

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LES DOSAGES DES
MÉDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>Etat membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Autriche	Valtrex 1000 mg - Filmtabletten	1000 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Autriche	Valaciclovir Sandoz 1000 mg - Filmtabletten	1000 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien Autriche	Valtrex 500 mg - Filmtabletten	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Autriche	Valaciclovir Sandoz 500 mg - Filmtabletten	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert Schweitzer-Gasse 6, A-1140 Wien, Autriche	Valtrex 250 mg - Filmtabletten	250 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Autriche	Sandoz GmbH Biochemiestraße 10, 6250 Kundl Autriche	Valaciclovir Sandoz 250 mg - Filmtabletten	250 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Belgique	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgique	Zelitrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Belgique	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgique	Zelitrex	250 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Bulgarie	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Royaume-Uni	Valtrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Chypre	Glaxo Group Limited Berkeley Avenue Greenford Middlesex , UB6 0NN, Royaume-Uni	Valtrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
République Tchèque	The Wellcome Foundation Ltd., Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Royaume-Uni	Valtrex 500 mg	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danemark	Zelitrex	1000 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danemark	Zelitrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Danemark	GlaxoSmithKline Pharma A/S, Nykaer 68 2605 Broendby, Danemark	Zelitrex	250 mg	comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Estonie	Glaxo Wellcome Operations Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Royaume-Uni	Valtrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	The Wellcome Foundation Ltd. Greenford, Middlesex, Royaume-Uni	Valtrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	Orion Corporation Orionintie 1 FI-02200 Espoo, Finland	Valavir	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Finlande	GlaxoSmithKline Oy Piispanilta 9 A, 02230 Espoo, Finlande	Valtrex	250 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
France	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, France	Zelitrex 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
France	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, France	Zelitrex 1000 mg, comprimé enrobé	1000 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
France	Laboratoires BIOGARAN 15, boulevard Charles de Gaulle 92707 COLOMBES Cedex France	Valaciclovir Biogaran 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
France	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 route de Versailles 78163 Marly-le-Roi cedex, France	Valaciclovir GSK 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
France	sanofi-aventis France 1 – 13 boulevard Romain Rolland 75014 PARIS France	Valaciclovir Winthrop 500 mg, comprimé enrobé	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Allemagne	Valtrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Allemagne	Valtrex S	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Allemagne	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Allemagne	Valtrex S 250 mg	250 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Grèce	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grèce	Valtrex	1000 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Grèce	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grèce	Valtrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Grèce	GlaxoSmithKline a.e.b.e, Leof. Kifissias 266, 152 32 Halandri, Athens, Grèce	Valtrex	250 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Islande	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Islande	Valtrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Islande	GlaxoSmithKline ehf. Þverholt 14 105 Reykjavík, Islande	Valtrex	250 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Irlande	GlaxoSmithKline (Irlande) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irlande	Valtrex 500 mg Film-coated Tablet	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Irlande	GlaxoSmithKline (Irlande) Ltd., Stonemasons Way, Rathfarnham, Dublin 16, Irlande	Valtrex 250 mg Film-coated Tablet	250 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italie	Zelitrex	1000 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italie	Talavir	1000 mg	comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Italie	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italie	Zelitrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italie	Talavir	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	GlaxoSmithKline S.p.A. - Via A. Fleming, 2 – 37135 Verona, Italie	Zelitrex	250 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Italie	Sigma Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A Viale Shakespeare, 47 – 00144 Roma, Italie	Talavir	250 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Lettonie	GlaxoSmithKline Latvia SIA, Bruņinieku iela 5, Riga, LV-1001 Lettonie	Valtrex 500 mg film-coated tablets	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Lituanie	The Wellcome Foundation Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Royaume-Uni	Valtrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Luxembourg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgique	Zelitrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Luxembourg	GlaxoSmithKline s.a. /n.v., rue du Tilleul 13, B-1332 Genval, Belgique	Zelitrex	250 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Malte	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 ONN, Royaume-Uni	Valtrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Pays-Bas	Zelitrex 500 mg	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Pays-Bas	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist, Pays-Bas	Zelitrex 250 mg	250 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Norvège	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norvège	Valtrex	1000 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Norvège	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norvège	Valtrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Norvège	GlaxoSmithKline AS Forskningsveien 2A Postboks 180 Vinderen 0319 Oslo, Norvège	Valtrex	250 mg	comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Pologne	GlaxoSmithKline Export Ltd, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS Royaume-Uni	Valtrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	1000 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal	Valavir	1000 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal	Valavir	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal, Lda, Rua Dr António Loureiro Borges, nº3 Arquiparque - Miraflores 1495-131 Algés Portugal	Valtrex	250 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	Alter, SA Estrada Marco do Grilo Zemouto - Coina 2830 Barreiro Portugal	Valavir	250 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Roumanie	The Wellcome Foundation Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Royaume-Uni	Valtrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
République Slovaque	GlaxoSmithKline Slovakia s.r.o., Galvaniho 7/A, 82104 Bratislava République Slovaque	Valtrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Slovénie	GSK do.o., Ljubljana Knezov štridon 90 1001 Ljubljana Slovénie	Valtrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Espagne	Valtrex	1000 mg	comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Espagne	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Espagne	Virval	1000 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Espagne	Valaciclovir Allen	1000 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Espagne	Valherpes	1000 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Espagne	Valtrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	GlaxoSmithKline, S.A Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Espagne	Virval	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Allen Farmacéutica S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Espagne	Valaciclovir Allen	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Espagne	Smithkline Beecham Farma S.A. Severo Ochoa, 2 ,28760, Tres Cantos Madrid Espagne	Valherpes	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Suède	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Suède	Valtrex	1 g	comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Suède	Valtrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Suède	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna, Suède	Valtrex	250 mg	comprimé pelliculé	Voie orale
Royaume-Uni	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Royaume-Uni Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Royaume-Uni	Valtrex	500 mg	comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Royaume-Uni	The Wellcome Foundation Ltd Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN, Royaume-Uni Trading as; GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Royaume-Uni	Valtrex	250 mg	comprimé pelliculé	Voie orale

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE,
PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE VALTREX ET DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR ANNEXE I)

Valtrex est un comprimé oral contenant du valaciclovir (VACV), le promédicament estérifié du composé antiherpétique aciclovir (ACV).

L'aciclovir est un inhibiteur puissant et sélectif de plusieurs virus de l'herpès, notamment des agents pathogènes pour l'homme virus herpès simplex (VHS), virus varicelle-zona (VZV, pour *varicella-zoster virus*) et cytomégalovirus (CMV). L'aciclovir inhibe l'ADN polymérase des virus de l'herpès. Le valaciclovir est rapidement et presque complètement converti en aciclovir et en L-valine par métabolisme intestinal et hépatique de premier passage. Le valaciclovir procure une haute biodisponibilité d'aciclovir permettant de diminuer la fréquence des prises.

Valtrex (et dénominations associées) a été inscrit sur la liste des produits devant faire l'objet d'une harmonisation du résumé des caractéristiques du produit (RCP), établie par le CMD(h), conformément à l'article 30, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée. En raison de décisions nationales divergentes prises par les États membres (EM) concernant l'autorisation du produit susmentionné (et dénominations associées), la Commission européenne a formé une saisine officielle au titre de l'article 30, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, afin de résoudre les divergences entre les RCP autorisés au niveau national et d'harmoniser ainsi ces RCP dans l'ensemble de l'Europe. Le CHMP a adopté une liste de questions le 20 novembre 2008 et trois autres listes de questions en suspens.

GlaxoSmithKline a convenu avec l'Agence européenne des médicaments d'harmoniser le module qualité relatif à la chimie, la fabrication et les contrôles (Module 3) au cours de cette saisine formée au titre de l'article 30. Les disharmonies concernent principalement les rubriques 4.1, 4.2, 4.3 et 4.6 du RCP.

Rubrique 4.1 Indications thérapeutiques

Le CHMP a examiné la formulation des indications ci-dessous, en tenant compte des propositions du titulaire des autorisations de mise sur le marché (TAMM), des RCP nationaux actuels et des dernières connaissances scientifiques:

- 1- infections par le virus varicelle-zona (VZV) – zona,
- 2- infections par le virus herpès simplex (VHS),
- 3- infections par le cytomégalovirus (CMV).

Indication 1 Infections par le virus varicelle-zona (VZV) – zona

L'indication suivante a été acceptée:

«Valtrex est indiqué pour le traitement du zona et du zona ophtalmique chez les adultes immunocompétents.

Valtrex est indiqué pour le traitement du zona chez les patients adultes présentant une immunosuppression légère ou modérée.»

Le CHMP a approuvé la proposition du TAMM de supprimer «*Valtrex accélère la résolution de la douleur ...et de la névralgie post-herpétique*» et l'information a été déplacée à la rubrique 5.1.

Concernant la prévention des complications oculaires, figurant dans les RCP de certains EM, le CHMP a fait remarquer qu'il s'agit d'un bénéfice secondaire du traitement de l'infection par le VZV et que cette partie de l'indication était donc couverte par une phrase de la rubrique 5.1.

Indication 2 - Infections par le virus herpès simplex (VHS)

Pour ce qui concerne le virus herpès simplex, il y avait des différences entre les États membres quant au site de l'infection et aux recommandations de traitement, de suppression ou de prévention.

Traitement du VHS

Pour prouver la sécurité et l'efficacité du valaciclovir dans le traitement du VHS, le TAMM évalué le produit dans le cadre d'un programme de développement clinique de six études portant sur l'infection par le virus de l'herpès génital (VHS-2).

Ces études ont montré que le valaciclovir était d'une efficacité supérieure à celle du placebo et/ou équivalente à celle de l'aciclovir, s'agissant de la réduction de la durée des épisodes, de la propagation virale et du temps de guérison des lésions.

Suppression du VHS pour réduire les poussées (épisodes récurrents d'herpès génital)

Pour démontrer l'efficacité dans la suppression des poussées d'herpès génital, le TAMM a présenté deux études (123-026 et 123-037). Le valaciclovir s'est avéré significativement plus efficace que le placebo en ce qui concerne la réduction du délai d'apparition de la première récurrence d'herpès génital (Patel, 1997; Reitano, 1998). Une méta-analyse récente (Lebrun-Vignes, 2007) a apporté des données complémentaires étayant cette indication.

Suppression de l'herpès génital pour la réduction du risque de transmission

Le TAMM a présenté l'étude HS2AB3009 pour démontrer l'efficacité du traitement suppressif par le valaciclovir (500 mg une fois par jour).

Le CHMP a conclu que l'indication relative à la prophylaxie de la transmission de l'herpès génital par le VACV ne peut être considérée comme une indication en tant que telle, mais plutôt comme étant associée au traitement initial et récurrent de l'herpès génital. Cette information figure dans la rubrique 4.4 du RCP.

Traitement et suppression des infections oculaires liées au VHS

Le TAMM a présenté plusieurs études pour évaluer l'efficacité de l'aciclovir oral dans le traitement de la kératite liée au VHS après kératoplastie pénétrante (Barney, 1994; van Rooij, 1995, 2003).

Les dosages approuvés étaient fondés sur des estimations comparatives d'exposition systémique à l'aciclovir (Weller, 2000). Les résultats de l'étude de Weller ont montré que le valaciclovir est comparable à l'aciclovir s'agissant de la prévention de la kératite herpétique lors d'un suivi de longue durée après une intervention chirurgicale.

Le CHMP a considéré que seules des études de taille limitée et de qualité inconnue ont été mentionnées. De plus, la sécurité des concentrations intraoculaires potentiellement plus élevées d'aciclovir après utilisation de valaciclovir dans des yeux infectés n'a pas été traitée de façon satisfaisante. Le CHMP a conclu que la seule utilisation oculaire qui doit être indiquée est le *traitement du zona ophtalmique*.

Le CHMP a accepté d'inclure une référence au VHS oculaire à la rubrique 5.1.: «*Valtrex réduit le risque de complications oculaires du zona ophtalmique*».

Infections par le virus de l'herpès labial (VHS-1)

Pour étayer cette indication proposée par le TAMM, ce dernier a présenté deux études randomisées contrôlées contre placebo (HS230027 et HS0028) [Spruance, 2003], portant sur l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité d'une posologie de VACV, à savoir 2 000 mg deux fois par jour pendant un jour, comparée à un placebo. Sur la base des résultats de ces deux études, le forum international IHMF (*International Herpes Management Forum*) [Gilbert, 2007] recommande une thérapie de courte durée à haute dose pour le traitement de l'herpès labial, comme alternative à d'autres posologies approuvées.

Le TAMM a présenté plusieurs documents clés décrivant l'étude HS230027 et l'étude HS230028, ainsi qu'une analyse de données étayant la thérapie de courte durée à haute dose chez les adolescents et les adultes immunocompétents. Ces documents comprennent également une synthèse clinique décrivant la sécurité et l'efficacité observées dans les études pivots d'efficacité. Le CHMP a convenu que pour l'herpès labial, le valaciclovir 2000 mg deux fois par jour pendant un jour constitue un traitement efficace chez les adultes et les adolescents.

Le CHMP a considéré que l'*herpès labial* couvert par l'indication «*Traitement et suppression des infections par le VHS de la peau et des membranes muqueuses*» et a conclu qu'il n'est pas utile de le préciser dans la rubrique 4.1 du RCP, bien qu'il soit nécessaire de mentionner la posologie de courte durée dans la rubrique 4.2.

Le CHMP a accepté la suppression de plusieurs phrases d'indications plus précises (p. ex., herpès labial, infections oculaires liées au VHS, réduction de la transmission).

Plusieurs indications n'étaient pas approuvées dans tous les États membres, en particulier pour les patients *immunodéficients*.

La sécurité et l'efficacité du valaciclovir dans le traitement du VHS chez les patients immunodéficients ont été évaluées dans l'étude 123-008, mais les données disponibles pour démontrer l'efficacité et le dosage optimal du VACV pour le traitement du VHS chez les patients immunodéficients sont limitées.

Suppression du VHS chez les patients infectés par le VIH

Les études 123-007 et HS230018 ont été menées pour évaluer la sécurité et l'efficacité du valaciclovir dans la suppression des épisodes récurrents d'infections ano-génitales par le VHS chez des sujets infectés par le VIH. (Conant, 2002).

Le CHMP a approuvé la formulation suivante pour le traitement de l'infection par le virus herpès simplex:

«Valtrex est indiqué

- *pour le traitement et la suppression des infections par le VHS de la peau et des membranes muqueuses, incluant*
 - *le traitement de l'épisode initial d'herpès génital chez les adultes et les adolescents immunocompétents et chez les adultes immunodéficients,*
 - *le traitement des épisodes récurrents d'herpès génital chez les adultes et les adolescents immunocompétents et chez les adultes immunodéficients,*
 - *la suppression des épisodes récurrents d'herpès génital chez les adultes et les adolescents immunocompétents et chez les adultes immunodéficients;*
- *le traitement et la suppression des infections oculaires récurrentes par le VHS.»*

Indication 3 Infections par le cytomégalovirus (CMV)

La prophylaxie du cytomégalovirus n'était pas approuvée dans certains États membres.

Le cytomégalovirus est l'une des premières causes d'anomalies congénitales associées à une infection virale, notamment de retard mental et de surdité, et peut provoquer des maladies graves et fatales chez des sujets immunodéficients, en particulier chez les receveurs d'une greffe de moelle osseuse (GMO) ou d'un organe solide, ainsi que chez les patients immunodéprimés, comme ceux infectés par le VIH. Le TAMM a achevé deux études visant à déterminer la sécurité et l'efficacité du VACV comparé à l'ACV ou à un placebo, pour la prophylaxie de l'infection et de la maladie à CMV après transplantation d'un organe solide.

La première était une étude pivot (étude 123-012) menée chez des patients transplantés rénaux et la seconde était une étude de plus petite taille (étude 123-031) menée chez des adultes transplantés cardiaques.

Dans l'étude 123-012, les résultats indiquent que la prophylaxie par le VACV oral chez des patients transplantés rénaux réduisait l'incidence ou retardait l'apparition de la maladie à CMV chez les receveurs tant séropositifs que séronégatifs. Les résultats de l'étude 123-031 ont montré une différence significative dans le temps de développement de l'antigénémie CMV et des délais similaires en ce qui concerne le rejet aigu et moins d'infections opportunistes ou autres infections herpétiques en faveur du VACV.

Le TAMM a présenté deux études pour étayer la sécurité d'emploi du VACV (étude 123-016 et étude 123-039). Le profil de sécurité du traitement prophylactique IV par le ganciclovir et celui du traitement oral par le VACV étaient comparables et tous deux similaires à celui du groupe placebo. Les événements indésirables (EI) signalés étaient des événements répertoriés et aucun nouveau signal significatif n'a pu être identifié.

Le TAMM a déclaré que le valaciclovir présentait une efficacité prouvée dans la prophylaxie de l'infection et de la maladie à CMV et exerçait une influence positive sur d'autres critères d'évaluation, comme le rejet de greffe et les infections opportunistes.

Le CHMP a noté que des éléments étayeraient un effet supplémentaire du VACV, bien que cela ne puisse être traité comme une indication principale pour le traitement, mais peut faire l'objet d'une annotation dans la rubrique 5.1.

Le CHMP a également demandé au TAMM d'assurer que le rapport bénéfice/risque du valaciclovir peut être considéré comme similaire à celui du valganciclovir, actuellement largement utilisé en pratique clinique.

Pour montrer la sécurité et l'efficacité du valaciclovir dans la prophylaxie de la maladie à CMV chez les receveurs de greffe, le TAMM a présenté quatre études cliniques randomisées et contrôlées: Lowance, 1999; Egan, 2002; Ljungman, 2002; Winston, 2003.

L'étude de Lowance a démontré que le traitement prophylactique par le valaciclovir est un moyen sûr et efficace de prévenir la maladie à CMV après une transplantation rénale.

Les résultats de l'étude d'Egan indiquent que le valaciclovir à haute dose réduisait de façon significative l'incidence d'une antigénémie CMV positive et avait des effets positifs sur le délai d'apparition des infections, des symptômes et de la maladie à CMV, par comparaison avec l'aciclovir oral à faible dose.

L'étude de Ljungman a démontré que le valaciclovir était significativement plus efficace que l'aciclovir oral s'agissant de la réduction de l'incidence des infections à CMV ($P < 0,0001$) et que la sécurité du valaciclovir oral était similaire à celle de l'aciclovir oral à haute dose.

Les auteurs de l'étude de Winston ont conclu que le valaciclovir oral peut constituer une alternative efficace au ganciclovir IV pour la prophylaxie de la maladie à CMV après une greffe de moelle osseuse.

Compte tenu des résultats des études ci-dessus, le CHMP a approuvé l'autorisation du valaciclovir pour la prophylaxie de l'infection à CMV. Cependant, l'utilisation du valaciclovir dans la prophylaxie de la transplantation doit se limiter à la greffe d'organes solides.

Le CHMP approuve la formulation suivante:

«Valtrex est indiqué pour la prophylaxie de l'infection et de la maladie à CMV à la suite d'une transplantation d'organe solide chez les adultes et les adolescents.»

Rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration

Il y avait des différences dans la rubrique 4.2 entre les États membres. Certains d'entre eux ont inclus des recommandations d'une dose plus élevée que d'autres États membres dans des situations particulières.

Herpès labial

Dans certains États membres, le TAMM a reçu une autorisation pour l'utilisation du valaciclovir à une dose plus élevée et sur une durée plus courte (2 g deux fois par jour pendant un jour) pour le traitement de l'herpès labial [Recommandation clinique de l'IHMF (Gilbert, 2007)].

Le CHMP a estimé que l'herpès labial ne doit pas constituer une indication spécifique de traitement; la posologie pour l'herpès labial peut toutefois être mentionnée sous cette rubrique. Les rapports d'études inclus ont montré qu'aucun bénéfice clinique supplémentaire n'a été observé avec le traitement sur 2 jours vs 1 jour (Spruance, 2003). Cependant, le traitement par le valaciclovir sur un jour offre aux patients une posologie alternative pratique, comparée à celle des traitements topiques disponibles et des traitements par l'aciclovir et le valaciclovir de longue durée.

Le CHMP a approuvé la formulation suivante:

«Pour l'herpès labial (bouton de fièvre), le valaciclovir à raison de 2 000 mg deux fois par jour pendant un jour est un traitement efficace chez les adultes et les adolescents. La seconde dose doit être prise environ 12 h (pas avant 6 h) après la première dose.»

Insuffisance rénale

Certains États membres ont révisé les recommandations concernant la dose dans le traitement du zona chez les patients présentant une *insuffisance rénale*, sur la base de signaux de sécurité.

Le CHMP a proposé de réduire les doses en cas d'insuffisance rénale, mais le TAMM considérait que les précautions d'emploi relatives à l'utilisation chez les patients âgés et insuffisants rénaux, le maintien d'une hydratation suffisante et le respect des réductions de posologie recommandées pour les patients insuffisants rénaux étaient suffisants et appropriés.

Le TAMM a également déclaré que dans les études pivots menées sur le valaciclovir pour le traitement des infections par le VHS et le VZV et pour la suppression des épisodes récurrents d'infection par le VHS, des critères de recrutement avaient été appliqués excluant la plupart des sujets présentant une insuffisance rénale importante. Les critères variaient selon les études, mais excluaient les sujets présentant soit une créatinine sérique dépassant la limite supérieure des valeurs normales ($crS > LSN$), $crS > 1,5 \text{ mg/dl}$ ($\sim 133 \text{ }\mu\text{M}$), soit une clairance de la créatinine inférieure à 35 ml/mn . Les données étaient dès lors insuffisantes pour des analyses de sous-groupes de l'efficacité et de la sécurité.

Le TAMM ne disposait d'aucune donnée indiquant que les patients insuffisants rénaux présentent une modification de la relation entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie, par rapport aux patients dont la fonction rénale est normale, qui serait telle qu'ils nécessiteraient une exposition à l'aciclovir plus forte pour un effet thérapeutique comparable.

Il n'a donc pas été possible de comparer l'efficacité de différentes doses de valaciclovir chez des patients présentant des degrés de fonction rénale similaires.

Le CHMP a conclu qu'il n'y avait pas de données suggérant que les patients insuffisants rénaux ont besoin d'une exposition plus forte pour bénéficier de l'effet thérapeutique. Le CHMP a recommandé un point limite à 10 ml/mn dans ce cas [résultant d'une exposition estimée comprise entre 39 et 63 pour une clairance de la créatinine ($CLcr$) $< 10 \text{ ml/mn}$ et entre 43 et 77 pour une $CLcr$ de 10 à 30 ml/mn].

Le CHMP a approuvé une réduction de la dose en cas d'insuffisance rénale.

Le CHMP a demandé au TAMM d'approfondir la discussion de l'ajustement de la dose proposé pour l'*insuffisance rénale* à un traitement d'un jour pour l'*herpès labial*. La dose est réduite de 50 % dès lors que la $CLcr$ est de 30 à 49 ml/mn , tandis que pour les infections par le virus varicelle-zona, pour lesquelles la dose normale se situe dans un intervalle à peu près identique à celui proposé pour l'*herpès labial*, la dose est réduite de 33 % lorsque la $CLcr$ est comprise entre 30 et 49 ml/mn .

Le TAMM a présenté les motifs de l'ajustement de la dose pour le traitement de l'herpès labial chez les sujets insuffisants rénaux. Deux études randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo, portant sur la sécurité et l'efficacité, ont été décrites pour étayer l'utilisation du valaciclovir dans le traitement des boutons de fièvre (herpès labial). Les estimations de la clairance de la créatinine étaient similaires pour les traitements et pour les deux études.

Le choix de la dose pour le traitement des boutons de fièvre était basé sur l'administration de valaciclovir à haute dose pendant le prodrome, visant à obtenir des concentrations plasmatiques supérieures à l'IC99% *in vitro*, en se fondant sur l'hypothèse qu'un effet antiviral optimal serait atteint à partir d'une forte exposition systémique pendant la période durant laquelle la réplication virale l'emporte temporairement sur la réponse immunitaire de l'hôte. Par conséquent, l'évaluation des posologies de valaciclovir chez les patients insuffisants rénaux a principalement été faite de façon à ce que les *pics de concentrations d'aciclovir* (C_{max}) soient approximativement équivalentes à celles de la posologie de 2000 mg deux fois par jour pendant un jour chez les sujets avec une $CLcr$ entre 50 et 120 ml/mn . Les estimations de l'aire totale sous la courbe (ASC) de la concentration d'aciclovir en fonction du temps sont également prises en compte.

Des estimations des relations entre la pharmacocinétique de l'aciclovir et la fonction rénale sont obtenues chez les sujets des études P66-01, P66-02, P66-09 et P66-10, qui ont reçu des doses de 1 000 mg de valaciclovir.

La biodisponibilité de l'aciclovir à partir du valaciclovir diminue un peu lorsque la dose augmente. Ainsi, outre une modification de la pharmacocinétique de l'aciclovir en cas d'insuffisance rénale, il convient de tenir compte également de ce facteur lors de la recherche d'ajustements de la dose basés sur la C_{max} et/ou l'ASC.

Sur la base des résultats de l'étude P66-09, il a été supposé que les estimations de la biodisponibilité relative de l'aciclovir à partir de différents niveaux de dose de valaciclovir sont indépendantes de la fonction rénale.

Pour les posologies de valaciclovir proposées, les ASC totales de l'aciclovir prédites chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère sont supérieures à celles attendues chez des sujets dont l'insuffisance rénale est moins sévère. Cependant, les inquiétudes en matière de sécurité pour l'aciclovir concernent principalement des effets aigus réversibles sur la fonction rénale, dus au

potentiel de cristallisation dans les tubules rénaux. Bien que rares, ils sont supposés être associés à des valeurs élevées des pics de concentrations, plutôt que des ASC. De plus, les résultats des modèles choisis pour les prédictions des C_{max} et des ASC étaient prudents, du fait qu'ils fournissaient des estimations plus élevées pour les sujets présentant une insuffisance rénale sévère. Le fait que les pics de concentrations attendus dans ce groupe s'avèrent proches de la limite inférieure de l'intervalle pour les sujets avec une CL_{Cr} ≥ 50 ml/mn et qu'une seule dose serait administrée, fournit l'assurance que les posologies proposées sont appropriées. La variabilité de la pharmacocinétique (% CV) observée dans les valeurs C_{max} et ASC sont censées être similaires pour différentes doses et différents degrés d'insuffisance rénale.

Le CHMP a constaté que les réductions de dose suggérées pour l'insuffisance rénale dans le traitement de l'herpès labial diffèrent quelque peu de celles appliquées dans d'autres indications, dans la mesure où la dose est réduite de moitié dès que la CL_{Cr} est de 30 à 49 ml/mn, malgré la dose relativement faible. Dans d'autres indications, dans lesquelles la dose normale se situe dans les valeurs inférieures de l'intervalle, les réductions de dose dans l'insuffisance rénale ne sont appliquées que lorsque la CL_{Cr} est inférieure à 30 ml/mn, car à ces niveaux d'exposition, l'augmentation attendue pour l'exposition dans le cas d'une CL_{Cr} de 30 à 49 ml/mn n'est pas considérée comme représentant un risque important de sécurité.

Le CHMP a demandé quelle est la logique qui sous-tend les doses proposées dans l'herpès labial, par crainte qu'une réduction de la dose dès que la CL_{Cr} atteint 49 ml/mn puisse éventuellement conduire à une sous-exposition. Cependant, les données modélisées présentées indiquaient que la C_{max} (dont il est suggéré qu'elle est importante dans le traitement de courte durée de l'herpès labial) et l'ASC seront encore suffisantes dans le groupe avec une CL_{Cr} de 30 à 49 ml/mn. Il convient de garder à l'esprit que la modélisation repose sur certaines relations pas très solides, p. ex. la C_{max} en tant que fonction de la clairance de la créatinine. Néanmoins, étant donné l'indication relativement bénigne, une approche prudente pourrait être appropriée pour réduire le risque potentiel de sécurité.

Patients immunodéficients

Le TAMM a affirmé qu'en général des doses plus élevées de valaciclovir sont recommandées pour la posologie chez les sujets immunodéficients, comparées à celles préconisées pour les sujets immunocompétents, pour une indication commune.

Comme l'a demandé le CHMP, le TAMM a reconsidéré l'utilisation du valaciclovir pour le traitement du zona chez les patients immunodéficients et révisé les lignes directrices. Les lignes directrices françaises recommandent le valaciclovir à raison de 1 000 mg 3 fois par jour (TID) sous surveillance étroite [Yeni, 2008]. L'IDSA (*Infectious disease society of America*) recommande 1 000 mg de valaciclovir TID [Dworkin, 2007] et la Conférence européenne sur les infections liées à la leucémie recommande la même dose de valaciclovir pendant au moins 7 jours [Styczynski, 2009].

Le Centre de prévention et de contrôle des maladies préconise l'instauration rapide d'une thérapie antivirale chez tous les patients immunodéprimés présentant un zona, dans un délai d'une semaine après le début de l'éruption ou à tout moment avant la transformation totale des lésions en croûtes. Le valaciclovir oral à raison de 1 000 mg TID pendant 7 à 10 jours est une option de traitement recommandée pour le zona aigu localisé à un dermatome chez les patients infectés par le VIH. Si les lésions cutanées sont étendues ou si une atteinte viscérale est suspectée, l'aciclovir IV doit être instauré et maintenu jusqu'à ce qu'une amélioration clinique soit manifeste [Balfour, 1983]. Un passage de l'aciclovir IV à un traitement antiviral oral (pour compléter une période de traitement de 10 à 14 jours) est raisonnable, si la formation de nouvelles lésions cutanées a cessé et que les signes et symptômes d'infection viscérale par le VZV s'améliorent [CDC, 2009].

Le CHMP a approuvé la formulation et a jugé acceptable la posologie de 1 000 mg trois fois par jour.

Rubrique 4.3 Contre-indications

Certains États membres ont une contre-indication supplémentaire pour la grossesse et l'allaitement, d'autres pour la résistance du virus à l'aciclovir.

Le TAMM a retenu une phrase de précaution appropriée dans la Rubrique 4.6 Grossesse et allaitement du RCP harmonisé de l'UE. Le TAMM estimait que l'utilisation du valaciclovir pendant la grossesse ne doit pas être contre-indiquée.

Le CHMP a approuvé la proposition du TAMM, en considérant qu'elle est conforme aux lignes directrices actuellement applicables et qu'elle reflète fidèlement les données disponibles.

Le CHMP a approuvé la proposition du TAMM de ne pas inclure la résistance virale dans la rubrique 4.3. La résistance virale diffère d'un état dans lequel le médicament ne doit pas être administré pour des raisons de sécurité et il convient d'établir une distinction entre les risques de sécurité et une efficacité réduite.

Le CHMP a également approuvé les contre-indications concernant l'hypersensibilité à l'ACV, au VACV ou aux formulations du VACV.

Rubrique 4.6 Grossesse et allaitement

Le niveau d'information diffère selon les États membres. Un type similaire de données est présenté, mais le niveau de détails factuels varie sensiblement. Les recommandations d'utilisation présentent également des différences.

L'évaluation des bénéfices et des risques de l'utilisation du valaciclovir dans des indications particulières et chez des femmes enceintes ou allaitantes particulières relève des attributions du médecin traitant.

Le CHMP a approuvé la proposition du TAMM de mentionner, sous cette rubrique, que le valaciclovir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bénéfices potentiels du traitement sont supérieurs aux risques potentiels.

Comme demandé, le TAMM a procédé à un examen des informations disponibles depuis la clôture du registre des grossesses. De plus, le TAMM a évalué des rapports de grossesse et d'issues de grossesses disponibles dans la base de données mondiale du TAMM sur la sécurité clinique. L'ampleur de l'exposition dans cette population est difficile à quantifier. L'analyse des articles publiés n'a montré aucune nouvelle inquiétude significative en matière de sécurité pour les bébés ou les mères. Bon nombre d'anomalies congénitales décrites dans les articles correspondaient aux effets indésirables connus qu'une infection intra-utérine par le CMV induit chez le fœtus.

Le CHMP a trouvé la nouvelle proposition acceptable. Des modifications mineures du texte ont toutefois été recommandées concernant par exemple la quantification du volume d'expériences accumulées avec le valaciclovir et l'aciclovir pendant la grossesse (qualifié respectivement de limité et de modéré) ou encore l'insertion des nombres historiques correspondants du rapport final de l'étude du registre des grossesses, pour illustrer les données disponibles.

Rubrique 4.8 Effets indésirables

Le CHMP a demandé au TAMM de justifier toutes les fréquences proposées et de soumettre, avec données adéquates à l'appui, une rubrique 4.8 révisée conformément à la ligne directrice relative au RCP.

Le TAMM a été invité à considérer les événements indésirables indépendamment de la signification statistique.

Le TAMM a révisé la rubrique 4.8 en conséquence. Pour les EI identifiés à partir de signalements spontanés, la fréquence mentionnée sera «non connue», comme requis. Pour les EI identifiés à partir d'études cliniques, une catégorie de fréquence a été attribuée en fonction de la fréquence globale observée dans les études cliniques.

Le TAMM a inclus, comme il le lui a été demandé, une phrase d'introduction dans la rubrique 4.8 pour clarifier la taille/l'exposition de l'échantillon dans les essais cliniques. La taille de l'échantillon de la base de données des études cliniques est basée sur un regroupement de données issues des études pivots menées avec le valaciclovir pour quatre indications différentes. Ces études ont été choisies comme étant les plus représentatives du profil de sécurité du produit pour la population générale exposée au valaciclovir et concernent environ 5 855 sujets. Ces derniers se répartissent comme suit: traitement du zona (n = 967); traitement de l'herpès génital (à haute dose n = 1 160 et à faible dose n =

1 203); suppression de l'herpès génital (à haute dose n = 1 009 et à faible dose n = 269); traitement des boutons de fièvre (à haute dose n = 609 et à faible dose n = 638).

Le TAMM a recalculé, comme il y a été invité, les catégories de fréquence des réactions indésirables (RI) pour celles identifiées à partir de données post-commercialisation, afin de tenir compte des lignes directrices révisées relatives au RCP.

Le TAMM a précisé que la base de données des études cliniques, composée d'un regroupement de données d'essais cliniques pour quatre indications, comme décrit ci-dessus, a été utilisée pour recalculer les fréquences des RI identifiées dans le contexte de la pharmacovigilance. Le choix des études dans cette base de données d'études cliniques reflète le profil de sécurité du produit pour la population générale exposée au valaciclovir.

Le TAMM a présenté, dans un tableau des réponses fournies sous forme de document, les fréquences recalculées des RI identifiées à partir de l'expérience post-commercialisation et les analyses qui les étayent. Dans le cas d'incidences différentes d'une étude à l'autre, l'approche la plus prudente a été prise en compte, c'est-à-dire que la catégorie de fréquence a été basée sur l'incidence la plus élevée.

Le CHMP a demandé au TAMM de donner une estimation de la fréquence de la résistance observée chez les patients immunocompétents et immunodéficients dans les différentes études cliniques, à mettre en perspective avec les données post-commercialisation.

La prévalence de VHS résistants à l'aciclovir est restée faible et stable, malgré une utilisation clinique croissante d'agents antiviraux dirigés contre les virus de l'herpès depuis près de trois décennies. Une combinaison unique de facteurs liés au virus, à l'hôte et au médicament explique pourquoi la résistance n'a pas émergé dans la population générale et aussi pourquoi il est peu probable que l'utilisation du valaciclovir augmente la prévalence de VHS résistants à l'aciclovir.

La résistance du VHS à l'aciclovir, le métabolite actif du valaciclovir, telle que déterminée par le test de réduction des plages de lyse, s'est avérée inférieure à 1 % chez les sujets immunocompétents et d'environ 5 à 6 % chez les sujets immunodéficients. Ces chiffres donnent l'assurance que le potentiel de développement d'une résistance n'a pas altéré le profil établi pour le rapport bénéfice/risque du valaciclovir.

L'incidence de la résistance à l'aciclovir est stable, n'a pas changé au cours des près de trois décennies depuis lesquelles l'aciclovir est disponible et ne diffère pas entre les patients traités et non traités.

Le CHMP a conclu que le TAMM a fourni un compte-rendu détaillé sur la fréquence de la résistance chez les sujets immunocompétents et immunodéficients, observée dans l'ensemble des essais cliniques.

En résumé, la conclusion établit que la prévalence de VHS résistants à l'aciclovir n'a pas significativement changé au cours des trois dernières décennies. La résistance du VHS chez les sujets immunocompétents est faible, moins de 1 %, et chez les sujets immunodéprimés elle est d'environ 5 à 6 %, ce qui est également considéré comme faible. Ces observations étayent la sécurité du traitement des infections par le VHS dans les deux groupes, bien que la possibilité d'apparition d'une résistance doive faire l'objet d'une observation continue.

Rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le CHMP a accepté d'insérer sous cette rubrique une mention indiquant que le valaciclovir réduit le risque de transmission de l'herpès génital chez les adultes immunocompétents, quand il est pris en tant que traitement suppressif et associé à des pratiques sexuelles plus sûres.

Le succès d'une chimiothérapie ou d'une transplantation est souvent compromis par une infection pendant la période d'immunosuppression consécutive au traitement ou à l'intervention chirurgicale, pendant laquelle la réactivation de virus latents est particulièrement courante (Bustamante, 1991; Houglund, 2001).

Le CHMP a noté que les études étayant l'utilisation sûre et efficace du valaciclovir ont été réalisées uniquement chez des patients infectés par le VIH et pour la plupart chez des patients ne présentant pas de déplétion sévère des lymphocytes CD4. Cependant, le valaciclovir s'est avéré efficace dans le traitement de l'herpès labial (boutons de fièvre), la mucosite induite par une chimiothérapie ou une radiothérapie, lors d'une réactivation du VHS après un resurfaçage facial et dans l'herpès gladiatorum.

Autres rubriques du RCP

Le CHMP a demandé au TAMM d'évaluer toutes les autres rubriques des RCP approuvés au niveau national dans l'UE et de suggérer des modifications appropriées dans le texte lorsqu'il existe des divergences.

Le TAMM a fait une proposition d'harmonisation des RCP du valaciclovir tenant compte de la totalité des présentations pharmaceutiques et de tous les dosages actuellement autorisés dans au moins un EM européen. Une documentation spécifique a été soumise, prenant en compte des données actualisées.

Le CHMP a jugé satisfaisantes les réponses et la justification présentées par le TAMM.

Le TAMM a également harmonisé le module qualité, comme cela lui a été demandé.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que

- l'objet de la saisine était l'harmonisation du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice;

- le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice proposés par les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique menée en son sein,

le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice figurent à l'annexe III pour Valtrex et dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ETIQUETAGE ET NOTICE**

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Valtrex et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, comprimés pelliculés
Valtrex et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, comprimés pelliculés
Valtrex et noms associés (voir Annexe I) 1000 mg, comprimés pelliculés

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 250 mg de valaciclovir sous forme de chlorhydrate de valaciclovir.
Chaque comprimé contient 500 mg de valaciclovir sous forme de chlorhydrate de valaciclovir.
Chaque comprimé contient 1000 mg de valaciclovir sous forme de chlorhydrate de valaciclovir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé dosé à 250 mg

Comprimé blanc, biconvexe et allongé, doté d'un noyau blanc à blanc cassé et portant sur une face la mention « GX CE7 » inscrite à l'encre bleue.

Comprimé dosé à 500 mg

Comprimé blanc, biconvexe et allongé, doté d'un noyau blanc à blanc cassé et portant la mention « GX CF1 » gravée sur une face.

Comprimé dosé à 1000 mg

Comprimé blanc, biconvexe et allongé, doté d'un noyau blanc à blanc cassé, présentant une barre de rupture partielle sur les deux faces, et portant sur une face la mention « GX CF2 » inscrite à l'encre bleue.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Infections à Virus Varicelle-Zona (VZV)

Valtrex est indiqué dans le traitement du zona et du zona ophtalmique chez l'adulte immunocompétent (voir rubrique 4.4).

Valtrex est indiqué dans le traitement du zona chez le patient adulte présentant une immunodépression légère ou modérée (voir rubrique 4.4).

Infections à Virus Herpes simplex (HSV)

Valtrex 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 (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)

Valtrex 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

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 débiter 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 débiter le traitement aussitôt que possible. De préférence, le traitement des épisodes récurrents doit débiter 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, Valtrex 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 débiter 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. Chez certains patients présentant des récurrences très fréquentes (≥ 10/an en l'absence de traitement), le fractionnement de la dose journalière de 500 mg en plusieurs prises (250 mg deux fois par jour) peut apporter des bénéfices supplémentaires. 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)

Valtrex 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

Enfants

L'efficacité de Valtrex chez l'enfant de moins de 12 ans n'a pas été évaluée.

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 Valtrex chez des patients présentant une altération de la fonction rénale. Un apport hydrique suffisant doit être maintenu. Chez ces patients, la posologie de Valtrex doit être diminuée comme indiqué dans le Tableau 1 ci-après.

Chez les patients sous hémodialyse intermittente, la dose de Valtrex 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 de Valtrex 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)		
<i>Traitement du zona</i> chez l'adulte immunocompétent ou immunodéprimé	≥ 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 à Virus Herpes 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
- adulte immunodéprimé	≥ 30 < 30	1000 mg deux fois par jour 1000 mg une fois par jour
<i>Traitement de l'herpès labial (boutons de fièvre) chez l'adulte et l'adolescent immunocompétents (schéma posologique sur 1 jour)</i>	≥ 50 30 à 49 10 à 29 < 10	2000 mg deux fois par jour, sur une seule journée 1000 mg deux fois par jour, sur une seule journée 500 mg deux fois par jour, sur une seule journée 500 mg en une seule prise
<i>Prévention des infections à HSV</i>		
- adultes et adolescents immunocompétents	≥ 30 < 30	500 mg une fois par jour ^b 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)		
<i>Prophylaxie des infections à CMV chez l'adulte et l'adolescent transplantés</i>	≥ 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.

^b Dans le cadre de la prévention des infections à HSV chez le patient immunocompétent avec des antécédents d'au moins 10 récurrences/an, le fractionnement en deux prises quotidiennes de 250 mg peut permettre d'obtenir de meilleurs résultats.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au valaciclovir, à l'aciclovir ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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'interaction

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

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 de Valtrex 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 rapportés par les patients traités par Valtrex 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 et des troubles neurologiques, sont présentés 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	$\geq 1/10$,
Fréquent	$\geq 1/100$ à $< 1/10$,
Peu fréquent	$\geq 1/1000$ à $< 1/100$,
Rare	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$,
Très rare	$< 1/10\ 000$

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.

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 Valtrex (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 : Angioedème

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : Douleur rénale

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).

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.

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

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).

Études cliniques

Infection par le virus Varicelle-Zona

Valtrex 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 postzostérienne. Valtrex 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/mm³. 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. 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 C_{max} 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.

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

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Crospovidone
Povidone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale

Pelliculage

Hypromellose
Dioxyde de titane
Macrogol
Polysorbate 80 (comprimés dosés à 500 mg et 1000 mg uniquement)
Encre d'impression bleue FT203 contenant du bleu brillant (E133) (comprimés dosés à 250 mg et 1000 mg uniquement)
Cire de carnauba

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Comprimés dosés à 250 mg, comprimés dosés à 1000 mg
Deux ans

Comprimés dosés à 500 mg
Trois 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 thermoformées en polychlorure de vinyle/aluminium.

Comprimés dosés à 250 mg
Boîtes de 60 comprimés

Comprimés dosés à 500 mg
Boîtes de 10, 30, 42, 90 ou 112 comprimés
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Comprimés dosés à 1000 mg
Boîtes de 21 comprimés

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières

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

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Valtrex et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]
Valaciclovir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 250 mg de valaciclovir sous forme de chlorhydrate de valaciclovir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
60 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{téléphone}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Valtrex et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]
Valaciclovir

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir Annexe I - à compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Valtrex et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]
Valaciclovir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 500 mg de valaciclovir sous forme de chlorhydrate de valaciclovir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
10 comprimés
30 comprimés
42 comprimés
90 comprimés
112 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{téléphone}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Valtrex et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]
Valaciclovir

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir Annexe I – A compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Valtrex et noms associés (voir Annexe I) 1000 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]
Valaciclovir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 1000 mg de valaciclovir sous forme de chlorhydrate de valaciclovir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés
21 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{téléphone}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Valtrex et noms associés (voir Annexe I) 1000 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]
Valaciclovir

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Valtrex et noms associés (voir Annexe 1) 250 mg, comprimés pelliculés
Valtrex et noms associés (voir Annexe 1) 500 mg, comprimés pelliculés
Valtrex et noms associés (voir Annexe 1) 1000 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]
Valaciclovir

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous présentez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Valtrex et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Valtrex
3. Comment prendre Valtrex
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Valtrex
6. Informations supplémentaires

1. Qu'est-ce que Valtrex et dans quel cas est-il utilisé

Valtrex appartient à la famille des médicaments appelés antiviraux. Son mécanisme d'action consiste à détruire ou arrêter la croissance des virus appelés Herpes simplex (HSV), Varicelle-Zona (VZV) et Cytomégalovirus (CMV).

Valtrex peut être utilisé pour :

- traiter le zona (chez l'adulte)
- traiter les infections cutanées à HSV et l'herpès génital (chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans). Il est également utilisé pour aider à prévenir toute récurrence de ces infections.
- traiter les boutons de fièvre (chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans)
- prévenir toute infection à CMV après une greffe d'organe (chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans)
- traiter et prévenir les infections de l'œil à HSV.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Valtrex

Ne prenez jamais Valtrex :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au valaciclovir ou à l'aciclovir ou l'un des autres composants de Valtrex (listés à la rubrique 6).
- Ne prenez pas Valtrex si vous êtes dans ce cas. Si vous avez un doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de commencer votre traitement avec Valtrex.

Faites attention avec Valtrex

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Valtrex si :

- vous souffrez de problèmes rénaux
- vous souffrez de problèmes hépatiques
- vous avez plus de 65 ans
- vous êtes immunodéprimé(e).

En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de commencer votre traitement avec Valtrex.

Prévenir la transmission de l'herpès génital à d'autres personnes

Si Valtrex vous a été prescrit pour traiter ou prévenir l'herpès génital, ou si vous avez des antécédents d'herpès génital, il convient d'avoir des rapports sexuels protégés, notamment par l'utilisation de préservatifs. Ces mesures sont importantes pour éviter la transmission d'infections à d'autres personnes. Vous devez vous abstenir de tout rapport sexuel en cas d'apparition de boutons ou de vésicules sur vos organes génitaux.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance ou à base de plantes, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien de la prise de tout autre médicament agissant sur les reins, comme par exemple les aminosides, les organoplatines, les produits de contraste iodés, le méthotrexate, la pentamidine, le foscarnet, la ciclosporine, le tacrolimus, la cimétidine et le probénécide.

Si vous prenez Valtrex pour traiter un zona ou après une greffe d'organe, signalez toujours à votre médecin ou à votre pharmacien les autres médicaments que vous prenez.

Grossesse et allaitement

Valtrex est habituellement déconseillé pendant la grossesse. Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, ou si vous envisagez une grossesse, n'utilisez pas Valtrex sans en parler à votre médecin. Votre médecin évaluera le bénéfice pour vous par rapport au risque pour votre enfant si vous prenez Valtrex pendant votre grossesse ou si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Valtrex peut entraîner des effets indésirables pouvant affecter votre aptitude à conduire.

- ➔ Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines à moins que vous ne soyez sûr de ne pas être concerné.

3. Comment prendre Valtrex

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou à votre pharmacien.

La dose que vous devrez prendre dépendra de la pathologie pour laquelle le médecin vous a prescrit Valtrex. Vous pourrez en parler à votre médecin.

Traitement du zona

- La dose habituelle est de 1000 mg (1 comprimé de 1000 mg ou 2 comprimés de 500 mg) 3 fois par jour.
- Vous devrez prendre Valtrex pendant 7 jours.

Traitement des boutons de fièvre

- La dose habituelle est de 2000 mg (2 comprimés de 1000 mg ou 4 comprimés de 500 mg) 2 fois par jour.
- La seconde dose devra être prise 12 heures (pas plus tôt que 6 heures) après la première dose.
- Vous ne devrez prendre Valtrex qu'une journée (deux doses).

Traitement des infections cutanées à HSV et de l'herpès génital

- La dose habituelle est de 500 mg (1 comprimé de 500 mg ou 2 comprimés de 250 mg) 2 fois par jour.
- En cas de primo-infection, vous devrez prendre Valtrex pendant 5 jours ou jusqu'à 10 jours si votre médecin vous le prescrit. En cas d'infections récurrentes, la durée du traitement est normalement de 3 à 5 jours.

Aide à la prévention des récurrences des infections à HSV

- La dose habituelle est d'un comprimé de 500 mg 1 fois par jour.
- Certains patients présentant de fréquentes récurrences peuvent avoir un bénéfice avec la prise d'1 comprimé de 250 mg 2 fois par jour.
- Vous devrez prendre Valtrex jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter le traitement.

Arrêter l'infection à CMV (*Cytomégalo*virus)

- La dose habituelle est de 2000 mg (2 comprimés de 1000 mg ou 4 comprimés de 500 mg) 4 fois par jour.
- Vous devrez respecter un intervalle d'environ 6 heures entre chaque prise.
- En général, vous commencerez votre traitement avec Valtrex dès que possible après la transplantation.
- Vous devrez prendre Valtrex pendant 90 jours environ après la transplantation et ce, jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter le traitement.

Votre médecin peut ajuster votre dose de Valtrex si :

- vous avez plus de 65 ans
 - vous êtes immunodéprimé(e)
 - vous présentez des problèmes rénaux.
- ➔ Si vous êtes dans l'un de ces 3 cas, parlez-en à votre médecin avant de prendre Valtrex.

Comment prendre Valtrex

- Ce médicament se prend par voie orale.
- Avalez les comprimés entiers avec un verre d'eau.
- Prenez Valtrex chaque jour à la même heure.
- Prenez Valtrex en respectant bien les instructions de votre médecin ou de votre pharmacien.

Patients de plus de 65 ans ou présentant des troubles rénaux

Pendant toute la durée de votre traitement avec Valtrex, il est très important de vous hydrater régulièrement tout au long de la journée. Cela permettra de réduire les effets indésirables du médicament qui peuvent affecter la fonction rénale ou le système nerveux. Votre médecin vous suivra attentivement afin de détecter d'éventuels signes de ces effets. Les effets indésirables affectant le système nerveux peuvent inclure une sensation de confusion, ou d'agitation, de somnolence inhabituelle.

Si vous avez pris plus de Valtrex que vous n'auriez dû

Habituellement, Valtrex n'est pas nocif, sauf en cas de surdosages répétés sur plusieurs jours. Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, vous pouvez avoir des nausées, des vomissements, une confusion, une agitation ou encore une somnolence inhabituelle. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez pris trop de Valtrex et amenez-lui la boîte de médicaments.

Si vous oubliez de prendre Valtrex

- En cas d'oubli, prenez Valtrex dès que vous vous en apercevez. Cependant, si vous constatez votre oubli alors qu'il est presque l'heure de prendre votre dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tout médicament, Valtrex peut provoquer des effets indésirables chez certaines personnes. Les effets indésirables suivants peuvent survenir avec ce médicament :

Effets nécessitant votre vigilance

- réactions allergiques graves (*anaphylaxie*). Ceux-ci sont rares chez les personnes prenant Valtrex. Evolution rapide des symptômes parmi lesquels :
 - rougeurs, éruption cutanée s'accompagnant de démangeaisons
 - gonflement des lèvres, du visage, du cou et de la gorge entraînant des difficultés respiratoires (*angioedème*)
 - chute de la pression sanguine provoquant une syncope.
- ➔ En cas de réaction allergique, arrêtez de prendre Valtrex et consultez immédiatement un médecin.

Très fréquents (concernant plus de 1 personne sur 10)

- maux de tête

Fréquents (concernant jusqu'à 1 personne sur 10)

- nausées
- sensation de vertige
- vomissements
- diarrhée
- réaction cutanée après exposition au soleil (*photosensibilité*)
- éruption cutanée

Peu fréquents (concernant jusqu'à 1 personne sur 100)

- sensation de confusion
- voir ou entendre des choses inexistantes (*hallucinations*)
- forte somnolence
- tremblements
- sensation d'agitation

Ces effets indésirables affectant le système nerveux surviennent habituellement chez les patients présentant des troubles rénaux, les patients âgés ou les patients ayant subi une greffe d'organe et prenant de fortes doses de Valtrex de 8 g ou plus par jour. Généralement, leur état s'améliore dès l'arrêt du traitement ou après diminution de la dose.

Autres effets indésirables peu fréquents :

- essoufflement (*dyspnée*)
- inconfort abdominal
- éruption cutanée, parfois accompagnée de démangeaisons, éruption de type urticaire
- douleur dans le bas du dos (douleur rénale).

Effets indésirables peu fréquents pouvant être révélés par des analyses sanguines :

- réduction du nombre de globules blancs (*leucopénie*)
- réduction du nombre de *plaquettes dans le sang*, cellules permettant au sang de coaguler (*thrombopénie*)
- augmentation des substances produites par le foie.

Rares (concernant jusqu'à 1 personne sur 1000)

- troubles de la marche et manque de coordination (*ataxie*)
- lenteur de la parole et troubles de l'articulation (*dysarthrie*)
- convulsions
- diminution de la fonction cérébrale (*encéphalopathie*)
- perte de connaissance (*coma*)
- confusion ou troubles de la pensée

Ces effets indésirables affectant le système nerveux surviennent habituellement chez les patients présentant des troubles rénaux, les patients âgés ou les patients ayant subi une greffe d'organe et prenant de fortes doses de Valtrex de 8 g ou plus par jour. Généralement, leur état s'améliore dès l'arrêt du traitement ou après diminution de la dose.

Autres effets indésirables rares :

- Troubles rénaux au cours desquels vous n'urinez pas ou peu.

5. Comment conserver Valtrex

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas utiliser Valtrex après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration (EXP) fait référence au dernier jour du mois.
- A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Informations supplémentaires

Que contient Valtrex

- La substance active est le valaciclovir. Chaque comprimé contient 250 mg, 500 mg ou 1000 mg de valaciclovir (sous forme de chlorhydrate de valaciclovir).
- Les autres composants sont :

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Crospovidone
Povidone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale

Enrobage

Hypromellose
Dioxyde de titane
Macrogol
Polysorbate 80 (pour les comprimés à 500 et 1000 mg uniquement)
Encre d'impression bleue FT203 contenant du bleu brillant (E133) (pour les comprimés à 250 mg et 1000 mg uniquement) :
Cire de carnauba

Qu'est-ce que Valtrex et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés de Valtrex sont conditionnés dans des boîtes contenant des plaquettes thermoformées en polychlorure de vinyle/aluminium.

Les comprimés de Valtrex 250 mg sont présentés dans des boîtes contenant 60 comprimés pelliculés de couleur blanche et portant l'inscription « GX CE7 » sur une face.

Les comprimés de Valtrex 500 mg sont présentés dans des boîtes contenant 10, 30, 42, 90 ou 112 comprimés pelliculés de couleur blanche et portant l'inscription « GX CF1 » sur une face.

Les comprimés de Valtrex 1000 mg sont présentés dans des boîtes contenant 21 comprimés pelliculés de couleur blanche et portant l'inscription « GX CF2 » sur une face.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – à compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{téléphone}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament a été autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Valtrex : Allemagne, Autriche, Bulgarie, Chypre, Espagne, Estonie, Finlande, Grèce, Irlande, Islande, Lettonie, Lituanie, Malte, Norvège, Portugal, République Tchèque, Roumanie, Royaume-Uni, Slovénie, Slovaquie et Suède

Zelitrex : Belgique, Danemark, France, Italie, Luxembourg et Pays-Bas

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

[A compléter au niveau national]