

## RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES

<sup>Pr</sup>**FAMVIR\***

(famciclovir)

Comprimés à 125, 250 et 500 mg

AGENT ANTIVIRAL

Novartis Pharma Canada inc.  
385, boul. Bouchard  
Dorval (QC) H9S 1A9

Date de préparation :  
18 janvier 2001

Date de révision :  
05 août 2008

Numéro de contrôle : 117774

\*est une marque déposée

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE .....	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	13
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	17
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	17
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>19</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	19
ESSAIS CLINIQUES .....	20
VIROLOGIE.....	23
TOXICOLOGIE .....	26
RÉFÉRENCES .....	30

## Pr **FAMVIR\***

(famciclovir)

### **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Présentation et teneur</b>	<b>Excipients d'importance clinique</b>
Orale	Comprimés dosés à 125 mg, 250 mg et 500 mg	dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polyéthylèneglycols et stéarate de magnésium. <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

#### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Les comprimés FAMVIR\* (famciclovir) sont indiqués :

- pour le traitement du zona aigu;
- pour le traitement ou la suppression des récives d'herpès génital chez des adultes immunocompétents;
- pour le traitement des infections cutanéomuqueuses récurrentes causées par le virus de l'herpès (HSV) chez les sujets infectés par le VIH.

L'administration précoce de famciclovir par voie orale à des patients immunocompétents atteints de zona aigu a réduit le délai de disparition des vésicules, le délai de disparition des croûtes et la durée de l'excrétion du virus.

Selon les résultats des études cliniques, le traitement oral précoce du zona aigu par le famciclovir a écourté la durée des algies post-zona. Les patients les plus susceptibles d'en profiter sont ceux

chez qui on amorce le traitement dans les 48 heures suivant le début de l'éruption, les patients âgés de plus de 50 ans ou ceux éprouvant des douleurs intenses au début du traitement.

Lors d'études cliniques menées auprès de patients immunocompétents atteints d'herpès génital récidivant (au moins 6 récurrences sur une période de 12 mois), le famciclovir a supprimé les épisodes lésionnels et a retardé la première récurrence; par ailleurs, les patients étaient plus susceptibles d'être exempts de récurrences pendant 12 mois. Ces études cliniques n'ont pas évalué le traitement suppressif chez des patients ayant moins de 6 récurrences d'herpès génital sur une période de 12 mois.

Le traitement de l'herpès génital récidivant par le famciclovir, amorcé durant la phase prodromique ou le plus tôt possible après l'apparition des lésions, réduit la durée de l'excrétion virale, et les délais de cicatrisation des lésions et de résolution des symptômes (incluant douleur, sensibilité, démangeaisons et sensation de brûlure).

## **CONTRE-INDICATIONS**

Les patients qui présentent une hypersensibilité à FAMVIR\* (famciclovir) ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### Généralités

On n'a pas établi l'efficacité de FAMVIR\* (famciclovir) dans le cas du premier épisode d'herpès génital ou du zona disséminé, ni chez les immunodéprimés atteints du zona (*voir la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*). Une adaptation de la posologie est nécessaire en présence d'insuffisance rénale modérée ou grave (*voir la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*). Aucune précaution particulière ne s'impose chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique bien compensée. Le famciclovir n'a fait l'objet d'aucune étude chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave non compensée (*voir la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

L'herpès génital est une maladie transmissible sexuellement dont le risque de transmission est accru durant les épisodes aigus. Il n'existe pas de données permettant de déterminer si FAMVIR\* empêche la transmission de l'infection. On doit conseiller aux patients d'éviter les

rapports sexuels en présence de lésions ou de symptômes (même si un traitement antiviral a été amorcé) afin de ne pas infecter leur partenaire. L'herpès génital peut aussi se transmettre en l'absence de symptômes, lors de l'excrétion virale asymptomatique.

Les comprimés FAMVIR\* dosés à 125, 250 et 500 mg contiennent du lactose (à raison de 26,9, 53,7 et 107,4 mg, respectivement). Les personnes atteintes d'un trouble génétique rare d'intolérance au galactose, d'un grave déficit en lactase ou d'un syndrome de malabsorption du glucose/galactose ne doivent pas prendre les comprimés FAMVIR\* à 125, 250 et 500 mg.

### Femmes enceintes

Même si les études animales n'ont révélé aucun effet embryotoxique ou tératogène du famciclovir ou du penciclovir, l'innocuité du famciclovir chez la femme enceinte n'a pas été établie. Comme les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, l'emploi du famciclovir est déconseillé pendant la grossesse à moins que les avantages potentiels ne l'emportent sur les risques associés au traitement.

### Femmes qui allaitent

À la suite de l'administration orale de famciclovir à des rates en période d'allaitement, le penciclovir passait dans leur lait. Comme on ignore si ce composé passerait dans le lait humain, il convient de décider s'il faut cesser l'allaitement ou abandonner le traitement, en tenant compte de l'importance de celui-ci pour la mère.

### Enfants

L'innocuité et l'efficacité du famciclovir chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

### Personnes âgées

Parmi les 816 cas de zona traités par le famciclovir au cours des essais cliniques, 248 (30,4 %) patients étaient âgés d'au moins 65 ans et 103 (13 %), d'au moins 75 ans. Sur le plan de l'innocuité, on n'a observé aucune différence globale entre les aînés et les patients plus jeunes (*voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES*).

### Altération de la fécondité

Comme avec d'autres médicaments de cette classe, une toxicité testiculaire a été observée chez des animaux traités par le famciclovir et le penciclovir. Lors de 2 essais cliniques contre placebo, 130 hommes atteints d'herpès génital récidivant et par ailleurs en bonne santé, dont le spermogramme était normal pendant la période de 8 semaines précédant le traitement, ont reçu du famciclovir par voie orale (250 mg, 2 f.p.j.; n = 66) ou un placebo (n = 64) pendant 18 semaines. On n'a observé aucun signe d'effets significatifs sur la numération, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes pendant le traitement ni durant les 8 semaines de suivi post-thérapeutique. Dans un autre essai clinique contre placebo, 117 hommes atteints d'herpès génital récidivant, par ailleurs en bonne santé, et dont le spermogramme était normal au cours de la période de 8 semaines précédant le traitement, ont reçu du famciclovir (250 mg 2 f.p.j.; n = 59) ou un placebo (n = 58) pendant 52 semaines. Selon les résultats préliminaires, aucun effet significatif sur la concentration du sperme, sur la numération totale des spermatozoïdes, ni sur les pourcentages de mobilité, de morphologie anormale et de spermatozoïdes morts, n'a été observé pendant cet essai et les 12 semaines qui l'ont suivi.

#### Effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines

FAMVIR\* peut causer des étourdissements, de la somnolence ou de la confusion dans de très rares cas. Les patients qui éprouvent l'un ou l'autre de ces symptômes lors du traitement par FAMVIR\* doivent porter une attention particulière lorsqu'ils conduisent ou font fonctionner des machines (*voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit*).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

#### **Patients immunocompétents**

Le tableau suivant énumère les effets indésirables (EI) le plus souvent signalés au cours des essais cliniques sur FAMVIR\* (famciclovir) administré par voie orale 3 fois par jour, dans le traitement du zona.

Pourcentage des sujets ayant signalé des EI associés\* à leur traitement, selon le terme privilégié, au cours des essais sur le famciclovir dans le zona, pendant les 30 jours suivant l'administration de la dernière dose.

	Famciclovir	Placebo
Nombre de patients traités	816	146
Manifestation d'ordre :	%	%
<b>Général</b>		
Céphalées	7,1	6,8
Fatigue	1,6	0,7
Fièvre	1,1	0,0
Frissons	0,6	1,4
Symptômes du zona	0,5	1,4
<b>Nerveux central</b>		
Étourdissements	1,5	0,7
Somnolence	1,2	2,7
<b>Gastro-intestinal</b>		
Nausées	4,3	8,2
Diarrhée	1,8	2,1
Douleurs abdominales	1,5	0,0
Constipation	1,0	0,0
Vomissements	1,2	0,7
Anorexie	0,5	1,4
<b>Dermatologique</b>		
Prurit	1,2	0,7
Sudation	1,0	0,0
<b>Hépatique</b>		
Hausse de l'ALAT (SGPT)	0,6	1,4
Hausse de la gamma-GT	0,6	1,4
Hausse des enzymes hépatiques	0,2	1,4
<b>Sensoriel</b>		
Acouphène	0,0	1,4

\* Manifestations que l'investigateur a jugées certainement, probablement ou potentiellement associées au médicament et celles où la relation n'a pas été établie ou ne pouvait pas l'être.

Les effets indésirables rapportés le plus souvent moins de 30 jours après la dernière dose, durant les essais cliniques sur FAMVIR\* administré par voie orale dans le traitement de l'herpès génital figurent dans le tableau suivant.

Pourcentage des sujets ayant signalé des EI associés\* à leur traitement, selon le terme privilégié, au cours des essais sur le famciclovir dans le traitement de l'herpès génital

	Famciclovir	Placebo
Nombre de sujets traités	1500	255
Manifestation d'ordre :	%	%
Général		
Céphalées	5,5	3,9
Fatigue	1,5	1,6
Nerveux central		
Étourdissements	2,3	3,1
Gastro-intestinal		
Nausées	4,9	3,9
Diarrhée	1,8	1,6
Dyspepsie	1,3	1,2
Douleurs abdominales	0,9	1,6
Nerveux autonome		
Sécheresse buccale	0,3	1,2

\* Manifestations que l'investigateur a jugées certainement, probablement ou potentiellement associées au médicament et celles où la relation n'a pas été établie ou ne pouvait pas l'être.

Les effets indésirables rapportés le plus souvent (fréquence > 1 %) chez des patients ayant reçu FAMVIR\* ou un placebo pendant au moins 10 mois dans le cadre de 2 essais de 12 mois à double insu figurent dans le tableau suivant.

Pourcentage des sujets ayant signalé des EI associés\* à leur traitement, selon le terme privilégié, au cours des essais sur le famciclovir dans la suppression de l'herpès génital

	Famciclovir	Placebo
Nombre de sujets traités	458	63
Manifestation d'ordre :	%	%
Général		
Céphalées	8,7	9,5
Nerveux central		
Étourdissements	1,5	0
Gastro-intestinal		
Douleurs abdominales	2,4	4,8
Dyspepsie	2,0	3,2
Nausées	1,5	3,2
Diarrhée	1,3	0
Flatulence	1,1	0
Anomalie enzymatique <sub>↓</sub>	2,2	3,2
Bilirubinémie	1,3	1,6

Leucopénie	1,3	0
------------	-----	---

\* Manifestations que l'investigateur a jugées certainement, probablement ou potentiellement associées au médicament et celles où la relation n'a pas été établie ou ne pouvait pas l'être.

⊥ Taux élevés de lipase signalés

## Patients infectés par le VIH

Lors d'une étude contrôlée ayant porté sur des patients infectés par le VIH, les pourcentages globaux de patients ayant signalé des effets indésirables étaient comparables pour le famciclovir et l'acyclovir. Les effets rapportés le plus souvent ( $\geq 2\%$  dans les 2 groupes) font l'objet du tableau suivant.

Effets indésirables\* signalés, selon le terme privilégié, par les patients infectés par le VIH

	Famciclovir	Acyclovir
Nombre de sujets traités	150	143
Manifestation :	%	%
Céphalées	13,3	9,1
Nausées	8,7	8,4
Diarrhée	4,7	4,9
Vomissements	3,3	2,1
Fatigue	2,0	0,7
Hausse de la créatine-kinase	2,0	0,7
Douleurs abdominales	1,3	3,5

\*Manifestations que l'investigateur a jugées certainement ou possiblement associées au médicament à l'étude, ou ayant un lien inconnu avec celui-ci.

## **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Comme ces effets sont déclarés spontanément par une population de taille indéterminée, il n'est pas possible d'évaluer leur fréquence. Les manifestations suivantes ont été incluses dans la monographie en raison de leur gravité, de la fréquence à laquelle elles sont signalées, du lien de causalité possible avec FAMVIR\* ou d'une association de ces facteurs : cas de céphalées, de nausées et de confusion (y compris délire, désorientation et état confusionnel, observés le plus souvent chez des personnes âgées), et cas d'éruption cutanée, d'urticaire, de prurit, de réactions cutanées graves (p. ex., érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse), de vomissements, d'étourdissements, de somnolence (le plus

souvent chez des personnes âgées), d'hallucinations, d'ictère et d'anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques.

Anomalies constatées lors des analyses d'hématologie et de chimie clinique : Dans le cadre de la pharmacovigilance, de cas de thrombocytopenie ont été signalés.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Effets d'autres médicaments sur le famciclovir**

Aucune modification cliniquement significative de la pharmacocinétique du penciclovir (le métabolite actif du famciclovir) n'a été observée après l'administration d'une dose unique de 500 mg de famciclovir chez des patients soumis à un traitement préalable au moyen de doses multiples de cimétidine, d'allopurinol, de théophylline, de zidovudine ou de prométhazine, ou lorsque le famciclovir a été administré peu après la prise d'un antiacide (magnésium et hydroxyde d'aluminium) ou en concomitance avec l'emtricitabine. En outre, on n'a pas noté d'effet important du point de vue clinique sur la pharmacocinétique du penciclovir après administration de doses multiples (3 f.p.j.) de famciclovir (500 mg) en association avec des doses multiples de digoxine.

Le probénécide et les autres médicaments pouvant altérer la physiologie rénale pourraient avoir un effet sur les concentrations plasmatiques du penciclovir.

La transformation du 6-désoxypenciclovir, métabolite inactif (formé par désacétylation du famciclovir), en penciclovir est catalysée par l'aldéhyde-oxydase. Des interactions avec d'autres médicaments métabolisés par cet enzyme et/ou qui inhibent cet enzyme pourraient survenir. Des études cliniques portant sur les interactions entre le famciclovir et la cimétidine ou la prométhazine, inhibiteurs *in vitro* de l'aldéhyde-oxydase, n'ont fait ressortir aucun effet significatif sur la formation de penciclovir. Cependant, le raloxifène, le plus puissant inhibiteur de l'aldéhyde-oxydase observé *in vitro*, pourrait avoir un effet sur la formation de penciclovir.

### **Effets du famciclovir sur d'autres médicaments**

L'administration concomitante d'une dose unique ou de doses multiples (3 f.p.j.) de famciclovir (500 mg) n'a pas altéré la pharmacocinétique de la digoxine. Aucun effet cliniquement significatif n'a été observé sur la pharmacocinétique de la zidovudine, de son métabolite

glucuroconjugué ou de l'emtricitabine après la prise d'une dose unique de 500 mg de famciclovir par voie orale administrée en concomitance de zidovudine ou d'emtricitabine.

Bien que le famciclovir soit un faible inhibiteur de l'aldéhyde-oxydase en milieu *in vitro*, des interactions avec les médicaments métabolisés par l'aldéhyde-oxydase sont possibles. Des données provenant d'études précliniques n'ont pas démontré de potentiel d'induction sur les isoenzymes du cytochrome P450 ni de potentiel d'inhibition sur l'isoenzyme CYP3A4.

## **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**

### **Dose recommandée**

#### **Zona :**

La posologie recommandée est de 500 mg, 3 fois par jour, pendant 7 jours. Le traitement doit être amorcé dans les 72 heures suivant le début de l'éruption.

#### **Infections causées par le HSV :**

##### **Patients immunocompétents :**

**Récidives d'herpès génital :** La posologie recommandée est de 125 mg, 2 fois par jour, pendant 5 jours. On recommande d'amorcer le traitement durant la phase prodromique ou le plus tôt possible après l'apparition des lésions.

**Suppression des récidives d'herpès génital :** La posologie recommandée est de 250 mg, 2 fois par jour, pendant 1 an au maximum. L'efficacité et l'innocuité d'un traitement par FAMVIR\* durant plus de 1 an n'ont pas été établies.

##### **Patients infectés par le VIH :**

En présence d'infections cutanéomuqueuses récurrentes causées par le HSV, la posologie recommandée est de 500 mg 2 fois par jour pendant 7 jours.

Les comprimés FAMVIR\* (famciclovir) doivent être avalés entiers, avec ou sans aliments.

### **Adaptation de la posologie**

### **Insuffisance rénale :**

En cas d'insuffisance rénale modérée ou grave, on recommande de réduire la posologie comme suit :

<u>Indication</u>	<u>Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</u>	<u>Posologie</u>
Zona	≥ 60	500 mg toutes les 8 heures
	40-59	500 mg toutes les 12 heures
	20-39	500 mg toutes les 24 heures
	< 20	250 mg toutes les 48 heures
Herpès génital récidivant	≥ 40	125 mg toutes les 12 heures
	20-39	125 mg toutes les 24 heures
	< 20	125 mg toutes les 48 heures
Suppression des récidives d'herpès génital	≥ 40	250 mg toutes les 12 heures
	20-39	125 mg toutes les 12 heures
	< 20	125 mg toutes les 24 heures
Infections cutanéomuqueuses récurrentes causées par le HSV chez les patients infectés par le VIH	≥ 40	500 mg toutes les 12 heures
	20-39	500 mg toutes les 24 heures
	< 20	250 mg toutes les 24 heures

Hémodialyse : On recommande d'administrer 250 mg (zona) ou 125 mg (herpès génital) de famciclovir chez les immunocompétents et 250 mg (infections cutanéomuqueuses récurrentes causées par le HSV) de famciclovir chez les patients infectés par le VIH, après chaque traitement de dialyse.

### **Insuffisance hépatique :**

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique bien compensée. On ne possède pas de données sur les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave non compensée (*voir la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

### **Oubli d'une dose**

En cas d'oubli d'une dose de FAMVIR\*, celle-ci doit être prise dès que le patient constate son oubli.

La dose suivante doit être prise au moment habituel.

Le patient doit poursuivre son traitement de façon normale jusqu'à ce qu'il ait pris tous ses comprimés.

On ne doit jamais prendre 2 doses à la fois.

### **SURDOSAGE**

On n'a signalé aucun cas de surdosage aigu. En pareil cas, on doit administrer un traitement symptomatique et de soutien approprié. Le penciclovir est dialysable. Ses concentrations plasmatiques sont réduites d'environ 75 % au terme d'une hémodialyse de 4 heures.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont fréquemment été signalés chez les patients présentant une néphropathie sous-jacente et ayant reçu des doses de famciclovir trop élevées pour leur degré de dysfonction rénale.

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

FAMVIR\* (famciclovir) est le promédicament administré oralement de l'antiviral penciclovir. En soi, le famciclovir n'exerce aucune activité antivirale avant sa biotransformation en penciclovir. Des études menées chez des volontaires ont démontré que le famciclovir est bien absorbé et qu'il produit des concentrations plasmatiques de penciclovir supérieures à celles obtenues après l'administration orale de penciclovir seul.

La biodisponibilité moyenne du penciclovir notée après l'administration orale de famciclovir est de 77 %. Suivant l'administration orale d'une dose de 500 mg de famciclovir, le pic plasmatique moyen du penciclovir a été de 3,3 mcg/mL, après un délai moyen de 0,89 heure. Les courbes de la concentration plasmatique du penciclovir en fonction du temps sont semblables, que l'on administre une ou plusieurs doses. La demi-vie d'élimination plasmatique terminale du

penciclovir est de 2,3 heures après l'administration orale d'une ou de plusieurs doses de famciclovir. Le famciclovir est éliminé par biotransformation, principalement en penciclovir et en son précurseur 6-désoxypenciclovir, qui sont ensuite excrétés dans l'urine (*voir la rubrique Pharmacocinétique*).

### **Mode d'action**

Le penciclovir est un analogue de la guanine qui exerce une activité antivirale puissante et sélective sur le virus varicelle-zona et d'autres herpèsvirus humains (*voir la rubrique Virologie*). Il se range dans la même classe d'antiviraux que l'acyclovir. Les deux sont phosphorylés par la thymidine-kinase virale, puis par des enzymes cellulaires, pour aboutir à leur forme triphosphate active dans les cellules infectées par un virus. Le penciclovir-triphosphate inhibe l'ADN-polymérase virale en prenant la place du désoxyguanosine-triphosphate dans la chaîne d'ADN en croissance, ce qui empêche une élongation notable de la chaîne. La synthèse de l'ADN viral et, par le fait même, la réplication virale s'en trouvent donc inhibées. L'inhibition du virus écourte la période d'excrétion virale, limite le degré de propagation et de gravité de la maladie et, par conséquent, favorise la guérison.

Le penciclovir n'est pas facilement phosphorylé dans les cellules non infectées et il n'inhibe pas la synthèse d'ADN cellulaire, même à des concentrations au moins 20 fois plus élevées que celles obtenues en clinique.

### **Pharmacocinétique**

#### **Absorption**

Administré par voie orale, le famciclovir est rapidement, considérablement et systématiquement absorbé et transformé en un composé antiviral actif, le penciclovir. Sa biodisponibilité moyenne (étendue) après l'administration orale du famciclovir est de 77 % (69,5-84,5 %). Les aliments n'ont pas d'influence sur la biodisponibilité systémique (ASC) du penciclovir à partir du famciclovir oral.

Dans le cadre d'une étude menée chez des hommes en bonne santé prenant une dose orale unique de famciclovir, la pharmacocinétique du penciclovir s'est avérée linéaire lorsque la dose de famciclovir variait de 125 à 750 mg. Pour une dose unique de 500 mg de famciclovir, le pic plasmatique moyen (étendue) du penciclovir était de 3,3 mcg/mL (étendue de 1,3 à 6,3 mcg/mL), d'après les estimations ajustées selon les doses uniques des études menées auprès d'hommes en

bonne santé, et il était atteint en moyenne 0,89 heure après l'administration de la dose (étendue de 0,5 à 5,0 heures). La demi-vie terminale moyenne du penciclovir était de 2,3 heures (étendue de 0,99 à 5,26 heures).

Les paramètres pharmacocinétiques du penciclovir évalués à la suite de l'administration orale d'une dose unique de famciclovir à des patients atteints de zona non compliqué étaient essentiellement identiques aux valeurs signalées chez les volontaires en bonne santé du même âge. L'administration orale de famciclovir toutes les 8 heures pendant un maximum de 7 jours chez des patients atteints du zona n'a eu aucun effet appréciable sur la pharmacocinétique du penciclovir par comparaison à celle décrite à la suite d'une dose unique de famciclovir. Chez des patients atteints de zona, la demi-vie d'élimination plasmatique terminale du penciclovir après administration d'une ou de plusieurs doses de famciclovir a été de 2,8 et 2,7 heures, respectivement.

#### Distribution

La fixation aux protéines plasmatiques du penciclovir et de son précurseur, le 6-désoxypenciclovir, est faible (< 20 %). Le penciclovir diffuse librement entre le plasma et les cellules sanguines.

#### Biotransformation

Après l'administration du médicament par voie orale, on ne détecte pratiquement pas de famciclovir dans le plasma ou l'urine, étant donné que le famciclovir est rapidement transformé par désacétylation et par oxydation en penciclovir. Lors d'une étude *in vitro* réalisée à l'aide de microsomes de foie humain, on a constaté que le cytochrome P450 n'intervenait pas de manière importante dans la biotransformation du famciclovir. La transformation du 6-désoxypenciclovir en penciclovir est catalysée par l'aldéhyde-oxydase.

#### Excrétion

On ne détecte pratiquement pas de famciclovir dans le plasma ou l'urine, en raison de son important métabolisme de premier passage. Les principaux métabolites identifiés dans le plasma et l'urine sont le penciclovir ( $67 \pm 4$  % de radioactivité dans le plasma, 1,5 heure après l'administration d'une dose orale de 500 mg de [ $^{14}\text{C}$ ]famciclovir et  $82 \pm 2,2$  % de radioactivité dans l'urine de 24 h) et, dans des proportions moins considérables, son précurseur, le 6-désoxypenciclovir, qui n'exerce aucune activité antivirale ( $11 \pm 4$  % dans le plasma et  $7 \pm 0,5$  % dans l'urine, aux moments correspondants). On a aussi décelé, dans l'urine humaine,

d'autres métabolites moins importants n'exerçant aucune activité antivirale, soit le penciclovir monoacétylé et le 6-désoxypenciclovir monoacétylé (< 0,5 % de la dose, dans chaque cas).

La clairance rénale du penciclovir excédant la clairance de la créatinine, on peut conclure que la sécrétion tubulaire active et la filtration glomérulaire contribuent à l'élimination rénale du penciclovir.

#### *Insuffisants rénaux*

Les constantes de vitesse d'élimination plasmatique, de clairance rénale et de clairance plasmatique apparente du penciclovir ont diminué de façon linéaire relativement à une baisse de la fonction rénale après l'administration d'une ou de plusieurs doses. Une adaptation de la posologie s'impose en présence d'insuffisance rénale (*voir la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

#### *Insuffisants hépatiques*

À la suite de l'administration orale d'une dose unique de famciclovir à des patients atteints d'une insuffisance hépatique bien compensée, on n'a noté aucun changement en ce qui a trait à la disponibilité du penciclovir, par rapport aux volontaires en bonne santé. On a toutefois remarqué une diminution de la vitesse à laquelle le penciclovir atteint la circulation sanguine chez les insuffisants hépatiques. Les pics plasmatiques moyens de penciclovir ont diminué de 43 % et il a fallu 0,75 heure de plus pour les atteindre. Toutefois, on ne recommande aucune adaptation de la posologie chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique bien compensée. Par ailleurs, on n'a pas étudié la pharmacocinétique du penciclovir à la suite de l'administration orale de famciclovir à des personnes souffrant d'une insuffisance hépatique grave, non compensée.

#### *Patients infectés par le VIH*

À la suite de l'administration orale d'une dose unique de famciclovir à 500 mg à des patients séropositifs pour le VIH, les paramètres pharmacocinétiques du penciclovir ont été comparables à ceux observés chez les sujets en bonne santé.

#### *Personnes âgées :*

Des études comparatives en mode croisé ont montré que, chez les volontaires âgés (de 65 à 79 ans), l'ASC moyenne du penciclovir a été d'environ 40 % supérieure et la clairance rénale du penciclovir a été d'environ 20 % inférieure à celles des volontaires plus jeunes, après l'administration orale de famciclovir. Certaines des différences notées peuvent s'expliquer par une fonction rénale différente entre les 2 groupes d'âge. On ne recommande aucune adaptation

de la posologie selon l'âge, sauf en présence d'insuffisance rénale (*voir la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

*Sexe :*

Sur le plan de la clairance rénale du penciclovir, on a signalé de légères différences entre les hommes et les femmes que l'on attribue à une fonction rénale différente entre les sexes. Aucune adaptation de la posologie ne s'impose selon le sexe.

## **STABILITÉ ET CONSERVATION**

Conserver à une température ambiante contrôlée de 15 à 30 °C.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Un comprimé blanc, pelliculé et marqué en creux contient 125, 250 ou 500 mg de famciclovir. Il contient également les ingrédients inactifs suivants : dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polyéthylèneglycols et stéarate de magnésium.

FAMVIR\* (famciclovir) se présente sous forme de comprimés ronds, pelliculés, blancs et biconvexes aux côtés biseautés, dosés à 125 mg, portant en creux l'inscription « FV » d'un côté et « 125 » de l'autre. Une plaquette alvéolée contient 10 comprimés.

FAMVIR\* (famciclovir) se présente sous forme de comprimés ronds, pelliculés, blancs et biconvexes aux côtés biseautés, dosés à 250 mg, portant en creux l'inscription « FV » d'un côté et « 250 » de l'autre. Un flacon contient 30 ou 60 comprimés. Aussi offert en plaquettes alvéolées contient 30 comprimés.

FAMVIR\* (famciclovir) se présente sous forme de comprimés ovales, pelliculés, blancs et biconvexes aux côtés biseautés, dosés à 500 mg, portant en creux l'inscription « FAMVIR » d'un côté et « 500 » de l'autre. Un flacon contient 30 ou 60 comprimés. Aussi offert en plaquettes alvéolées contient 21 comprimés.



## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

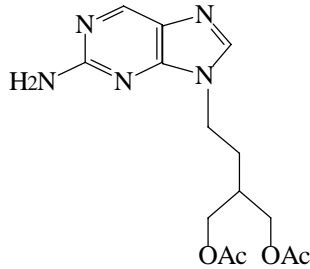
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : famciclovir

Nom chimique : diacétate de 2-[2-(2-amino-9H-purine-9-yl)-éthyl]-1,3-propanediol

Formule développée :



Formule moléculaire: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>

Masse moléculaire : 321,34

Description : Le famciclovir est un solide cristallin blanc ou jaune pâle dont le point de fusion oscille entre 101 et 103,5 °C.

Solubilité : Se dissout dans l'eau jusqu'à des concentrations initiales de plus de 25 % p/v, mais, par la suite, il se précipite sous forme de monohydrate cristallin. La solubilité du monohydrate dans l'eau est d'environ 2,2 % p/v à 25 °C et d'environ 9,1 % p/v à 37 °C.

pKa et pH : La pKa du famciclovir est de 3,84; le pH d'une solution de 1 mM est de 4,8.

## ESSAIS CLINIQUES

### Zona et algies post-zona

Dans les cas de zona non compliqué, il a été démontré que le famciclovir écourte nettement l'excrétion du virus et soulage les signes et les symptômes de la maladie.

Lors d'une étude à double insu, contrôlée par placebo, d'une durée de 7 jours, 419 patients atteints de zona non compliqué ont été traités dans les 72 heures suivant l'apparition des premières lésions. Au terme d'une répartition aléatoire, 138 patients ont reçu 500 mg de famciclovir 3 f.p.j., 135 en ont reçu 750 mg, 3 f.p.j., et 146 ont reçu un placebo. La dose de 750 mg de famciclovir ne s'est pas révélée plus efficace que celle de 500 mg, toutes deux administrées 3 fois par jour. En tout et partout, 65,2 % des patients ont obtenu une culture virale positive à un certain moment au cours de leur infection aiguë. Le délai médian d'excrétion du virus (temps écoulé jusqu'à la dernière culture virale positive) était plus court chez les patients traités par 500 mg de famciclovir que chez les patients traités par le placebo (1 et 2 jours, respectivement;  $p = 0,0001$ ).

Dans l'ensemble, les délais de disparition des vésicules ( $p = 0,01$ ), de disparition des ulcères ( $p = 0,01$ ) et de disparition des croûtes ( $p = 0,05$ ) étaient plus courts chez les patients traités par 500 mg de famciclovir que chez les patients traités par le placebo.

Le suivi de cet essai visait à surveiller l'évolution des algies post-zona (APZ) chez les sujets ayant reçu un traitement de 7 jours par le famciclovir ou par le placebo durant leur infection aiguë. Au moment de la disparition des éruptions, on n'a noté aucune différence dans la fréquence des APZ entre les groupes traités. Parmi les 186 patients (44,4 % de la population étudiée) qui ont présenté des APZ, la durée médiane des APZ a été plus courte chez les patients ayant reçu 500 mg de famciclovir que chez les patients ayant reçu le placebo (63 jours et 119 jours, respectivement;  $p = 0,02$ ).

Un deuxième essai contrôlé à double insu, d'une durée de 7 jours a porté sur 545 patients atteints de zona non compliqué et traités dans les 72 heures suivant l'apparition des premières lésions. Au terme d'une répartition aléatoire, 134 patients ont reçu 250 mg de famciclovir 3 f.p.j., 134 en ont reçu 500 mg, 3 f.p.j., 138 en ont reçu 750 mg, 3 f.p.j., et 139 ont reçu 800 mg d'acyclovir, 5 f.p.j. Le famciclovir s'est avéré aussi efficace que l'acyclovir à toutes les doses, en ce qui concerne les paramètres de cicatrisation des lésions cutanées, le délai de disparition des douleurs et l'excrétion du virus.

Un essai contrôlé à double insu ayant porté sur 497 adultes atteints de zona ophthalmique, traités dans les 72 heures suivant l'apparition des premières lésions, a comparé

FAMVIR\* (famciclovir) administré à raison de 500 mg, 3 f.p.j., pendant 7 jours (n = 251) à l'acyclovir administré 5 fois par jour pendant 7 jours (n = 246). FAMVIR\* s'est avéré comparable à l'acyclovir pour prévenir les complications oculaires attribuables à l'infection zostérienne.

### Infections causées par le HSV

#### *Traitement des récurrences d'herpès génital*

Le famciclovir a fait l'objet de 2 essais contrôlés par placebo regroupant 626 sujets souffrant d'une récurrence d'herpès génital, mais par ailleurs en bonne santé, et traités pendant 5 jours; par un placebo (n = 143) ou par le famciclovir à raison de 125 mg, 2 f.p.j. (n = 160), 250 mg, 2 f.p.j. (n = 169), ou 500 mg, 2 f.p.j. (n = 154). Dans ces 2 études réunies, le délai médian de cicatrisation a été de 4 jours chez les sujets traités par 125 mg de famciclovir comparativement à 5 jours chez les sujets ayant reçu le placebo ( $p = 0,0001$ ), et le délai médian de cessation de l'excrétion virale a été de 1,8 et de 3,4 jours, respectivement, chez les sujets ayant reçu 125 mg de famciclovir et le placebo ( $p = 0,0001$ ). Le délai médian de résolution de tous les symptômes a été de 3,2 jours chez les sujets traités par 125 mg de famciclovir et de 3,8 jours chez ceux traités par le placebo ( $p = 0,0001$ ). Dans l'étude amorcée par le sujet, les cultures virales des prélèvements effectués par les sujets avant le traitement ont été positives pour 31 %, 25 %, 30 % et 24 % des sujets ayant reçu 125 mg, 250 mg, 500 mg de famciclovir et le placebo, respectivement. Parmi ceux ayant obtenu des cultures négatives avant le traitement, nettement moins de sujets sous famciclovir que de sujets sous placebo ont eu des cultures virales positives durant le traitement. Les sujets qui ont amorcé leur traitement durant la phase prodromique risquaient 2 fois moins de commencer à excréter le virus que les sujets sous placebo. De plus, dans l'étude où le traitement était entrepris à la clinique, le famciclovir a réduit le nombre de patients qui ont présenté de nouvelles lésions.

Le famciclovir a aussi fait l'objet de 3 essais à double insu, contrôlés par l'acyclovir, réunissant 951 sujets souffrant d'un premier épisode d'herpès génital, mais par ailleurs en bonne santé.

Le famciclovir administré pendant 5 ou 10 jours a été d'une efficacité comparable à celle de l'acyclovir, les études n'étant toutefois pas assez puissantes pour démontrer l'équivalence statistique.

### *Suppression des récurrences d'herpès génital*

Au total, 934 adultes présentant des récurrences fréquentes d'herpès génital, mais par ailleurs en bonne santé, ont participé à 2 essais cliniques de 12 mois contrôlés par placebo. Les patients avaient eu au moins 6 récurrences au cours des 12 mois ayant précédé leur admission à l'essai ou avaient des antécédents d'au moins 6 récurrences par année en l'absence d'autres traitements suppressifs. Soixante-deux pour cent (62 %) des patients avaient connu au moins 12 récurrences d'herpès génital au cours des 24 derniers mois. Les groupes de traitement étaient sous FAMVIR\* à raison de 125 mg, 3 f.p.j. (n = 233), de 250 mg, 2 f.p.j. (n = 236) ou de 250 mg, 3 f.p.j. (n = 232) ou sous placebo (n = 233). Par rapport au placebo, FAMVIR\* à raison de 250 mg, 2 f.p.j., a significativement retardé l'apparition de la première récurrence cliniquement confirmée, soit de 10 mois, dans l'un des essais (médianes : > 365 jours avec FAMVIR\* contre 67 jours avec le placebo;  $p = 0,0001$ ) et de 9,5 mois dans l'autre essai (médianes : 336 jours avec FAMVIR\* contre 47 jours avec le placebo;  $p = 0,0001$ ). Environ 80 % des patients traités par FAMVIR\* dans les 2 essais sont restés jusqu'à 6 mois exempts de récurrences d'herpès génital, absence confirmée par cultures virales, contre environ 25 % des patients sous placebo ( $p < 0,001$ ). Les effets du traitement ont persisté pendant 12 mois.

Traitement des infections cutanéomuqueuses récurrentes causées par le HSV chez les patients infectés par le VIH

Lors d'un essai multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, on a comparé le famciclovir administré à raison de 500 mg, 2 fois par jour, pendant 7 jours (n = 150) à l'acyclovir administré par voie orale à raison de 400 mg, 5 fois par jour, pendant 7 jours (n = 143) chez des patients séropositifs pour le VIH et souffrant d'une infection cutanéomuqueuse causée par le HSV. Environ 40 % des patients avaient une numération de lymphocytes CD4 inférieure à  $200/\text{mm}^3$ ; 54 % des patients présentaient des lésions anogénitales et 35 %, des lésions orolabiales. La prise de famciclovir par voie orale 2 fois par jour était comparable à la prise d'acyclovir par voie orale 5 fois par jour pour prévenir la formation de nouvelles lésions. Dans les 2 groupes, le délai médian de cicatrisation des lésions a été de 7 jours, le délai médian de résolution des symptômes associés aux lésions a été de 4 jours et le délai médian de cessation de l'excrétion virale a été de 2 jours. L'efficacité a été maintenue peu importe le degré d'immunosuppression ou le siège des lésions.

## VIROLOGIE

Le penciclovir est un antiviral sélectif très puissant. Chez l'animal, on a démontré son activité inhibitrice sur les infections par le virus de l'herpès de type 1 et de type 2 (HSV-1 et HSV-2). Il exerce aussi une activité inhibitrice sur le HSV-1, le HSV-2 et le virus varicelle-zona (VZV) dans les cultures de cellules.

Le penciclovir pénètre rapidement dans les cellules. Dans les cellules infectées par le HSV-1, le HSV-2 ou le VZV, la thymidine-kinase virale transforme rapidement le penciclovir en un monophosphate, que les enzymes de la cellule hôte convertissent en penciclovir-triphosphate. Ce dernier inhibe l'ADN-polymérase virale en prenant la place du désoxyguanosine-triphosphate dans la chaîne d'ADN en croissance, ce qui empêche une élongation notable de la chaîne. Par conséquent, la synthèse de l'ADN viral et, par le fait même, la réplication virale se trouvent inhibées.

Une fois l'acyclonucléoside retiré d'une culture de cellules MRC-5, la stabilité du penciclovir-triphosphate intracellulaire était beaucoup plus grande que celle de l'acyclovir-triphosphate. Dans les cellules infectées par un virus, la demi-vie intracellulaire du penciclovir-triphosphate était de 10 heures pour le HSV-1, de 20 heures pour le HSV-2 et de 7 heures pour le VZV. Pour l'acyclovir-triphosphate, les valeurs correspondantes étaient de 0,7 heure pour le HSV-1 et de 1,0 heure pour le HSV-2. Aucune valeur n'a été attribuée dans le cas du VZV, car les concentrations d'acyclovir-triphosphate étaient indécélables. Dans d'autres cellules humaines, le penciclovir-triphosphate s'est avéré invariablement plus stable que l'acyclovir-triphosphate. La longue demi-vie intracellulaire du penciclovir-triphosphate assure une activité antivirale prolongée, telle qu'elle a été démontrée dans les cultures de cellules infectées par le HSV-1, le HSV-2 ou le VZV et lors des études animales portant sur le HSV-1 et le HSV-2.

Dans les cultures de cellules, le penciclovir est surtout actif contre les herpèsvirus suivants (énumérés par ordre décroissant d'activité et exposés en détail ci-après) : HSV-1, HSV-2, VZV, Epstein-Barr (EBV) et cytomégalovirus (CMV). Le degré d'inhibition varie selon un certain nombre de variables, dont le test utilisé, la cellule hôte, le type de virus et la multiplicité de l'infection. Le tableau suivant fournit des données comparatives sur l'activité antivirale du penciclovir et de l'acyclovir *in vitro*.

Test	Virus*	Type de cellule	Penciclovir	Acyclovir
------	--------	-----------------	-------------	-----------

CI<sub>50</sub> (mcg/mL)

Réduction des plaques	VZV	MRC-5	2,0-10,9	2,8-8,5
	VZV	Hs68	0,4-1,8	0,4-1,6
	HSV-1	WISH	0,04-0,5	0,2-1,2
	HSV-1	MRC-5	0,2-0,6	0,1-0,6
	HSV-2	WISH	0,1-0,8	0,4-1,8
	HSV-2	MRC-5	0,9-2,1	0,2-1,1
Inhibition de la synthèse de l'ADN	VZV (Ellen)	MRC-5	0,1	0,2
	HSV-1 (SC-16)	MRC-5	0,04	0,15
	HSV-2 (MS)	MRC-5	0,05	0,4

CI<sub>99</sub> (mcg/mL)

Réduction du rendement du virus	HSV-1	MRC-5	0,4-0,6	0,8-2,5
	HSV-2	MRC-5	0,6-0,7	0,2-0,9

\*On a obtenu ces données à partir d'isolats cliniques, sauf pour les tests d'inhibition de la synthèse de l'ADN, où l'on a utilisé les souches de laboratoire précisées.

Dans le cadre d'un test mesurant l'inhibition de la synthèse de l'ADN de l'EBV dans des cellules P<sub>3</sub>HR1, la CI<sub>50</sub> du penciclovir était de 1,5 mcg/mL. Au cours d'essais de réduction des plaques dans des cellules MRC-5 infectées par le CMV, la CI<sub>50</sub> du penciclovir était de 52 mcg/mL.

La forme de résistance que l'acyclovir rencontre le plus souvent parmi les souches de HSV découle d'une déficience de la production de la thymidine-kinase (TK). On peut s'attendre à ce que ces souches dépourvues de TK manifestent une résistance croisée au penciclovir et à l'acyclovir. Toutefois, le penciclovir est efficace contre certaines souches de HSV-1 résistantes à l'acyclovir, dont l'ADN-polymérase est altérée. Au cours des tests de réduction des plaques réalisés à l'aide de mutants produits en laboratoire dont l'ADN-polymérase était altérée, les lignées cellulaires Véro (fibroblastes de poumon humain)

infectées par le HSV-1 ont été inhibées par le penciclovir dans la même mesure que le type sauvage (la  $CI_{50}$  était de 1,5 mcg/mL pour le mutant et de 1,0 mcg/mL pour le type sauvage). Par contre, on a noté une résistance à l'acyclovir, la  $CI_{50}$  de l'acyclovir étant 47 fois plus élevée (20 mcg/mL) pour le mutant que pour le type sauvage (0,43 mcg/mL). On a pu constater la résistance à l'acyclovir d'une souche isolée en clinique de cellules Hs68 (fibroblastes de prépuce humain) infectées par le HSV-1 et réfractaires à l'acyclovir. En ce qui concerne le penciclovir cependant, les valeurs de la  $CI_{50}$  étaient presque identiques pour les souches mutantes et les souches de type sauvage (1,3 mcg/mL contre 1,0 mcg/mL, respectivement).

Des épreuves de sensibilité au penciclovir ont été effectuées sur 84 isolats de HSV-2 provenant de 50 patients traités par le famciclovir (59 isolats) et de 21 patients sous placebo (25 isolats) ayant participé à un essai sur le traitement suppressif de l'herpès génital pendant 4 mois. Tous les isolats de HSV-2 prélevés pendant le traitement et après le traitement se sont révélés sensibles au penciclovir ( $CI_{50}$  moyenne de 1,7 mcg/mL pour les sujets sous famciclovir et de 1,5 mcg/mL pour les sujets sous placebo).

On a traité par le penciclovir (3 mM), pendant 2 heures, des cellules MRC-5 infectées par le HSV-1. L'ADN viral s'en est trouvé réduit de 76 % comparativement à 17 % seulement à la suite d'un traitement semblable par acyclovir (3 mM). Le traitement par le penciclovir (3 mM), pendant 1 heure et demie, de cellules infectées par le HSV-2 a réduit l'ADN viral de 52 % en comparaison de 20 % avec l'acyclovir (3 mM).

Des études menées sur des cellules MRC-5 infectées par le VZV et exposées à un traitement intermittent de 8 heures les jours 0, 1, 2 et 3 ont produit une  $CI_{50}$  de 5 mcg/mL pour le penciclovir et de 24 mcg/mL pour l'acyclovir. L'activité du penciclovir constatée après un bref traitement ou un traitement intermittent reflète la stabilité du penciclovir-triphosphate intracellulaire.

La présence du penciclovir, à raison de 10 ou 100 mcg/mL, n'a pas diminué l'activité de la zidovudine contre le virus de l'immunodéficience humaine dans des cellules M8166.

Comme il n'existe aucun modèle animal qui imite bien le zona humain, l'activité antivirale du penciclovir n'a pas été évaluée chez des animaux infectés par le VZV. Toutefois, on a pu démontrer que le penciclovir exerçait une activité inhibitrice contre le HSV-1 et le HSV-2 chez la souris et le cobaye. Le niveau d'activité antivirale dépend d'un certain nombre de facteurs dont le mode de transmission de l'infection, la voie d'administration du penciclovir et la précocité du traitement par le penciclovir.

On ignore encore l'importance clinique de l'activité inhibitrice du penciclovir sur le HSV-1 et le HSV-2 chez les modèles animaux *in vitro*.

## **TOXICOLOGIE**

Le famciclovir et son métabolite actif, le penciclovir, ont fait l'objet d'une évaluation toxicologique poussée. Les principaux résultats des études clés sont résumés ci-dessous. L'exposition des animaux à des métabolites du famciclovir est exprimée, s'il y a lieu, en multiples de la quantité de penciclovir et de 6-désoxypenciclovir qui atteint la circulation générale chez les humains ayant reçu 500 mg de famciclovir 3 fois par jour.

### **Toxicité aiguë**

Le famciclovir a un faible degré de toxicité aiguë. Les doses létales médianes étaient de plus de 5000 mg/kg par voie orale et de 500 mg/kg ou plus par voie intraveineuse. Le penciclovir administré par voie intraveineuse était un peu mieux toléré. Dans les 2 cas, la majorité des effets indésirables traduisaient des troubles du système nerveux central, sûrement attribuables aux doses élevées administrées puisque l'on n'a observé aucun effet du genre avec les doses plus faibles ayant été utilisées lors des études sur les actions pharmacologiques générales.

### **Toxicité subaiguë**

Dans le cadre d'études de 1 mois, on a administré par voie orale un maximum de 4000 mg/kg par jour de famciclovir à des rats et un maximum de 500 mg/kg par jour à des chiens.

Chez les rats, on a observé une dégénérescence précoce de l'épithélium séminifère à 4000 et 400 mg/kg par jour (35 et 9 fois l'exposition humaine au penciclovir, respectivement), mais les effets notés avec la dose la plus faible étaient minimes. Au microscope, on a aussi constaté une légère réduction du nombre de lymphocytes dans la zone corticale du thymus de rats soumis à la dose élevée de 4000 mg/kg par jour. Par contre, on n'a observé aucun effet à la dose de 400 mg/kg par jour.

Chez les chiens, les doses allant jusqu'à 500 mg/kg par jour (la dose maximale possible équivalant à 3 fois l'exposition humaine au penciclovir), étaient tolérées sans signe de toxicité organique avérée.

### **Toxicité chronique**

Selon des études menées avec le famciclovir pendant 6 et 12 mois, des doses orales pouvant aller jusqu'à 600 mg/kg par jour chez les rats et jusqu'à 500 mg/kg par jour chez les chiens n'ont eu aucun effet important sur les tissus, sauf sur les testicules (*voir la rubrique* Reproduction). Ces doses ont permis une forte exposition systémique au penciclovir (4 et 3 fois plus que chez les humains, dans le cas respectif des rats et des chiens) et au 6-désoxypenciclovir (au moins 40 et 150 fois plus que chez les humains, dans le cas respectif des rats et des chiens).

### **Cancérogenèse**

Une étude de toxicité de 2 ans chez les rates a permis de constater une hausse de la fréquence des adénocarcinomes mammaires à la suite de l'administration de la dose maximale tolérée de 600 mg/kg par jour (4 et 40 fois l'exposition humaine au penciclovir et au 6-désoxypenciclovir, respectivement). Toutefois, le nombre total de tumeurs mammaires (bénignes ou malignes) chez les femelles ayant reçu de fortes doses du médicament n'a pas changé. On n'a observé aucun effet chez les femelles ayant reçu 200 mg/kg par jour (2 et 8 fois l'exposition humaine au penciclovir et au 6-désoxypenciclovir, respectivement) ou chez les mâles ayant reçu des doses allant jusqu'à 240 mg/kg par jour, soit la dose maximale tolérée. Par ailleurs, on n'a noté aucun effet sur le nombre ou le type de tumeurs chez les souris auxquelles on avait administré la dose maximale tolérée de 600 mg/kg par jour (6 et 65 fois l'exposition humaine au penciclovir et au 6-désoxypenciclovir, respectivement).

### **Mutagenèse**

Le famciclovir s'est révélé non génotoxique au terme d'une batterie de tests *in vivo* et *in vitro* conçus pour détecter les mutations géniques, les altérations chromosomiques et les altérations réparables de l'ADN. Comme d'autres médicaments de sa classe, le penciclovir a causé des altérations chromosomiques, mais il n'a pas entraîné de mutations géniques dans les bactéries ou les cellules de mammifère. Par ailleurs, on n'a constaté aucun signe de réparation accrue de l'ADN *in vitro*.

### **Reproduction**

Comme dans le cas d'autres médicaments de cette classe, on a décelé la présence de toxicité testiculaire chez les animaux qui ont reçu du famciclovir et du penciclovir, mais la situation semblait revenir à la normale lorsqu'on cessait le traitement. Constatée à la suite de l'administration du famciclovir, cette toxicité est fort probablement attribuable au

penciclovir. Par conséquent, on compare ici l'exposition systémique du penciclovir chez l'animal et chez l'homme.

La performance reproductive est demeurée inchangée chez les rats mâles traités par le famciclovir pendant un maximum de 6 mois, mais leur fécondité a diminué progressivement à la suite de l'administration d'une dose de 500 mg/kg par jour (5 fois l'exposition humaine). On a également observé des anomalies du sperme, une dégénérescence de l'épithélium séminifère et une hausse des taux de folliculostimuline. La dose de 150 mg/kg par jour (2 fois l'exposition humaine) n'a eu aucun effet sur la fécondité.

On n'a constaté qu'une dégénérescence testiculaire minime chez les rats traités pendant 1 mois à raison de 400 mg/kg par jour (9 fois l'exposition humaine), et aucun effet ne s'est manifesté après l'administration de 240 mg/kg par jour (3 fois l'exposition humaine) pendant 2 ans.

On n'a observé aucun effet chez les chiens après l'administration de 500 mg/kg par jour (3 fois l'exposition humaine) pendant 1 mois et, à l'exception de quelques changements histologiques mineurs chez un seul chien, après un traitement de 12 mois, on attribue la toxicité testiculaire à l'administration prolongée de  $\geq 150$  mg/kg par jour.

On n'a noté aucun effet important sur la fécondité des rates ayant reçu un maximum de 1000 mg/kg par jour de famciclovir ou sur le développement périnatal ou postnatal de leur progéniture.

Le traitement par voie orale à une dose maximale de 1000 mg/kg par jour ou par voie intraveineuse à raison de 360 mg/kg par jour chez les rats, et de 120 mg/kg par jour chez les lapins n'a eu aucun effet embryotoxique ou tératogène. De même, le penciclovir administré par voie intraveineuse à raison de 80 mg/kg par jour ou de 60 mg/kg par jour n'a eu aucun effet sur ces espèces.

On n'a observé aucun effet important du point de vue clinique sur la numération, la morphologie ou la motilité des spermatozoïdes des hommes qui ont pris 250 mg de famciclovir 2 fois par jour pendant 18 semaines. Même si la posologie quotidienne de cette étude était inférieure à celle recommandée pour le zona, le traitement était plus long (18 semaines au lieu de 7 jours) et les patients ont donc pris une dose cumulative (totale) 6 fois plus élevée.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Boyd M.R., Safrin S., Kern E.R. Penciclovir: A Review of its Spectrum of Activity, Selectivity, and Cross-resistance pattern. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1993;4(Suppl. 1):3-11.
2. Daniels S., Schentag J.J. Drug Interaction Studies and Safety of Famciclovir in Healthy Volunteers: A Review. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1993;4(Suppl. 1):57-64.
3. Degreef H. *et al.* (Famciclovir Herpes Zoster Clinical Study Group). Famciclovir, a New Oral Antiherpes Drug: Results of the First Controlled Clinical Study Demonstrating its Efficacy and Safety in the Treatment of Uncomplicated Herpes Zoster in Immunocompetent Patients. *International Journal of Antimicrobial Agents* 1994;4(4):241-246.
4. Portnoy J. Famciclovir in the Treatment of Herpes Zoster (HZ) Infection. *Antiviral Research* 1994;23(Suppl. 1):98.
5. Pue M.A., Benet L.Z. Pharmacokinetics of Famciclovir in Man. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1993;4(Suppl. 1):47-55.
6. Saltzman R., Jurewicz R., Boon R. Safety of Famciclovir in Patients with Herpes Zoster and Genital Herpes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1994;38(10):2454-2457.
7. Tyring S., Barbarash R., Nahlik J., Cunningham A., Marley J., Heng M., Jones T. Efficacy of Famciclovir on Herpes Zoster Rash Resolution and Post-herpetic Neuralgia. *Antiviral Research* 1994;23(Suppl. 1):73.
8. Tyring S., Barbarash R., Nahlik J. *et al.* Famciclovir for the Treatment of Acute Herpes Zoster: Effects on Acute Disease and Postherpetic Neuralgia. *Ann Int Med* 1995;123:89-96.
9. Vere Hodge R.A., Cheng Y-C. The Mode of Action of Penciclovir. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy* 1993;4(Suppl. 1):13-24.
10. Whitley R.J. Penciclovir/Famciclovir: Parent and Child in the Treatment of Herpes Virus Infections. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 1994;3(7):759-761.
11. Sacks S, Aoki F, Diaz-Mitoma F, Sellors J, Shafran S *et al.* Patient-Initiated, Twice-Daily Oral Famciclovir for Early Recurrent Genital Herpes A Randomized, Double-blind Multicentre Trial. *JAMA* 1996;276:44-49.

12. Perry CM, Wagstaff AJ. Famciclovir - A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in HerpesVirus Infections. *Drugs* 1995;50:396-415.
13. Thackray AM, Field H. Differential Effects of Famciclovir and Valacyclovir on the Pathogenesis of Herpes Simplex Virus in a Murine Infection Model Including Reactivation from Latency. *Journal of Infectious Diseases* 1996;173:291-299.
14. Thackray AM, Field H. Comparison of Effects of Famciclovir and Valaciclovir on Pathogenesis of Herpes Simplex Virus Type 2 in a Murine Infection Model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1996;40:846-851.
15. Sacks S, Martel A, Aoki F, Shafran S, St-Pierre C, Lasseonde M *et al.* Early Clinic-initiated Treatment of Recurrent Genital Herpes using Famciclovir, Results of a Canadian Multicentre Study. *Clin Res* 1994;42:300A.
16. Sacks SL, Aoki FY, Diaz-Mitoma F, Sellors J, Shafran S, Romanowski B, Martel A, Williams K, Haase D *et al.* Patient and Clinic-initiated Treatment of Recurrent Genital Herpes with Twice-Daily Oral Famciclovir. 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 1995;866A.
17. Loveless M, Harris W, Sacks S. Treatment of First Episode Genital Herpes with Famciclovir. 35th ICAAC 1995; Abstract H12.
18. Frechette G, Romanowski B. Efficacy and safety of famciclovir for the treatment of HSV infection in HIV+ patients. *Can J Infect Dis* 1997;8(suppl. A):44A:301.

Novartis Pharma Canada inc.  
385, boul. Bouchard  
Dorval (QC) H9S 1A9

\*FAMVIR est une marque déposée