

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aciclovir Vectans Pharma 50 mg comprimés buccogingivaux muco-adhésifs

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg d'aciclovir.

Excipient à effet notoire: lactose (traces de lactose dérivées du concentré de protéines de lait)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé buccogingival muco-adhésif.

Comprimé blanc à jaunâtre de 8 mm avec une face arrondie et une face plane avec la mention gravée «AL21».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Aciclovir Vectans Pharma est indiqué dans le traitement des récurrences de l'herpès labial chez l'adulte immunocompétent ayant de fréquentes poussées d'herpès (voir la rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Dose unique. Voie gingivale.

Adultes

Aciclovir Vectans Pharma 50 mg comprimé buccogingival muco-adhésif ne doit être appliqué qu'une seule fois dans la fosse canine de la gencive supérieure, au-dessus des incisives.

Aciclovir Vectans Pharma doit être appliqué dans l'heure suivant l'apparition des symptômes et signes prodromaux (voir la rubrique 5.1). Aciclovir Vectans Pharma peut être appliqué simultanément avec la prise d'aliments et de boissons.

Population pédiatrique

Aciclovir Vectans Pharma est uniquement indiqué chez les adultes. Aucune donnée n'est disponible chez l'enfant.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

Aciclovir Vectans Pharma doit être appliqué dans l'heure suivant l'apparition de tous symptômes et signes prodromaux. Le comprimé doit être appliqué avec un doigt sec immédiatement après avoir été sorti de la plaquette. Le comprimé doit être placé contre la gencive supérieure juste au-dessus d'une incisive (fosse canine) et maintenu en place avec une légère pression sur la lèvre supérieure pendant 30 secondes pour garantir l'adhérence. Pour des questions de confort, la face arrondie doit être placée contre la gencive supérieure, mais les deux côtés du comprimé peuvent être appliqués. Aciclovir Vectans Pharma peut aussi être appliqué à l'intérieur de la lèvre s'il colle à cet endroit plutôt que contre la gencive. Les patients souffrant de sécheresse buccale doivent boire un verre d'eau avant d'appliquer le comprimé afin d'humidifier la muqueuse buccale et ainsi favoriser l'adhérence du comprimé.

Une fois appliqué, Aciclovir Vectans Pharma reste en position et se dissout progressivement au cours de la journée.

Les aliments et les boissons peuvent être consommés normalement quand Aciclovir Vectans Pharma est en place. Le comprimé ne doit pas être sucé, mâché ou avalé.

Toutes les situations pouvant interférer avec l'adhérence du comprimé doivent être évitées :

- Toucher ou appuyer sur le comprimé déjà en place.
- Mâcher un chewing-gum.
- Brosser les dents pendant la journée du traitement.

Si Aciclovir Vectans Pharma n'adhère pas ou tombe dans les 6 premières heures suivant l'application, le même comprimé doit être remis en place immédiatement. Si le comprimé ne peut être remis en place, un nouveau comprimé doit être appliqué.

Si Aciclovir Vectans Pharma est avalé dans les 6 premières heures, le patient doit boire un verre d'eau et un nouveau comprimé doit être appliqué. Le comprimé ne doit être remplacé qu'une seule fois.

Si Aciclovir Vectans Pharma tombe ou est avalé accidentellement au bout de 6 heures, il ne doit pas être remplacé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité au lait ou produits dérivés.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'ingestion accidentelle de Aciclovir Vectans Pharma peut survenir. Si Aciclovir Vectans Pharma est avalé accidentellement, il est recommandé de boire un verre d'eau.

Il n'y a aucune donnée sur l'utilisation de Aciclovir Vectans Pharma chez des patients immunodéprimés. Aciclovir Vectans Pharma ne doit pas être utilisé chez des patients immunodéprimés, car un risque d'augmentation de la résistance à l'aciclovir ne peut être exclu.

L'efficacité de Aciclovir Vectans Pharma lorsqu'il est appliqué après la formation des lésions vésiculaires n'a pas été démontrée. En conséquence, Aciclovir Vectans Pharma doit uniquement être utilisé dès l'apparition des symptômes ou signes prodromaux.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec le Aciclovir Vectans Pharma. L'aciclovir est principalement éliminé sous forme inchangée dans l'urine par sécrétion tubulaire active. Bien que les concentrations plasmatiques d'aciclovir après application de Aciclovir Vectans Pharma soient faibles, tout médicament administré concomitamment qui inhibe ce mécanisme d'élimination risque d'augmenter les concentrations plasmatiques d'aciclovir. Cependant, étant donné la faible dose et la faible exposition systémique d'aciclovir obtenue après l'application de Aciclovir Vectans Pharma, il est peu probable que les interactions soient cliniquement significatives.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet de Aciclovir Vectans Pharma comprimé buccogingival muco-adhésif sur la fertilité de la femme. Au cours d'une étude menée sur 20 patients masculins ayant une numération de spermatozoïdes normale, l'administration d'aciclovir par voie orale à des doses

allant jusqu'à 1 g par jour pendant une durée de six mois maximum n'a montré aucun effet cliniquement significatif sur la numération de spermatozoïdes, leur motilité ou leur morphologie.

Grossesse

Un grand nombre de grossesses n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de l'aciclovir. Par conséquent, Aciclovir Vectans Pharma peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement

Il existe des données limitées chez l'Homme qui indique que l'aciclovir passe dans le lait maternel après une administration systémique. Comme il est attendu une absorption faible de Aciclovir Vectans Pharma, l'utilisation de Aciclovir Vectans Pharma peut être envisagée au cours de l'allaitement.

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

Aciclovir Vectans Pharma n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La sécurité de Aciclovir Vectans Pharma a été établie sur la base d'un essai clinique de 775 patients dont 378 avaient reçu Aciclovir Vectans Pharma. Les effets indésirables sont listés ci-dessous par système organe classe et par fréquence (très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont des troubles généraux et des anomalies au site d'administration.

Effet indésirable par système organe classe	Fréquence
Patients présentant un effet indésirable associé au cours de l'étude	
Affections du système nerveux Maux de tête Vertiges	Fréquent* Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Douleur au point d'application Irritation au point d'application	Fréquent* Peu fréquent
Affections gastro-intestinales Nausée Stomatite aphteuse Douleur gingivale	Peu fréquent ** Peu fréquent Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Erythème	Peu fréquent

* Également fréquent dans le groupe placebo ; ** Fréquent dans le groupe placebo

Les effets indésirables suspectés d'être liés à l'application de Aciclovir Vectans Pharma sont peu fréquents ($< 1\%$) et incluent la douleur au point d'application, l'irritation au point d'application, la stomatite aphteuse et la douleur gingivale. L'application de Aciclovir Vectans Pharma n'a pas été interrompue en raison d'effets indésirables.

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be

Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

L'absorption d'aciclovir et l'exposition systémique après l'application de Aciclovir Vectans Pharma sont réduites. Par conséquent, le risque de surdosage est improbable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à action directe, nucléosides et nucléotides, inhibiteurs de la transcriptase inverse exclus, code ATC : J05AB01

Mécanisme d'action

L'aciclovir est un antiviral qui est très actif in vitro contre le virus Herpès Simplex (HSV) types 1 et 2. L'activité d'inhibition de l'aciclovir pour HSV1 et HSV2 est hautement sélective.

Après avoir pénétré dans les cellules infectées par l'herpès, l'aciclovir est phosphorylé pour devenir le composé actif aciclovir triphosphate. La première étape de ce processus dépend de la présence de la thymidine kinase de l'HSV. L'enzyme thymidine kinase (TK) de cellules normales, non infectées, n'utilise pas l'aciclovir comme substrat, par conséquent la toxicité vis-à-vis des cellules hôtes de mammifères est faible. L'aciclovir triphosphate agit comme inhibiteur et comme substrat de l'ADN polymérase de l'herpès, bloquant la synthèse ultérieure de l'ADN viral sans affecter les processus cellulaires normaux. La diminution de la sensibilité à l'aciclovir est très rare chez le patient immunocompétent.

Efficacité et sécurité cliniques

Dans un essai de phase 3 randomisé (Aciclovir Vectans Pharma 50 mg comparé à un placebo), en double insu, ont été inclus 775 patients adultes (378 dans le groupe Aciclovir Vectans Pharma contre 397 dans le groupe placebo) randomisés et traités (population ITT = 771) ayant au moins 4 épisodes d'herpès au cours de l'année précédente (dont 68,4 % avec ≥ 5 épisodes), avec des symptômes prodromaux dans au moins 50 % des épisodes récurrents. Les patients devaient appliquer Aciclovir Vectans Pharma dès la survenue des premiers symptômes ou signes prodromaux. Les résultats ont indiqué que l'administration d'une dose unique de Aciclovir Vectans Pharma 50 mg comprimé buccogingival muco-adhésif réduisait de façon significative la durée de guérison de la lésion vésiculaire primaire : la durée moyenne était de 5,03 jours dans le groupe Aciclovir Vectans Pharma contre 5,95 jours dans le groupe en ITT ($p = 0,002$) et 7,0 jours contre 7,6 jours en mITT ($n = 521$, $p = 0,015$). Aciclovir Vectans Pharma a significativement augmenté ($p = 0,042$) le pourcentage de patients n'ayant pas développé de lésions vésiculaires primaires (épisodes d'herpès stoppés au stade des symptômes prodromaux ou au stade papuleux) dans le groupe Aciclovir Vectans Pharma (ITT, 34,9 %) par rapport au placebo (28,1 %). En outre, Aciclovir Vectans Pharma a significativement réduit la durée totale de l'épisode d'herpès à 5,57 jours dans le groupe Aciclovir Vectans Pharma versus 6,38 jours dans le groupe témoin ($p = 0,003$). La durée des symptômes (c'est-à-dire douleur, picotements) ($p = 0,0098$) et l'intensité des symptômes ($p = 0,008$) ont été réduites par rapport au groupe témoin. Enfin, le pourcentage de patients présentant des lésions vésiculaires non primaires ($n = 101$) a été significativement réduit dans le groupe Aciclovir Vectans Pharma (ITT : 10,4 % versus 15,7 % ; $p = 0,037$).

Au cours de l'étude pivot, 85 % des patients ont appliqué Aciclovir Vectans Pharma dans l'heure suivant le début des symptômes prodromaux. Il n'y a pas de donnée qui valide l'efficacité de Aciclovir Vectans Pharma s'il est appliqué une fois les lésions vésiculaires apparues.

Au cours de cette étude, la durée d'adhérence du comprimé était supérieure à 6 heures chez 88,5 % des patients.

La tolérance n'était pas différente dans le groupe Aciclovir Vectans Pharma par rapport au groupe témoin.

La satisfaction des patients était significativement supérieure dans le groupe Aciclovir Vectans Pharma (81,8 %) par rapport au groupe placebo (72,4 %, $p = 0,002$).

Population pédiatrique

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats de l'études réalisées avec Aciclovir Vectans Pharma dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'herpès simplex labial (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité de l'aciclovir administré par voie orale est variable, de 15 à 30 %. Après l'administration de comprimés d'aciclovir à 200 mg, les pics moyens de concentrations plasmatiques (C_{max}) sont de $0,350 \pm 0,100 \mu\text{g/ml}$ et la T_{max} est observée entre 1 et 3 heures. La liaison aux protéines plasmatiques varie de 9 à 33 %. La majeure partie de l'aciclovir est éliminée sous forme inchangée dans l'urine.

Après l'application d'une dose unique de Aciclovir Vectans Pharma 50 mg comprimé buccogingival muco-adhésif chez des volontaires sains ($n = 12$), la C_{max} plasmatique moyenne de l'aciclovir était d'environ 28 ng/ml. La C_{max} et l'ASC dans le plasma étaient respectivement de 10 et 8 fois inférieures après l'application de Aciclovir Vectans Pharma 50mg comprimé buccogingival par rapport à l'administration orale d'un comprimé de 200 mg d'aciclovir. La C_{max} et la T_{max} obtenues dans la salive étaient respectivement de 440 000 ng/ml et 7 heures.

Les concentrations d'aciclovir dans la salive observées chez 56 patients de l'étude de phase 3 sont conformes et superposables à celles obtenues chez les volontaires sains.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les résultats d'un grand nombre de tests de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* indiquent qu'il est peu probable que l'aciclovir présente un risque génotoxique chez l'Homme. L'aciclovir n'a pas montré de potentiel cancérigène lors d'études à long terme chez le rat et la souris. Des effets indésirables réversibles pour la plupart sur la spermatogenèse liés à une toxicité globale chez les rats et les chiens ont été rapportés uniquement pour des doses d'aciclovir très largement supérieures à celles utilisées en thérapeutique. Des études sur deux générations de souris n'ont pas mis en évidence d'effet de l'aciclovir (administré par voie orale) sur la fertilité.

Une administration systémique d'aciclovir lors de tests standardisés selon la norme internationale n'a pas produit d'effets embryotoxiques ou tératogènes chez le lapin, le rat et la souris. Lors d'un test non standardisé chez les rats, des anomalies fœtales ont été observées seulement après des doses sous-cutanées tellement élevées qu'une toxicité maternelle est apparue. Les conséquences cliniques de ces découvertes sont incertaines.

Des études de tolérance locale (sur la muqueuse jugale du hamster) n'ont pas indiqué de toxicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Povidone
Hypromellose
Concentré de protéines de lait avec des traces de lactose

Silice colloïdale anhydre
Laurilsulfate de sodium
Stéarate de magnésium

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

Plaquettes unitaires Alu/Alu en boîtes de 1 x 1 ou 2 x 1 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

Vectans Pharma
230 Bureaux de la Colline
92213 Saint-Cloud Cedex
France

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

BE663445

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

Date de première autorisation : 05/11/2024

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 11/2024