

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr ACYCLOVIR SODIQUE INJECTABLE

Acyclovir sodique injectable

Solution d'acyclovir (sous forme d'acyclovir sodique), 25 mg/mL, pour la voie intraveineuse

Agent antiviral

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
4 mars 1998

Date de révision :
16 janvier 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 270289

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de la dernière autorisation

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	9
7.1.3 Enfants.....	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	9
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	10
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	10
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
9.4 Interactions médicament-médicament	10
9.5 Interactions médicament-aliment	11

9.6	Interactions médicament- plante médicinale	11
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	11
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
10.1	Mode d'action	11
10.3	Pharmacocinétique	12
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	14
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		15
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
14	ÉTUDES CLINIQUES	15
14.1	Études cliniques, par indication	15
15	MICROBIOLOGIE.....	16
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	19
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	32
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Acyclovir sodique injectable est indiqué :

- pour le traitement des infections initiales et récurrentes causées par le virus herpès simplex (VHS de types 1 et 2 [VHS-1 et VHS-2]) cutanéomuqueux ainsi que pour le traitement des infections causées par le virus varicelle-zona chez les adultes et les enfants immunodéprimés.
- dans le cas des premiers épisodes sévères d'infections causées par le virus herpès simplex chez les patients qui ne sont pas nécessairement immunodéprimés.

1.1 Enfants

Enfants (1 an à < 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité d'Acyclovir sodique injectable ont été établies chez les enfants âgés de 1 an à < 18 ans. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les concentrations plasmatiques d'acyclovir sont plus élevées chez les personnes âgées que chez les adultes plus jeunes en partie à cause de l'altération de la fonction rénale due au vieillissement.

2 CONTRE-INDICATIONS

Acyclovir sodique injectable est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [**6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.**](#)

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

AVERTISSEMENT : Acyclovir sodique injectable est réservé à la perfusion intraveineuse lente, sur une période d'au moins 1 heure.

Processus de guérison

Étant donné que la réépithélisation du tégument désuni par l'herpès met en jeu plusieurs mécanismes de réparation complexes, le médecin doit se rappeler que la disparition des lésions visibles varie quelque peu d'un cas à l'autre et qu'elle se produit lorsque l'excrétion virale a pris fin.

Diagnostic

Bien que les lésions cutanées associées aux infections causées par le virus herpès simplex et par le virus varicelle-zona soient souvent pathognomoniques, les frottis de Tzanck tirés d'exsudats ou de raclages des lésions peuvent aider à poser le diagnostic. L'obtention de cultures positives du virus herpès simplex est le seul moyen absolument sûr de confirmer le diagnostic. Des examens appropriés

devraient être effectués afin d'éliminer d'autres maladies transmises sexuellement. Le frottis de Tzanck ne permet pas de distinguer les infections causées par le virus varicelle-zona de celles causées par le virus herpès simplex.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Infections causées par le virus herpès simplex

Herpès cutanéomuqueux (VHS-1 et VHS-2) chez des patients immunodéprimés :

Adultes : Administrer 5 mg/kg, en perfusion, à un débit constant, pendant au moins 1 heure, toutes les 8 heures, pendant 7 jours, chez les adultes ayant une fonction rénale normale.

Enfants de 1 an à < 18 ans : On peut atteindre des concentrations plasmatiques équivalentes avec l'administration de 250 mg/m², en perfusion, à un débit constant, pendant au moins 1 heure, toutes les 8 heures, pendant 7 jours.

Premiers épisodes cliniques sévères d'herpès génital chez des patients immunocompétents :

Administrer le médicament à la posologie énoncée ci-dessus, pendant 5 jours.

Infections causées par le virus varicelle-zona

Zona chez les patients immunodéprimés :

Adultes : Administrer 10 mg/kg, en perfusion, à un débit constant, pendant au moins 1 heure, toutes les 8 heures, pendant 7 jours, chez des adultes ayant une fonction rénale normale.

Enfants de 1 an à < 18 ans : On peut atteindre des concentrations plasmatiques équivalentes avec la perfusion de 500 mg/m² à un débit constant, pendant au moins 1 heure, toutes les 8 heures, pendant 7 jours.

Les sujets obèses doivent être traités à raison de doses de 10 mg/kg (poids corporel idéal).

Il ne faut en aucun cas dépasser la dose maximale équivalant à 500 mg/m², toutes les 8 heures.

Atteinte rénale aiguë ou chronique

Administrer les doses recommandées et suivre le mode d'administration préconisé. Faire les ajustements posologiques aux intervalles indiqués dans le tableau suivant :

Tableau 1 : Ajustements posologiques chez les patients présentant une atteinte rénale

Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²)	% de la dose recommandée	Intervalle entre les doses (heures)
> 50	100	8
25 à 50	100	12
10 à 25*	100	24
0 à 10*	50	24 à 48

* **Hémodialyse** : La demi-vie plasmatique moyenne de l'acyclovir chez les patients en hémodialyse est d'environ 5 heures. Après une dialyse de 6 heures, on observe une diminution de 60 % de la concentration plasmatique du médicament. Les doses recommandées doivent être administrées toutes les 24 à 48 heures et après l'hémodialyse.

4.3 Reconstitution

Solutions diluées pour perfusion intraveineuse

La dose calculée de solution doit être prélevée et ajoutée à une solution appropriée pour la voie intraveineuse (voir ci-dessous), selon le volume choisi, pour être administrée sur une période de 1 heure lors de chaque perfusion. **Des concentrations supérieures à 10 mg/mL ne sont pas recommandées.**

Comme la solution ne contient pas d'agent de conservation, il faut jeter toute portion inutilisée du contenu de la fiole (voir [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)).

Solutions pour perfusion intraveineuse

Solution de dextrose à 5 % injectable

Solution de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,9 % injectables

Solution de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,2 % injectables

Solution de Ringer injectable

Solution physiologique salée

Solution de Ringer-lactate injectable

Une fois dilué, le mélange doit être administré dans les 24 heures qui suivent la dilution initiale. Ne pas réfrigérer.

Il faut examiner la solution diluée avant l'administration afin de s'assurer de sa transparence et de déceler tout changement de couleur ou la présence de particules ou de fuites.

Jeter toute portion inutilisée de solution diluée.

Incompatibilité

Il ne faut pas mélanger Acyclovir sodique injectable avec des liquides biologiques ou colloïdaux (p. ex., les produits sanguins, les hydrolysats de protéines, les acides aminés ou les émulsions lipidiques).

5 SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés après l'administration de bolus ou de doses trop élevées d'acyclovir ou lorsque l'équilibre liquidien et électrolytique n'était pas surveillé convenablement. Il en a résulté une augmentation des taux d'azote uréique sanguin ainsi que de créatinine sérique et, finalement, une insuffisance rénale. Léthargie, convulsions et coma ont rarement été signalés. Il peut se produire une précipitation de cristaux d'acyclovir dans les tubules rénaux, lorsque la limite de solubilité dans le liquide intratubulaire est dépassée (2,5 mg/mL) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Une hémodialyse de 6 heures entraîne une diminution de 60 % des concentrations plasmatiques d'acyclovir. Les données concernant la dialyse péritonéale sont incomplètes, mais elles indiquent que

cette méthode peut être nettement moins efficace pour éliminer l'acyclovir du sang. Advenant une insuffisance rénale aiguë et de l'anurie, l'hémodialyse peut soulager le patient tant que sa fonction rénale n'est pas rétablie (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Atteinte rénale aiguë ou chronique](#)).

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Acyclovir sodique en solution à 25 mg/mL	Eau pour préparations injectables

Acyclovir sodique injectable est offert en : fiole à usage unique de 20 mL contenant de l'acyclovir sodique équivalant à 500 mg d'acyclovir en solution à 25 mg/mL.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Acyclovir sodique injectable est réservé à la perfusion intraveineuse lente. Les perfusions doivent être administrées sur une période d'au moins 1 heure afin de réduire les risques d'atteinte des tubules rénaux (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Actuellement, il n'existe aucune donnée démontrant que l'utilisation de l'acyclovir prévient la transmission de l'infection par le virus herpès simplex à d'autres personnes.

Système immunitaire

Chez les patients sévèrement immunodéprimés, le médecin doit se rappeler que des traitements prolongés ou répétés au moyen d'acyclovir peuvent favoriser la sélection de virus résistants pouvant être responsables d'infections qui ne répondront pas toujours au traitement prolongé par l'acyclovir. Il faudrait établir cette éventualité de façon plus concluante, mais il serait bon d'en tenir compte au moment d'instaurer le traitement. Les effets de l'administration de l'acyclovir sur l'évolution naturelle de l'infection causée par le virus herpès simplex ou le virus varicelle-zona ne sont pas connus.

Système nerveux

Environ 1 % des patients à qui l'on a administré de l'acyclovir par voie intraveineuse ont manifesté des troubles encéphalopathiques sous forme de léthargie, d'obnubilation, de tremblements, de confusion, d'hallucinations, d'agitation, de convulsions ou de coma. L'acyclovir doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent des anomalies neurologiques sous-jacentes, des anomalies rénales, hépatiques ou électrolytiques graves ou encore une hypoxie marquée. On doit aussi l'administrer avec

prudence aux personnes qui ont déjà présenté des réactions neurologiques aux agents cytotoxiques ou à celles qui reçoivent en concomitance du méthotrexate ou de l'interféron par voie intrathécale.

Fonction rénale

Une précipitation de cristaux d'acyclovir dans les tubules rénaux peut survenir si on dépasse la limite de solubilité (2,5 mg/mL dans de l'eau à 37 °C). Ce phénomène se manifeste par une hausse des taux de créatinine sérique et d'azote uréique sanguin ainsi que par une réduction de la clairance de la créatinine. Si l'atteinte des tubules rénaux est importante, le débit urinaire diminue.

On a observé des hausses prononcées du taux de créatinine sérique et des baisses de la clairance de la créatinine chez des patients à qui l'on avait administré l'acyclovir par voie intraveineuse et qui étaient mal hydratés, qui recevaient en concomitance des médicaments néphrotoxiques (p. ex., de l'amphotéricine B et des aminosides), qui présentaient préalablement des lésions ou des troubles rénaux, ou enfin qui avaient reçu leur médicament par injection intraveineuse rapide (< 10 minutes). Ces altérations de la fonction rénale ont été passagères et, dans certains cas, ont disparu sans modification de la posologie de l'acyclovir. Dans d'autres cas, la fonction rénale s'est améliorée après une meilleure hydratation, un ajustement de la posologie ou l'interruption du traitement par l'acyclovir.

La perfusion intraveineuse d'acyclovir sodique doit se faire en présence d'une bonne hydratation. Comme les concentrations du médicament dans l'urine atteignent leur maximum dans les 2 premières heures qui suivent la perfusion, on doit veiller à maintenir un débit urinaire suffisant pendant cette période afin d'éviter la précipitation de cristaux dans les tubules rénaux. Le débit urinaire recommandé est ≥ 500 mL/g de médicament perfusé.

Lorsqu'il faut procéder à un ajustement posologique, il est recommandé de tenir compte de la clairance estimée de la créatinine ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Risque tératogène**

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes](#).

Sensibilité et résistance

Actuellement, il n'existe aucune donnée démontrant que l'utilisation de l'acyclovir prévient la transmission de l'infection par le virus herpès simplex à d'autres personnes.

Il faut envisager la possibilité de changer de traitement si, après 5 jours, il n'y a aucun espoir d'atténuation clinique des signes et symptômes de l'infection.

Des souches du virus herpès simplex moins sensibles à l'acyclovir ont été isolées dans des lésions herpétiques et sont également apparues durant un traitement par l'acyclovir par voie intraveineuse.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'acyclovir ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si les avantages potentiels l'emportent sur le risque d'effets nocifs pour le fœtus.

Les études de tératologie menées à ce jour sur les animaux ont en général donné des résultats négatifs. Dans le cadre d'une étude non standardisée menée sur des rates, on a observé des anomalies touchant la tête et la queue chez le fœtus, ainsi qu'une toxicité chez la mère. Toutefois, les études portant sur la reproduction animale ne sont pas toujours représentatives de la réaction chez l'humain, et la possibilité de cassure chromosomique in vitro associée aux concentrations élevées d'acyclovir devrait aussi peser dans la décision (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

L'acyclovir est excrété dans le lait maternel humain. Il faut donc être prudent lorsqu'on administre l'acyclovir à des mères qui allaitent.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'Acyclovir sodique injectable ont été évaluées chez des enfants âgés de 1 an à < 18 ans (voir [1 INDICATIONS, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques sur Acyclovir sodique injectable n'ont pas porté sur assez de personnes de 65 ans et plus pour qu'il soit possible de déterminer si elles répondent au traitement de la même façon que les patients plus jeunes. De façon générale, il faut être prudent au moment d'établir la posologie chez un patient âgé vu la fréquence accrue d'insuffisance rénale, de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux dans cette population. On sait que ce médicament est éliminé en bonne partie par voie rénale, et le risque de réactions toxiques pourrait être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale. Étant donné que les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, on doit user de prudence dans le choix de la posologie chez ces patients et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Études cliniques menées chez des adultes et des enfants

Les effets indésirables énumérés ci-après ont été observés lors d'essais cliniques comparatifs ou non, effectués chez quelque 700 patients ayant reçu l'acyclovir à raison d'environ 5 mg/kg (250 mg/m²) et chez quelque 200 patients ayant reçu l'acyclovir à raison d'environ 10 mg/kg (500 mg/m²).

Les effets indésirables les plus souvent signalés pendant l'administration d'acyclovir ont été une inflammation ou une phlébite au point d'injection chez environ 9 % des patients ainsi que des élévations transitoires des taux de créatinine sérique ou d'azote uréique sanguin dans 5 à 10 % des cas (la fréquence la plus élevée a habituellement été notée après une perfusion intraveineuse rapide [< 10 minutes]). Des nausées et/ou des vomissements sont survenus chez près de 7 % des patients (des patients non hospitalisés ayant reçu 10 mg/kg, dans la plupart des cas). Des démangeaisons, des éruptions cutanées et de l'urticaire ont été notées chez environ 2 % des patients. Une élévation des taux de transaminases a été rapportée chez 1 à 2 % des patients.

Environ 1 % des patients à qui l'on a administré de l'acyclovir par voie intraveineuse ont manifesté des troubles encéphalopathiques sous forme de léthargie, d'obnubilation, de tremblements, de confusion, d'hallucinations, d'agitation, de convulsions ou de coma (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables qui se sont manifestés à une fréquence inférieure à 1 % et qui étaient probablement ou possiblement attribuables à l'administration intraveineuse d'acyclovir ont été les suivants : anémie, anurie, hématurie, hypotension, œdème, anorexie, sensation de tête légère, soif, céphalées, diaphorèse, fièvre, neutropénie, thrombopénie, résultats anormaux des analyses d'urine (caractérisés par une augmentation des éléments organisés du sédiment urinaire) et douleurs à la miction.

D'autres effets indésirables ont été signalés à une fréquence inférieure à 1 % chez les patients traités par l'acyclovir, sans qu'il soit possible d'établir une relation de cause à effet entre l'acyclovir et ces effets, lesquels comprenaient œdème pulmonaire avec tamponnade cardiaque, douleurs abdominales et thoraciques, thrombocytose, leucocytose, neutrophilie, ischémie des doigts, hypokaliémie, purpura fulminans, mictions impérieuses, hémoglobinémie et rigidité.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Des réactions inflammatoires graves, y compris la nécrose de tissus, sont survenues après la perfusion accidentelle d'acyclovir dans les tissus extravasculaires.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Effet	Commentaire clinique
Probénécide	On a démontré que l'administration concomitante de probénécide et d'acyclovir par voie intraveineuse augmente la demi-vie moyenne et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps. L'excrétion urinaire et la clairance rénale ont diminué proportionnellement.	La prudence s'impose et une surveillance de la concentration thérapeutique est recommandée.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'acyclovir, analogue acyclique de synthèse d'un nucléoside purique, est un substrat hautement spécifique de la thymidine-kinase du virus herpès simplex et du virus varicelle-zona, mais peu spécifique de la thymidine-kinase des cellules hôtes. La thymidine-kinase virale (virus herpès simplex et virus varicelle-zona) catalyse la transformation de l'acyclovir en acyclovir monophosphate que des enzymes cellulaires convertissent ensuite en acyclovir diphosphate et en acyclovir triphosphate. L'acyclovir triphosphate est en même temps un inhibiteur et un substrat de l'ADN-polymérase spécifique du virus herpès simplex. La concentration d'acyclovir triphosphate nécessaire pour inhiber l'ADN-polymérase du virus herpès simplex est beaucoup plus faible que celle qui est nécessaire à l'inhibition de l' α -ADN-polymérase de la cellule hôte. L'acyclovir est sélectivement converti en sa forme active dans les cellules infectées par le virus herpès simplex et est ainsi absorbé de façon préférentielle par ces cellules. In vitro, le pouvoir toxique de l'acyclovir est beaucoup moins marqué sur les cellules normales et non infectées que sur les cellules infectées. Cela s'explique par le fait que : 1) les cellules non infectées captent moins facilement le médicament; 2) la quantité d'acyclovir qui y est transformée en médicament actif est moins importante; 3) l' α -ADN-polymérase cellulaire est moins sensible à l'action de la forme active du médicament. L'inhibition de la réplication du virus herpès simplex résulte de l'effet combiné de la grande affinité de la thymidine-kinase virale pour le médicament, de l'inhibition de l'ADN-polymérase virale et de l'arrêt prématuré de la synthèse de l'ADN. Le médicament n'a aucun effet connu sur le virus qui n'est pas en phase de réplication.

L'inhibition du virus écourte la période d'excrétion virale, diminue l'ampleur de la dissémination et la gravité du processus morbide, et favorise ainsi la guérison. Rien ne permet de penser que le traitement

suppressif par l'acyclovir entrave la migration du virus vers le tissu nerveux. L'acyclovir empêche la manifestation des épisodes récurrents d'herpès en inhibant la réplication virale après la réactivation.

Processus de guérison

Étant donné que la réépithélisation du tégument désuni par l'herpès met en jeu plusieurs mécanismes de réparation complexes, le médecin doit se rappeler que la disparition des lésions visibles varie quelque peu d'un cas à l'autre et qu'elle se produit lorsque l'excrétion virale a pris fin.

Diagnostic

Bien que les lésions cutanées associées aux infections causées par le virus herpès simplex et par le virus varicelle-zona soient souvent pathognomoniques, les frottis de Tzanck tirés d'exsudats ou de raclages des lésions peuvent aider à poser le diagnostic. L'obtention de cultures positives du virus herpès simplex est le seul moyen absolument sûr de confirmer le diagnostic. Des examens appropriés devraient être effectués afin d'éliminer d'autres maladies transmises sexuellement. Le frottis de Tzanck ne permet pas de distinguer les infections causées par le virus varicelle-zona de celles causées par le virus herpès simplex.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'acyclovir a été évaluée chez 95 patients (9 essais). Les résultats ont été obtenus lors des essais de phases I et II chez des sujets adultes dont la fonction rénale était normale et qui ont reçu des doses uniques d'acyclovir allant de 0,5 à 15 mg/kg et des doses multiples allant de 2,5 à 15 mg/kg, toutes les 8 heures. La pharmacocinétique de l'acyclovir a également été déterminée chez des enfants de 1 à 17 ans dont la fonction rénale était normale et qui ont reçu des doses de 250 ou de 500 mg/m², toutes les 8 heures. Lors de ces essais, on a observé que les paramètres pharmacocinétiques de l'acyclovir n'étaient pas proportionnels à la dose lorsque la posologie variait entre 0,5 et 15 mg/kg. Les concentrations plasmatiques sont toutefois proportionnelles à la dose après l'administration de doses uniques ou, à l'état d'équilibre, après l'administration de doses multiples.

Distribution

L'acyclovir sodique administré par perfusion intraveineuse de 1 heure chez des adultes, à raison de 5 mg/kg (environ 250 mg/m² de surface corporelle [SC]) toutes les 8 heures, donne lieu à des concentrations maximale et minimale moyennes à l'état d'équilibre respectivement de 9,8 mcg/mL et de 0,7 mcg/mL.

Des concentrations comparables sont obtenues chez les enfants de plus de 1 an suivant l'administration par voie intraveineuse de doses de 250 mg/m² de SC toutes les 8 heures. Les concentrations obtenues dans le liquide céphalo-rachidien correspondent à environ 50 % des valeurs plasmatiques. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible (de 9 à 33 %), et on ne prévoit pas d'interactions médicamenteuses dues au déplacement du médicament de son site de liaison.

Élimination

L'excrétion rénale du médicament à l'état inchangé par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire est la principale voie d'élimination de l'acyclovir, soit entre 62 et 91 % de la dose marquée au ¹⁴C administrée par voie intraveineuse chez l'humain. La 9-[(carboxyméthoxy)méthyl]guanine est le seul métabolite urinaire important. Une quantité minime du médicament est récupérée dans les fèces et le CO₂ expiré, et aucune donnée ne donne à penser qu'il se produit une rétention tissulaire.

La demi-vie et la clairance corporelle totale de l'acyclovir administré par perfusion intraveineuse dépendent de la fonction rénale (voir ci-dessous).

Tableau 4 : Demi-vie et clairance corporelle totale de l'acyclovir

Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ² de surface corporelle)	Demi-vie (h)	Clairance corporelle totale (mL/min/1,73 m ² de surface corporelle)
> 80	2,4	332
50 à 80	2,9	251
15 à 50	3,7	185
0 (anurique)	18	26

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants**

La demi-vie et la clairance corporelle totale de l'acyclovir administré par perfusion intraveineuse chez les enfants de plus de 1 an sont semblables à celles observées chez des adultes ayant une fonction rénale normale. On ne dispose pas de suffisamment de données pour définir de manière complète la pharmacocinétique de l'acyclovir administré par perfusion intraveineuse chez les nouveau-nés prématurés.

Tableau 5 : Concentrations plasmatiques d'acyclovir observées chez les nouveau-nés

Dose	Concentration maximale moyenne	Concentration minimale moyenne
5 mg/kg, toutes les 8 h	30 mcM ± 9,9 équivalant à 6,75 mcg/mL	5,3 mcM ± 3,4 équivalant à 1,19 mcg/mL
10 mg/kg, toutes les 8 h	61,2 mcM ± 18,3 équivalant à 13,8 mcg/mL	10,1 mcM ± 8,4 équivalant à 2,27 mcg/mL
15 mg/kg, toutes les 8 h	86,1 mcM ± 23,5 équivalant à 19,4 mcg/mL	13,8 mcM ± 11,1 équivalant à 3,1 mcg/mL

Tableau 6 : Principaux paramètres pharmacocinétiques chez les nouveau-nés

Cl _{tot} (mL/min/1,73 m ²)	t _{1/2} (h)	Vd _{éq} (L/1,73 m ²)
105 ± 42	4,05 ± 1,22	28,8 ± 9,3

- **Personnes âgées**

Les concentrations plasmatiques d'acyclovir sont plus élevées chez les personnes âgées que chez les adultes plus jeunes en partie à cause de l'altération de la fonction rénale due au vieillissement. Une

réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients âgés ayant une atteinte rénale ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

- Insuffisance rénale

Tableau 7 : Principaux paramètres pharmacocinétiques chez les patients en insuffisance rénale terminale

t_{1/2} terminale (h)	19,5 ± 5,9
V₁ (L/1,73 m²)	15,3 ± 8,1
Vd_{éq} (L/1,73 m²)	41,2 ± 2,3
V₁/Vd_{éq} × 100 (%)	37 ± 19,9
Cl_{tot} (mL/min/1,73 m²)	28,6 ± 9,5
Kél (L/h)	0,15 ± 0,09
t_{1/2} d'élimination terminale (h)	5,73 ± 0,85
Coefficient d'extraction (dialyse)	0,45 ± 0,12

Tableau 8 : Posologie de l'acyclovir chez les patients en insuffisance rénale terminale

	Modification de la posologie	Modification de l'intervalle d'administration
Dose de charge	37 % de la dose standard* (93-185 mg/m ²)	Dose standard complète (250-500 mg/m ²)
Dose d'entretien	14 % de la dose standard toutes les 8 h (35-70 mg/m ²)	Dose standard complète toutes les 48 h (250-500 mg/m ²)
Après séance de dialyse	60 à 100 % de la dose de charge	60 à 100 % de la dose standard
Avantages possibles	Minimise les fluctuations entre les pics et les creux	Administration moins fréquente

* Posologie standard d'acyclovir (patients à la fonction rénale normale) = de 250 à 500 mg/m² initialement et toutes les 8 heures.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Acyclovir sodique injectable doit être conservé entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière et du gel. Une fois dilué, le mélange doit être administré dans les 24 heures qui suivent la dilution initiale. Ne pas réfrigérer.

Il faut examiner la solution diluée avant l'administration afin de s'assurer de sa transparence et de déceler tout changement de couleur ou la présence de particules ou de fuites. Jeter toute portion inutilisée de solution diluée.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Acyclovir

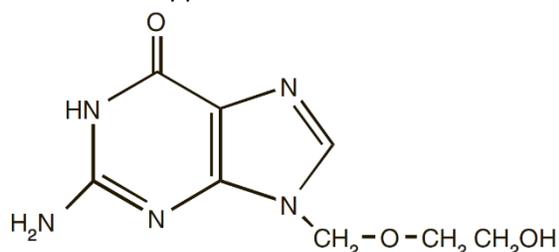
Nom chimique : 9-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]guanine

* L'acyclovir sodique est préparé in situ à l'aide d'hydroxyde de sodium.

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$C_8H_{11}N_5O_3$ 225,21 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Poudre cristalline blanche à blanchâtre modérément à légèrement soluble dans l'eau, presque insoluble dans l'alcool et la plupart des solvants organiques, soluble dans les solutions aqueuses diluées d'hydroxydes alcalins et d'acide minéral. Point de fusion : de 256,5 à 257 °C.

Caractéristiques du produit :

500 mg d'acyclovir par fiole. Chaque millilitre contient 25 mg/mL d'acyclovir (sous forme de sel de sodium) dans de l'eau pour préparations injectables. L'acide chlorhydrique ou l'hydroxyde de sodium peut être utilisé pour l'ajustement du pH à une valeur comprise entre 10,7 et 11,7.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques, par indication

Les indications sont fondées sur les résultats obtenus dans un certain nombre d'essais à double insu comparatifs contre placebo visant à évaluer les changements touchant l'excrétion virale, la guérison complète des lésions et le soulagement de la douleur. En raison des grandes variations biologiques propres aux infections causées par le virus herpès simplex, les données suivantes sont présentées simplement pour illustrer la grande variété de réponses observées jusqu'à présent. Comme pour toute maladie infectieuse, on peut obtenir de meilleurs résultats lorsque le traitement est instauré dans les plus brefs délais.

Infections causées par le virus herpès simplex chez des patients immunodéprimés

Dans un essai multicentrique, on a administré l'acyclovir en perfusion intraveineuse à raison de 250 mg/m², pendant 1 heure, toutes les 8 heures (750 mg/m²/jour) pendant 7 jours à 98 patients immunodéprimés atteints d'infections bucco-faciales, œsophagiennes, génitales et d'autres infections localisées (52 patients ont reçu l'acyclovir et 46, le placebo). L'acyclovir a réduit de façon significative l'excrétion virale et la douleur, et a favorisé la formation de croûtes ainsi que la guérison rapide des lésions.

Premiers épisodes d'herpès génital

Un essai comparatif a été effectué chez 28 patients atteints pour la première fois d'herpès génital sévère. On leur a administré l'acyclovir en perfusion à raison de 5 mg/kg, pendant 1 heure, toutes les 8 heures, sur une période de 5 jours (12 patients ont reçu l'acyclovir, et 16, le placebo). Les effets significatifs du traitement ont été l'élimination du virus des lésions et une guérison plus rapide.

Dans une étude semblable, 15 patients atteints pour la première fois d'herpès génital ont reçu l'acyclovir en perfusion à raison de 5 mg/kg, pendant 1 heure, toutes les 8 heures, sur une période de 5 jours; 15 autres patients ont reçu le placebo. L'acyclovir a réduit la durée de l'excrétion virale, la formation de nouvelles lésions, le temps d'éruption des vésicules; il a aussi favorisé une guérison plus rapide de toutes les lésions.

Infections causées par le virus varicelle-zona chez des patients immunodéprimés

Un essai multicentrique portant sur l'acyclovir administré en perfusion intraveineuse à raison de 500 mg/m², toutes les 8 heures pendant 7 jours, a été effectué chez des patients immunodéprimés atteints de zona. On a évalué 94 patients (52 ont reçu l'acyclovir, et 42, le placebo). L'acyclovir a arrêté la progression de l'infection, comme on a pu en juger par la réduction significative de la dissémination cutanée et viscérale ou par la proportion de patients chez qui le traitement a été un échec.

Un essai comparatif sur l'acyclovir et la vidarabine a été effectué chez 22 patients sévèrement immunodéprimés et atteints de zona. L'acyclovir s'est révélé plus efficace que la vidarabine, des différences significatives ayant été observées dans la durée de formation des nouvelles lésions, le temps nécessaire pour réduire la douleur et arriver à la formation des croûtes, le temps pour parvenir à la guérison complète, la fréquence de la fièvre et la durée pendant laquelle les cultures virales ont été positives. De plus, aucun des 10 patients traités par l'acyclovir n'a montré de dissémination cutanée tandis que 5 des 10 patients ayant reçu la vidarabine ont présenté une éruption localisée dans un dermatome.

15 MICROBIOLOGIE

VIROLOGIE

Spectre d'activité in vitro

Le rapport quantitatif entre la sensibilité in vitro du virus herpès simplex et du virus varicelle-zona envers l'acyclovir et la réponse clinique au traitement n'a pas été établi chez l'humain. Les tests de sensibilité virale n'ont pas été standardisés. Les résultats des tests de sensibilité, exprimés par la

concentration de médicament nécessaire à l'inhibition de 50 % de la croissance des virus en milieu de culture cellulaire (DI₅₀), varie considérablement selon le dosage utilisé, le type de cellule employé et le laboratoire effectuant le test. La DI₅₀ de l'acyclovir sur les isolats du VHS-1 peut varier entre 0,02 mcg/mL (réduction des plages dans des cellules Vero) et 5,9-13,5 mcg/mL (réduction des plages dans des cellules rénales de singes verts). La DI₅₀ sur le VHS-2 varie entre 0,01 et 9,9 mcg/mL (réduction des plages dans des cellules Vero et des cellules rénales de singes verts respectivement).

À l'aide d'une méthode de fixation d'un colorant permettant de déterminer dans les cellules Vero des DI₅₀ environ 5 à 10 fois plus élevées que ne le font les dosages de réduction des plages, on a examiné sur une période de 5 ans 1417 isolats de VHS (553 du VHS-1 et 864 du VHS-2) prélevés chez quelque 500 patients. Ces dosages ont révélé que 90 % des isolats du VHS-1 étaient sensibles à $\leq 0,9$ mcg/mL d'acyclovir et que 50 % des isolats étaient sensibles à $\leq 0,2$ mcg/mL d'acyclovir. En ce qui concerne les isolats du VHS-2, 90 % étaient sensibles à $\leq 2,2$ mcg/mL et 50 %, à $\leq 0,7$ mcg/mL d'acyclovir. Chez 44 patients, on a constaté une baisse marquée de la sensibilité des isolats. À noter que ni les patients ni les isolats n'ont été choisis au hasard; de ce fait, les résultats ne sont pas représentatifs de la population générale. La plupart des isolats cliniques de VHS dont la sensibilité était diminuée présentaient une carence relative en thymidine-kinase (TK) virale. On a également observé des souches montrant des altérations de la TK virale ou de l'ADN-polymérase virale. L'exposition prolongée à de faibles concentrations (0,1 mcg/mL) d'acyclovir en milieu de culture cellulaire a entraîné l'apparition de diverses souches résistantes.

La DI₅₀ de l'acyclovir sur le virus varicelle-zona varie entre 0,17 et 1,53 mcg/mL (diminution du rendement, fibroblastes de prépuce humain) et entre 1,85 et 3,98 mcg/mL (diminution des foyers, fibroblastes d'embryon humain).

Une dose de 1,5 mcg/mL d'acyclovir inhibe à 50 % la reproduction du génome du virus d'Epstein-Barr dans des cellules de Raji ou des cellules lymphoblastoïdes P3HR1 surinfectées. Le cytomegalovirus est relativement résistant à l'acyclovir, les DI₅₀ variant entre 2,3 et 17,6 mcg/mL (réduction des plages, fibroblastes d'embryon humain) et entre 1,82 et 56,8 mcg/mL (hybridation de l'ADN, fibroblastes d'embryon humain). À l'état de latence, aucun génome d'herpèsvirus humains ne s'est montré sensible à l'acyclovir.

Résistance

L'exposition prolongée du virus herpès simplex (VHS) à des concentrations subinhibitrices (0,1 mcg/mL) d'acyclovir en milieu de culture cellulaire a entraîné l'apparition de diverses souches résistantes. Cette réaction semble être attribuable à la « sélection » de virus à l'état naturel qui présentent une sensibilité relativement faible à l'acyclovir. De telles souches ont été observées dans le cadre de plusieurs essais cliniques, dans des isolats d'avant-traitement.

On a décrit deux mécanismes de résistance où la thymidine-kinase virale (nécessaire à l'activation de l'acyclovir) entre en jeu. Le premier consiste en la sélection de mutants présentant une carence en thymidine-kinase et ne provoquant qu'une faible activité enzymatique, voire aucune, suivant l'infection. Le deuxième consiste en la sélection de mutants à spécificité de thymidine-kinase d'un substrat modifié, capables de phosphoryler le nucléoside naturel, la thymidine, mais pas l'acyclovir. La majorité des virus moins sensibles observés in vitro accusent une carence en thymidine-kinase et, de ce fait, ils ont un pouvoir infectieux et pathogène réduit et risquent moins d'entrer en latence chez les animaux.

Toutefois, on a constaté que la résistance du VHS à l'acyclovir, observée chez un patient immunodéprimé ayant reçu une greffe de moelle osseuse et ayant suivi un traitement prolongé par l'acyclovir, était imputable à un isolat clinique dont la thymidine-kinase était normale, mais qui présentait une ADN-polymérase modifiée. Ce troisième mécanisme de résistance touchant l'ADN-polymérase du virus herpès simplex s'explique par la sélection de mutants qui encodent une enzyme modifiée, laquelle est résistante à l'effet d'inactivation de l'acyclovir triphosphate.

La résistance du virus varicelle-zona à l'acyclovir semble se manifester selon les mêmes mécanismes que ceux qui sont associés au virus herpès simplex.

À noter cependant qu'une recherche clinique limitée n'a révélé aucun signe de modification significative de la sensibilité in vitro du virus varicelle-zona durant le traitement à l'acyclovir, et ce, malgré que des mutants résistants du virus puissent être isolés in vitro de manière analogue au virus herpès simplex. L'analyse d'un petit nombre d'isolats cliniques prélevés de patients ayant reçu de l'acyclovir ou un placebo par voie orale dans le cadre d'un traitement contre le zona aigu semble indiquer que l'émergence in vivo de mutants résistants du virus varicelle-zona est peu fréquente. L'administration prolongée d'un traitement par l'acyclovir à des patients grandement immunodéprimés souffrant du syndrome d'immunodéficience acquise et d'une infection sévère au virus varicelle-zona peut donner lieu à une résistance.

La résistance croisée à d'autres antiviraux se produit in vitro avec des mutants résistants à l'acyclovir. Les mutants du virus herpès simplex qui sont résistants à l'acyclovir en raison de l'absence de thymidine-kinase virale présentent une résistance croisée à d'autres agents phosphorylés par la thymidine-kinase du virus herpès simplex (p. ex., bromovinyl-désoxyuridine, ganciclovir et les nucléosides 2'-fluoropyrimidine, tels que 2'-fluoro-5-iodoarabinosylcytosine [FIAC]).

La réaction clinique au traitement par l'acyclovir est ordinairement bonne chez les patients au système immunitaire normal chez qui on a isolé, avant, pendant ou après le traitement, des souches du virus herpès simplex ayant une sensibilité réduite à l'acyclovir. Par contre, on a constaté que la résistance du VHS est plus fréquente dans certains groupes de patients, notamment les sujets sévèrement immunodéprimés (surtout les receveurs d'une greffe de moelle osseuse) et ceux recevant un traitement suppressif à long terme; cette résistance peut ou non accompagner une faible réaction au traitement. On doit pouvoir reconnaître la possibilité que se manifestent des virus moins sensibles lorsqu'on traite ces patients, et on recommande de surveiller la sensibilité des isolats cliniques prélevés chez ces sujets.

En bref, le rapport quantitatif entre la sensibilité in vitro du virus herpès simplex et du virus varicelle-zona à l'acyclovir et la réaction clinique au traitement n'a pas été clairement défini chez l'humain. Des méthodes standardisées d'évaluation de la sensibilité virale devront être utilisées afin d'établir une corrélation plus précise entre la sensibilité du virus in vitro et la réaction clinique au traitement par l'acyclovir.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Étude de toxicité aiguë

Souris et rats adultes : La toxicité aiguë de l'acyclovir administré par voie orale a été déterminée comme suit :

Espèce	Sexe	Voie	DL ₅₀ (mg/kg)	IC à 95 %	Signes
Souris	M	Orale	> 10 000	-	Aucun
Rat	M	Orale	> 20 000	-	Aucun
Souris	M	i.v.	405	-	Ataxie, dépression
Rat	M	i.v.	> 600	-	Aucun
Souris	M	i.p.	1454	1323-1662	Sédation
Souris	F	i.p.	999	670-1364	Sédation
Rat	M	i.p.	1305	512-1733	Sédation
Rat	F	i.p.	1210	504-1580	Sédation

Rats nouveau-nés, rats immatures et rats adultes : Des groupes de 10 rats mâles et 10 rats femelles Charles River CD (Sprague-Dawley) ont reçu une dose unique élevée (cinq niveaux différents) d'une solution (pH de 11,0) d'acyclovir par injection sous-cutanée à l'âge de 3, 10, 28 et 71 jours. Ils ont été en observation pendant 14 jours après le traitement. Les valeurs de la DL₅₀ ont été calculées selon la méthode de Litchfield et de Wilcoxon. Cette étude a été effectuée afin de déterminer si l'âge au moment de l'exposition influait sur la toxicité aiguë de l'acyclovir.

<u>Âge lors du traitement</u>	DL ₅₀ (mg/kg de poids corporel)	
	Mâles	Femelles
3 jours	1070	1281
10 jours	790	496
28 jours	678	750
71 jours	650	1477

Il n'y avait aucun rapport visible entre la durée de survie après le traitement et l'âge lors du traitement. Parmi les signes cliniques observés chez les rats traités à l'âge de 3 et de 10 jours, on comptait : ampoules rouges et violettes, régions bleutées, croûtes, cicatrices, peau nécrosée ou recouverte d'escarres, plaies ouvertes, tremblements du corps et alopecie. Chez les rats soignés à l'âge de 28 et 71 jours, on a observé une activité réduite, des larmolements, une fermeture des paupières, une matière rouge-brun ou brune autour des yeux, du museau et de la gueule, une ataxie, une prostration,

des tremblements du corps, des taches d'urine autour de la région abdominale ou génitale, des régions nécrosées ou couvertes de croûtes et de l'alopecie.

Étude de toxicité orale subchronique

Souris : Quatre groupes comprenant chacun 28 souris mâles et 28 souris femelles Charles River CD-1 (ICR) ont reçu, par voie orale, au moyen d'une sonde gastrique, des doses de suspension d'acyclovir pendant 33 jours. Les doses quotidiennes s'élevaient à 0, 50, 150 et 450 mg/kg. Des épreuves hématologiques et cliniques de laboratoire ont été effectuées chez 8 souris mâles et 8 souris femelles supplémentaires par groupe (aux mêmes doses) après les première et quatrième semaines d'administration et pendant la troisième semaine suivant la fin du traitement.

Les concentrations plasmatiques du produit ont été mesurées à partir d'échantillons réunis, prélevés de 4 souris mâles et de 4 souris femelles supplémentaires de chaque groupe pendant la 1^{re}, la 15^e et la 31^e journée d'administration.

Selon les expériences préliminaires effectuées sur des rats et des souris, la forte dose de 450 mg/kg a été choisie pour produire, d'une manière pratique, les concentrations plasmatiques les plus élevées du médicament par administration orale chez des rongeurs. Les concentrations plasmatiques moyennes du produit variaient entre environ 3,4 mcg/mL (à la dose la plus faible) et 11,0 mcg/mL (à la dose la plus élevée) une heure après l'administration orale.

Aucun changement pouvant être attribué de manière catégorique à l'administration d'acyclovir n'a été enregistré sur les plans de la santé, du taux de croissance, de l'hématologie et des épreuves de laboratoire cliniques.

Des examens macroscopiques et histopathologiques effectués à la fin de la période d'administration chez 16 rats mâles et 16 rats femelles provenant des groupes qui recevaient des doses élevées et des groupes témoins n'ont rien révélé d'important.

Études de toxicité subchronique (voie intraveineuse)

Chiens beagles : Lors d'une étude de 31 jours auprès de chiens beagles, l'acyclovir a été administré par injection intraveineuse rapide ou bolus à des groupes de 8 chiens (4 mâles et 4 femelles) à des doses biquotidiennes de 0, 25, 50 et 100 mg/kg.

Les doses de 50 ou 100 mg/kg administrées en bolus deux fois par jour dans cette étude ont donné lieu à des concentrations plasmatiques très élevées du médicament (valeurs moyennes de l'ordre de 45 à 254 mcg/mL [de 200 à 1127 mcM]), qui se sont révélées manifestement très toxiques, tandis que la dose biquotidienne de 25 mg/kg s'est traduite par des concentrations plasmatiques considérablement plus faibles, de l'ordre de 22,5 à 45 mcg/mL (de 100 à 200 mcM), et n'a été que légèrement toxique, soit une dose presque « sans effet ».

Tableau 9 : Concentrations d'acyclovir chez le chien

Dose (mg/kg) 2 f.p.j., voie s.c.	Plasma (mcg/mL)
25, n = 8	22,5-45
50, n = 8	45-254
100, n = 8	45-254

Les principaux changements liés au médicament observés à la dose biquotidienne de 25 mg/kg incluait les suivants : haut-le-cœur et/ou vomissements rares, tachycardie occasionnelle, débit urinaire accru accompagné de réduction de la densité. Ces effets étaient réversibles et indétectables 15 jours après l'arrêt du traitement.

Aux doses de 50 et de 100 mg/kg deux fois par jour, les autres effets indésirables observés incluait notamment dyspnée, hypothermie, hypoactivité, diarrhée sanglante ou mucoïde, déshydratation, perte de poids corporel, anorexie partielle ou totale, leucopénie, légères augmentations du taux de protéines sériques totales, d'albumine, de créatinine et d'azote uréique, ainsi que « forts » battements de cœur occasionnels.

Les effets jugés directement liés aux doses biquotidiennes de 50 et de 100 mg/kg du médicament comprenaient les suivants : haut-le-cœur et vomissements rares, tachycardie occasionnelle et « forts » battements de cœur, débit urinaire accru, gouttelettes hyalines dans le cytoplasme des cellules du parenchyme du foie, légères altérations cytologiques touchant la muqueuse du côlon et toxicité rénale. Les autres changements, jugés comme étant secondaires aux effets de l'administration du médicament aux doses de 50 et de 100 mg/kg deux fois par jour, étaient les suivants : atrophie des muscles squelettiques et des tissus adipeux, déplétion des lipides du cortex des glandes surrénales et aspermie testiculaire.

Plus graves encore, les cas suivants ont été observés : tremblements, cyanose, prostration et mort précoce (dans les 8 premiers jours de l'étude).

Lors d'une deuxième étude du médicament administré par voie intraveineuse, deux groupes de 8 chiens beagles de race pure (4 mâles et 4 femelles) ont reçu en bolus l'acyclovir injectable à raison de doses de 10 ou de 20 mg/kg, deux fois par jour, pendant 31 ou 32 jours consécutifs. Un groupe comparable de chiens, servant de témoins, recevait des doses d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Les signes de toxicité se sont limités à une augmentation de la consommation d'eau et du volume urinaire qui s'est produite à la fin de la période de traitement chez les chiens recevant 20 mg/kg deux fois par jour. L'augmentation du volume urinaire était accompagnée d'une diminution de la densité et de l'osmolalité urinaires. Aucun changement inhabituel n'a été observé dans l'état général de santé des animaux.

Les concentrations plasmatiques d'acyclovir étaient similaires les 1^{er} et 29^e jours d'administration du médicament. Les concentrations plasmatiques moyennes du produit 0,5 heure après l'administration

de l'une ou l'autre dose quotidienne étaient de 37 et de 79 mcM dans les groupes recevant respectivement la dose faible et la dose élevée.

Rats : Des groupes de 15 rats mâles et 15 rats femelles Sprague-Dawley ont reçu un bolus quotidien unique de 20, de 40 ou de 80 mg/kg d'acyclovir par injection intraveineuse pendant 20 ou 21 jours consécutifs. Le produit était composé de solution isotonique à 2 % dans du chlorure de sodium stérile à 0,4 %. Un groupe témoin a reçu des injections quotidiennes uniques d'une solution à 0,9 % de chlorure de sodium.

À toutes les doses, la plupart sinon tous les rats souffraient de lésions rénales qui semblaient être causées par l'obstruction du néphron distal par des cristaux précipités du médicament. La gravité des lésions s'est intensifiée avec l'augmentation de la dose et correspondait à l'effet escompté d'une obstruction du néphron distal, soit dilatation tubulaire rétrograde ainsi que dégénérescence, nécrose et régénération de l'épithélium. Cela s'accompagnait d'une composante inflammatoire interstitielle dans le cas de certains des reins plus sévèrement touchés.

Des cristaux biréfringents étaient visibles dans certaines parties des reins qui avaient été gelées avant la fixation au formol, mais ils n'ont pas été observés dans les coupes de paraffine conventionnelle, car ils étaient solubilisés par les procédés de fixation au formol et de coloration.

L'examen des sections des reins de rats 15 jours après la dernière administration a révélé des changements résiduels bénins uniquement, sinon l'absence totale de lésion. Cela dénote bien la réversibilité de la néphropathie obstructive.

Les effets cliniques jugés en lien avec le médicament sont les modifications d'ordre rénal. Ces changements étaient comme suit : diminution du poids corporel, taux élevé d'azote uréique, augmentation de la consommation d'eau et du volume urinaire, et augmentation du poids absolu et relatif des reins.

Dans une deuxième étude chez le rat, des doses plus faibles du médicament ont été administrées dans le but d'établir l'absence d'effet. Il s'agissait de doses de 5 ou de 10 mg/kg/jour, administrées en un seul bolus pendant 19 ou 20 jours consécutifs; par ailleurs, un groupe témoin recevait une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

La seule anomalie observée chez les rats, qui a été jugée comme étant nettement associée à l'administration du médicament, a été une dilatation très légère des tubules rénaux distaux survenue chez 2 des 20 animaux du groupe ayant reçu la dose de 5 mg/kg. Cette dilatation a été attribuée à la récente, et peut-être encore présente, obstruction des néphrons distaux causée par des cristaux de médicament (même si ceux-ci n'étaient pas présents dans les coupes en paraffine pour les raisons exposées ci-dessus).

Études de toxicité chronique

Étude à vie de toxicité orale chez des rats à qui on a administré de l'acyclovir par intubation

gastrique : Des rats Charles River CD (Sprague-Dawley) ont reçu des suspensions d'acyclovir par gavage. Il y avait 50 mâles et 50 femelles pour chacun des niveaux posologiques suivants : 0, 50, 150 et 450 mg/kg. Après 30 et 52 semaines de traitement, 10 mâles et 10 femelles de chaque groupe ont été autopsiés. On a continué de donner de l'acyclovir chaque jour aux autres rats jusqu'à ce que la

mortalité naturelle à l'intérieur de chaque groupe fasse baisser la population à environ 20 % du nombre d'animaux présents au début de l'étude. Par la suite, tous les rats ont été tués et autopsiés. Chez les mâles, on a atteint ce pourcentage à la 110^e semaine; chez les femelles, à la 122^e semaine. Des tissus des rats témoins et de ceux du groupe à dose élevée ont été examinés au microscope classique. On a également observé à l'aide de cet instrument les tissus des rats des groupes à dose faible et intermédiaire qui présentaient des amas, des nodules ou des lésions anormales. Des tissus fixés de rats trouvés morts au cours des 52 premières semaines de l'étude ont également été examinés au microscope classique.

Aucun signe de toxicose n'a été observé. Des échantillons de plasma ont été recueillis 1,5 heure après l'administration du produit les 7^e, 90^e, 209^e, 369^e, 771^e (mâles seulement) et 852^e (femelles seulement) jours du traitement. Les taux plasmatiques moyens obtenus chez les mâles qui recevaient des doses élevées (450 mg/kg/jour) aux temps indiqués plus haut se présentaient comme suit : 1,54, 1,63, 1,39, 1,60 et 1,70 mcg/mL (6,84, 7,26, 6,17, 7,10 et 7,56 mcM). Les concentrations plasmatiques moyennes décelées les jours indiqués ci-dessus chez les femelles des groupes à dose élevée étaient respectivement de 1,76, 2,38, 2,12, 1,71 et 1,81 mcg/mL (7,82, 10,58, 9,44, 7,62 et 8,03 mcM). Après 1 an de traitement, les taux plasmatiques mesurés chez les mâles et les femelles de tous les groupes étaient généralement comparables aux concentrations mesurées plus tôt. Les résultats des examens de laboratoire (hématologie, biochimie et ophtalmoscopie, entre autres) étaient tous dans les limites de la normale. Aucune lésion macroscopique ou microscopique induite par le médicament n'a été décelée, et nulle observation ne porte à croire que l'acyclovir ait nui à la survie des animaux. Parmi les quelques relativement rares animaux trouvés morts ou moribonds durant les 52 premières semaines de l'étude, la plupart ont été victimes d'une erreur d'administration, comme en témoignent les observations post-mortem, à savoir : épanchement pleural, pneumonie ou médiastinite causés par une perforation de l'œsophage.

Étude à vie sur l'action cancérigène de l'administration orale chez les rats : Aucun signe de toxicose n'a été observé chez les rats Charles River CD (Sprague-Dawley) (100 rats de chaque sexe par groupe posologique) à qui on a administré, par gavage oral, de l'acyclovir à des doses de 50, de 150 et de 450 mg/kg au cours d'une étude à vie sur l'action cancérigène de l'administration orale du médicament. Les taux plasmatiques moyens obtenus à partir de doses élevées chez des mâles 1,5 heure après l'administration, à différents temps d'échantillonnage au cours de l'étude, étaient de 1,54, 1,63, 1,39, 1,60 et 1,70 mcg/mL (6,84, 7,26, 6,17, 7,10 et 7,56 mcM) respectivement aux 7^e, 90^e, 209^e, 369^e et 771^e jours. Les valeurs moyennes correspondantes pour les femelles ayant reçu des doses élevées étaient de 1,76, 2,38, 2,12, 1,71 et 1,81 mcg/mL (7,82, 10,58, 9,44, 7,62 et 8,03 mcM) respectivement.

Les résultats des examens de laboratoire (hématologie, biochimie, analyse d'urine, masse corporelle, consommation de nourriture et ophtalmoscopie, entre autres) étaient tous dans les limites de la normale. Aucune lésion macroscopique ou microscopique induite par le médicament n'a été décelée, et nulle observation ne porte à croire que l'acyclovir ait nui à la survie des animaux ou ait eu un effet sur la chronologie de l'apparition de tumeurs ou sur le nombre de néoplasmes bénins ou malins.

Étude à vie sur l'action cancérigène de l'administration orale chez la souris : Aucun signe de toxicose n'a été observé chez les souris Charles River CD-1 (ICR) ayant reçu de l'acyclovir par gavage à des doses de 50, de 150 ou de 450 mg/kg/jour (115 souris/sexe/groupe de traitement) dans le cadre d'une étude à vie sur l'action cancérigène de l'administration orale du médicament. Les concentrations plasmatiques moyennes mesurées 1,5 heure après l'administration de la plus forte dose chez les mâles

les 90^e, 365^e et 541^e jours du traitement étaient de 2,83, de 3,17 et de 1,82 mcg/mL (12,59, 14,10 et 8,10 mcM) respectivement.

Chez les femelles, les valeurs moyennes correspondantes étaient de 9,81, de 5,85 et de 4,0 mcg/mL (43,60, 26,0 et 17,79 mcM) respectivement.

Les résultats cliniques des examens de laboratoire (hématologie, masse corporelle et consommation de nourriture, entre autres) étaient tous dans les limites de la normale. Aucune lésion macroscopique ou microscopique induite par le médicament n'a été décelée. La survie des femelles ayant reçu 150 ou 450 mg/kg a été considérablement plus longue que celle des femelles du groupe témoin, tandis que chez les mâles, animaux traités et animaux témoins ont survécu à peu près autant de jours. L'acyclovir n'a pas eu un d'effet sur la chronologie de l'apparition de tumeurs ou sur le nombre de néoplasmes bénins ou malins.

Étude sur la toxicité orale chronique (12 mois) de l'acyclovir chez le chien : Des beagles de race pure ont reçu des doses d'acyclovir de 0, de 15, de 45 ou de 150 mg/kg/jour chaque jour pendant les deux premières semaines d'une étude de 1 an. Les groupes tests comptaient 9 mâles et 9 femelles chacun. Les doses ont été administrées sous forme de capsules de gélatine contenant la quantité de médicament appropriée. Comme les chiens recevaient le médicament trois fois par jour, les doses individuelles, espacées également dans le temps, étaient de 0, de 5, de 15 et de 50 mg/kg. Les doses de 45 et de 150 mg/kg ont produit de la diarrhée, des vomissements ainsi qu'une diminution de la consommation de nourriture et du poids chez les mâles et chez les femelles durant les deux premières semaines de l'étude. C'est pour cette raison qu'à la troisième semaine de l'étude, on a décidé de réduire les niveaux posologiques moyen et élevé à 30 et à 60 mg/kg/jour (10 et 20 mg/kg 3 fois par jour). La dose faible de 15 mg/kg/jour (5 mg/kg 3 fois par jour) n'a pas été changée. Les chiens ayant reçu 60 mg/kg/jour ont vomi et ont eu de la diarrhée à l'occasion, mais ils n'ont pas été affectés davantage pendant le reste de l'étude, et leur gain pondéral et leur consommation de nourriture se comparaient à ceux des chiens témoins.

Durant la toxicose produite par l'administration de doses élevées d'acyclovir, les concentrations plasmatiques du médicament étaient probablement très élevées (comme en témoignent les valeurs initiales moyennes déterminées 1 heure après la troisième dose le premier jour de l'étude, c.-à-d. 24,0 mcg/mL [106,6 mcM] chez les mâles ayant reçu la dose élevée et 17,4 mg/mL [77,2 mcM] chez les femelles ayant reçu la dose élevée). Les concentrations plasmatiques étaient toujours élevées le jour 15 chez les chiens ayant reçu la dose élevée (150 mg/kg/jour), mais elles ont diminué par la suite lors de la réduction de la posologie. Les valeurs mesurées après 12 mois de traitement étaient généralement comparables aux valeurs enregistrées après 1, 3 et 6 mois. Par conséquent, le fait d'administrer l'acyclovir pendant une période prolongée ne semble pas augmenter le métabolisme du médicament.

Au cours de la 13^e semaine, certains mâles et certaines femelles des groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée présentaient les signes suivants : sensibilité des membres antérieurs, fragmentation et chute des griffes.

La régénération des griffes perdues a commencé quelques semaines plus tard. Les griffes étaient régénérées six mois plus tard (période à laquelle trois mâles et trois femelles de chaque groupe ont été tués pour un sacrifice intérimaire) et, vers la fin de l'étude, elles étaient, en général, en bon état. Aucun effet n'a été constaté sur les pattes ni les griffes des chiens qui recevaient des doses faibles (15 mg/kg/jour).

C'est un fait reconnu qu'une lésion de l'épithélium dermique qui produit la kératine des griffes peut se solder par une interruption de la production de kératine ou par la production de kératine anormale. La toxicose temporaire provoquée par l'administration de fortes doses d'acyclovir (45 et 150 mg/kg/jour) durant les deux premières semaines de l'étude peut avoir affecté cet épithélium. En cas d'effet transitoire sur l'épithélium dermique (possiblement lié aux effets directs ou secondaires à l'affection induite par le médicament au cours des deux premières semaines de l'étude), la perte subséquente des griffes pourrait être une séquelle. Aucun effet distinct n'a été observé sur d'autres tissus produisant ou contenant de la kératine. Il faut souligner que l'altération des griffes semble avoir été causée par la toxicose transitoire consécutive à l'administration de doses de 50 et de 150 mg/kg/jour durant les deux premières semaines de l'étude et non par les doses de 30 et de 60 mg/kg/jour administrées ultérieurement.

Le médicament n'a entraîné aucune variation importante des résultats des épreuves biochimiques et électrocardiographiques, ni des analyses d'urine, effectuées aux intervalles appropriés durant l'étude. Les taux d'albumine sérique et de protéines totales ont par contre légèrement diminué chez les chiens ayant reçu les doses de 30 et de 60 mg/kg/jour pendant 6 et 12 mois, mais tous ces paramètres sont demeurés dans les limites de la normale.

Exception faite d'une altération résiduelle de la vieille kératine du bout des griffes, le microscope optique n'a révélé aucun signe d'effet du médicament sur tous les tissus examinés. Aucune variation importante du poids des organes n'a non plus été constatée à l'autopsie. Par conséquent, l'administration d'acyclovir pendant 1 an a été bien tolérée jusqu'à concurrence de 60 mg/kg/jour. La « dose sans effet » a été évaluée à 15 mg/kg/jour (5 mg/kg 3 fois par jour); cependant, les seuls effets indésirables à 30 ou à 60 mg/kg/jour ont été une altération des griffes et des coussinets digitaux (30 et 60 mg/kg/jour) et de légers effets gastro-intestinaux (60 mg/kg/jour).

Génotoxicité

Études de mutagenicité et autres études de courte durée

L'acyclovir a fait l'objet d'études du potentiel mutagène dans bon nombre de systèmes in vitro et in vivo.

Systèmes microbiens : L'activité mutagène de l'acyclovir a été testée dans divers systèmes : test d'Ames sur plaque (*Salmonella*); test d'Ames modifié (avec préincubation); test de réparation de l'ADN d'*E. coli* (Rosenkrantz, polA+/polA-); test sur *S. cerevisiae* D-4 (organisme eucaryote). Tous ces tests, effectués en présence comme en l'absence d'activation métabolique exogène mammalienne, ont donné des résultats négatifs.

Les essais avec *Salmonella* ont été repris à raison de concentrations extrêmement élevées, afin d'atteindre des niveaux toxiques. Avec ou sans activation métabolique mammalienne exogène, aucun effet positif n'a été observé jusqu'à concurrence de 300 mg/plaque ou 80 mg/mL.

Systèmes mammifères : L'activité mutagène de l'acyclovir a été éprouvée dans des cellules cultivées L5178Y de lymphomes de souris, hétérozygotes au locus de thymidine-kinase (TK), en calculant le taux ascendant de mutation de carence-TK (TK^{+/-} \equiv TK^{-/-}). Des études supplémentaires ont été effectuées sur le locus HGPRT et sur le marqueur de résistance à l'ouabaïne de ces mêmes cellules. Toutes les études ont été effectuées en présence et en l'absence d'activation métabolique exogène mammifère.

Le composé testé était mutagène au locus TK en fortes concentrations (400-2400 mcg/mL). (En comparaison, la limite supérieure des taux plasmatiques maximaux de l'acyclovir suivant l'administration par perfusion intraveineuse au niveau posologique recommandé est de 20 mcg/mL ou moins.) L'acyclovir a produit une réponse négative dans le locus HGPRT et le marqueur de résistance à l'ouabaïne. L'activation métabolique n'a aucunement affecté les résultats dans les locus.

Une étude de mutagénicité de l'acyclovir à chacun des trois loci (APRT, HGPRT et résistance à l'ouabaïne) dans les cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO), avec ou sans activation métabolique exogène, a produit des résultats peu concluants; les réactions ne paraissaient pas liées à la dose.

À une concentration de 50 mcg/mL (222 mcM) pour un temps d'exposition de 72 heures, il a été démontré que l'acyclovir entraîne une augmentation statistiquement significative de la fréquence de la transformation morphologique des foyers à la suite du traitement in vitro de cellules BALB/C-3T3 en l'absence d'activation métabolique exogène. Une fois transplantés chez des souris isogéniques immunodéprimées à peine sevrées, ces foyers transformés se sont développés en tumeurs. Le diagnostic a révélé que les tissus tumoraux étaient soit des sarcomes indifférenciés, soit des lymphosarcomes.

À des concentrations de 8 à 64 mcg/mL pour un temps d'exposition de 18 heures, l'acyclovir n'a pas entraîné de transformation morphologique des foyers parmi les cellules C3H/10T 1/2 traitées in vitro en l'absence d'activation métabolique exogène.

À des concentrations de 62,5 et de 125 mcg/mL pour un temps d'exposition de 48 heures, l'acyclovir n'a provoqué aucune aberration chromosomique des lymphocytes humains cultivés en l'absence d'activation métabolique exogène. À des concentrations plus élevées – 250 et 500 mg/mL pour un temps d'exposition de 48 heures –, l'acyclovir a entraîné une augmentation significative de la fréquence de fragmentation chromosomique. L'exposition à l'acyclovir a également causé une réduction significative de l'indice mitotique. Cette réduction était liée à la dose administrée.

L'administration de 25 ou de 50 mg/kg/jour d'acyclovir par voie intrapéritonéale pendant 5 jours consécutifs à des souris mâles BKA (CPLP) n'a pas produit d'effet létal dominant. De même, l'administration de doses d'acyclovir de 50, de 150 ou de 450 mg/kg/jour par voie orale à des rats mâles et à des rats femelles Charles River CD-1 (ICR) n'a pas non plus entraîné d'effet létal dominant.

L'administration intrapéritonéale de doses uniques de 25, de 50 ou de 100 mg/kg d'acyclovir à des hamsters chinois n'a pas induit d'aberrations chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse, comme en témoignent les observations faites 24 heures après le traitement. À des doses néphrotoxiques plus élevées (500 et 1000 mg/kg), on a observé un effet blastogénique. (Une dose intrapéritonéale de 500 mg/kg chez des hamsters chinois a produit des pics plasmatiques moyens de 611 mcg/mL [2,72 mM], soit 30 fois plus que la limite supérieure des taux plasmatiques maximaux obtenus chez les humains lors de l'administration intraveineuse de 10 mg/kg toutes les 8 heures et 45 fois plus que la limite supérieure des taux plasmatiques chez le nouveau-né à raison d'une dose similaire.)

À des doses intraveineuses uniques de 25, de 50 et de 100 mg/kg, l'acyclovir n'a provoqué aucune aberration chromosomique dans les cellules de moelle osseuse des rats mâles et des rats femelles examinés 6, 24 et 48 heures après le traitement.

Toutes ces études révèlent donc que l'acyclovir n'entraîne aucune mutation génique, mais qu'il est capable de causer des fragmentations chromosomiques.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Études sur la reproduction

Tératologie – Rats : Des rates A.R.S. Sprague-Dawley gravides ont reçu des doses d'acyclovir de 0,0, de 6,0, de 12,5 ou de 25,0 mg/kg de poids corporel, administrées par injection sous-cutanée deux fois par jour durant l'organogenèse (du 6^e au 15^e jour de la gestation).

Les critères utilisés pour évaluer les effets du composé étaient les suivants : poids corporel de la mère, gain pondéral, apparence et comportement, taux de survie, altération des yeux, taux de gestations et données sur la reproduction. La viabilité et le développement de la descendance ont également été évalués.

Outre les mesures ci-dessus, les concentrations du médicament ont été mesurées dans des échantillons de sang maternel, de liquide amniotique et de fœtus prélevés chez certains animaux désignés qui ont été sacrifiés 1 heure après avoir reçu leur première dose le 15^e jour de l'étude. Les valeurs moyennes obtenues avec ces échantillons sont énumérées ci-après :

Tableau 10 : Concentrations d'acyclovir (moyenne et erreur type) chez les rats

Dose (mg/kg) 2 f.p.j., voie s.c.	Plasma (mcg/mL)	Liquide amniotique (mcg/mL)	Homogénat foetal ng/g (nmoles/g p/p)
6 n = 7	0,26 ± 0,09	0,39 ± 0,06	0,704 (3,13 ± 0,50)
12,5 n = 5	0,69 ± 0,20	1,13 ± 0,22	0,963 (4,28 ± 0,67)
25 n = 5	1,59 ± 0,55	2,0 ± 0,53	1,994 (8,64 ± 2,33)

Les valeurs plasmatiques obtenues représenteraient environ 30 % des taux plasmatiques initiaux, selon la demi-vie plasmatique chez les rongeurs.

Aucun effet attribuable à l'administration d'acyclovir n'a été observé lorsqu'on a comparé le poids des mères, leur apparence et leur comportement, leur taux de survie et de gestation, ou le taux d'implantations. En outre, aucune différence attribuable au composé n'a été observée non plus quant à la taille des fœtus, leur sexe ou leur développement.

Bien que l'incidence de résorptions et la viabilité des fœtus fussent dans les limites de variation normales dans tous les groupes, on a observé une incidence de résorptions légèrement plus élevée chez les animaux du groupe à dose élevée sacrifiés les 15^e et 19^e jours de la gestation; toutefois, aucune relation dose-effet n'a fini par ressortir.

Par conséquent, l'acyclovir ne s'est pas révélé tératogène ni embryotoxique lorsqu'on l'a administré à des rates à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg de poids corporel par jour pendant l'organogenèse.

Dans une deuxième étude, des rats Wistar femelles (35/groupe) ont reçu de l'acyclovir à raison de 0, de 6,25, de 12,5 ou de 25 mg/kg deux fois par jour par voie sous-cutanée du jour 7 au jour 17 de la gestation. Les deux tiers des mères ont été sacrifiés au jour 20 de la gestation, et les autres ont pu mettre bas normalement et s'occuper de leurs rejetons. On n'a observé aucune toxicité maternelle pendant la période de traitement ou par la suite qui pourrait être attribuée au traitement, bien qu'une augmentation de la consommation d'eau ait été notée dans le groupe recevant la dose élevée. Cette dernière observation n'était pas corrélée à des effets indésirables chez les mères ou leur progéniture.

Aucun aspect de la gestation ou du développement embryonnaire ou foetal n'a été significativement différent de ceux des animaux témoins dont la gestation avait été interrompue au jour 20.

Parmi les femelles ayant mis bas à terme, la durée de gestation a été significativement plus longue chez celles soumises à la dose la plus élevée comparativement aux témoins. Cela, cependant, peut avoir été artéfactuel, car 1) les valeurs témoins étaient inférieures aux valeurs historiques du laboratoire et 2) rien n'indique que ces gestations comme d'autres gestations traitées de façon similaire aient été négativement affectées par cette dose d'acyclovir.

Les rejetons des mères qui avaient été traitées n'ayant pas différencié des rejetons témoins, leur développement ultérieur s'est déroulé dans les limites de la normale, même si certaines performances dans le E-labyrinthe ont été statistiquement légèrement élevées, mais pas de façon dose-dépendante. Distension du bassinnet du rein et anomalies structurales occasionnelles ont été observées dans tous les groupes, mais leur incidence n'était pas dose-dépendante. Il se peut qu'il y ait une tendance à la dilatation des bassinets rénaux plus fréquente dans les groupes où la croissance postnatale est dans une certaine mesure ralentie, mais cela n'est ni constant, ni lié à la dose, ni statistiquement significatif.

Pour résumer, aucune preuve acceptable ne montre que le traitement des rates gravides pendant toute la période de l'organogenèse à raison des niveaux posologiques d'acyclovir relatés ici ait causé des écarts par rapport à la gamme des valeurs normales établies pour le développement embryonnaire, foetal ou postnatal.

Dans une troisième étude, des groupes de 25 rates Sprague-Dawley gravides ont reçu des doses sous-cutanées de 6,25, de 12,5 ou de 25 mg/kg d'acyclovir, deux fois par jour, à partir du 6^e jour de gestation jusqu'au 15^e jour de gestation. Les foetus ont été retirés par césarienne le 20^e jour de gestation, puis examinés à la recherche d'anomalies flagrantes, viscérales et squelettiques. Aucun signe de tératogenèse ou autre toxicité foetale n'a été observé. Les signes cliniques chez les mères consistaient en de légères baisses du poids corporel à tous les niveaux posologiques ainsi qu'en des croûtes cutanées et de l'alopecie (incidence, taille et durée des croûtes liées à la dose). La concentration moyenne d'acyclovir mesurée dans les échantillons de plasma prélevés chez les mères ayant reçu une forte dose 15 minutes après la deuxième dose administrée le 6^e jour de gestation était de 80 mcM (18 mcg/mL).

Tératologie – Lapins : Une étude de tératologie essentiellement identique à celle menée chez le rat a été effectuée chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande, à ceci près que le médicament a été administré du 6^e au 18^e jour de la gestation. De plus, foetus, liquide amniotique et échantillons de sang maternel ont été prélevés le 18^e jour plutôt que le 15^e jour.

On n'a observé aucun signe de toxicité maternelle, quelle qu'ait été la dose, mais il y avait une baisse statistiquement significative ($p < 0,05$) de la capacité de nidation dans le groupe qui recevait des doses élevées. Bien qu'on ait signalé quelques monstres fœtaux dans l'étude (dans le groupe témoin comme chez les animaux traités), cela n'avait aucun lien apparent avec le traitement. Il y avait cependant une réaction apparemment liée à la dose quant au nombre de fœtus dotés de côtes surnuméraires. Aucun effet semblable n'a été observé au cours de l'étude tératologique sur les rats (voir plus haut) ni dans une expérience de reproduction-fertilité chez les souris.

On a noté la présence de concentrations d'acyclovir dans les échantillons de plasma et de liquide amniotique, aussi bien que dans des homogénats de tissus fœtaux. Tous les échantillons ont été prélevés une heure après l'administration de la première dose, au 18^e jour de gestation. Comme en témoignent les données suivantes, les concentrations amniotiques étaient substantiellement plus élevées que les concentrations plasmatiques.

Tableau 11 : Concentrations d'acyclovir (moyenne et erreur type) chez les lapins

Dose (mg/kg) 2 f.p.j., voie s.c.	Plasma (mcg/mL)	Liquide amniotique (mcg/mL)	Homogénat fœtal ng/g (nmoles/g p/p)
6 n = 4	0,25 ± 0,03	0,89 ± 0,18	0,155 (0,69 ± 0,13)
12,5 n = 5	0,25 ± 0,05	8,03 ± 6,37	0,207 (0,92 ± 0,14)
25 * n = 4	0,39 ± 0,12*	6,16 ± 4,25	0,315 (1,40 ± 0,19)

* n = 5

Reproduction-fertilité : L'acyclovir ne porte pas atteinte à la fertilité ou la reproduction chez la souris (450 mg/kg/jour, voie orale) ou chez le rat (25 mg/kg/jour, voie sous-cutanée). Chez les lapines ayant reçu de l'acyclovir par voie sous-cutanée après l'accouplement, il y a eu une diminution statistiquement significative de l'efficacité de l'implantation, mais aucune diminution concomitante de la taille de la portée à la dose de 50 mg/kg/jour. Aucun effet sur l'efficacité de l'implantation n'a été observé lorsque la même dose était administrée par voie intraveineuse. L'administration intraveineuse de 100 mg/kg/jour d'acyclovir – une dose ayant un effet connu de néphropathie occlusive chez les lapines – a causé une augmentation significative des résorptions fœtales et une réduction correspondante de la taille de la portée. Aucun effet associé à la dose sur la reproduction des lapines n'a été observé à la dose maximale tolérée de 50 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Des doses intrapéritonéales de 320 ou de 80 mg/kg/jour d'acyclovir, administrées à des rats respectivement pendant 1 à 6 mois, ont entraîné une atrophie testiculaire. L'atrophie testiculaire a persisté tout au long des 4 semaines de la phase de récupération après l'administration de 320 mg/kg/jour; certains signes de reprise de la production de spermatozoïdes se sont manifestés 30 jours après l'interruption du traitement.

Études de toxicité pour le développement

Rats nouveau-nés – Étude subchronique : De l'acyclovir dissous dans une solution saline stérile à 0,4 % a été injecté par voie sous-cutanée à des rats nouveau-nés Charles River CD (Sprague-Dawley) pendant 19 jours consécutifs, à partir du 3^e jour post-partum. Les niveaux posologiques étudiés étaient de 0, de 5, de 20 et de 80 mg/kg de poids corporel. Il y avait 12 portées (composées chacune de 5 mâles et de 5 femelles nouveau-nés allaités par leur mère naturelle) à chaque niveau posologique. Les mères

n'étaient pas traitées. Des nouveau-nés de chaque groupe ont été pris pour l'autopsie et l'évaluation microscopique d'une grande variété de tissus, y compris les yeux et plusieurs coupes du cerveau, après un traitement de 5, de 12 ou de 19 jours et à la suite d'une période de trois semaines sans administration (ils étaient âgés de 45 jours à ce moment-là). Des essais hématologiques (hémoglobine, hématocrite, numération des globules rouges et des globules blancs et numération globulaire différentielle) et des épreuves de laboratoire cliniques (azote uréique du sang) ont été effectués après 16 jours de traitement et répétés 18 jours après l'administration de la dernière (19^e) dose.

Du sang de quelques nouveau-nés a été prélevé 30 minutes après le traitement les 1^{er} et 9^e jours et à la fin de la période d'administration pour déterminer les concentrations plasmatiques d'acyclovir. La plus grande concentration plasmatique d'acyclovir était de 99,1 mcg/mL (440,5 mcM) calculée à partir d'échantillons réunis après prélèvement sur 6 femelles nouveau-nées ayant reçu de fortes doses (80 mg/kg) 30 minutes après l'administration de la première dose. Le traitement par l'acyclovir n'a pas augmenté le taux de mortalité durant la période néonatale.

Les rats du groupe qui recevait de faibles doses ont pris autant de poids corporel que les rats du groupe témoin. Des réductions significatives ($p < 0,05$) des valeurs moyennes du poids corporel ont été notées chez les mâles et les femelles nouveau-nés qui recevaient des doses moyennes et élevées durant la période de traitement. Les rats du groupe qui recevait des doses élevées ont partiellement compensé en prenant beaucoup plus de poids que les rats du groupe témoin pendant la période de rétablissement suivant le traitement. Au 16^e jour du traitement, on a enregistré une hausse minime, mais significative, de l'azote uréique du sang chez les mâles ($p < 0,01$) et les femelles ($p < 0,05$) nouveau-nés du groupe qui recevait de fortes doses. Cette découverte pourrait avoir une importance biologique parce qu'on a trouvé des accumulations minimales de débris nucléaires dans les canaux collecteurs et dans les anses de Henlé, prélevés des reins des nouveau-nés ayant reçu de fortes doses après 19 jours de traitement et examinés au microscope classique. Des effets minimes sur les systèmes de développement des organes ont été notés au cours de cette seule période (et uniquement dans le rein). Ainsi, il est clair que la dose de 5 mg/kg n'a pas provoqué d'effet indésirable et que la dose de 20 mg/kg n'a causé que des réductions minimales du gain de poids corporel.

Les examens macroscopique et microscopique n'ont pas révélé d'effet néfaste sur le développement oculaire. Il faut souligner qu'aucun signe morphologique ou fonctionnel d'effet indésirable sur le développement du cerveau et des autres parties du système nerveux central n'a été observé, ce qui distingue nettement l'acyclovir de la cytosine arabinoside, cette dernière ayant été à l'origine, a-t-on rapporté, de cas de dysplasie cérébelleuse et rétinienne marquée chez les rats nouveau-nés.

Toxicologie particulière

Études d'immunotoxicologie

L'acyclovir a été soumis à plusieurs essais immunologiques in vitro et in vivo.

Dans deux essais in vivo – cytotoxicité à médiation lymphocytaire et chimiotaxie de granulocytes neutrophiles –, l'acyclovir n'a démontré aucun effet inhibiteur à des concentrations allant jusqu'à 135 mcg/mL (600 mcM). Le composant inhibait environ 50 % de la formation de rosettes à des doses de 0,9 mcg/mL (4 mcM).

Dans quatre essais in vivo chez des souris, où on calculait l'immunité à médiation cellulaire (cytotoxicité cellulaire dépendante du complément, cytotoxicité cellulaire indépendante du complément,

hypersensibilité retardée et réaction du greffon contre l'hôte), l'acyclovir n'a démontré aucun effet inhibiteur à des doses uniques, allant jusqu'à 200 mg/kg, administrées le 2^e jour après une stimulation antigénique.

Quatre doses de 100 mg/kg/jour n'ont eu aucun effet significatif sur les plages d'hémolyse de Jerne ni sur les anticorps circulants le 7^e jour après la stimulation antigénique. Lorsque les plages d'hémolyse de Jerne et les titres d'anticorps ont été examinés quatre jours après la provocation antigénique et un jour après la dernière administration du produit, la dose de 100 mg/kg n'a démontré qu'un léger effet de suppression. Cependant, la dose de 200 mg/kg a produit une certaine perte de poids (-2,2 g), une réduction modérée du nombre de plages d'hémolyse de Jerne (cellules formant des plages [PFC]/rate réduites à 33 % du témoin, PFC/10⁷ WBC à 46,5 % du témoin). Cependant, il n'y avait qu'une légère réduction du titre d'héماغglutinine circulante (de 8,3 à 6,5) et du titre d'hémolysine circulante (de 9,5 à 8,3) à 200 mg/kg.

Des expériences chez des souris, conçues pour savoir si l'acyclovir potentialise l'effet immunosuppresseur de l'azathioprine sur la formation d'anticorps, ont permis de découvrir que les effets des deux produits étaient additifs, sans plus. Seule la dose de 200 mg/kg d'acyclovir a provoqué une suppression accrue de la réponse d'anticorps lorsqu'elle était associée à de l'azathioprine à des doses dépassant 25 mg/kg.

Des études ont été effectuées pour évaluer l'effet de l'acyclovir in vitro sur la fonction des lymphocytes humains. Les effets inhibiteurs sur la blastogénèse n'ont été notés que dans des essais sur les concentrations maximales de mitogènes puissants, la phytohémagglutinine (PHA) et la concanavaleine A (con A), et uniquement à des concentrations de produit dépassant 50 mcg/mL (222 mcM). Ils étaient bien moins importants contre les antigènes de *Candida* et l'anatoxine tétanique, pour lesquels la réponse blastogénique est typiquement moins vigoureuse. Il y avait très peu d'effet sur la cytotoxicité ou sur la production de LIF (facteur inhibant les cellules leucémiques), sauf à des concentrations de 200 mcg/mL (890 mcM), où on a démontré qu'il y avait un effet cytotoxique direct. Ces concentrations inhibitrices sont de loin plus élevées que les concentrations anticipées des doses choisies pour l'application clinique et plus de 1000 fois supérieures à la concentration nécessaire pour inhiber la multiplication du virus herpès simplex in vitro.

L'effet de l'acyclovir sur les cellules humaines a été calculé. Une concentration de 11,2 à 22,5 mcg/mL (de 50 à 100 mcM) inhibe de façon variable la division des fibroblastes, selon le concept expérimental et la confluence de la couche simple. Cet effet était moins important que celui causé par l'adénine arabinoside ou l'interféron leucocytaire humain lorsque ces trois agents antiviraux ont été comparés à des concentrations cliniques pertinentes. L'acyclovir a également inhibé l'incorporation de thymidine par les globules sanguins mononucléaires périphériques stimulés par la PHA ou par trois antigènes différents de l'herpèsvirus. Une courbe linéaire de réponse au produit a été observée avec ces cellules dont la prolifération a été inhibée à 50 % par 22,5 mcg/mL (100 mcM) d'acyclovir. L'inhibition a été exercée sur la prolifération des lymphocytes T sans effet apparent sur la libération de lymphokines ni sur la fonction monocytaire.

On devrait également mentionner qu'il n'y a aucune preuve d'effets indésirables sur le système immunitaire dans les essais détaillés subchroniques et chroniques effectués chez les animaux dont il est question précédemment dans le présent résumé, à l'exception d'une hypoplasie lymphoïde prononcée survenue chez les chiens à qui on a administré des doses trop élevées (de 50 à 100 mg/kg 2 fois par jour).

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie d'Acyclovir sodique injectable (solution, 50 mg/mL), numéro de contrôle de la présentation : 269381, Fresenius Kabi Canada Ltd. (29 juin 2023).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ACYCLOVIR SODIQUE INJECTABLE**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **Acyclovir sodique injectable** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Acyclovir sodique injectable** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on Acyclovir sodique injectable?

Acyclovir sodique injectable est utilisé pour traiter :

- le premier épisode ou les épisodes récurrents d'herpès (une infection de la peau et des membranes muqueuses causée par le virus herpès simplex) ou le zona (herpès zoster), chez les personnes ayant un système immunitaire affaibli;
- les premiers épisodes sévères d'herpès chez les personnes ayant un système immunitaire sain.

Comment Acyclovir sodique injectable agit-il?

Acyclovir sodique injectable est un antiviral qui agit en stoppant la propagation du virus herpès simplex dans le corps. Il n'empêche pas la transmission de ce virus à d'autres personnes.

Quels sont les ingrédients d'Acyclovir sodique injectable?

Ingrédient médicamenteux : acyclovir sodique

Ingrédient non médicamenteux : eau pour préparations injectables

Acyclovir sodique injectable se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Solution, 25 mg/mL

N'utilisez pas Acyclovir sodique injectable dans les cas suivants :

- vous êtes allergique (hypersensible) à l'acyclovir ou à tout autre ingrédient d'Acyclovir sodique injectable (voir [Quels sont les ingrédients d'Acyclovir sodique injectable?](#)).

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir Acyclovir sodique injectable, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :

- vous avez des problèmes de rein ou vous avez 65 ans ou plus. Il se peut que votre

- professionnel de la santé vous prescrive une dose plus faible d'Acyclovir sodique injectable;
- vous avez des problèmes de foie;
 - vous avez des problèmes respiratoires;
 - vous êtes déshydraté ou avez de faibles taux d'électrolytes (p. ex., sodium, potassium, magnésium) dans le sang;
 - vous avez un trouble neurologique ou vous avez présenté une réaction neurologique anormale à un autre médicament dans le passé;
 - vous recevez actuellement du méthotrexate ou de l'interféron, deux médicaments utilisés pour traiter le cancer ou les cas d'inflammation sévères;
 - votre système immunitaire est très faible (vous avez une maladie sévère ou avez récemment subi une transplantation d'organe, et vous prenez des immunosuppresseurs pour l'une ou l'autre de ces raisons);
 - vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
 - vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Acyclovir sodique injectable passe dans le lait maternel.

Autres mises en garde :

Hydratation : Assurez-vous de boire beaucoup de liquide, comme de l'eau, lorsque vous recevez un traitement par Acyclovir sodique injectable.

Transmission de l'herpès : L'herpès génital se transmet d'une personne à une autre par contact sexuel direct. Pour réduire le risque de transmission, lavez-vous les mains immédiatement si vous touchez vos lésions cutanées, et ne touchez pas d'autres parties de votre corps avant de vous être lavé les mains. Vous devez éviter les contacts sexuels avec d'autres personnes lorsque vos lésions cutanées sont visibles. Il se peut également que des particules du virus de l'herpès soient libérées même si vous n'avez pas de cloques ou de lésions. Pour cette raison, il est plus sûr de considérer que vous pourriez transmettre l'infection à votre partenaire même en l'absence de lésion.

Analyses sanguines et surveillance : Acyclovir sodique injectable peut fausser les résultats de certaines analyses sanguines et urinaires. Votre professionnel de la santé déterminera quand se feront les analyses et en interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Le produit ci-dessous pourrait interagir avec Acyclovir sodique injectable :

- Probénécide, un médicament utilisé pour traiter la goutte chronique ou l'arthrite goutteuse.

Comment Acyclovir sodique injectable s'administre-t-il?

- Acyclovir sodique injectable vous sera administré par un professionnel de la santé dans un établissement de santé.
- Vous recevrez Acyclovir sodique injectable par perfusion intraveineuse, c'est-à-dire par injection directement dans une de vos veines.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé décidera de la dose qui vous convient et de la durée de l'administration, en fonction de vos besoins et de votre état de santé.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité d'Acyclovir sodique injectable, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Acyclovir sodique injectable?

Lorsque vous recevez Acyclovir sodique injectable, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- nausées, vomissements

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Réaction au point d'injection : inflammation de la veine ou de la zone où vous avez reçu l'injection	✓		
Problèmes de rein : nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, réduction ou augmentation du volume d'urine émis, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (dû à la rétention liquidienne), perte d'appétit		✓	
Problèmes neurologiques : grande fatigue, apathie ou réduction de la vigilance ou du niveau de conscience, tremblements, confusion, hallucinations (le fait de voir ou d'entendre des choses ou des sons qui ne sont pas réels), agitation, convulsions ou coma			✓
Problèmes de peau : démangeaison, éruption cutanée ou urticaire	✓		
FRÉQUENCE INCONNUE			

Nécrose de tissus (mort de tissus du corps) : douleur, rougeur de la peau, enflure, cloques, changement de couleur de la peau, bulles remplies de liquide, engourdissement			✓
---	--	--	---

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez le produit entre 15 et 25 °C. Craint la lumière et le gel.

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

Pour en savoir plus sur Acyclovir sodique injectable:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.pfizer.ca/>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 16 janvier 2024