

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Valaciclovir Sandoz 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 556,275 mg de chlorhydrate de valaciclovir équivalant à 500 mg de valaciclovir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, en forme de gélules, portant l'inscription en creux « 500 » sur une face et aucune inscription sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Infections par le virus varicelle-zona (VZV) – zona

Valaciclovir Sandoz est indiqué pour le traitement du zona (herpes zoster) et du zona ophtalmique chez les adultes immunocompétents (voir rubrique 4.4).

Valaciclovir Sandoz est indiqué pour le traitement du zona chez les patients adultes présentant une immunosuppression légère ou modérée (voir rubrique 4.4).

Infections par le virus de l'herpès simplex (HSV)

Valaciclovir Sandoz est indiqué

- pour le traitement et la suppression des infections à HSV de la peau et des muqueuses, notamment
 - traitement d'un premier épisode d'herpès génital chez les adultes et les adolescents immunocompétents et chez les adultes immunodéprimés
 - traitement de récurrences d'herpès génital chez les adultes et les adolescents immunocompétents et chez les adultes immunodéprimés
 - suppression de l'herpès génital récurrent chez les adultes et les adolescents immunocompétents et chez les adultes immunodéprimés
- pour le traitement et la suppression des infections oculaires récurrentes à HSV chez les adultes et les adolescents immunocompétents et chez les adultes immunodéprimés (voir rubrique 4.4)

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez des patients infectés par le HSV immunodéprimés pour d'autres causes qu'une infection à VIH (voir rubrique 5.1).

Infections à cytomégalovirus (CMV)

Valaciclovir Sandoz est indiqué pour la prophylaxie de l'infection et de la maladie à CMV après une transplantation d'organe solide chez les adultes et les adolescents (voir rubrique 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Infections par le virus varicelle-zona (VZV) – zona et zona ophtalmique

Il faut conseiller aux patients de commencer le traitement dès que possible après un diagnostic de zona. Il n'existe pas de données concernant un traitement commencé plus de 72 heures après le début de l'éruption du zona.

Adultes immunocompétents

Chez les patients immunocompétents, la dose est de 1000 mg trois fois par jour pendant sept jours (dose quotidienne totale de 3000 mg). Cette dose doit être réduite en fonction de la clairance de la créatinine (voir ci-dessous Insuffisance rénale).

Adultes immunodéprimés

Chez les patients immunodéprimés, la dose est de 1000 mg trois fois par jour pendant au moins sept jours (dose quotidienne totale de 3000 mg) et pendant 2 jours après la formation d'une croûte sur les lésions. Cette dose doit être réduite en fonction de la clairance de la créatinine (voir ci-dessous Insuffisance rénale).

Chez les patients immunodéprimés, on suggère un traitement antiviral pour les patients qui consultent dans la semaine de la formation des vésicules ou à tout moment avant la formation complète d'une croûte sur les lésions.

Traitement des infections par le virus de l'herpès simplex (HSV) chez les adultes et les adolescents (≥ 12 ans)

Adultes et adolescents (≥ 12 ans) immunocompétents

La dose est de 500 mg de Valaciclovir Sandoz à prendre deux fois par jour (dose quotidienne totale de 1000 mg). Cette dose doit être réduite en fonction de la clairance de la créatinine (voir ci-dessous Insuffisance rénale).

Pour les épisodes récurrents, le traitement doit être administré pendant trois à cinq jours. Pour les épisodes initiaux, qui peuvent être plus sévères, une extension du traitement jusqu'à dix jours peut s'avérer nécessaire. L'administration doit débiter le plus tôt possible. Pour les épisodes récurrents d'herpès simplex, cela devrait idéalement être pendant la période prodromique ou immédiatement lors de l'apparition des premiers signes ou symptômes. Valaciclovir Sandoz peut empêcher le développement des lésions lorsqu'il est pris dès les premiers signes et symptômes d'une récurrence du HSV.

Herpès labial

Pour l'herpès labial (boutons de fièvre), 2000 mg de valaciclovir deux fois par jour pendant un jour constituent un traitement efficace chez les adultes et les adolescents. La seconde dose doit être prise environ 12 heures (pas moins de 6 heures) après la première. Cette dose doit être réduite en fonction de la clairance de la créatinine (voir ci-dessous Insuffisance rénale). Lorsqu'on utilise ce schéma posologique, le traitement ne doit pas dépasser un jour, puisqu'on a montré que cela ne procure aucun bénéfice clinique supplémentaire. Le traitement doit débuter dès le premier symptôme d'un bouton de fièvre (par ex. picotement, prurit ou brûlure).

Adultes immunodéprimés

Pour le traitement du HSV chez les adultes immunodéprimés, la posologie est de 1000 mg deux fois par jour pendant au moins 5 jours, après évaluation de la sévérité de l'état clinique et du statut immunologique du patient. Pour les épisodes initiaux, qui peuvent être plus sévères, une extension du traitement jusqu'à dix jours peut s'avérer nécessaire. L'administration doit débuter le plus tôt possible. Cette dose doit être réduite en fonction de la clairance de la créatinine (voir ci-dessous Insuffisance rénale). Pour obtenir un bénéfice clinique maximum, le traitement doit débuter dans les 48 heures. Une surveillance stricte de l'évolution des lésions est conseillée.

Suppression des récurrences des infections par le virus de l'herpès simplex (HSV) chez les adultes et les adolescents (≥ 12 ans)

Adultes et adolescents (≥ 12 ans) immunocompétents

La dose est de 500 mg de Valaciclovir Sandoz une fois par jour. Certains patients présentant des récurrences très fréquentes (≥ 10 par an en l'absence de traitement) peuvent retirer un bénéfice supplémentaire en répartissant la dose quotidienne de 500 mg sur deux prises séparées (250 mg deux fois par jour). Cette dose doit être réduite en fonction de la clairance de la créatinine (voir ci-dessous Insuffisance rénale). Le traitement doit être réévalué après 6 à 12 mois de traitement.

Adultes immunodéprimés

La dose est de 500 mg de Valaciclovir Sandoz deux fois par jour. Cette dose doit être réduite en fonction de la clairance de la créatinine (voir ci-dessous Insuffisance rénale). Le traitement doit être réévalué après 6 à 12 mois de traitement.

Prophylaxie de l'infection et de la maladie à cytomégaloherpesvirus (CMV) chez les adultes et les adolescents (≥ 12 ans)

La posologie de Valaciclovir Sandoz est de 2000 mg quatre fois par jour, en commençant le plus tôt possible après la transplantation. Cette dose doit être réduite en fonction de la clairance de la créatinine (voir ci-dessous Insuffisance rénale).

La durée du traitement sera habituellement de 90 jours, mais pourrait devoir être prolongée chez les patients à haut risque.

Populations particulières

Enfants

L'efficacité de Valaciclovir Sandoz n'a pas été évaluée chez les enfants de moins de 12 ans.

Personnes âgées

Chez le sujet âgé, la possibilité d'une insuffisance rénale doit être envisagée, et la dose doit être adaptée en conséquence (voir ci-dessous Insuffisance rénale). Veiller à maintenir une hydratation suffisante du patient.

Insuffisance rénale

La prudence s'impose lorsqu'on administre Valaciclovir Sandoz à des patients dont la fonction rénale est altérée. Veiller à maintenir une hydratation suffisante du patient. La dose de Valaciclovir Sandoz doit être réduite chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, conformément au Tableau 1 ci-dessous.

Chez les patients recevant une hémodialyse intermittente, la dose de Valaciclovir Sandoz doit être administrée après l'hémodialyse. La clairance de la créatinine doit être contrôlée fréquemment, en particulier pendant les périodes où la fonction rénale change rapidement, c'est-à-dire immédiatement après la transplantation rénale ou la prise de la greffe. La posologie de Valaciclovir Sandoz doit être ajustée en conséquence.

Insuffisance hépatique

Des études utilisant une dose de 1000 mg de valaciclovir chez des patients adultes montrent qu'il n'est pas nécessaire de modifier la dose chez les patients présentant une cirrhose légère ou modérée (fonction de synthèse du foie maintenue). Les données pharmacocinétiques obtenues chez des patients adultes atteints de cirrhose avancée (fonction de synthèse du foie altérée et signe de shunt porto-systémique) n'indiquent pas qu'il soit nécessaire d'adapter la posologie ; cependant, l'expérience clinique est limitée. Pour les doses plus élevées (4000 mg ou plus par jour), voir rubrique 4.4.

Tableau 1 : AJUSTEMENT DE LA DOSE EN CAS D'INSUFFISANCE RENALE

| Indication thérapeutique | Clairance de la créatinine (ml/min) | Posologie du valaciclovir ^a |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infections par le virus varicelle-zona (VZV) | | |
| <i>Traitement du zona (herpes zoster) chez les adultes immunocompétents et immunodéprimés</i> | ≥ 50 30 à 49 10 à 29 < 10 | 1000 mg trois fois par jour 1000 mg deux fois par jour 1000 mg une fois par jour 500 mg une fois par jour |
| Infections par le virus de l'herpès simplex (HSV) | | |
| <i>Traitement des infections à HSV</i> | | |
| - adultes et adolescents immunocompétents | ≥ 30 < 30 | 500 mg deux fois par jour 500 mg une fois par jour |
| - adultes immunodéprimés | ≥ 30 < 30 | 1000 mg deux fois par jour 1000 mg une fois par jour |
| <i>Traitement de l'herpès labial (boutons de fièvre) chez les adultes et les adolescents immunocompétents (schéma alternatif d'un jour)</i> | ≥ 50 30 à 49 10 à 29 < 10 | 2000 mg deux fois par jour 1000 mg deux fois par jour 500 mg deux fois par jour 500 mg en dose unique |
| <i>Suppression des infections à HSV</i> | | |

| | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - adultes et adolescents immunocompétents | ≥ 30 < 30 | 500 mg une fois par jour ^b 250 mg une fois par jour |
| - adultes immunodéprimés | ≥ 30 < 30 | 500 mg deux fois par jour 500 mg une fois par jour |
| Infections à cytomégalovirus (CMV) | | |
| <i>Prophylaxie du CMV chez les receveurs de transplant d'organe solide chez les adultes et les adolescents</i> | ≥ 75 50 à < 75 25 à < 50 10 à < 25 < 10 ou 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 Pour les patients sous hémodialyse intermittente, la dose doit être administrée après la dialyse les jours de dialyse.

^b Pour la suppression du HSV chez les sujets immunocompétents avec ≥ 10 récurrences par an, les meilleurs résultats peuvent être obtenus avec 250 mg deux fois par jour.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au valaciclovir ou 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

Etat d'hydratation

On veillera à assurer une prise suffisante de liquides chez les patients chez lesquels il existe un risque de déshydratation, en particulier les personnes âgées.

Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale et les patients âgés

L'aciclovir est éliminé par clairance rénale ; dès lors, la dose de valaciclovir doit être réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Les patients âgés sont susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale, et il faut dès lors envisager la nécessité d'une réduction de la dose dans ce groupe de patients. Tant les patients âgés que ceux atteints d'insuffisance rénale présentent un risque accru de développer des effets indésirables neurologiques et doivent être surveillés de près pour détecter les signes de tels effets. Dans les cas rapportés, ces effets indésirables ont en général été réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Utilisation de doses élevées de valaciclovir en cas d'insuffisance hépatique et de transplantation du foie

On ne dispose pas de données concernant l'utilisation de doses élevées de valaciclovir (4000 mg ou plus par jour) chez des patients présentant une affection hépatique. On n'a pas réalisé d'études spécifiques du valaciclovir en transplantation hépatique ; dès lors, la prudence est de rigueur lorsqu'on administre des doses quotidiennes supérieures à 4000 mg à ces patients.

Utilisation pour le traitement du zona

La réponse clinique doit être suivie de près, en particulier chez les patients immunodéprimés. Il faut envisager un traitement antiviral intraveineux lorsque la réponse au traitement oral est jugée insuffisante.

Les patients souffrant d'un zona compliqué, c'est-à-dire ceux présentant une atteinte viscérale, un zona disséminé, des neuropathies motrices, une encéphalite et des complications cérébrovasculaires, doivent recevoir un traitement antiviral intraveineux.

En outre, les patients immunodéprimés atteints de zona ophtalmique ou ceux présentant un risque élevé de dissémination de la maladie et d'atteinte viscérale doivent recevoir un traitement antiviral intraveineux.

Transmission de l'herpès génital

Il faut conseiller aux patients d'éviter d'avoir des relations sexuelles lorsque des symptômes sont présents, même si un antiviral a été instauré. Pendant un traitement supprimeur par antiviraux, la fréquence de l'élimination du virus est significativement réduite. Cependant, le risque de transmission est toujours possible. Par conséquent, en plus du traitement par valaciclovir, il est recommandé aux patients d'avoir des rapports sexuels sans risques.

Utilisation dans les infections oculaires à HSV

La réponse clinique doit être suivie de près chez ces patients. Il faut envisager un traitement antiviral intraveineux lorsque la réponse au traitement oral est peu susceptible d'être suffisante.

Utilisation dans les infections à CMV

Les données relatives à l'efficacité du valaciclovir émanant de patients transplantés (~200) à haut risque pour la maladie à CMV (par ex. donneur CMV positif/receveur CMV négatif ou utilisation d'un traitement d'induction par globuline antithymocytaire) indiquent que le valaciclovir ne doit être utilisé chez ces patients que lorsque des problèmes de sécurité empêchent l'utilisation de valganciclovir ou de ganciclovir.

Une dose élevée de valaciclovir, telle qu'elle est requise pour la prophylaxie du CMV, peut se traduire par des effets indésirables plus fréquents, notamment des anomalies du SNC, que ce que l'on observe avec les doses plus faibles administrées pour d'autres indications (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés de près sous l'angle de modifications de la fonction rénale, et les doses doivent être adaptées en conséquence (voir rubrique 4.2).

Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

Un syndrome DRESS, qui peut menacer le pronostic vital ou être fatal, a été rapporté en association avec le traitement par valaciclovir. Au moment de prescrire ce traitement à un patient, ce dernier doit être informé des signes et des symptômes, et doit être étroitement surveillé pour détecter d'éventuelles réactions cutanées. Si des signes et des symptômes évocateurs d'un syndrome DRESS apparaissent, le traitement par valaciclovir doit être immédiatement arrêté et un autre traitement doit être envisagé (le cas échéant). Si un syndrome DRESS s'est développé chez un patient avec l'utilisation du valaciclovir, le traitement par valaciclovir ne doit jamais être repris chez ce patient.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'association de valaciclovir avec des médicaments néphrotoxiques doit se faire avec prudence, en particulier chez les sujets dont la fonction rénale est altérée, et elle justifie un monitoring régulier de la fonction rénale. Ceci s'applique à l'administration concomitante avec des aminosides, des composés organoplatines, des produits de contraste iodés, le méthotrexate, la pentamidine, le foscarnet, la ciclosporine et le tacrolimus.

L'aciclovir est principalement éliminé sous forme inchangée dans l'urine par sécrétion tubulaire rénale active. Après administration de 1000 mg de valaciclovir, la cimétidine et le probénécide réduisent la clairance rénale de l'aciclovir et augmentent respectivement l'AUC de l'aciclovir d'environ 25% et 45%, en inhibant la sécrétion rénale active de l'aciclovir. La cimétidine et le probénécide pris ensemble avec du valaciclovir augmentent l'AUC de l'aciclovir d'environ 65%. D'autres médicaments (notamment, par ex., le ténofovir) administrés de manière concomitante, qui entrent en compétition avec la sécrétion tubulaire active ou qui l'inhibent, peuvent augmenter les concentrations d'aciclovir par ce mécanisme. De même, l'administration de valaciclovir peut augmenter les concentrations plasmatiques de la substance administrée concomitamment.

Chez les patients soumis à des expositions plus élevées à l'aciclovir à partir du valaciclovir (par ex. aux doses utilisées pour le traitement du zona ou la prophylaxie du CMV), la prudence est de rigueur pendant l'administration concomitante avec les médicaments qui inhibent la sécrétion tubulaire rénale active.

On a montré des augmentations des AUC plasmatiques de l'aciclovir et du métabolite inactif du mycophénolate mofétil, un immunosuppresseur utilisé chez les patients transplantés, lorsque les médicaments sont administrés simultanément. On n'observe pas de modifications des pics de concentration ni des AUC lors de la co-administration de valaciclovir et de mycophénolate mofétil chez des volontaires sains. On n'a qu'une expérience clinique limitée de l'utilisation de cette combinaison.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

On dispose d'une quantité limitée de données concernant l'utilisation du valaciclovir et d'une quantité modérée de données concernant l'utilisation de l'aciclovir pendant la grossesse à partir de registres des grossesses (qui ont documenté l'issue des grossesses chez des femmes exposées au valaciclovir ou à l'aciclovir (le métabolite actif du valaciclovir) oral ou intraveineux) ; 111 et 1246 résultats (respectivement 29 et 756 femmes exposées pendant le premier trimestre de la grossesse) ainsi que l'expérience acquise après la commercialisation indiquent une absence de toxicité malformative ou fœto-néonatale. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction pour le valaciclovir (voir rubrique 5.3). Le valaciclovir ne doit être utilisé dans la grossesse que si les bénéfices potentiels du traitement l'emportent sur le risque potentiel.

Allaitement

L'aciclovir, le principal métabolite du valaciclovir, est excrété dans le lait maternel. Cependant, avec les doses thérapeutiques de valaciclovir, on ne prévoit pas d'effets sur les nouveau-nés/nourrissons allaités puisque la dose ingérée par l'enfant est de moins de 2% de la dose thérapeutique d'aciclovir intraveineux administrée pour le traitement de l'herpès néonatal (voir rubrique 5.2). Le valaciclovir doit être utilisé avec prudence pendant l'allaitement et uniquement lorsqu'il est cliniquement indiqué.

Fertilité

Le valaciclovir n'a pas affecté la fécondité chez les rats lors d'administration orale. Avec des doses parentérales élevées d'aciclovir, on a observé une atrophie testiculaire et une aspermatogénèse chez les rats et les chiens. On n'a pas réalisé d'études de la fécondité chez

l'être humain avec le valaciclovir, mais on n'a pas rapporté de modifications du nombre, de la mobilité ou de la morphologie des spermatozoïdes chez 20 patients après 6 mois de traitement quotidien par 400 à 1000 mg d'aciclovir.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. L'état clinique du patient et le profil d'effets indésirables de Valaciclovir Sandoz doivent être gardés à l'esprit lorsqu'on envisage l'aptitude du patient à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. En outre, un effet préjudiciable sur ces activités ne peut être prédit sur la base de la pharmacologie de la substance active.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés dans au moins une indication chez des patients traités par valaciclovir dans les études cliniques ont été des céphalées et des nausées. Des EI plus graves tels qu'un purpura thrombocytopénique thrombotique/syndrome hémolytique et urémique, une insuffisance rénale aiguë et des troubles neurologiques sont analysés plus en détail dans d'autres rubriques de cette notice.

Les effets indésirables sont repris ci-dessous par classe de système d'organes et par fréquence.

Les catégories de fréquence suivantes sont utilisées pour classifier les effets indésirables :

| | |
|---------------|--------------------------------------|
| Très fréquent | $\geq 1/10$, |
| Fréquent | $\geq 1/100$ à $< 1/10$, |
| Peu fréquent | $\geq 1/1\ 000$ à $\leq 1/100$, |
| Rare | $\geq 1/10\ 000$ à $\leq 1/1\ 000$, |
| Très rare | $\leq 1/10\ 000$ |

Les données issues des essais cliniques ont été utilisées pour attribuer les catégories de fréquence aux EI si, dans les études, il y avait une preuve qu'ils étaient associés au valaciclovir.

Pour les EI identifiés à partir de l'expérience post-commercialisation mais non observés dans les études cliniques, on a utilisé la valeur la plus conservatrice de l'estimation ponctuelle (« règle de trois ») pour attribuer la catégorie de fréquence de l'EI. Pour les EI identifiés comme associés au valaciclovir à partir de l'expérience post-commercialisation et observés dans les études cliniques, on a utilisé l'incidence dans l'étude pour attribuer la catégorie de fréquence de l'EI. La base de données de sécurité des études cliniques repose sur 5855 sujets exposés au valaciclovir dans des études cliniques couvrant de multiples indications (traitement du zona, traitement/suppression de l'herpès génital et traitement des boutons de fièvre).

Données issues des études cliniques

Affections du système nerveux

Très fréquent : Céphalées

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausées

Données post-commercialisation

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : Leucopénie, thrombocytopénie

Les cas de leucopénie sont surtout rapportés chez des patients immunodéprimés.

Affections du système immunitaire

Rare : Anaphylaxie

Affections du système nerveux et affections psychiatriques

Fréquent : Etourdissements

Peu fréquent : Confusion, hallucinations, diminution de la conscience, tremblement, agitation

Rare : Ataxie, dysarthrie, convulsions, encéphalopathie, coma, symptômes psychotiques, délire.

Des troubles neurologiques, parfois sévères, peuvent être liés à l'encéphalopathie et comportent confusion, agitation, convulsions, hallucinations, coma. Ces effets sont généralement réversibles et s'observent habituellement chez des patients présentant une insuffisance rénale ou d'autres facteurs prédisposants (voir rubrique 4.4). Des réactions neurologiques se sont produites plus fréquemment chez des patients ayant subi une transplantation d'organe et recevant des doses élevées (8000 mg par jour) de valaciclovir pour une prophylaxie du CMV que chez les patients recevant des doses plus faibles pour d'autres indications.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : Dyspnée

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Vomissements, diarrhée

Peu fréquent : Gêne abdominale

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : Augmentations réversibles des tests fonctionnels hépatiques (par ex. bilirubine, enzymes hépatiques)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Eruptions cutanées, y compris photosensibilité, prurit

Peu fréquent : Urticaire

Rare : Œdème de Quincke

Fréquence indéterminée : Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome 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 : Insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë (en particulier chez des patients âgés ou des patients insuffisants rénaux recevant des doses plus élevées que les doses recommandées)

Fréquence indéterminée : Néphrite tubulo-interstitielle
La douleur rénale peut être associée à une insuffisance rénale.

On a aussi rapporté une précipitation intratubulaire de cristaux d'aciclovir dans le rein. Une prise liquidienne adéquate doit être assurée pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Information supplémentaire concernant des populations particulières

On a signalé des cas d'insuffisance rénale, d'anémie hémolytique microangiopathique et de thrombocytopénie (parfois combinés) chez des patients adultes sévèrement immunodéprimés, en particulier chez des patients présentant une infection à VIH avancée, recevant des doses élevées (8000 mg par jour) de valaciclovir pendant des périodes prolongées dans des études cliniques. Ces effets indésirables ont aussi été observés chez des patients qui n'étaient pas traités par valaciclovir mais qui présentaient les mêmes affections sous-jacentes ou 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

On a rapporté une insuffisance rénale aiguë et des symptômes neurologiques comportant confusion, hallucinations, agitation, diminution de la conscience et coma chez des patients recevant des doses excessives de valaciclovir. Des nausées et des vomissements peuvent aussi se produire. La prudence est de rigueur pour prévenir un surdosage accidentel. Bon nombre des cas rapportés impliquaient des patients insuffisants rénaux et des patients âgés recevant des doses excessives répétées, en raison de l'absence d'une réduction appropriée de la posologie.

Traitement

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe de toxicité. L'hémodialyse augmente de manière significative l'élimination sanguine de l'aciclovir ; elle peut donc être envisagée comme option thérapeutique en cas de surdosage symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Antiviraux à usage systémique.

Classe pharmacothérapeutique:

Nucléosides et nucléotides, à l'exclusion des inhibiteurs de la transcriptase inverse, code ATC : J05AB11.

Mécanisme d'action

Le valaciclovir, un antiviral, est l'ester L-valine de l'aciclovir. L'aciclovir est un analogue de nucléoside purique (guanine).

Chez l'homme, le valaciclovir est rapidement et presque complètement transformé en aciclovir et en valine, probablement par l'enzyme appelée valaciclovir hydrolase.

In vitro, il possède une activité vis-à-vis des virus de l'herpès simplex (HSV) de type 1 et 2, du virus varicelle-zona (VZV), du cytomegalovirus (CMV), du virus d'Epstein-Barr (EBV) et du virus 6 de l'herpès humain (HHV-6). L'aciclovir inhibe la synthèse de l'ADN du virus de l'herpès dès qu'il a été phosphorylé en sa forme triphosphate active.

Le premier stade de la phosphorylation requiert l'activité d'une enzyme spécifique du virus. Dans le cas du HSV, du VZV et de l'EBV, cette enzyme est la thymidine kinase (TK) virale, qui n'est présente que dans les cellules infectées par le virus. La sélectivité est maintenue dans le CMV, la phosphorylation étant médiée, du moins en partie, par une phosphotransférase, un produit génique de l'UL97. Cette condition requise pour l'activation de l'aciclovir par une enzyme spécifique du virus explique largement sa sélectivité.

Le processus de phosphorylation est achevé (transformation du monophosphate en triphosphate) par des kinases cellulaires. Le triphosphate d'aciclovir inhibe de manière compétitive l'ADN polymérase du virus, et l'incorporation de cet analogue nucléosidique se traduit par une interruption obligatoire de la chaîne, arrêtant la synthèse virale d'ADN et bloquant ainsi la réplication virale.

Effets pharmacodynamiques

La résistance à l'aciclovir est normalement due à un phénotype déficient en thymidine kinase, ce qui se traduit par un virus désavantagé dans l'hôte naturel. On a décrit une diminution de la sensibilité à l'aciclovir résultant de modifications subtiles de la thymidine kinase ou de l'ADN polymérase virales. La virulence de ces variants ressemble à celle du virus de type sauvage.

Un monitoring d'isolats cliniques de HSV et de VZV obtenus à partir de patients recevant un traitement ou une prophylaxie par aciclovir a révélé que le virus doté d'une sensibilité réduite à l'aciclovir est extrêmement rare chez l'hôte immunocompétent et ne se rencontre que peu fréquemment chez les sujets sévèrement immunodéprimés, par ex. les receveurs d'une transplantation d'organe ou de moelle osseuse, les patients recevant une chimiothérapie pour une affection maligne et les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Etudes cliniques

Infection par le virus varicelle-zona

Valaciclovir Sandoz accélère la disparition de la douleur : il réduit la durée de la douleur associée au zona et la proportion de patients présentant cette douleur, ce qui inclut les névralgies aiguës et aussi, chez les patients de plus de 50 ans, la névralgie post-herpétique. Valaciclovir Sandoz réduit le risque de complications oculaires du zona ophthalmique.

Un traitement intraveineux est généralement considéré comme la norme pour le traitement du zona chez les patients immunodéprimés ; néanmoins, des données limitées indiquent un

bénéfice clinique du valaciclovir dans le traitement de l'infection à VZV (zona) chez certains patients immunodéprimés, notamment ceux atteints d'un cancer d'organe solide, de VIH, de maladies auto-immunes, de lymphome, de leucémie et ceux ayant reçu une transplantation de cellules souches.

Infection par le virus de l'herpès simplex

Pour les infections oculaires à HSV, le valaciclovir doit être administré conformément aux directives thérapeutiques en vigueur.

Des études du traitement et de la suppression par valaciclovir dans l'herpès génital ont été réalisées chez des patients co-infectés par le VIH/HSV et présentant un nombre moyen de CD4 de > 100 cellules/mm³. Le valaciclovir 500 mg deux fois par jour s'est avéré supérieur au schéma de 1000 mg une fois par jour sur le plan de la suppression des récurrences symptomatiques. Le valaciclovir 1000 mg deux fois par jour utilisé pour le traitement des récurrences s'est avéré comparable, sur le plan de la durée des épisodes d'herpès, à l'aciclovir oral 200 mg cinq fois par jour. Le valaciclovir n'a pas été étudié chez des patients présentant une déficience immunitaire sévère.

L'efficacité du valaciclovir pour le traitement d'autres infections cutanées à HSV a été documentée. Le valaciclovir s'est avéré efficace dans le traitement de l'herpès labial (boutons de fièvre), de la mucosité due à une chimiothérapie ou à une radiothérapie, de la réactivation du HSV résultant d'un resurfaçage du visage et de l'herpes gladiatorum. Sur la base de l'expérience historique de l'aciclovir, le valaciclovir semble aussi efficace que l'aciclovir pour le traitement de l'érythème polymorphe, de l'eczéma herpétique et du panaris herpétique.

On a prouvé que le valaciclovir réduit le risque de transmission de l'herpès génital chez les adultes immunocompétents lorsqu'il est pris comme traitement supprimeur et combiné à des pratiques sexuelles plus sûres. Une étude contrôlée par placebo, en double aveugle, a été menée auprès de 1 484 couples adultes hétérosexuels, immunocompétents et discordants pour l'infection par le HSV-2. Les résultats ont montré des réductions significatives du risque de transmission : 75 % (acquisition du HSV-2 symptomatique), 50 % (séroconversion HSV-2) et 48 % (acquisition globale du HSV-2) pour le valaciclovir par rapport au placebo. Parmi les sujets participant à une sous-étude d'élimination virale, le valaciclovir a significativement réduit l'élimination de 73 % par rapport au placebo (voir rubrique 4.4 pour d'autres informations concernant la réduction de la transmission).

Infection par le cytomégalovirus (voir rubrique 4.4)

La prophylaxie du CMV par valaciclovir chez des sujets recevant une transplantation d'organe solide (rein, cœur) réduit la survenue d'un rejet aigu du greffon, les infections opportunistes et les autres infections herpétiques (HSV, VZV). Il n'y a pas d'étude comparative directe au valganciclovir pour définir la prise en charge thérapeutique optimale des patients ayant reçu une transplantation d'organe solide.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le valaciclovir est une prodrogue de l'aciclovir. La biodisponibilité de l'aciclovir à partir du valaciclovir est environ 3,3 à 5,5 fois plus élevée que ce que l'on avait historiquement observé pour l'aciclovir oral. Après administration orale, le valaciclovir est bien absorbé et il est

rapidement et presque complètement transformé en aciclovir et en valine. Cette transformation est probablement médiée par une enzyme isolée à partir du foie humain et désignée sous le nom de valaciclovir hydrolase. La biodisponibilité de l'aciclovir à partir de 1000 mg de valaciclovir est de 54% et elle n'est pas réduite par les aliments. La pharmacocinétique du valaciclovir n'est pas proportionnelle à la dose. La vitesse et l'importance de l'absorption diminuent avec l'augmentation de la dose, se traduisant par une augmentation moins que proportionnelle de la C_{max} sur tout l'éventail de doses thérapeutiques et par une biodisponibilité réduite aux doses supérieures à 500 mg. Les estimations des paramètres pharmacocinétiques (PK) de l'aciclovir après administration de doses uniques de 250 à 2000 mg de valaciclovir à des sujets sains avec fonction rénale normale sont présentées ci-dessous.

| 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) |
| AUC | h.microgrammes/ml | 5,50 ± 0,82 | 11,1 ± 1,75 | 18,9 ± 4,51 | 29,5 ± 6,36 |

C_{max} = pic de concentration ; T_{max} = délai pour atteindre le pic de concentration ; AUC = surface sous la courbe de concentration en fonction du temps. Les valeurs de C_{max} et d'AUC représentent la moyenne ± l'écart-type. Les valeurs de T_{max} représentent la médiane et les extrêmes.

Les pics plasmatiques de valaciclovir inchangé ne représentent qu'environ 4% des pics d'aciclovir, ils surviennent après un délai médian de 30 à 100 minutes après l'administration d'une dose et se trouvent à la limite ou en dessous de la limite de quantification 3 heures après l'administration. Les profils pharmacocinétiques du valaciclovir et de l'aciclovir sont similaires après administration unique et répétée. Le zona, l'herpès simplex et l'infection à VIH ne modifient pas significativement la pharmacocinétique du valaciclovir et de l'aciclovir après administration orale de valaciclovir par rapport aux adultes en bonne santé. Chez les patients transplantés recevant 2000 mg de valaciclovir 4 fois par jour, les pics d'aciclovir sont similaires ou supérieurs à ceux observés chez des volontaires sains ayant reçu la même dose. Les AUC quotidiennes estimées sont nettement plus importantes.

Distribution

La liaison du valaciclovir aux protéines plasmatiques est très faible (15%). La pénétration dans le LCR, déterminée par le rapport LCR/AUC plasmatique, est indépendante de la fonction rénale et a été d'environ 25% pour l'aciclovir et le métabolite 8-OH-ACV et d'environ 2,5% pour le métabolite CMMG.

Biotransformation

Après administration orale, le valaciclovir est transformé en aciclovir et *L*-valine par un métabolisme de premier passage intestinal et/ou hépatique. L'aciclovir est transformé dans une faible mesure en deux métabolites, la 9-carboxy-méthoxy-méthylguanine (CMMG) par l'alcool et l'aldéhyde déshydrogénase, et le 8-hydroxy-aciclovir (8-OH-ACV) par l'aldéhyde oxydase. Environ 88% de l'exposition plasmatique combinée totale sont attribuables à l'aciclovir, 11% au CMMG et 1% au 8-OH-ACV. Ni le valaciclovir ni l'aciclovir ne sont métabolisés par des enzymes du cytochrome P450.

Élimination

Le valaciclovir est principalement éliminé dans l'urine sous forme d'aciclovir (plus de 80% de la dose retrouvée) et du métabolite de ce dernier, la CMMG (environ 14% de la dose retrouvée). Le métabolite 8-OH-ACV n'est détecté qu'en petites quantités dans l'urine (< 2% de la dose retrouvée). Moins de 1% de la dose de valaciclovir administrée est retrouvée dans l'urine sous forme de médicament inchangé. Chez les patients dont la fonction rénale est normale, la demi-vie d'élimination plasmatique de l'aciclovir après administration d'une dose unique et de doses multiples de valaciclovir est d'environ 3 heures.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'élimination de l'aciclovir est corrélée à la fonction rénale, et l'exposition à l'aciclovir augmentera avec l'augmentation de l'insuffisance rénale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, la demi-vie d'élimination moyenne de l'aciclovir après administration de valaciclovir est d'environ 14 heures, contre 3 heures en cas de fonction rénale normale (voir rubrique 4.2).

L'exposition à l'aciclovir et à ses métabolites CMMG et 8-OH-ACV dans le plasma et le liquide céphalo-rachidien (LCR) a été évaluée à l'état d'équilibre après administration de doses multiples de valaciclovir chez 6 sujets à fonction rénale normale (clairance de la créatinine moyenne : 111 ml/min ; extrêmes : 91-144 ml/min) recevant 2000 mg toutes les 6 heures et chez 3 sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr moyenne : 26 ml/min ; extrêmes : 17-31 ml/min) recevant 1500 mg toutes les 12 heures. Dans le plasma aussi bien que dans le LCR, les concentrations d'aciclovir, de CMMG et de 8-OH-ACV ont été en moyenne respectivement 2, 4 et 5 à 6 fois plus élevées en cas d'insuffisance rénale sévère qu'en cas de fonction rénale normale.

Insuffisance hépatique

Les données pharmacocinétiques indiquent qu'une insuffisance hépatique diminue la vitesse de transformation du valaciclovir en aciclovir, mais pas l'importance de la transformation. La demi-vie de l'aciclovir n'est pas modifiée.

Femmes enceintes

Une étude de la pharmacocinétique du valaciclovir et de l'aciclovir en fin de grossesse indique que la grossesse n'influence pas la pharmacocinétique du valaciclovir.

Passage dans le lait maternel

Après administration orale d'une dose de 500 mg de valaciclovir, les pics d'aciclovir (C_{max}) dans le lait maternel étaient compris entre 0,5 et 2,3 fois les taux sériques maternels correspondants d'aciclovir. La concentration médiane d'aciclovir dans le lait maternel a été de 2,24 microgrammes/ml (9,95 micromoles/l). Avec une posologie maternelle de valaciclovir de 500 mg deux fois par jour, ce taux exposerait un nourrisson allaité à une dose orale quotidienne d'aciclovir d'environ 0,61 mg/kg/jour. La demi-vie d'élimination de l'aciclovir du lait maternel a été similaire à celle du sérum. On n'a pas détecté de valaciclovir inchangé dans le sérum maternel, le lait maternel ou l'urine de l'enfant.

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 cancérogénèse ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme.

Le valaciclovir n'a pas affecté la fécondité chez les rats mâles ou femelles lors de prise orale.

Le valaciclovir ne s'est pas avéré tératogène chez les rats ou les lapins. Le valaciclovir est presque complètement métabolisé en aciclovir. L'administration sous-cutanée d'aciclovir dans les tests internationalement acceptés n'a pas induit d'effets tératogènes chez les rats ou les lapins. Dans des études additionnelles menées chez des rats, on a observé des anomalies fœtales et une toxicité maternelle avec des doses sous-cutanées qui induisaient des taux plasmatiques d'aciclovir de 100 microgrammes/ml (> 10 fois plus élevées qu'une dose unique de 2000 mg de valaciclovir chez l'homme à fonction rénale normale).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau

Crospovidone
Cellulose microcristalline
Povidone
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose
Dioxyde de titane (E 171)
Macrogol 400
Polysorbate 80

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PE/PVDC-Aluminium : 8, 10, 30, 42, 90 et 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

Valaciclovir Sandoz 500 mg comprimés pelliculés : BE341327

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

Date de première autorisation : 26 mai 2009
Date de dernier renouvellement : 04 novembre 2010

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2023