

# MENTIONS LÉGALES COMPLÈTES

**ZELITREX® 500 mg**

*Valaciclovir*

**Comprimé enrobé**

## **1. DENOMINATION**

ZELITREX 500g, comprimé enrobé

## **2. COMPOSITION :**

Chlorhydrate de valaciclovir .....	556 mg
quantité correspondant à valaciclovir .....	500 mg

### *Excipients :*

Comprimé nu : cellulose microcristalline, crospovidone, povidone K90, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Enrobage : hypromellose, dioxyde de titane, macrogol 400, polysorbate 80, qsp 1 comprimé enrobé.

Cire de carnauba, encre d'impression (bleu brillant E133, hydroxypropylcellulose, propionate de sodium).

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE :**

Comprimé enrobé.

## **4. DONNÉES CLINIQUES :**

### **4.1 Indications thérapeutiques :**

#### **Infections à Virus Varicelle-Zona :**

- Prévention des douleurs associées au zona (réduction de leur durée et de leur fréquence), chez le sujet immunocompétent de plus de 50 ans.
- Prévention des complications oculaires du zona ophtalmique chez le sujet adulte immunocompétent.

Le traitement doit être administré précocement, au plus tard avant la 72<sup>ème</sup> heure suivant l'apparition des premières manifestations cutanées.

#### **Infections à Virus *Herpes simplex* :**

##### *Sujet immunocompétent :*

- Traitement du premier épisode d'infections génitales à virus *Herpes simplex* et des récurrences ultérieures éventuelles.
- Prévention des infections génitales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet souffrant au moins de 6 récurrences par an.
- Prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet souffrant au moins de 6 récurrences par an.
- Prévention des récurrences d'infections oculaires à virus *Herpes simplex* :

- . Kératites épithéliales après 3 récurrences par an ou en cas de facteur déclenchant connu,
- . Kératites stromales et kérato-uvéites après 2 récurrences par an.
- . En cas de chirurgie de l'œil.
- Traitement des kératites et kérato-uvéites à virus *Herpes simplex* à l'exclusion des atteintes sévères.

*Sujet immunodéprimé :*

- Traitement du premier épisode d'infections génitales à virus *Herpes simplex* et des récurrences ultérieures éventuelles.  
Chez le sujet immunodéprimé, le traitement par voie orale est possible lorsque la gravité du tableau clinique et l'importance de l'immunodéficience ne justifient pas un recours à l'aciclovir par voie injectable. Pour une meilleure efficacité, le traitement sera débuté le plus précocement possible. Une surveillance rigoureuse de l'évolution des lésions est recommandée : le patient sera revu dans les 48 heures et de préférence dans un service spécialisé.
- Prévention des infections génitales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet souffrant au moins de 6 récurrences par an.
- Prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* chez le sujet souffrant au moins de 6 récurrences par an.
- Prévention des infections orales herpétiques chimio ou radio-induites (mucites).

**Infections à Cytomégalovirus :**

- Prévention des infections et des maladies à cytomégalovirus (CMV), après greffe d'organe, tout particulièrement après transplantation rénale, à l'exclusion des transplantations pulmonaires.

En raison de son mode d'action, le valaciclovir n'éradique pas les virus latents. Après traitement, le malade restera donc exposé à la même fréquence de récurrences qu'auparavant.

**4.2 Posologie et mode d'administration :**

- Chez l'adulte :

**Infections à Virus Varicelle-Zona :**

- Prévention des douleurs associées au zona et prévention des complications oculaires du zona ophtalmique : 1 000 mg de valaciclovir soit 2 comprimés à 500 mg, 3 fois par jour pendant 7 jours. Le traitement doit être administré le plus tôt possible après le début de l'infection dans les 72 heures de l'apparition des manifestations cutanées.

**Infections à Virus *Herpes simplex* :**

*Sujet immunocompétent :*

- Traitement des infections génitales à virus *Herpes simplex* : 1 comprimé à 500 mg, 2 fois par jour pendant 10 jours lors du premier épisode ; 2 comprimés à 500 mg par jour en une ou deux prises pendant 5 jours lors des récurrences.
- Prévention des infections génitales récidivantes à virus *Herpes simplex* : 500 mg par jour en une ou deux prises (en cas d'échec après administration d'une prise unique de 500 mg par jour ou en cas de récurrences fréquentes ou très symptomatiques, le fractionnement en deux prises (250 mg x 2/jour) a permis d'obtenir de meilleurs résultats). Dans cette indication, une réévaluation de l'intérêt du traitement devra être faite après 6 à 12 mois de traitement.
- Prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* : 500 mg par jour en une seule prise.  
Dans cette indication, une réévaluation de l'intérêt du traitement devra être faite après 6 à 12 mois de traitement.

*Sujet immunodéprimé :*

- Traitement des infections génitales à virus *Herpes simplex* : 2 g par jour, soit 2 comprimés à 500 mg 2 fois par jour pendant au moins 5 jours. Le traitement sera débuté le plus précocement possible.
- Prévention des infections génitales récidivantes à virus *Herpes simplex* : 1 g par jour, soit 1 comprimé à 500 mg, 2 fois par jour.  
Dans cette indication, une réévaluation de l'intérêt du traitement devra être faite après 6 à 12 mois de traitement.

- Prévention des infections oro-faciales récidivantes à virus *Herpes simplex* : 1 g par jour, soit 1 comprimé à 500 mg, 2 fois par jour.  
Dans cette indication, une réévaluation de l'intérêt du traitement devra être faite après 6 à 12 mois de traitement.
- Prévention des infections orales herpétiques chimio ou radio-induites (mucites) : 1 g par jour en deux prises pendant la durée de la neutropénie, soit 1 comprimé à 500 mg, 2 fois par jour.

- Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans :

#### **Infections à Virus *Herpes simplex* :**

- Prévention des récurrences d'infections oculaires à virus *Herpes simplex* chez le sujet immunocompétent :
  - Kératite épithéliale après 3 récurrences par an, kératite stromale et kérato-uvéite après 2 récurrences par an : 1 comprimé à 500 mg par jour. Le traitement sera réévalué à des intervalles de temps de 6 à 12 mois, afin d'évaluer tout changement possible lié à l'évolution naturelle de la maladie.
  - En cas de chirurgie de l'œil : 1 comprimé à 500 mg par jour.
  - Traitement des kératites et kérato-uvéites à virus *Herpes simplex* : 2 comprimés à 500 mg, en 1 ou 2 prises par jour.

#### **Infections à Cytomégalovirus :**

- Prévention des infections et des maladies à cytomégalovirus (CMV) : 2 000 mg de valaciclovir, soit 4 comprimés à 500 mg, 4 fois par jour. CTJ : 39,01 € (boîte de 112 comprimés).

Le traitement doit être administré le plus tôt possible après la greffe d'organe. La posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (cf. 3<sup>ème</sup> tableau ci-après). La durée du traitement est habituellement de 90 jours.

- Chez les sujets âgés :

La posologie doit être adaptée en cas d'insuffisance rénale.

Un apport hydrique suffisant doit être assuré.

- Chez les patients insuffisants rénaux :

- a) Prévention des douleurs associées au zona et des complications oculaires du zona ophtalmique, prévention et traitement des infections génitales et oculaires à *Herpes simplex* :

La posologie sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine :

- **Sujet immunocompétent :**

CLAIRANCE DE LA CRÉATININE	POSOLOGIE
15-30 ml/min	<p>Prévention des douleurs associées au zona et des complications oculaires du zona ophtalmique : 1 000 mg, 2 fois par jour.</p> <p>Prévention et traitement des infections génitales et oculaires à virus <i>Herpes simplex</i>, prévention des infections oro-faciales à virus <i>Herpes simplex</i> : aucune adaptation de posologie n'est nécessaire.</p>
< 15 ml/min	<p>Prévention des douleurs associées au zona et des complications oculaires du zona ophtalmique : 1 000 mg, 1 fois par jour.</p> <p>Traitement des infections génitales et oculaires à virus <i>Herpes simplex</i> : 500 mg par jour.</p> <p>Prévention des infections génitales, oculaires et oro-faciales à virus <i>Herpes simplex</i> : 250 mg par jour.</p> <p>En cas d'hémodialyse, la dose quotidienne sera administrée après la séance.</p>

- **Sujet immunodéprimé**

La posologie sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine.

CLAIRANCE DE LA CRÉATININE	POSOLOGIE
15-30 ml/min	Traitement des infections génitales à virus <i>Herpes simplex</i> , prévention des infections génitales, oro-faciales ou des infections orales chimio ou radio-induites à virus <i>Herpes simplex</i> : aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
< 15 ml/min	Traitement des infections génitales à virus <i>Herpes simplex</i> : 1 000 mg, 1 fois par jour.  Prévention des infections génitales, oro-faciales, ou des infections orales chimio ou radio-induites à virus <i>Herpes simplex</i> : 500 mg, 1 fois par jour.  En cas d'hémodialyse, la dose quotidienne sera administrée après la séance.

**b) Prévention des infections et des maladies à Cytomégalovirus (CMV) :**

La posologie sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine. Celle-ci devra être fréquemment contrôlée, notamment en cas de modification rapide de la fonction rénale après greffe ou lors de la prise du greffon.

CLAIRANCE DE LA CRÉATININE	POSOLOGIE
50-75 ml/min	1 500 mg, 4 fois par jour
25-50 ml/min	1 500 mg, 3 fois par jour
10-25 ml/min	1 500 mg, 2 fois par jour
< 10 ml/min	1 500 mg par jour
	En cas d'hémodialyse, la dose quotidienne sera administrée après la séance.

• **Chez les patients insuffisants hépatiques :**

Chez les patients ayant une cirrhose légère ou modérée (synthèse hépatique normale), il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie. Chez les patients présentant une cirrhose à un stade avancé (synthèse hépatique réduite et shunt portal), les données pharmacocinétiques n'indiquent pas un besoin d'ajustement de la posologie mais les données cliniques sont encore limitées.

Pour les plus fortes posologies recommandées en prévention des infections et maladies à CMV, se référer à la rubrique "Mises en garde et précautions particulières d'emploi".

• **Chez l'enfant de moins de 12 ans :**

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du valaciclovir chez l'enfant.

**4.3 Contre-indications :**

Hypersensibilité au valaciclovir, à l'aciclovir ou aux autres constituants de ce médicament.

**4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi :**

**\*Etat d'hydratation du patient :** un apport hydrique suffisant doit être assuré pour les personnes à risque de déshydratation, notamment les personnes âgées.

**\*Patient insuffisant rénal et sujet âgé :** la posologie doit être adaptée suivant la clairance de la créatinine (cf. Posologie et mode d'administration). Des troubles neurologiques (cf. Effets indésirables) sont susceptibles de survenir plus fréquemment d'une part chez les patients ayant une insuffisance rénale et d'autre part chez les sujets âgés dont la fonction rénale est potentiellement diminuée.

Les sujets âgés et/ou insuffisants rénaux doivent être étroitement surveillés afin d'identifier ces effets indésirables neurologiques qui généralement réversibles après l'arrêt du traitement (cf. Effets indésirables). La survenue d'une douleur rénale doit faire envisager une insuffisance rénale et un arrêt du traitement.

En cas de survenue de troubles neurologiques, le traitement devra être arrêté. Lors de la réintroduction, la posologie administrée devra être plus faible.

**\*Patient insuffisant hépatique ou transplanté hépatique :** il n'existe pas de données sur l'utilisation du valaciclovir à fortes doses (8 g/j) chez l'insuffisant hépatique. Par conséquent, une attention particulière sera portée lors d'administration de fortes doses de valaciclovir à ces patients.

Aucune étude d'interaction spécifique avec les immunosuppresseurs autres que la ciclosporine n'a été réalisée.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :**

Une étude effectuée sur un nombre limité de volontaires sains a permis de montrer que l'absorption digestive du valaciclovir n'est pas modifiée par les topiques gastro-intestinaux.

L'association de valaciclovir à doses élevées avec des traitements néphrotoxiques notamment immunosuppresseurs, doit être prise en compte et justifie une surveillance régulière de la fonction rénale.

#### **4.6 Grossesse et allaitement :**

##### Grossesse :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène dans une seule espèce et à posologie élevée.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de l'aciclovir, le produit actif du valaciclovir. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

En conséquence, l'utilisation du valaciclovir ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Aucune étude n'autorise l'administration au long cours du valaciclovir dans l'herpès récidivant de la femme enceinte, en particulier en fin de grossesse.

##### Allaitement :

En cas d'affection grave nécessitant un traitement maternel par voie générale, l'allaitement est à proscrire en raison du risque infectieux. Dans les autres cas, préférer si possible le recours à un traitement local pour lequel l'allaitement est possible.

#### **4.7 Effets indésirables :**

La classification des effets indésirables selon la fréquence utilise la convention suivante :

Très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rares ( $< 1/10\ 000$ ).

##### **- Troubles gastro-intestinaux:**

- Fréquents : nausées,
- Rares : douleurs abdominales, vomissements, diarrhées.

##### **- Troubles neuropsychiatriques:**

- Fréquents : céphalées,
- Rares : sensations ébrieuses, confusion, hallucinations, somnolence.

Ces effets sont habituellement observés chez les insuffisants rénaux ayant reçu des doses supérieures à la posologie recommandée ou chez les patients à risque (notamment le sujet âgé cf. Rubrique Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

Ces troubles neurologiques sont fréquents chez les patients transplantés recevant de fortes doses de valaciclovir pour la prévention des infections et des maladies à CMV.

- **Troubles hématologiques :**
  - Très rares : thrombopénie,
  - Très rares cas de leucopénies, notamment chez les patients immunodéprimés.
  
- **Troubles du système immunitaire :**
  - Très rares : réactions anaphylactiques.
  
- **Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :**
  - Peu fréquents : éruptions, y compris photosensibilité,
  - Rares : prurit
  - Très rares : urticaire, angio-œdèmes
  
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :**
  - Peu fréquents : dyspnées
  
- **Troubles rénaux :**
  - Rares : altération de la fonction rénale
  - Très rares : augmentation de l'urée et de la créatinine sanguines et insuffisance rénale aiguë, notamment chez le sujet âgé ou insuffisant rénal en cas de dépassement de la posologie, avec dans certains cas, précipitations de cristaux dans la lumière tubulaire.

La douleur rénale peut être associée à une insuffisance rénale.

Il est recommandé de maintenir un état d'hydratation suffisant durant le traitement (cf. Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi)

- **Troubles hépatobiliaires :**
  - Très rares : augmentation réversible de la bilirubine et des enzymes hépatiques sériques.

Autres

Des cas d'insuffisance rénale, d'anémies hémolytiques associées à des microangiopathies et de thrombopénies (parfois en association) ont été rapportées chez des patients sévèrement immunodéprimés, en particulier avec une maladie VIH avancée, traités ou non par de fortes doses (8g/jour) de valaciclovir pendant des périodes prolongées dans des études cliniques.

#### **4.8 Surdosage :**

Le valaciclovir est rapidement et entièrement métabolisé en aciclovir.

L'administration par voie intraveineuse d'une dose élevée d'aciclovir (80 mg/kg) correspond à une dose d'environ 15 g de valaciclovir.

#### ***Symptômes :***

Une insuffisance rénale aiguë et des symptômes neurologiques, incluant confusion, hallucinations, agitation, altération de la conscience et coma ont été rapportées chez les patients avec un surdosage de valaciclovir. Des nausées et des vomissements peuvent aussi survenir. La prudence est nécessaire pour prévenir un surdosage accidentel.

De nombreux cas rapportés concernant des patients insuffisants rénaux et âgés présentant un surdosage répété, en raison de l'absence d'une diminution appropriée de posologie

*Conduite à tenir :*

L'aciclovir est dialysable.

L'évolution a toujours été favorable après l'arrêt du traitement et hémodialyse éventuelle.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :**

ANTIVIRAL A USAGE SYSTÉMIQUE, code ATC: J05 AB 11

(J : Anti-infectieux)

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques :**

Le valaciclovir est l'ester de la L-valine et de l'aciclovir qui est l'antiviral actif. Il est rapidement et entièrement métabolisé en aciclovir par une hydrolase.

L'aciclovir est un inhibiteur spécifique des Herpes virus, avec une activité *in vitro* sur les virus *Herpes simplex* (HSV) types 1 et 2, Varicelle-Zona (VZV), Cytomégalovirus (CMV), Epstein-Barr (EBV) et Herpes virus humain 6 (HHV-6).

L'aciclovir après avoir été phosphorylé en aciclovir triphosphate inhibe la synthèse de l'ADN viral. La première étape de la phosphorylation est assurée uniquement par une enzyme virale spécifique.

Pour les virus HSV, VZV et EBV, il s'agit d'une thymidine-kinase virale qui est présente uniquement dans les cellules infectées par le virus. Pour le CMV, la phosphorylation est assurée au moins en partie par une activité phospho-transférase dépendante du gène viral UL97.

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

Du fait de sa double sélectivité, l'aciclovir n'interfère pas avec le métabolisme des cellules saines.

L'étude d'un grand nombre d'isolats cliniques lors de traitement curatif ou préventif par l'aciclovir a montré qu'une diminution de la sensibilité à l'aciclovir est extrêmement rare chez le sujet immunocompétent. Chez les sujets immunodéficients (tels que transplantés d'organe ou de moelle osseuse, sujets recevant une chimiothérapie anticancéreuse et sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)), une diminution de sensibilité a été mise en évidence de façon occasionnelle.

Les rares résistances observées sont généralement dues à une thymidine-kinase virale déficiente et se traduisent par une moindre virulence. Quelques cas de diminution de sensibilité à l'aciclovir ont été observés suite à une modification soit de la thymidine-kinase, soit de l'ADN-polymérase virale. La virulence de ces virus ne semble pas modifiée.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques :**

Après administration orale, le valaciclovir est bien absorbé et rapidement et largement métabolisé en aciclovir par un fort effet de premier passage notamment hépatique.

Après administration de doses uniques de 250 mg et de 2 000 mg, les concentrations maximales d'aciclovir sont de 10 et 37  $\mu\text{M}$  (2,2-8,3  $\mu\text{g/ml}$ ) et sont atteintes environ 1 à 2 h après l'administration.

La biodisponibilité de l'aciclovir à partir du valaciclovir est de 54 % ; elle n'est pas modifiée par la prise de nourriture.

La concentration plasmatique maximale du valaciclovir ne représente que 4 % de celle de l'aciclovir. Le valaciclovir n'est plus détectable dans les 3 heures suivant son administration. Les profils plasmatiques du valaciclovir et de l'aciclovir sont similaires après administration unique ou répétée.

La liaison de l'aciclovir et du valaciclovir aux protéines plasmatiques est très faible (environ 15 %). L'aciclovir est rapidement distribué dans tous les tissus, notamment le foie, les reins, les muscles, les poumons. Il diffuse également dans les sécrétions vaginales, le liquide céphalorachidien et dans le

liquide des vésicules herpétiques. Pour les patients ayant une fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination de l'aciclovir après administration de doses uniques ou répétées est d'environ 3 heures. Chez les patients présentant une insuffisance rénale en phase terminale, la valeur moyenne de la demi-vie d'élimination de l'aciclovir après administration de valaciclovir est d'environ 14 heures. Moins de 1 % de la dose de valaciclovir administrée est retrouvé inchangé dans les urines.

Le valaciclovir est principalement éliminé sous forme d'aciclovir et de son métabolite, le 9-(carboxyméthoxyméthyl)guanine, retrouvé uniquement au niveau des urines.

Chez les sujets âgés, les sujets cirrhotiques et les patients infectés par le VIH, le profil pharmacocinétique de l'aciclovir après administration de valaciclovir n'est pas modifié de façon significative.

Chez les patients insuffisants rénaux sévères non dialysés, la concentration maximale d'aciclovir est approximativement doublée et sa demi-vie d'élimination est augmentée d'un facteur 5.

Chez les patients ayant subi une transplantation d'organe et recevant 2 000 mg de valaciclovir 4 fois par jour, les concentrations maximales plasmatiques en aciclovir sont similaires ou supérieures à celles obtenues chez les volontaires sains recevant la même dose. Les aires sous la courbe sont sensiblement supérieures.

En fin de grossesse, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques d'aciclovir en fonction du temps après administration orale de 1 000 mg/j de valaciclovir est environ 2 fois plus importante que celle obtenue après administration orale quotidienne de 1 200 mg d'aciclovir.

La grossesse ne modifie pas les caractéristiques pharmacocinétiques du valaciclovir.

### **5.3 Données de sécurité précliniques :**

#### ***Mutagenicité :***

Le valaciclovir n'est pas mutagène dans plusieurs tests *in vitro* et *in vivo* recommandés. Ces résultats indiquent que le risque génotoxique chez l'homme est improbable.

#### ***Cancérogénicité :***

Le valaciclovir n'est pas cancérogène lors d'essais *in vivo* chez le rat et la souris.

#### ***Tératogénicité :***

Le valaciclovir n'est pas tératogène chez le rat et le lapin.

#### ***Fertilité :***

Le valaciclovir administré par voie orale n'a pas modifié la fertilité chez le rat mâle ou femelle.

## **6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES :**

### **6.1 Durée de conservation :**

3 ans.

### **6.2 Précautions particulières de conservation :**

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

## **7 CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :**

Boîtes de 10 comprimés.

Liste I.

## **8 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :**

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex – France



Représentation locale:

**GlaxoSmithKline**

**Francophone West and Central Africa - Bureau Régional**

Tél : (225) 22 40 02 50 / 51

Fax : (225) 22 40 02 53

**DATE D'APPROBATION / RÉVISION :**

Avril 2009

**Version n° ZELV1C1\_09**