mesure, métabolisé en 9(carboxyméthoxy)méthylguanine (CMMG) par l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase et en 8-hydroxy-aciclovir (8-OH-ACV) par l'aldéhyde oxydase. Environ 88 % de l'exposition plasmatique totale combinée est imputable à l'aciclovir, 11 % au CMMG et 1 % au 8-OH-ACV. Le valaciclovir et l'aciclovir ne sont pas métabolisés par les enzymes du cytochrome P450.

Élimination

Le valaciclovir est éliminé dans les urines, principalement sous forme d'aciclovir (plus de 80 % de la dose décelable) et du métabolite de l'aciclovir, le CMMG (environ 14 % de la dose décelable). Le métabolite 8-OH-ACV est détecté seulement en faible quantité dans les urines (< 2 % de la dose décelable). Moins de 1 % de la dose administrée de valaciclovir est détectée sous forme inchangée dans les urines. Chez les patients présentant une fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination plasmatique de l'aciclovir observée après administration d'une dose unique ou de doses répétées de valaciclovir est de 3 heures environ.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'élimination de l'aciclovir est corrélée à l'état de la fonction rénale, l'exposition à l'aciclovir augmentera par conséquent avec l'aggravation de l'insuffisance rénale.
Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, la demi-vie moyenne d'élimination de l'aciclovir après administration de valaciclovir est de 14 heures environ, par rapport aux 3 heures environ pour une fonction rénale normale (voir rubrique 4.2).
L'exposition à l'aciclovir et à ses métabolites, le CMMG et le 8-OH-ACV, dans le plasma et dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), a été évaluée à l'état d'équilibre suite à l'administration de doses répétées de valaciclovir chez 6 patients présentant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine moyenne : 111 ml/min; intervalle: 91 à 144 ml/min) et traités à la dose de 2000 mg toutes les 6 heures et chez trois patients présentant une insuffisance rénale sévère (CLcr moyenne : 26 ml/min ; intervalle : 17 à 31 ml/min) traités à la dose de 1500 mg toutes les 12 heures.
Dans le plasma comme dans le LCR, les concentrations d'aciclovir, de CMMG et de 8-OH-ACV étaient en moyenne 2, 4 et 5 à 6 fois plus élevées, respectivement, en cas d'insuffisance rénale sévère par rapport à une fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique

Les données pharmacocinétiques indiquent que l'insuffisance hépatique réduit la vitesse de métabolisation du valaciclovir en aciclovir, mais qu'elle ne réduit pas son taux. La demi-vie de l'aciclovir n'est pas modifiée.

Grossesse

Une étude ayant évalué la pharmacocinétique du valaciclovir et de l'aciclovir lors de l'exposition en fin de grossesse indique que la grossesse n'a pas d'incidence sur la pharmacocinétique du valaciclovir.

Passage dans le lait maternel

Après administration de valaciclovir à la dose de 500 mg par voie orale, des concentrations maximales (C_{max}) d'aciclovir de 0,5 à 2,3 fois supérieures aux concentrations sériques maternelles correspondantes ont été observées dans le lait maternel. La concentration médiane d'aciclovir dans le lait maternel était de 2,24 microgrammes/ml (soit 9,95 micromoles/l). L'administration de valaciclovir à la dose de 500 mg deux fois par jour chez la mère exposerait l'enfant allaité à une dose quotidienne d'aciclovir oral de l'ordre de 0,61 mg/kg/jour. La demi-vie d'élimination de l'aciclovir à partir du lait maternel est similaire à celle de l'aciclovir sérique. La présence de valaciclovir non métabolisé, que ce soit dans le sérum maternel, dans le lait maternel ou dans les urines de l'enfant allaité, n'a pas été détectée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de génotoxicité et de cancérogenèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

L'administration de valaciclovir par voie orale n'a eu aucune incidence sur la fertilité, que ce soit chez le rat mâle ou femelle.

Le valaciclovir n'est tératogène ni chez le rat, ni chez le lapin. Il est métabolisé presque entièrement en aciclovir. L'administration sous-cutanée d'aciclovir au cours de tests reconnus à l'échelle internationale n'a induit aucun effet tératogène, que ce soit chez le rat ou le lapin. D'autres études menées chez le rat ont mis en évidence des anomalies fœtales et une toxicité maternelle suite à l'administration de doses sous-cutanées ayant généré des concentrations plasmatiques d'aciclovir de l'ordre de 100 microgrammes/ml (soit plus de 10 fois supérieures aux concentrations atteintes suite à l'administration de valaciclovir à la dose unique de 2000 mg chez l'homme en présence d'une fonction rénale normale).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Povidone K 90, amidon de mais prégélatinisé, crospovidone, silice colloïdale anhydre , stéarate de magnésium, opadry OY-S-28861 (Hypromellose – dioxyde de titane – propylène glycol).

6.2. Incompatibilités

<Sans objet>

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 30 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Blisters thermoformés en Aluminium – PVC/PVDC/PVC transparent

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Laboratoires PHARMAGHREB
Z.I. ARIANA AÉROPORT
BP7 – 1080 CEDEX TUNIS
TEL : 00 (216) 71.940.300
FAX : 00 (216) 71.940.309

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9013941

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

AMM du 22/11/2017
Renouvellement du 11/11/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/10/2023

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

TABLEAU A (LISTE I)
UNIQUEMENT SUR ORDONNANCE