

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-ACYCLOVIR

Comprimés d'acyclovir, USP

200 mg, 400 mg et 800 mg

(Acyclovir, sous forme d'acyclovir hydraté)

AGENT ANTIVIRAL

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de rédaction :
Le 28 avril 2015

Numéro de contrôle de la présentation : **183526**

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	4
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	16
ESSAIS CLINIQUES.....	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	20
VIROLOGIE.....	20
TOXICOLOGIE.....	22
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	42

COMPRIMÉS PrTEVA-ACYCLOVIR

(Acyclovir, sous forme d'acyclovir hydraté)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 200, 400 et 800 mg d'acyclovir (sous forme d'acyclovir hydraté)	AD&C bleu n° 2, AD&C bleu n° 1, AD&C jaune n° 6, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, D&C rouge n° 7, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, polyvidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

TEVA-ACYCLOVIR (acyclovir) est indiqué pour :

- le traitement des épisodes initiaux d'herpès génital;
- la suppression des récurrences anormalement fréquentes d'herpès génital (6 épisodes ou plus par an);
- le traitement aigu de l'herpes zoster (zona) et de la varicelle.

D'après les études cliniques, l'administration d'acyclovir par voie orale pourrait être bénéfique chez certains patients qui ont des épisodes d'herpès génital récurrents, à condition toutefois que le médicament soit pris dès les premiers signes d'un épisode imminent. Les patients qui peuvent bénéficier le plus d'un tel traitement sont ceux qui ont des récurrences graves et prolongées; lorsque les récurrences sont peu fréquentes, il peut être plus approprié de recourir à ce type de traitement intermittent plutôt qu'à un traitement suppressif.

Chez les personnes immunocompétentes, l'administration d'acyclovir par voie orale dès les premiers signes de zona diminue l'excrétion du virus, réduit la dissémination, accélère la guérison et atténue la douleur aiguë.

Chez les personnes immunocompétentes atteintes de varicelle, l'administration d'acyclovir par voie orale réduit le nombre total de lésions, accélère la formation de croûtes ainsi que la cicatrisation des lésions et diminue le nombre de lésions hypopigmentées résiduelles. En outre, l'acyclovir diminue la fièvre et les symptômes généraux associés à la varicelle.

On n'a pas encore établi si l'acyclovir peut être administré à titre de traitement prophylactique de la varicelle.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Compte tenu des modifications de la fonction rénale au fil des ans, l'innocuité de l'acyclovir peut être différente chez les personnes âgées. Ce segment de la population fait l'objet d'un bref exposé dans les sections appropriées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Enfants (< 2 ans) : Il n'y a aucune donnée disponible.

CONTRE-INDICATIONS

TEVA-ACYCLOVIR (acyclovir) est contre-indiqué chez les personnes qui sont ou qui deviennent hypersensibles à l'acyclovir ou au valacyclovir ainsi qu'à tout autre constituant de TEVA-ACYCLOVIR. Pour connaître la liste complète de ces ingrédients, reportez-vous à la section intitulée Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On doit veiller à ce que les patients qui reçoivent de fortes doses d'acyclovir par voie orale soient hydratés adéquatement.

Le traitement suppressif de l'herpès génital par l'acyclovir ne doit être envisagé que chez les patients gravement atteints. Par ailleurs, on recommande d'évaluer périodiquement l'état du patient, afin de déterminer s'il est toujours pertinent de poursuivre ledit traitement. Chez certains patients, la première récurrence consécutive à l'interruption d'un traitement supprimeur a tendance à être plus grave.

Le médecin doit en outre être conscient du fait que chez les patients gravement immunodéprimés, l'administration répétée ou prolongée d'acyclovir peut entraîner la sélection de virus résistants associés à des infections susceptibles de ne pas répondre au traitement. Il y a eu des cas de purpura thrombocytopénique thrombotique/syndrome hémolytique et urémique (PTT/SHU) ayant entraîné le décès chez des patients immunodéprimés traités par l'acyclovir.

La posologie et la durée du traitement recommandées ne doivent pas être dépassées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Le médecin qui décide de prescrire un traitement suppressif doit tenir compte des connaissances actuelles sur les effets à long terme de l'acyclovir; la décision d'utiliser l'acyclovir doit être clairement associée à l'état du patient.

Bien que les lésions cutanées associées aux infections herpétiques soient souvent pathognomoniques, le test de Tzanck, effectué à partir d'un exsudat ou par raclage de la lésion, peut quand même aider à établir le diagnostic. Cependant, une culture démontrant la présence du virus herpès simplex est le seul moyen de confirmer le diagnostic. Les patients atteints d'herpès génital doivent faire l'objet d'examen appropriés visant à exclure la présence d'autres infections transmissibles sexuellement, et, si des lésions actives sont présentes durant le traitement, ils doivent veiller particulièrement à éviter le risque de transmission. Ils doivent aussi savoir qu'en raison de l'excrétion asymptomatique du virus, l'herpès génital peut se transmettre même en l'absence de symptômes.

Étant donné qu'aucune étude n'a examiné les effets de l'acyclovir sur l'aptitude à conduire ou à faire fonctionner des machines, et compte tenu de l'impossibilité de prédire, à partir des données pharmacologiques, les effets négatifs potentiels du médicament sur ces tâches, l'aptitude d'un patient particulier à les effectuer doit être déterminée en fonction du profil d'effets indésirables de l'acyclovir et de l'état clinique en cours.

Bien que la varicelle soit habituellement spontanément résolutive et d'intensité légère à modérée chez les enfants par ailleurs en bonne santé, elle a tendance à frapper les adolescents et les adultes plus durement. Dans les études contrôlées, le traitement a été amorcé dans les 24 heures suivant l'apparition d'éruptions cutanées typiques, aussi ne dispose-t-on d'aucune information sur les effets du traitement s'il commence plus tard. De plus, on ignore si le traitement de la varicelle durant l'enfance a un effet sur l'immunité à long terme. Rien n'indique cependant que l'administration d'acyclovir pour traiter la varicelle puisse avoir un effet positif ou négatif sur l'incidence ou la gravité des récurrences du zona plus tard dans la vie.

Carcinogénèse et mutagenèse

L'utilisation de concentrations élevées d'acyclovir dans certaines études de courte durée a eu des effets mutagènes (voir TOXICOLOGIE dans la Partie II).

Fonction rénale

Une altération de la fonction rénale ou une insuffisance rénale aiguë a été observée chez des patients prenant de l'acyclovir à la posologie recommandée et/ou n'ayant aucun antécédent de néphropathie; l'insuffisance rénale peut être associée à une douleur rénale (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

L'acyclovir étant éliminé par voie rénale, la dose doit être réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients atteints d'insuffisance rénale aiguë ou chronique). En outre, comme la fonction rénale risque d'être moins performante chez les personnes âgées, on doit évaluer s'il faut réduire ou non la dose chez chacun de ces patients. Le risque d'effets secondaires neurologiques étant plus élevé chez les personnes âgées et chez celles atteintes d'insuffisance rénale, on doit surveiller de près l'apparition de signes évocateurs d'effets secondaires neurologiques chez ces patients. Dans les cas qui ont été signalés toutefois, les réactions de ce type étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Il faut être prudent lorsqu'on administre de l'acyclovir à un patient qui reçoit déjà des agents potentiellement néphrotoxiques, car le risque de dysfonction rénale peut s'en trouver accru.

Fonction sexuelle/reproduction

Dans le cadre d'une étude menée chez 20 hommes présentant une numération des spermatozoïdes normale, l'acyclovir administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 1 g par jour pendant une période atteignant six mois n'a donné lieu à aucun effet significatif du point de vue clinique sur la numération, la motilité ou la morphologie des spermatozoïdes. On ne dispose d'aucune information sur l'effet des présentations orales d'acyclovir sur la fertilité des femmes.

Populations et cas particuliers

Grossesse : Dans l'ensemble, les études menées jusqu'à ce jour chez les animaux n'ont pas fait

ressortir de pouvoir tératogène. Toutefois, des anomalies fœtales intéressant la tête et le cou des animaux, ainsi qu'une toxicité maternelle ont été observées lors de tests non standard menés chez le rat. Or étant donné que ce type d'études ne permet pas toujours de prédire la réponse au médicament chez l'être humain, l'acyclovir ne doit pas être utilisé durant la grossesse, à moins que le médecin ne juge que les avantages potentiels pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. Le risque de fragmentations chromosomiques, causées *in vitro* par de fortes concentrations d'acyclovir, doit également être pris en considération.

Selon un registre créé après la commercialisation du produit sur l'issue de la grossesse chez des femmes ayant été exposées à l'une ou l'autre des diverses préparations d'acyclovir, le nombre de malformations congénitales n'était pas plus élevé parmi les enfants de ces femmes que parmi ceux de la population générale. En outre, les malformations observées ne présentaient aucune caractéristique exclusive ou répétitive pouvant laisser croire qu'elles aient une cause commune.

Allaitement : De l'acyclovir a été décelé dans le lait maternel de deux femmes après l'administration du produit par voie orale. Équivalent à 0,6 et 4,1 fois la concentration plasmatique, la teneur présente dans le lait pourrait donc exposer le nourrisson à une dose s'élevant jusqu'à 0,3 mg/kg par jour. Par conséquent, la prudence est de mise lorsqu'on administre TEVA-ACYCLOVIR durant l'allaitement.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de l'acyclovir chez les enfants de moins de deux ans n'ont pas été étudiées de façon formelle.

Personnes âgées : La possibilité d'une insuffisance rénale doit être envisagée chez les personnes âgées et, le cas échéant, la posologie doit être ajustée en conséquence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients atteints d'insuffisance rénale aiguë ou chronique). On doit veiller à ce que les patients âgés qui reçoivent de fortes doses d'acyclovir par voie orale soient hydratés adéquatement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents associés à l'emploi de l'acyclovir sont la céphalée et les nausées.

Des effets secondaires neurologiques ont également été signalés dans de rares cas, effets auxquels sont davantage exposés les patients âgés et ceux qui ont des antécédents d'insuffisance rénale. Règle générale, les réactions observées dans les cas signalés ont rétrocedé après l'arrêt du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation).

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un

médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Traitement de l'infection à herpès simple : Traitement à court terme (5 à 10 jours) : Les effets indésirables observés le plus fréquemment durant les essais cliniques sur le traitement de l'herpès génital menés auprès de 298 patients ayant reçu de l'acyclovir par voie orale sont présentés dans le tableau I.

Tableau I — Effets indésirables signalés lors des essais cliniques sur le traitement de l'herpès génital par l'acyclovir.

Effets indésirables	Total	%
Nausées et/ou vomissements	8	2,7

Suppression des récurrences d'herpès simple : Traitement à long terme : Le tableau II présente les effets indésirables les plus fréquents observés durant un essai clinique sur la prévention des récurrences par l'administration de 400 mg (2 capsules de 200 mg) d'acyclovir, deux fois par jour.

Tableau II — Effets indésirables signalés au cours d'un essai clinique sur la prévention des récurrences d'herpès génital par l'acyclovir.

Effet indésirable	1 ^{re} année (n = 586) %	2 ^e année (n = 390) %	3 ^e année (n = 329) %
Nausées	4,8		
Diarrhée	2,4		
Céphalées	1,9	1,5	0,9
Éruptions cutanées	1,7	1,3	
Paresthésie		0,8	1,2
Asthénie			1,2

D'après les preuves apportées à ce jour par les essais cliniques, il est peu probable que la fréquence et la gravité des effets indésirables de l'acyclovir exigent l'interruption du traitement.

Zona : Les effets indésirables observés le plus fréquemment durant trois essais cliniques sur le traitement du zona menés auprès de patients ayant reçu de l'acyclovir ou un placebo par voie orale à raison de 800 mg, 5 fois par jour, pendant 7 ou 10 jours sont présentés dans le tableau III.

Tableau III — Effets indésirables signalés lors des essais cliniques sur le traitement du zona.

Effets indésirables	Acyclovir (n = 323) %	Placebo (n = 323) %
Malaises	11,5	11,1

Nausées	8,0	11,5
Céphalées	5,9	11,1
Vomissements	2,5	2,5
Diarrhée	1,5	0,3

Varicelle : Les effets indésirables observés le plus fréquemment durant trois essais cliniques sur le traitement de la varicelle par l'administration d'acyclovir ou d'un placebo par voie orale sont présentés dans le tableau IV.

Tableau IV — Effets indésirables signalés lors d'essais cliniques sur le traitement de la varicelle.

Effets indésirables	Acyclovir (n = 495) %	Placebo (n = 498) %
Diarrhée	3,2	2,2

Effets indésirables moins courants observés dans les essais cliniques (< 1 %)

Parmi les autres réactions indésirables, survenues chez moins de 1 % des patients ayant reçu de l'acyclovir dans les études cliniques, mentionnons des douleurs abdominales, de l'anorexie, de la constipation, des étourdissements, de l'œdème, de la fatigue, des flatulences, des adénopathies inguinales, de l'insomnie, des douleurs aux jambes, un goût médicamenteux, des éruptions cutanées, des maux de gorge, des mouvements spasmodiques de la main et de l'urticaire.

Résultats anormaux des épreuves hématologiques et biochimiques

Aucune variation cliniquement significative des paramètres de laboratoire n'a été observée dans les essais cliniques sur le traitement de la varicelle et du zona par l'acyclovir, ni dans la prévention des récurrences d'herpès génital.

Effets indésirables signalés après la commercialisation

Si l'on en juge d'après l'expérience clinique relative à l'administration d'acyclovir par voie orale, le nombre d'effets indésirables signalés spontanément est peu élevé. En fait, les données dont on dispose actuellement sont insuffisantes pour qu'il soit possible d'en estimer l'incidence ou d'établir une relation de cause à effet. D'ailleurs, ces réactions peuvent également procéder de l'évolution sous-jacente de la maladie. Les principaux effets indésirables signalés volontairement depuis l'arrivée du produit sur le marché sont les suivants :

Effets généraux : Fièvre, céphalées, douleur et œdème périphérique.

Système nerveux : Étourdissements, paresthésie. De très rares cas d'agitation, de confusion, de tremblements, d'ataxie, de dysarthrie, d'hallucinations, de symptômes psychotiques, de convulsions, de somnolence, d'encéphalopathie et de coma ont été signalés. Généralement réversibles, ces effets se rencontrent habituellement chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou chez ceux qui présentent des facteurs de prédisposition (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Ces symptômes peuvent être marqués, en particulier chez les personnes âgées.

Appareil digestif : Diarrhée, troubles gastro-intestinaux, nausées.

Fonction hématologique et système lymphatique : Très rares cas d'anémie, de leucopénie, de thrombocytopénie et de lymphadénopathie.

Hypersensibilité et peau : Alopécie, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, éruptions cutanées comprenant photosensibilité, prurit, urticaire et, dans de rares cas, dyspnée, œdème de Quincke et anaphylaxie.

Foie, voies biliaires et pancréas : Des cas d'hyperbilirubinémie réversible et des cas d'élévation du taux d'enzymes hépatiques ont été signalés. Hépatite et ictère.

Appareil locomoteur : Myalgie.

Organe des sens : Anomalies de la vue.

Appareil génito-urinaire : Taux de créatinine sanguine et d'urée sanguine (azote uréique du sang) élevés. Des cas d'insuffisance rénale aiguë, de douleur rénale et d'hématurie ont été signalés. La douleur rénale pourrait être associée à l'insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction cliniquement significative n'a été identifiée.

L'acyclovir est excrété en majeure partie tel quel par sécrétion tubulaire. Par conséquent, l'administration concomitante de tout médicament éliminé de la même façon par le rein peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de l'acyclovir. Ainsi en est-il du probénécide et de la cimétidine, qui réduisent tous deux la clairance rénale de l'acyclovir et font donc augmenter son aire sous la courbe (ASC). De même, l'administration concomitante d'acyclovir et de mofétilmycophénolate — un agent utilisé chez les patients ayant subi une transplantation — entraîne une augmentation de l'ASC de l'acyclovir et du métabolite inactif du mofétilmycophénolate. Toutefois, comme l'acyclovir possède un indice thérapeutique étendu, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie.

Interactions médicament-aliments

On ne connaît aucune interaction entre l'acyclovir et les aliments (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Interactions médicament-herbes médicinales

On n'a pas encore établi s'il existe des interactions entre l'acyclovir et les herbes médicinales.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas encore établi s'il existe des interactions entre l'acyclovir et les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- La dose de TEVA-ACYCLOVIR (acyclovir) doit être réduite chez les insuffisants rénaux.
- Le traitement doit commencer le plus tôt possible après l'établissement du diagnostic de varicelle ou de zona, ou encore dès les premiers signes ou symptômes de poussée d'herpès génital.
- La dose recommandée et la durée du traitement dépendent de l'affection traitée.

Dose recommandée et ajustement posologique

Herpès génital : Traitement de la primo-infection : Administrer 200 mg aux 4 heures, 5 fois par jour (1 gramme au total), pendant 10 jours. Le traitement doit commencer le plus tôt possible après l'apparition des signes ou symptômes.

Herpès génital : Suppression des récurrences : La dose initiale recommandée est de 200 mg trois fois par jour, mais en cas de récurrences, il est possible d'administrer un comprimé de 200 mg, 5 fois par jour. Si nécessaire, on peut envisager l'administration de 400 mg (un comprimé de 400 mg ou deux comprimés de 200 mg), deux fois par jour. On recommande de réévaluer périodiquement l'état du patient afin de déterminer s'il faut poursuivre ou non le traitement.

Le traitement intermittent consiste en l'administration de 200 mg de TEVA-ACYCLOVIR aux 4 heures, cinq fois par jour, pendant 5 jours; il doit être entrepris dès les premiers signes ou symptômes (prodrome) de récurrence.

Traitement du zona : Administrer 800 mg aux 4 heures, 5 fois par jour, pendant 7 à 10 jours. Le traitement doit commencer dans les 72 heures suivant l'apparition des lésions. Les meilleurs résultats obtenus dans les essais cliniques ont été observés chez les patients ayant reçu le médicament moins de 48 heures après l'apparition des lésions.

Traitement de la varicelle : Administrer 20 mg/kg (800 mg au maximum) par voie orale, 4 fois par jour, pendant 5 jours. Le traitement doit commencer au plus tard 24 heures après l'apparition de l'éruption.

Patients atteints d'insuffisance rénale aiguë ou chronique : L'acyclovir doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. On doit en outre veiller à ce que ceux-ci soient toujours hydratés adéquatement.

Des études poussées sur la pharmacocinétique de l'acyclovir administré par perfusion intraveineuse ont été menées auprès de patients atteints d'insuffisance rénale.

D'après ces études, la posologie de l'acyclovir doit être ajustée conformément aux recommandations du tableau V chez les insuffisants rénaux.

Tableau V — Ajustement posologique de l'acyclovir chez les insuffisants rénaux.

Posologie habituelle	Clairance de la créatinine (mL/min/1,73m ²)	Posologie ajustée	
		Dose (mg)	Intervalle posologique (h)

200 mg aux 4 heures	> 10 0 - 10	200 200	aux 4 heures, 5 f.p.j. aux 12 heures
400 mg aux 12 heures	> 10 0 - 10	400 200	aux 12 heures aux 12 heures
800 mg aux 4 heures	> 25 10 - 25 0 - 10	800 800 800	aux 4 heures, 5 f.p.j. aux 8 heures aux 12 heures

Hémodialyse : La demi-vie plasmatique moyenne de l'acyclovir chez les patients sous hémodialyse est d'environ 5 heures, aussi les concentrations plasmatiques accusent-elles une diminution de 60 % après une séance de 6 heures. Par conséquent, le schéma posologique des hémodialysés doit comprendre une dose additionnelle après chaque dialyse.

Dialyse péritonéale : Il ne semble pas qu'il soit nécessaire d'administrer de dose supplémentaire après avoir ajusté l'intervalle posologique.

Dose oubliée

Le patient qui oublie une dose de TEVA-ACYCLOVIR doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit et poursuivre le traitement comme d'habitude, à partir de la dose suivante.

SURDOSAGE

Pour savoir comment intervenir en cas d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

On peut administrer du charbon activé pour favoriser l'élimination du médicament non absorbé. Des mesures générales de soutien sont recommandées.

L'acyclovir n'est absorbé que partiellement dans le tractus gastro-intestinal. Certains patients ont d'ailleurs ingéré jusqu'à 20 g d'acyclovir en une seule prise sans subir d'effets indésirables inattendus. Dans les essais cliniques, la plus forte concentration plasmatique provoquée par de telles doses a été de 10 µg/mL chez un seul patient. La prise accidentelle de doses excessives d'acyclovir pendant plusieurs jours par voie orale a entraîné des effets gastro-intestinaux (nausées et vomissements par exemple) ainsi que des effets neurologiques (céphalées et confusion).

Chez l'homme, l'administration de doses intraveineuses allant jusqu'à 1200 mg/m² (28 mg/kg), 3 fois par jour, pendant 2 semaines dans certains cas a produit des concentrations plasmatiques atteignant les 80 µg/mL. Le surdosage d'acyclovir par voie intraveineuse a entraîné une augmentation de la créatinine sérique, une augmentation de l'azote uréique du sang et une insuffisance rénale subséquente. Des effets neurologiques, tels que confusion, hallucinations, agitation, convulsions et coma ont été associés au surdosage par voie intraveineuse.

On doit surveiller de près les patients victimes de surdosage, afin de déceler tout signe de toxicité. L'hémodialyse augmente notablement l'élimination de l'acyclovir du compartiment sanguin, aussi le recours à cette technique peut-il être envisagé en cas de surdosage symptomatique. L'acyclovir peut précipiter dans les tubes rénaux si la concentration

intratubulaire dépasse la solubilité du médicament (2,5 mg/mL). En cas d'insuffisance rénale et d'anurie, l'hémodialyse peut être utile en attendant que la fonction rénale retourne à la normale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Analogue synthétique acyclique de la guanosine, l'acyclovir est un substrat hautement spécifique de la thymidine kinase du virus de l'herpès simplex et du virus de la varicelle, mais qui possède peu d'affinité pour celle des cellules hôtes. La thymidine kinase du virus de l'herpès simplex et du virus de la varicelle transforme l'acyclovir en dérivé monophosphate, lequel est transformé à son tour en diphosphate puis en triphosphate par diverses enzymes cellulaires. L'acyclovir triphosphate est à la fois un substrat et un inhibiteur de l'ADN polymérase de l'herpèsvirus. Bien que l'ADN polymérase α des cellules infectées puisse également être inhibée par l'acyclovir triphosphate, pareille inhibition ne survient que si les concentrations d'acyclovir triphosphate sont supérieures à celles qui inhibent l'ADN polymérase de l'herpèsvirus. L'acyclovir est converti sélectivement en métabolite actif dans les cellules infectées par l'herpèsvirus et, par conséquent, ces cellules le fixent davantage que les cellules normales. Le potentiel de toxicité *in vitro* de l'acyclovir est ainsi beaucoup plus faible vis-à-vis des cellules normales, non infectées, car d'une part, la fixation aux cellules normales et la conversion en métabolite actif sont moins importantes, et d'autre part, l'ADN polymérase α cellulaire est moins sensible aux effets du métabolite actif de l'acyclovir. L'inhibition de la réplication de l'herpèsvirus résulte donc de la combinaison de trois facteurs : la spécificité de l'agent envers la thymidine kinase du virus, l'inhibition de son ADN polymérase et l'interruption prématurée de la synthèse de l'ADN. Par contre, aucun effet n'a été démontré sur le virus latent. L'inhibition du virus réduit la période d'excrétion, limite le degré de dissémination et le niveau de pathologie, facilitant ainsi la guérison. On ne dispose pas de preuves que le traitement suppressif par l'acyclovir entrave la migration du virus vers le tissu nerveux. L'acyclovir prévient toutefois la manifestation des épisodes récurrents en inhibant la réplication virale après la réactivation.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'acyclovir administré par voie orale a été évaluée dans 6 études cliniques menées auprès de 110 patients adultes.

Absorption : La biodisponibilité de l'acyclovir, déterminée dans une étude menée auprès de 35 patients immunocompromis infectés par le virus de l'herpès simplex ou du zona ayant reçu de l'acyclovir à raison de 200 à 1000 mg toutes les 4 heures 6 fois par jour pendant 5 jours, a été estimée à 15 % à 20 %. Dans cette étude, les concentrations plasmatiques ont atteint l'équilibre dès après le deuxième jour de traitement. Les concentrations maximale et minimale moyennes à l'équilibre étaient de 0,49 $\mu\text{g/mL}$ (0,47 à 0,54 $\mu\text{g/mL}$) et 0,31 $\mu\text{g/mL}$ (0,18 à 0,41 $\mu\text{g/mL}$) après l'administration de la dernière dose de 200 mg et de 2,8 $\mu\text{g/mL}$ (2,3 à 3,1 $\mu\text{g/mL}$) et 1,8 $\mu\text{g/mL}$ (1,3 à 2,5 $\mu\text{g/mL}$) après l'administration de la dernière dose de 800 mg. Dans une autre étude, l'administration de doses d'acyclovir de 800 mg toutes les 6 heures 4 fois par jour pendant 5 jours à des patients atteints d'herpès génital récurrent a produit des concentrations maximale et minimale moyennes à l'équilibre de 1,4 $\mu\text{g/mL}$ (0,66 à 1,8 $\mu\text{g/mL}$) et 0,55 $\mu\text{g/mL}$ (0,14 à 1,1 $\mu\text{g/mL}$).

Dans une étude croisée menée auprès de 23 volontaires ayant reçu des doses multiples

d'acyclovir sous forme de capsules de 200 mg, 400 mg ou 800 mg 6 fois par jour, on a constaté que l'augmentation de la dose entraînait une diminution respective de 20 %, 15 % et 10 % de la biodisponibilité. On croit que cette diminution de la biodisponibilité est imputable à la dose et non à la forme pharmaceutique, car il a été démontré que les concentrations d'acyclovir n'augmentent pas de manière proportionnelle à la dose dans l'intervalle posologique de 200 à 800 mg. Dans cette étude, les concentrations maximale et minimale à l'équilibre obtenues avec l'administration de capsules de 200 mg, 400 mg et 800 mg étaient respectivement de 0,83 et 0,46 µg/mL, 1,21 et 0,63 µg/mL, et 1,61 et 0,83 µg/mL.

Dans une autre étude menée auprès de 6 volontaires, la prise de nourriture n'a apparemment eu aucune influence sur l'absorption de l'acyclovir.

Une étude de biodisponibilité menée auprès de 23 volontaires sains ayant reçu une seule dose d'acyclovir par voie orale a montré que l'administration d'acyclovir sous forme de capsules de 200 mg est bioéquivalente à l'administration de 200 mg sous forme de solution aqueuse. Une autre étude, menée auprès de 20 volontaires, a montré que l'acyclovir en suspension est bioéquivalent à l'acyclovir en capsules. Par ailleurs, la bioéquivalence entre l'administration d'un comprimé de 800 mg d'acyclovir et l'administration de 4 comprimés de 200 mg a été démontrée dans une étude menée auprès de 24 volontaires.

Distribution : L'acyclovir se lie relativement peu aux protéines plasmatiques (9 % à 33 %), ce qui ne devrait donner lieu à aucune interaction médicamenteuse par déplacement.

Élimination : La demi-vie plasmatique moyenne de l'acyclovir après administration par voie orale à des volontaires ainsi qu'à des patients ayant d'une fonction rénale normale se situe entre 2,5 et 3,3 heures. L'excrétion rénale moyenne du médicament inchangé représente 14,4 % (8,6 % à 19,8 %) de la dose administrée par voie orale. Le seul métabolite urinaire connu (identifié par chromatographie liquide à haute performance) est la 9-[(carboxyméthoxy)méthyl]guanine.

Populations et états particuliers

Enfants : La pharmacocinétique de l'acyclovir est généralement semblable chez les enfants et chez les adultes. La demi-vie moyenne de l'acyclovir après administration de doses orales de 300 mg/m² et de 600 mg/m² à des enfants âgés de 7 mois à 7 ans est de 2,6 heures (1,59 à 3,74 heures).

L'administration d'acyclovir par voie orale aux enfants de moins de 2 ans n'a pas fait l'objet d'études exhaustives.

Personnes âgées : La clairance corporelle totale diminue avec l'âge chez les personnes âgées — ce qui est associé à la réduction de la clairance de la créatinine —, mais la demi-vie terminale plasmatique varie peu. Il peut être nécessaire de réduire la posologie chez les patients âgés qui présentent une diminution de la fonction rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : L'ampleur de la demi-vie et de la clairance corporelle totale de l'acyclovir dépend de la fonction rénale.

On recommande d'ajuster la posologie chez les patients qui présentent une diminution de la fonction rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver les comprimés à l'abri de la lumière, dans un endroit sec où la température est maintenue entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation des formes pharmaceutiques

TEVA-ACYCLOVIR est offert sous forme de comprimés contenant 200 mg, 400 mg et 800 mg d'acyclovir (sous forme anhydre).

Les COMPRIMÉS TEVA-ACYCLOVIR à 200 mg sont offerts en flacons de 100 comprimés. Chaque comprimé bleu, en forme de bouclier, portant l'inscription gravée « N » sur un côté et « 200 » sur l'autre côté, contient 200 mg d'acyclovir.

Les COMPRIMÉS TEVA-ACYCLOVIR à 400 mg sont offerts en flacons de 100 comprimés. Chaque comprimé rose, en forme de bouclier, portant l'inscription gravée « N » sur un côté et « 400 » sur l'autre côté, contient 400 mg d'acyclovir.

Les COMPRIMÉS TEVA-ACYCLOVIR à 800 mg sont offerts en flacons de 100 comprimés. Chaque comprimé bleu, sécable, de forme allongée, portant l'inscription gravée « N | N » sur un côté et « 800 » sur l'autre côté, contient 800 mg d'acyclovir.

Composition

Les comprimés TEVA-ACYCLOVIR contiennent 200 mg, 400 mg ou 800 mg d'acyclovir ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, polyvidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium. De plus, les comprimés contiennent les colorants suivants :

Comprimés de 200 mg : AD&C bleu n° 2;

Comprimés de 400 mg : AD&C bleu n° 1, AD&C jaune n° 6 et D&C rouge n° 7;

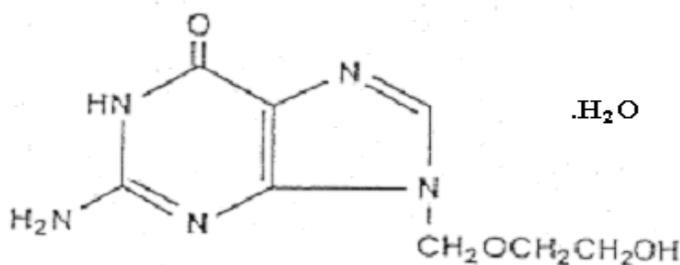
Comprimés de 800 mg : AD&C bleu n° 1 et AD&C bleu n° 2.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	Acyclovir
Dénomination systématique :	6 <i>H</i> -Purin-6-one, 2-amino-1,9-dihydro-9-[(2-hydroxyéthoxy)-méthyl]-9-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]guanine
Formule moléculaire :	C ₈ H ₁₁ N ₅ O ₃ • H ₂ O
Masse moléculaire :	225,2 (acyclovir anhydre) 243,2 (acyclovir hydraté)
Formule développée :	



pKa : 2,27 et 9,25
pH : 5,96 (solution aqueuse à 0,50 mg/mL)
Log P (eau:n-octanol) : 1,53

Propriétés physicochimiques : L'acyclovir est une poudre cristalline blanche ou presque blanche légèrement soluble dans l'eau, très légèrement dans l'éthanol mais entièrement dans le diméthylsulfoxyde. L'acyclovir est soluble dans les solutions alcalines ou acides diluées.

ESSAIS CLINIQUES

Le tableau ci-après présente une comparaison de la biodisponibilité des comprimés TEVA-ACYCLOVIR de 200 mg (Teva Canada Limitée, Canada) et de celle des comprimés Zovirax[®] de 200 mg (GlaxoSmithKline inc., Canada), évaluée dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée en deux périodes et deux séquences comprenant l'administration d'une dose unique de 200 mg lors de deux traitements administrés à jeun à 35 sujets de sexe masculin non fumeurs en bonne santé âgés de 18 à 55 ans inclusivement (étude n° 2004-745).

Les paramètres pharmacocinétiques calculés pour les deux formules d'acyclovir sont présentés dans le tableau ci-après.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

<p>Acyclovir (1 x 200 mg) D'après les données mesurées</p> <p>Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)</p>

Paramètre	Comprimés TEVA-ACYCLOVIR de 200 mg	Comprimés Zovirax [®] de 200 mg [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	1685,09 1802,65 (37,7 %)	1581,98 1706,2 (40,2 %)	107	96,5 - 118
ASC _I (ng•h/mL)	1817,06 1927,33 (35,3 %)	1712,63 1825,45 (37,2 %)	106	96,7 - 116
C _{max} (ng/mL)	349,56 371,03 (34,53 %)	348,56 371,27 (36,83 %)	100	91,9 - 109
t _{max} (h)	1,700 (51,7 %)	1,586 (41,7 %)		
t _{1/2} (h)	3,553 (34,7 %)	3,583 (32,6 %)		

[†] Comprimés Zovirax[®] de 200 mg, GlaxoSmithKline inc., Canada.

^{||} Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

Le tableau ci-après présente une comparaison de la biodisponibilité des comprimés TEVA-ACYCLOVIR de 200 mg (Teva Canada Limitée, Canada) et de celle des comprimés Zovirax[®] de 200 mg (GlaxoSmithKline inc., Canada), évaluées dans le cadre d'une étude croisée à répartition aléatoire menée en deux périodes et deux séquences comprenant l'administration d'une dose unique de 200 mg lors de deux traitements administrés non à jeun à 36 sujets de sexe masculin non fumeurs en bonne santé âgés de 18 à 55 ans inclusivement (étude n° 2004-746).

Les paramètres pharmacocinétiques calculés pour les deux formules d'acyclovir sont présentés dans le tableau ci-après.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Acyclovir (1 x 200 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
--	--	--	--	--

Paramètre	Comprimés TEVA-ACYCLOVIR de 200 mg	Comprimés Zovirax [®] de 200 mg [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	1904,08 1977,83 (28,3 %)	1883,71 1961,57 (28,7 %)	101	96,5 - 106
ASC _I (ng•h/mL)	2016,92 2090,82 (27,6 %)	1992,97 2070,89 (27,9 %)	101	96,8 - 106
C _{max} (ng/mL)	402,47 417,30 (27,7 %)	417,04 434,02 (27,9 %)	96,5	92,0 - 101
t _{max} (h)	1,896 (44,4 %)	1,861 (37,5 %)		
t _{1/2} (h)	3,162 (21,4 %)	3,179 (22,4 %)		

[†] Comprimés Zovirax[®] de 200 mg, GlaxoSmithKline inc., Canada.

^{||} Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV).

Épisode initial d'herpès génital

Des études à double insu contrôlées par placebo ont montré que l'administration d'acyclovir par voie orale réduit sensiblement la durée de l'infection aiguë et le temps nécessaire à la cicatrisation des lésions. Dans certains groupes de patients, la durée de la douleur et la période pendant laquelle se forment de nouvelles lésions ont également été réduites.

Herpès génital récurrent

La proportion de patients exempts de récurrences au cours des première, deuxième et troisième années d'une étude au cours de laquelle ils ont reçu 400 mg d'acyclovir deux fois par jour pendant 3 ans a été de 45 %, 52 % et 63 %, respectivement. Des analyses sérielles du taux de récurrences à trois mois montrent que 71 % à 87 % des patients n'ont connu aucune récurrence lors de chaque trimestre.

Zona

Dans une étude à double insu contrôlée par placebo, l'administration de 800 mg d'acyclovir 5 fois par jour pendant 10 jours à des patients immunocompétents présentant des lésions cutanées localisées de zona a accéléré la formation de croûtes, la cicatrisation et l'arrêt de la douleur, et a réduit la durée de l'excrétion virale et la période pendant laquelle se forment de nouvelles lésions.

Dans une étude semblable à double insu contrôlée par placebo, l'administration de 800 mg d'acyclovir 5 fois par jour pendant 7 jours a accéléré la formation de croûtes, la cicatrisation et l'arrêt de la douleur, et a réduit la période pendant laquelle se forment de nouvelles lésions.

Commencé dans les 72 heures suivant le début de l'éruption, c'est lorsqu'il a été administré moins de 48 heures après le début de l'éruption que le traitement s'est avéré le plus efficace. Les adultes qui en ont tiré le plus grand bénéfice avaient plus de 50 ans.

Varicelle

Trois études à double insu contrôlées par placebo avec répartition aléatoire des patients ont été menées auprès de 993 enfants de 2 à 18 ans atteints de varicelle. Tous les patients ont été traités dans les 24 heures suivant le début de l'éruption. Les patients de la première et de la deuxième étude ont reçu l'acyclovir à raison de 20 mg/kg 4 fois par jour (jusqu'à 3200 mg par jour) pendant 5 à 7 jours. Les patients de la troisième étude ont reçu des doses de 10, 15 ou 20 mg/kg 4 fois par jour pendant 5 à 7 jours. Le traitement par l'acyclovir a réduit le temps nécessaire pour que la guérison atteigne 50 %, le nombre maximum de lésions, le nombre médian de vésicules, le nombre médian de lésions résiduelles le 28^e jour, et, dès le deuxième jour, la proportion de patients souffrant de fièvre, d'anorexie ou de léthargie. Le traitement par l'acyclovir n'a pas modifié la réponse humorale ou immunitaire au virus varicelle-zona après 1 mois, ni même après 1 an de traitement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir la Partie I : MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

VIROLOGIE

La relation quantitative entre la sensibilité *in vitro* des virus VHS (virus de l'herpès simplex) et VZV (virus varicelle-zona) à l'acyclovir et la réponse clinique au traitement n'a pas été établie chez l'homme, et les épreuves de sensibilité n'ont pas été standardisées. Les résultats d'épreuves de sensibilité, exprimés sous forme de DI_{50} , c'est-à-dire la concentration requise pour inhiber la croissance du virus de 50 %, varient donc grandement selon l'essai particulier employé, le type de cellules utilisées et le laboratoire qui effectue l'épreuve. Ainsi la DI_{50} de l'acyclovir contre les isolats de VHS-1 peut-elle aller de 0,02 µg/mL (test de réduction des plaques avec cellules Vero) à 5,9-13,5 µg/mL (test de réduction des plaques avec des cellules rénales du singe vert). La DI_{50} contre le VHS-2 oscille entre 0,01 µg/mL et 9,9 µg/mL (test de réduction des plaques avec cellules Vero et cellules rénales du singe vert respectivement).

Des isolats de VHS (n = 1417, soit 553 VHS-1 et 864 VHS-2) provenant d'environ 500 patients ont été examinés sur une période de 5 ans par coloration de cellules Vero infectées, méthode qui donne des valeurs de DI_{50} environ 5 à 10 fois plus élevées que celles obtenues avec la méthode de réduction des plaques. D'après ces essais, 90 % des isolats de VHS-1 étaient sensibles à $\leq 0,9$ µg/mL d'acyclovir et 50 % de tous les isolats étaient sensibles à $\leq 0,2$ µg/mL. Dans le cas des isolats de VHS-2, 90 % étaient sensibles à $\leq 2,2$ µg/mL et 50 % de tous les isolats étaient sensibles à $\leq 0,7$ µg/mL. Quarante-quatre patients présentaient des isolats dont la sensibilité était particulièrement basse, mais il convient de remarquer que ni les patients, ni les isolats n'ont été choisis aléatoirement, aussi ces résultats ne constituent-ils pas un reflet de la population générale. La plupart des isolats cliniques de VHS moins sensibles étaient relativement pauvres en thymidine kinase (TK) virale. On a également signalé diverses souches présentant une altération de la TK ou de l'ADN polymérase virales.

La DI_{50} contre le VZV va de 0,17-1,53 µg/mL (réduction du rendement viral, fibroblastes de prépuces humains) à 1,85-3,98 µg/mL (réduction du nombre de foyers, fibroblastes d'embryons humains [FEH]). Le traitement de cellules Raji ou de cellules lymphoblastoïdes P3HR-1 surinfectées par 1,5 µg/mL d'acyclovir entraîne une suppression de 50 % de l'expression du génome du virus Epstein-Barr. Le cytomégalovirus (CMV) résiste relativement bien à l'acyclovir, la DI_{50} allant de 2,3-17,6 µg/mL (réduction des plaques, FEH) à 1,82-56,8 µg/mL (hybridation de l'ADN, FEH). D'après nos connaissances, l'acyclovir n'a pas d'effet sur le génome d'aucun des herpèsvirus humains à l'état latent.

Résistance

L'exposition prolongée du VHS à des concentrations subinhibitrices (0,1 µg/mL) d'acyclovir dans des cultures cellulaires a entraîné l'émergence de plusieurs souches résistantes. On croit que l'émergence des souches résistantes résulte de la « sélection » de virus naturellement assez peu sensibles à l'acyclovir. Plusieurs études cliniques ont signalé la présence de telles souches dans

divers isolats prélevés avant le traitement.

Deux mécanismes dépendants de la thymidine kinase du virus (nécessaire à l'activation de l'acyclovir) ont été décrits pour expliquer la résistance virale. Ce sont : a) la sélection de mutants présentant un déficit en thymidine kinase, qui n'induisent donc aucune activité enzymatique après l'infection, sinon très peu, et b) la sélection de mutants dont la sélectivité de la thymidine kinase est altérée, de sorte que la phosphorylation du nucléoside naturel, la thymidine, est possible, mais non celle de l'acyclovir. La plupart des virus moins sensibles qui émergent *in vitro* appartiennent à des souches déficitaires en thymidine kinase, moins infectieuses et moins pathogènes, qui risquent donc moins d'induire un état latent chez l'animal.

Cependant, une souche de VHS résistante a été découverte chez un patient immunodéprimé ayant reçu une transplantation de moelle osseuse et qui prenait de l'acyclovir depuis déjà longtemps. L'isolat clinique en cause possédait une thymidine kinase normale, mais son ADN polymérase était altérée. Ce troisième mécanisme de résistance, qui fait intervenir l'ADN polymérase, est dû à la sélection de mutants qui codent une enzyme altérée résistante à l'inactivation par l'acyclovir triphosphate.

Il semble que les mécanismes par lesquels le VZV résiste à l'acyclovir soient les mêmes que ceux qui sont utilisés par le VHS.

Des recherches cliniques limitées révèlent cependant que s'il est possible, tout comme dans le cas du VHS, d'isoler *in vitro* des souches résistantes de VZV mutants, le traitement par l'acyclovir n'entraîne de toute évidence aucune modification importante de la sensibilité *in vitro* du virus. D'après l'analyse d'un petit nombre d'isolats cliniques provenant de patients ayant reçu de l'acyclovir ou un placebo par voie orale pour traiter une infection aiguë à VZV, des souches résistantes peuvent émerger *in vivo* dans de rares cas. L'administration prolongée d'acyclovir peut entraîner l'apparition de virus résistants chez les patients immunocompromis qui sont aux prises avec le syndrome d'immunodéficience acquise et une infection à VZV grave.

Les mutants résistants à l'acyclovir présentent une résistance croisée *in vitro* aux autres antiviraux. Les souches de VHS qui résistent à l'acyclovir en raison d'un déficit en thymidine kinase présentent une résistance croisée aux autres agents qui sont phosphorylés par la thymidine kinase de l'herpèsvirus, agents parmi lesquels on retrouve la bromovinyldésoxyuridine et le ganciclovir ainsi que les nucléosides pyrimidiniques substitués en 2' par un atome de fluor, comme la 2'-fluoro-5-iodoarabinosylcytosine (FIAC).

En général, les patients jouissant d'un système immunitaire normal chez qui l'on a isolé des souches de VHS moins sensibles avant, durant ou après le traitement ont bien répondu à l'acyclovir. Certains groupes de patients semblent cependant être fréquemment associés à l'émergence de souches résistantes d'herpès simplex virus s'accompagnant ou non d'une diminution de la réponse au médicament, par exemple les sujets très immunodéprimés (en particulier ceux qui ont reçu une transplantation de moelle osseuse) et les patients en traitement supprimeur chronique. Il est important de reconnaître que des souches moins sensibles peuvent

émerger chez ce type de patients, aussi recommande-t-on de mesurer la sensibilité des isolats cliniques lors de leur traitement.

En résumé, la relation quantitative entre la sensibilité *in vitro* des virus VHS et VZV à l'acyclovir et la réponse clinique au traitement n'a pas été clairement établie chez l'homme. L'évaluation précise de la corrélation entre la sensibilité virale *in vitro* et la réponse clinique souffre de l'absence de méthodes standard pour mesurer la sensibilité des virus.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë

Souris et rats adultes : La toxicité orale de l'acyclovir est présentée dans le tableau VI.

Tableau VI — Études de toxicité aiguë.

Animal	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)	IC ₉₅ %	Signes
Souris	M	orale	> 10 000	-	Aucun
Rat	M	orale	> 20 000	-	Aucun

Rats (nouveau-nés, immatures et adultes) : Des rats Charles Rivers CD (Sprague-Dawley) au nombre de 10 mâles et 10 femelles par groupe ont reçu des doses uniques élevées (5 doses différentes en tout) d'acyclovir sous forme de solution (pH = 11,0) injectée par voie sous-cutanée les 3^e, 10^e, 28^e et 71^e jours de leur vie. On les a ensuite observés pendant 14 jours, après quoi les valeurs de DL₅₀ ont été déterminées par la méthode de Litchfield et Wilcoxon (voir le tableau VII ci-dessous). Entreprise afin de déterminer si la toxicité aiguë de l'acyclovir est influencée par l'âge au moment de l'exposition, cette étude n'a décelé aucune preuve indiquant que les jeunes rats sont plus sensibles que les rats plus vieux aux effets toxiques aigus de l'acyclovir.

Tableau VII — DL₅₀ chez le rat.

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

Il n'existe apparemment aucune relation entre la durée de la survie après le traitement et l'âge auquel ce dernier a été administré. Les signes cliniques observés chez les rats ayant reçu le traitement à l'âge de 3 ou 10 jours comprennent les manifestations suivantes : ampoules cutanées

rouges et violettes, zones bleues, croûtes, cicatrices, nécrose cutanée, escarres, plaies ouvertes, tremblements corporels et alopecie. Diminution de l'activité, larmoiement, paupières fermées, présence de matières rouge-brun ou brunes autour des yeux, du nez et de la bouche, ataxie, prostration, tremblements corporels, taches d'urine sur l'abdomen et autour de la région génitale, zones croûteuses ou nécrotiques et alopecie ont été observés chez les rats ayant reçu le traitement à l'âge de 28 ou 71 jours.

Étude sur la toxicité orale subchronique

Souris : Quatre groupes de 28 souris mâles et 28 souris femelles Charles River CD-1 (ICR) ont reçu des doses quotidiennes de 0, 50, 150 ou 450 mg/kg d'acyclovir sous forme de suspension administrée par sonde gastrique pendant 33 jours durant. Huit mâles et huit femelles additionnels par groupe ayant reçu le même traitement ont été utilisés pour la mesure des paramètres hématologiques et biochimiques après les première et quatrième semaines suivant l'administration du traitement, ainsi que trois semaines après la dernière dose reçue.

Les concentrations plasmatiques du médicament ont été mesurées à partir d'échantillons groupés provenant de 4 mâles et de 4 femelles additionnels par groupe les 1^{er}, 15^e et 30^e jours du traitement.

La dose de 450 mg/kg a été choisie d'après des tests préliminaires, de telle sorte qu'il soit facilement possible, par la seule administration du produit par voie orale, de produire chez le rongeur des concentrations plasmatiques atteignant le niveau le plus élevé possible. Ainsi, une heure après l'administration du produit, les concentrations plasmatiques moyennes allaient de 3,4 µg/mL environ (dose faible) à 11,0 µg/mL (dose élevée).

Aucune modification catégoriquement attribuable à l'administration d'acyclovir n'a été observée relativement à l'état de santé, au taux de croissance ou aux paramètres hématologiques et biochimiques. Les examens macroscopique et histopathologique pratiqués sur 16 mâles et 16 femelles provenant du groupe ayant reçu la dose élevée et du groupe témoin n'ont rien révélé d'important.

Études sur la toxicité chronique

Étude à vie sur la toxicité orale de l'acyclovir administré par sonde gastrique chez le rat : Quatre groupes de rats Charles River CD (Sprague-Dawley) au nombre de 50 mâles et 50 femelles par groupe ont reçu par gavage des doses de 0, 50, 150 ou 450 mg/kg administrées sous forme de suspension. Une autopsie a été pratiquée après 30 et 52 semaines de traitement chez 10 mâles et 10 femelles de chaque groupe. Les autres rats ont continué de recevoir le traitement jusqu'à ce que la taille du groupe ait, par suite du décès naturel des animaux, diminué jusqu'à atteindre environ 20 % du nombre d'individus d'un sexe donné présents dans le groupe test au début de l'étude. Tous les rats restants ont subi une autopsie après avoir été sacrifiés une fois atteint le seuil de 20 %, c'est-à-dire au cours de la 110^e semaine dans le cas des mâles et de la 122^e dans celui des femelles. Les tissus prélevés chez les rats témoins et les rats du groupe

ayant reçu la dose élevée ont été examinés au microscope optique, tout comme ceux des rats présentant des masses, des nodules ou des lésions inhabituelles dans les groupes ayant reçu la dose faible ou la dose moyenne. Ont également été examinés au microscope optique les tissus fixés des rats décédés au cours des 52 premières semaines du traitement.

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 concentrations plasmatiques moyennes décelées les jours indiqués ci-dessus chez les mâles et les femelles des groupes à dose élevée (450 mg/kg/j) étaient respectivement de 1,54, 1,63, 1,39, 1,60 et 1,70 µg/mL (6,84, 7,26, 6,17, 7,10 et 7,56 µM) et de 1,76, 2,38, 2,12, 1,71 et 1,81 µg/mL (7,82, 10,58, 9,44, 7,62 et 8,03 µM). Après un 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.

Étude à vie sur le pouvoir carcinogène de l'acyclovir chez le rat : Aucun signe de toxicose n'a été observé chez les rats Charles River CD (Sprague-Dawley) ayant reçu de l'acyclovir par gavage à des doses de 50, 150 ou 450 mg/kg (100 rats/sexe/groupe de traitement) dans le cadre d'une étude à vie sur le pouvoir carcinogène. Les concentrations plasmatiques moyennes mesurées 1,5 heure après l'administration de la plus forte dose chez les mâles les 7^e, 90^e, 209^e, 369^e et 771^e jours du traitement étaient de 1,54, 1,63, 1,39, 1,60 et 1,70 µg/mL (6,84, 7,26, 6,17, 7,10 et 7,56 µM) respectivement. Chez les femelles, les valeurs moyennes correspondantes mesurées les 7^e, 90^e, 209^e, 369^e et 852^e jours du traitement étaient de 1,76, 2,38, 2,12, 1,71 et 1,81 µg/mL (7,82, 10,58, 9,44, 7,62 et 8,03 µM) 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.

Parmi les quelque 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 le pouvoir carcinogène de l'acyclovir 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, 150 ou 450 mg/kg/j (115 souris/sexe/groupe de traitement) dans le cadre d'une

étude à vie sur le pouvoir carcinogène. 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, 3,17 et 1,82 µg/mL (12,59, 14,10 et 8,10 µM) respectivement. Chez les femelles, les valeurs moyennes correspondantes étaient de 9,81, 5,85 et 4,0 µg/mL (43,60, 26,0 et 17,79 µM) 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 à court terme (12 mois) de l'acyclovir chez le chien : Des beagles de race pure ont reçu des doses d'acyclovir de 0, 15, 45 ou 150 mg/kg/j chaque jour pendant les deux premières semaines d'une étude de un 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, 5, 15 et 50 mg/kg. Les doses de 45 et 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. On a donc décidé, au cours de la troisième semaine, de ramener la dose intermédiaire et la dose élevée à 30 et 60 mg/kg/j (soit 10 et 20 mg/kg *tid*). La dose faible est restée de 15 mg/kg/j (soit 5 mg/kg *tid*). Les chiens ayant reçu 60 mg/kg/j 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 une heure après la troisième dose le premier jour de l'étude, c.-à-d. 24,0 µg/mL (106,6 µM) chez les mâles ayant reçu la dose élevée et 17,4 mg/mL (77,2 µM) 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/j), 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, érosion des coussinets digitaux et bris ou chute des griffes. Les griffes perdues ont recommencé à pousser quelques semaines plus tard. Après 6 mois (au moment où 3 mâles et 3 femelles ont été

sacrifiés à mi-parcours) et en fin d'étude, les griffes régénérées étaient de bonne qualité. On n'a observé aucun signe témoignant d'un effet de l'acyclovir sur les membres ou les griffes des animaux ayant reçu la faible dose (15 mg/kg/j).

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/j) durant les deux premières semaines de l'étude peut avoir affecté cet épithélium. En cas d'effet transitoire sur l'épithélium dermique (possiblement relié 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 perceptible n'a été observé sur les 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 150 mg/kg/j durant les deux premières semaines de l'étude et non par les doses de 30 et 60 mg/kg/j administrées ultérieurement.

Le médicament n'a entraîné aucune variation importante des résultats des épreuves biochimiques et électrocardiographiques, non plus que des analyses d'urine, effectuées aux intervalles appropriés durant l'étude. L'albumine sérique et les protéines totales ont par contre légèrement diminué chez les chiens ayant reçu les doses de 30 et 60 mg/kg/j 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/j. La « dose sans effet » a été évaluée à 15 mg/kg/j (5 mg/kg *tid*); cependant, le seul effet indésirable à 30 ou 60 mg/kg/j a été une altération des griffes et des coussinets digitaux (30 et 60 mg/kg/j) et de légers effets gastro-intestinaux (60 mg/kg/j).

Études sur la reproduction

Tératologie – Rats : Des rates A.R.S. Sprague-Dawley gravides ont reçu des doses d'acyclovir de 0,0, 6,0, 12,5 ou 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 grossesses 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 concentrations moyennes observées dans ces échantillons sont indiquées dans le tableau VIII.

Tableau VIII — Concentrations d'acyclovir mesurées dans l'étude sur la tératologie chez le rat.

Dose (mg/kg <i>bid</i> , s.c.)		Plasma (µg/mL)	Concentrations d'acyclovir		
			Liquide amniotique (µg/mL)	Homogénéisat de fœtus	
				µg/mL	(nmoles/g de poids humide)
6	n = 7	0,26 ± 0,09	0,39 ± 0,06	0,70	(3,13 ± 0,50)
12,5	n = 5	0,69 ± 0,20	1,13 ± 0,22	0,96	(4,28 ± 0,67)
25	n = 5	1,59 ± 0,55	2,0 ± 0,53	1,95	(8,64 ± 2,33)

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

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 grossesses, 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.

L'administration d'acyclovir à raison de $\leq 50,0$ mg/kg de poids corporel chez le rat n'a donc pas été considérée comme tératogène ou embryotoxique durant l'organogénèse.

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

Nul signe de toxicité maternelle n'a été observé dans aucun des groupes de traitement, mais on a constaté une diminution statistiquement significative du taux d'implantations ($p < 0,05$) dans le groupe ayant reçu la dose élevée. Bien que quelques monstres fœtaux aient été observés au cours de l'étude (tant chez les témoins que chez les animaux traités), ces cas n'étaient apparemment pas associés au traitement. Le nombre de fœtus ayant des côtes surnuméraires par contre semblait être associé à la dose. Cet effet n'a pas été observé dans l'étude de tératologie menée chez le rat (voir ci-dessus), ni dans une étude sur la fécondité et le pouvoir reproducteur chez la

souris.

Des concentrations d'acyclovir ont été décelées dans les échantillons de plasma et de liquide amniotique, ainsi que dans les homogénéisats de tissus fœtaux. Tous les échantillons ont été prélevés une heure après la première dose le 18^e jour de la gestation. Comme en témoignent les données suivantes, les concentrations amniotiques étaient substantiellement plus élevées que les concentrations plasmatiques (voir le tableau IX).

Tableau IX — Concentrations d'acyclovir mesurées dans l'étude sur la tératologie chez le lapin.

Dose (mg/kg <i>bid</i> , s.c.)		Plasma (µg/mL)	Concentrations d'acyclovir		
			Liquide amniotique (µg/mL)	Homogénéisat de fœtus	
				µg/mL	(nmoles/g de poids humide)
6	n = 4	0,25 ± 0,03	0,89 ± 0,18	0,16	(0,69 ± 0,13)
12,5	n = 5	0,25 ± 0,05	8,03 ± 6,37	0,21	(0,92 ± 0,14)
25	n = 4	0,39 ± 0,12*	6,16 ± 4,25	0,32	(1,40 ± 0,19)

* n = 5

Reproduction – Fécondité : Une étude sur la fécondité des souris, menée pendant deux générations avec des groupes de 15 mâles et 30 femelles, a montré que l'acyclovir ne perturbe ni la fécondité ni la reproduction de ces animaux. Les souris de cette étude ont reçu les doses d'acyclovir par intubation gastrique à raison de 50, 150 ou 450 mg/kg/j. Les mâles et les femelles ont reçu le médicament pendant 64 et 21 journées de suite avant l'accouplement, respectivement.

Une étude sur la fécondité des rats menée auprès de groupes de 20 mâles et de 20 femelles ayant reçu des doses de 0, 12,5, 25,0 ou 50,0 mg/kg/j par injection sous-cutanée a montré que l'acyclovir n'a pas d'effet sur l'accouplement ou la fécondité de ces animaux. Les mâles ont reçu le médicament pendant 60 jours avant l'accouplement et jusqu'à ce que leur horaire d'accouplement soit terminé. Les femelles ont reçu le médicament du 14^e jour avant l'accouplement jusqu'au 7^e jour de la grossesse. Une augmentation statistiquement significative des pertes après implantation a été notée à la dose de 50 mg/kg/j, mais aucune diminution concomitante de la taille de la portée n'a été observée.

Une diminution statistiquement significative du taux d'implantations a été notée chez 25 lapines ayant reçu la dose de 50 mg/kg/j d'acyclovir par voie sous-cutanée du 6^e au 18^e jour de la gestation, mais aucune diminution concomitante de la taille de la portée n'a été observée. On a également observé une augmentation associée à la dose du nombre de fœtus présentant des côtes surnuméraires dans tous les groupes de traitement. Cette augmentation n'est toutefois pas reliée à la dose lorsque l'incidence de côtes surnuméraires est établie en fonction du nombre de petits par portée.

Aucun effet n'a été observé sur le taux d'implantations ou la taille de la portée par suite de l'administration de doses de 50 mg/kg/j d'acyclovir à 15 lapines gravides du 6^e au 18^e jour de la gestation.

De l'acyclovir a été administré par voie sous-cutanée à des rats (20 femelles par groupe) afin d'évaluer les effets périnataux et postnataux. Le médicament a été administré du 17^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour du post-partum, à raison de 0, 12,5, 25 ou 50 mg/kg/j. Une diminution statistiquement significative du nombre moyen de corps jaunes, de sites d'implantation totaux et de fœtus vivants par groupe dans la génération F1 a été observée à la dose de 50 mg/kg/j. Bien qu'elle soit statistiquement non significative, on a également observé une diminution du nombre moyen de fœtus vivants et de sites d'implantation par groupe aux doses de 12,5 et 25 mg/kg/j s.c.

L'administration, dans le cadre d'une étude destinée à déterminer la posologie, de doses d'acyclovir de 100 mg/kg/j i.v. (dose causant une neuropathie obstructive) à 5 lapines du 6^e au 8^e jour de la gestation a entraîné une augmentation importante du nombre de résorptions fœtales et une diminution 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/j i.v.

Des cas d'atrophie testiculaire ont été observés dans une étude sur la toxicité subchronique dans le cadre de laquelle des groupes de 20 rats et de 20 rates ont reçu des doses d'acyclovir de 0, 20, 80 ou 320 mg/kg/j par voie intrapéritonéale pendant un mois avant d'être suivis pendant un autre mois après ce traitement. Certains signes histologiques donnent à penser à une reprise de la spermatogenèse 30 jours après le traitement, mais cette observation à elle seule ne permet pas de conclure à une réversibilité totale.

Des groupes de 25 rats et 25 rates ont reçu des doses d'acyclovir de 0, 5, 20 ou 80 mg/kg/j par voie intrapéritonéale pendant 6 mois. Dans chaque groupe, 10 mâles et 10 femelles ont été observés pendant 13 semaines supplémentaires sans recevoir de doses. Seuls les rats ayant reçu la dose de 80 mg/kg/j pendant 6 mois ont présenté une atrophie testiculaire. D'après la masse des organes et les observations au microscope optique, l'atrophie testiculaire était complètement réversible à la fin de la période de récupération une fois le traitement terminé.

Dans une étude de 31 jours menée chez des chiens (16 mâles et 16 femelles par groupe) ayant reçu de l'acyclovir par voie intraveineuse à raison de 50, 100 ou 200 mg/kg/j, les chiens ayant reçu 50 mg/kg/j présentaient des testicules normaux. Les doses de 100 et 200 mg/kg/j ont causé le décès de certains animaux en raison d'effets cytostatiques (moelle osseuse et épithélium gastro-intestinal), ainsi que certains cas d'azoospermie et de testicules présentant des tubes séminifères diffus sans spermatozoïdes. On ne peut exclure la possibilité que les lésions testiculaires aient été primitives, toutefois, semblables modifications peuvent être observées secondairement à un stress intense chez des chiens moribonds.

Études sur la toxicité pour le développement

Toxicité subchronique chez le rat nouveau-né : Dès le troisième jour après l'accouchement, de l'acyclovir a été administré pendant 19 jours consécutifs sous forme d'injections sous-cutanées d'une solution à 0,4 % dans du soluté physiologique salin stérile à des rats Charles River CD (Sprague-Dawley) nouveau-nés. Les doses évaluées étaient les suivantes : 0, 5, 20 et 80 mg/kg de masse corporelle. Pour chaque dose, douze portées ont été évaluées (chacune comprenant 5 nouveau-nés mâles et 5 nouveau-nés femelles allaités par la mère naturelle). Les mères n'ont pas été traitées. Après avoir été traités pendant 5, 12 ou 19 jours, et après une période de sevrage de 3 semaines, les nouveau-nés, alors âgés de 45 jours, ont été retirés de chaque groupe, afin que soient pratiquées une autopsie et une évaluation de plusieurs tissus au microscope, dont les yeux et diverses coupes du cerveau. Des examens hématologiques (hémoglobine, hématocrite, numérations érythrocytaire, leucocytaire et différentielle) et biochimiques (azote uréique du sang) ont été effectués après 16 jours de traitement, ainsi que 18 jours après l'administration de la dernière (19^e) dose.

Afin de déterminer les concentrations plasmatiques d'acyclovir, on a effectué des prélèvements sanguins chez certains nouveau-nés 30 minutes après l'administration du produit les jours 1 et 9, ainsi qu'à la fin de la période de traitement. La concentration plasmatique la plus élevée décelée dans un échantillon regroupant des prélèvements effectués 30 minutes après l'administration de la première dose élevée (80 mg/kg) chez 6 nouveau-nés femelles était de 99,1 µg/mL (440,5 µM). Le traitement par l'acyclovir n'a pas augmenté la mortalité pendant la période néonatale.

Les rats du groupe à faible dose ont pris autant de poids que les animaux témoins correspondants. Une réduction significative ($p < 0,05$) du poids corporel moyen a été observée durant la période de traitement chez les nouveau-nés mâles et femelles des groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée. Les rats du groupe à dose élevée ont partiellement compensé cette perte en gagnant beaucoup plus de grammes durant la période de recouvrement suivant le traitement que les rats du groupe témoin. Une augmentation minimale mais significative de l'azote uréique du sang a été observée le 16^e jour du traitement chez les nouveau-nés mâles ($p < 0,01$) et les nouveau-nés femelles ($p < 0,05$) ayant reçu la forte dose. Cette observation peut revêtir une importance biologique, car l'examen microscopique des coupes rénales provenant de nouveau-nés sacrifiés 19 jours après le traitement à la forte dose présentait une accumulation minimale de débris nucléaires dans les tubes collecteurs ainsi que dans l'anse de Henle. Il s'agit là de la seule fois où un effet, minimal, a été constaté sur le développement d'un organe (en l'occurrence le rein, seul organe touché). La dose de 5 mg/kg est donc clairement une dose sans effet, la dose de 20 mg/kg ne causant quant à elle qu'une diminution pondérale minimale.

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.

Pouvoir mutagène et autres études à court terme

Le pouvoir mutagène de l'acyclovir a été évalué dans plusieurs systèmes *in vitro* et *in vivo*.

Systèmes microbiens : L'activité mutagène de l'acyclovir a été testée dans divers systèmes : test de Ames sur plaque (*Salmonella*); test de Ames modifié (avec préincubation); test de réparation de l'ADN de *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 avec des 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 mammaliens : L'activité mutagène de l'acyclovir a été évaluée par la mesure du taux de mutations directes $TK^{+/-} \rightarrow TK^{-/-}$ au locus de la thymidine kinase dans des cellules de lymphome de souris L5178Y hétérozygotes. D'autres tests ont été effectués avec les mêmes cellules, notamment au locus de la HGPRT ainsi qu'au marqueur de la résistance à la ouabaïne. Tous ces tests ont été effectués avec ou sans activation métabolique exogène mammalienne. Le composé testé était mutagène au locus TK en fortes concentrations (400-2400 $\mu\text{g/mL}$). (Par comparaison, la limite supérieure de la concentration plasmatique de pointe après une dose de 200 mg d'acyclovir q4h est de 0,9 $\mu\text{g/mL}$.) Les tests étaient négatifs au locus de la HGPRT et au marqueur de résistance à la ouabaïne. Les résultats obtenus avec activation étaient identiques à ceux obtenus sans activation.

Les résultats des tests de mutagénicité aux locus de l'APRT et de la HGPRT ainsi qu'au marqueur de résistance à la ouabaïne dans des cellules ovariennes du hamster chinois n'étaient pas concluants, aucune réponse associée à la dose n'ayant été observée avec ou sans activation métabolique exogène.

L'exposition *in vitro*, sans activation métabolique exogène, de cellules BALB/C-3T3 à des concentrations d'acyclovir de 50 $\mu\text{g/mL}$ (222 μM) pendant 72 heures entraîne une augmentation statistiquement significative du nombre de foyers transformés. Une fois transplantés chez des souris isogéniques immunodéprimées à peine sevrées, ces foyers transformés se sont développés en tumeurs. Les tumeurs en question étaient soit des sarcomes, soit des lymphosarcomes indifférenciés.

L'exposition *in vitro* de cellules C3H/10T 1/2 pendant 18 heures à des concentrations d'acyclovir de 8 à 64 $\mu\text{g/mL}$ en l'absence d'activation métabolique exogène n'a pas entraîné de foyers transformés.

L'exposition de lymphocytes humains en culture à des concentrations d'acyclovir de 62,5 et 125 $\mu\text{g/mL}$ pendant 48 heures n'a pas entraîné d'aberrations chromosomiques en l'absence

d'activation métabolique exogène. Toutefois, en concentrations plus élevées (250 et 500 µg/mL pendant 48 heures), l'acyclovir a produit une augmentation significative de l'incidence de bris de chromosomes. L'exposition à l'acyclovir a également entraîné une diminution significative de l'indice mitotique, laquelle diminution était associée à la dose.

L'administration de 25 ou de 50 mg/kg/j 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, comme l'indique le résumé de l'étude sur la reproduction et la fécondité menée sur deux générations, l'administration de doses d'acyclovir de 50, 150 ou 450 mg/kg/j 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, 50 ou 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. Un effet blastogène a cependant été observé avec des doses plus élevées, néphrotoxiques (500 et 1000 mg/kg). (L'administration d'une dose de 500 mg/kg par voie intrapéritonéale produit chez le hamster chinois une concentration plasmatique de pointe de 611 µg/mL (2,72 µM), ce qui est 680 fois plus élevé que la limite supérieure de la concentration plasmatique de pointe obtenue chez l'homme après administration de doses orales de 200 mg q4h.)

L'administration de doses uniques de 25, 50 ou 100 mg/kg d'acyclovir par voie intraveineuse à des rats mâles et femelles n'a pas induit d'aberrations chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse, comme en témoignent les observations faites 6, 24 et 48 heures après le traitement.

En conclusion, toutes ces études montrent que si l'acyclovir ne cause pas de mutations de gènes uniques, il peut en revanche causer des bris de chromosomes.

Immunotoxicologie

L'acyclovir a été soumis à de nombreux tests immunologiques *in vitro* et *in vivo*.

L'acyclovir n'a pas eu d'effet inhibiteur *in vitro* en concentrations allant jusqu'à 135 µg/mL (600 µM) dans le test de cytotoxicité à médiation lymphocytaire et de chimiotaxie des neutrophiles. Le composé a inhibé d'environ 50 % la formation de rosettes à 0,9 µg/mL (4 µM).

L'administration de doses uniques d'acyclovir allant jusqu'à 200 mg/kg 2 jours après la stimulation antigénique n'a pas eu d'effet inhibiteur dans quatre tests *in vivo* ayant mesuré 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'utilisation de quatre doses quotidiennes de 100 mg/kg/j n'a pas eu d'effet significatif sur les

plaques d'hémolyse (technique de Jerne) ou sur les anticorps circulants le 7^e jour après la stimulation antigénique. L'examen des plaques et la détermination du taux d'anticorps 4 jours après la stimulation antigénique et 1 jour après l'administration de la dernière dose a mis en évidence un léger effet suppresseur à la dose de 100 mg/kg. La dose de 200 mg/kg a cependant produit une certaine diminution pondérale (-2,2 kg), une réduction modérée du nombre de plaques d'hémolyse (réduction de 33 % des PFC spléniques par rapport aux témoins, réduction de 46,5 % des PFC-107 leucocytaires par rapport aux témoins). On n'a cependant observé qu'une faible diminution de la concentration des hémagglutinines circulantes (de 8,3 à 6,5) et de l'hémolyse circulante (de 9,5 à 8,3) à 200 mg/kg.

Dans des expériences chez la souris destinées à vérifier si l'acyclovir allait potentialiser l'effet immunodépresseur de l'azathioprine sur la formation d'anticorps, on a découvert que les effets de ces deux agents étaient additifs, sans plus. Seule la dose de 200 mg/kg, administrée avec des doses d'azathioprine supérieures à 25 mg/kg, a produit une augmentation de la suppression de la formation d'anticorps.

Des études ont été menées afin d'évaluer l'influence de l'acyclovir *in vitro* sur la fonction lymphocytaire humaine. On a observé d'effet inhibiteur sur la blastogénèse que dans six essais ayant examiné l'effet de concentrations de pointe des puissants agents mitogènes que sont la phytohémagglutinine (PHA) et la concanaviline A (Con A), et ce, seulement en concentrations supérieures à 50 µg/mL (222 µM); cet effet était moins prononcé qu'avec *Monilia* et l'anatoxine tétanique, avec lesquels la réponse blastogène est généralement moins vigoureuse. L'effet sur la cytotoxicité ou sur la production de FIL était très faible, sauf à 200 mg/mL (890 µM), dose à laquelle un effet cytotoxique direct a déjà été démontré. Ces concentrations inhibitrices sont de loin supérieures aux concentrations que devraient produire les doses utilisées en clinique et dépassent de 1000 fois les concentrations requises pour inhiber la multiplication *in vitro* de l'herpèsvirus.

L'effet de l'acyclovir sur les cellules humaines a été mesuré. En concentrations de 11,2 à 22,5 µg/mL (50 à 100 µM), l'acyclovir inhibe la division des fibroblastes à des degrés divers, tout dépendant de la méthodologie utilisée et de la confluence de la monocouche. L'ampleur de cet effet est plus faible avec l'acyclovir qu'avec l'adénine arabinoside ou avec l'interféron leucocytaire humain utilisés en concentrations cliniquement pertinentes. L'acyclovir inhibe également l'incorporation de thymidine par les mononucléaires périphériques stimulés par la PHA ou par trois antigènes herpèsvirus différents. Une courbe dose-réponse linéaire a été observée avec ces cellules, et leur prolifération a été inhibée de 50 % par le traitement par l'acyclovir à 22,5 µg/mL (100 µM). La prolifération des cellules T a été inhibée sans effet apparent sur la libération des lymphokines ou sur la fonction des monocytes.

Il faut également mentionner qu'à l'exception d'une hypoplasie lymphoïde marquée survenue à très fortes doses (50 à 100 mg/kg *bid*) chez le chien, aucun effet indésirable sur le système immunitaire n'a été mis en évidence dans les tests chroniques et subchroniques menés chez les animaux, et dont les détails ont été présentés dans le résumé ci-dessus.

RÉFÉRENCES

1. Balfour HH, Jr., Kelly JM, Suarez CS, Heussner RC, Englund JA, Crane DD et coll. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr* 1990; 116(4):633-639.
2. Balfour HH, Jr., Rotbart HA, Feldman S, Dunkle LM, Feder HM, Jr., Prober CG et coll. Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. The collaborative Acyclovir Varicella Study Group. *J Pediatr* 1992; 120(4 Pt 1):627-633.
3. Barry DW, Blum MR. Antiviral drugs: acyclovir, in *Recent Advances in Clinical Pharmacology*. Turner P, Shand DG (éds). Churchill Livingstone, Edinburgh, 1983.
4. Barry DW, Nusinoff-Lehrman S. Viral resistance in clinical practice: summary of five years experience with acyclovir. *Pharmacological and Clinical Approaches to Herpesviruses and Virus Chemotherapy*, Aiso, Japan, September 10-13 1984.
5. Barry DW, Nusinoff-Lehrman S, Ellis MN, Biron KK, Furman PA. Viral resistance, clinical experience. *Scand J Infect Dis Suppl* 1985; 47:155-164.
6. Barry DW, Nusinoff-Lehrman S. Viral resistance in clinical practice: summary of five years experience with acyclovir. *Proceedings of the International Symposium on Pharmacological and Clinical Approches to Herpes viruses and Virus Chemotherapy*, Elsevier, Amsterdam 1985;269-270.
7. Biron KK, Elion GB. Effect of acyclovir combined with other antiherpetic agents on varicella zoster virus in vitro. *Am J Med* 1982;73(1A):54-57.
8. Boelaert J, Schurgers M, Daneels R, Van Landuyt HW, Weatherley BC. Multiple dose pharmacokinetics of intravenous acyclovir in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J. Antimicrob Chemother* 1987; 20(1):69-76.
9. Bryson YJ, Dillon M, Lovett M, Acuna G, Taylor S, Cherry JD et coll. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir. A randomized double-blind controlled trial in normal subjects. *N Engl J Med* 1983; 308(16):916-921.
10. Burns WH, Saral R, Santos GW, Laskin OL, Lietman PS, McLaren C et coll. Isolation and characterisation of resistant herpes simplex virus after acyclovir therapy. *Lancet* 1982; 1(8269):421-423.
11. Christophers J, Sutton RN. Characterisation of acyclovir-resistant and sensitive clinical herpes simplex virus isolates from an immunocompromised patient. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20(3):389-398.

12. Cole NL, Balfour HH Jr. Varicella-zoster virus does not become more resistant to acyclovir during therapy. *J Infect Dis* 1986; 153(3):605-608.
13. Collins P, Bauer DJ. The activity *in vitro* against herpes virus of 9-(2-hydroxyethoxymethyl)guanine (acycloguanosine), a new antiviral agent. *J Antimicrob Chemother* 1979; 5(4):431-436.
14. Collins P, Oliver NM. Sensitivity monitoring of herpes simplex virus isolates from patients receiving acyclovir. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 Suppl B:103-112.
15. Collins P. Viral sensitivity following the introduction of acyclovir. *Am J Med* 1988; 85(2A):129-134.
16. Collins P, Larder BA, Oliver NM, Kemp S, Smith IW, Darby G. Characterization of a DNA polymerase mutant of herpes simplex virus from a severely immunocompromised patient receiving acyclovir. *J Gen Virol* 1989; 70 (Pt 2):375-382
17. Crumacker CS, Schnipper LE, Zaia JA, Levin MJ. Growth inhibition by acycloguanosine of herpesviruses isolated from human infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15(5):642-645.
18. Crumacker CS, Schnipper LE, Marlowe SI, Kowalsky PN, Hershey BJ, Levin MJ. Resistance to antiviral drugs of herpes simplex virus isolated from a patient treated with acyclovir. *N Engl J Med* 1982; 306(6):343-346.
19. Darby G, Inglis MM, Larder BA. Mechanisms of resistance to nucleoside analogue inhibitors of herpes simplex virus. 6th Int Congr Virol 1984;(Abstract #W34-5)
20. De Clercq E, Descamps J, Verhelst G, Walker RT, Jones AS, Torrence PF et coll. Comparative efficacy of antiherpes drugs against different strains of herpes simplex virus. *J Infect Dis* 1980; 141(5):563-574.
21. De Clercq E. Comparative efficacy of antiherpes drugs in different cell lines. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21(4):661-663.
22. Dekker C, Ellis MN, McLaren C, Hunter G, Rogers J, Barry DW. Virus resistance in clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12 Suppl B:137-152.
23. Douglas JM, Davis LG, Remington ML, Paulsen CA, Perrin EB, Goodman P et al. A double-blind, placebo-controlled trial to the effect of chronically administered oral acyclovir on sperm production in men with frequently recurrent genital herpes. *J Infect Dis* 1988 Mar; 157:588-93.

24. Douglas JM, Critchlow C, Benedetti J, Mertz GJ, Connor JD, Hintz MA et coll. A double-blind study of oral acyclovir for suppression of recurrences of genital herpes simplex virus infection. *N Engl J Med* 1984;310(24):1551-1556.
25. Dunkle LM, Arvin AM, Whitley RJ, Rotbart HA, Feder HM, Jr., Feldman S et coll. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 1991; 325(22):1539-1544.
26. Ellis MN, Keller PM, Fyfe JA, Martin JL, Strauss SE, Nusinoff-Lehrman S et coll. Characterization of an VHS-2 clinical isolate containing an ACV-resistant mutant which produces a thymidine kinase with altered substrate specificity. Ninth Int Herpesvirus Workshop, Seattle, Washington, August 24-29, 1984.
27. Ellis MN, Keller PM, Fyfe JA, Martin JL, Rooney JF, Straus SE et al. Clinical isolate of herpes simplex virus type 2 that induces a thymidine kinase with altered substrate specificity. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31(7):1117-1125.
28. Englund JA, Zimmerman ME, Swierkosz EM, Goodman JL, Scholl DR, Balfour HH, Jr. Herpes simplex virus resistant to acyclovir. A study in a tertiary care center. *Ann Intern Med* 1990; 112(6):416-422.
29. Erlich KS, Jacobson MA, Koehler JE, Follansbee SE, Drennan DP et coll. Foscarnet therapy for severe acyclovir-resistant herpes simplex virus type-2 infections in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 1989; 110(9):710-713.
30. Erlich KS, Mills J, Chatis P, Mertz GJ, Busch DF, Follansbee SE et coll. Acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320(5):293-296.
31. Field HJ, Darby G, Wildy P. Isolation and characterization of acyclovir-resistant mutants of herpes simplex virus. *J Gen Virol* 1980; 49(1):115-124.
32. Field HJ. The problem of drug-induced resistance in viruses, in *Problems of Antiviral Therapy*. Stuart-Harris CH, Oxford J (Eds) Academic Press, London 1983.
33. Fyfe K. Recurrence patterns of genital herpes after cessation of more than 5 years of chronic acyclovir suppression. VIII Int Conf AIDS/III Std Wrld Cong 1992(B240).
34. Huff JC, Bean B, Balfour HH Jr, Laskin OL, Connor JD, Corey L et coll. Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. *Am J Med* 1988; 85(2A):84-89.

35. Jacobson MA, Berger TG, Fikrig S, Becherer P, Moohr JW, Stanat SC et coll. Acyclovir-resistant varicella zoster virus infection after chronic oral acyclovir therapy in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1990; 112(3):187-191.
36. Kaplowitz LG, Baker D, Gelb L, Blythe J, Hale R, Frost P et coll. Prolonged continuous acyclovir treatment of normal adults with frequently recurring genital herpes simplex virus infection. The Acyclovir Study Group. *JAMA* 1991;265(6):747-751.
37. Krasny HC, Liao SH, de Miranda P, Laskin OL, Whelton A, Lietman PS. Influence of hemodialysis on acyclovir pharmacokinetics in patients with chronic renal failure. *Am J Med* 1982; 73:202-204.
38. Kurtz T. Safety and efficacy of long-term suppressive cyclovir treatment of frequently recurring genital herpes: year 5 results. 30th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother 1990;270.
39. Laskin OL, Longstreth JA, Whelton A, Krasny HC, Keeney RE, Rocco L et coll. Effect of renal failure on the pharmacokinetics of acyclovir. *Am J Med* 1982; 73(1A):197-201.
40. Lau RJ, Emery MG, Galinsky RE. Unexpected accumulation of acyclovir in breast milk with estimation of infant exposure. *Obstet Gynecol* 1987;69(3 Pt 2):468-471.
41. Lehrman SN, Douglas JM, Corey L, Barry DW. Recurrent genital herpes and suppressive oral acyclovir therapy. Relation between clinical outcome and in-vitro drug sensitivity. *Ann Intern Med* 1986; 104(6):786-790.
42. Marlowe S, Douglas J, Corey L, Schnipper L, Crumpacker C. Sensitivity of VHS genital isolates after oral acyclovir. 24th Interscience Conf Antimicrob Ag Chemother, Washington, DC, October 8-10, 1984.
43. Mattison HR, Reichman RC, Benedetti J, Bolgiano D, Davis LG, Bailey-Farchione A et coll. Double-blind, placebo-controlled trial comparing long-term suppressive with short-term oral acyclovir therapy for management of recurrent genital herpes. *Am J Med* 1988; 85(2A):20-25.
44. McLaren C, Sibrack CD, Barry DW. Spectrum of sensitivity of acyclovir of herpes simplex virus clinical isolates. *Am J Med* 1982; 73(1A):376-379.
45. McLaren C, Ellis MN, Hunter GA. A colorimetric assay for the measurement of the sensitivity of herpes simplex viruses to antiviral agents. *Antiviral Res* 1983; 3(4):223-234.
46. McLaren C, Corey L, Dekket C, Barry DW. In vitro sensitivity to acyclovir in genital herpes simplex viruses from acyclovir-treated patients. *J Infect Dis* 1983; 148(5):868-875.

47. Mertz GJ, Critchlow CW, Benedetti J, Reichman RC, Dolin R, Connor J et coll. Double-blind placebo-controlled trial of oral acyclovir in first-episode genital herpes simplex virus infection. *JAMA* 1984; 252(9):1147-1151.
48. Mertz GJ, Jones CC, Mills J, Fife KH, Lemon SM, Stapleton JT et al. Long-term acyclovir suppression of frequently recurring genital herpes simplex virus infection. A multicenter double-blind trial. *JAMA* 1988; 260(2):201-206.
49. Mertz GJ, Eron L, Kaufman R, Goldberg L, Raab B, Conant M et coll. Prolonged continuous versus intermittent oral acyclovir treatment in normal adults with frequently recurring genital herpes simplex virus infection. *Am J Med* 1988; 85(2A):14-19.
50. Meyer LJ, de Miranda P, Sheth N, Spruance S. Acyclovir in human breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(3 Pt 1):586-588.
51. Mindel A, Weller IV, Faherty A, Sutherland S, Hindley D, Fiddian AP et coll. Prophylactic oral acyclovir in recurrent genital herpes. *Lancet* 1984; 2(8394):57-59.
52. Morton P, Thomson AN. Oral acyclovir in the treatment of herpes zoster in general practice. *N Z Med J* 1989; 102(863):93-95.
53. Naib ZM, Nahmias AJ, Josey WE, Zaki SA. Relation of cytohistopathology of genital herpesvirus infection to cervical anaplasia. *Cancer Res* 1973; 33(6):1452-1463.
54. Nilsen AE, Aasen T, Halsos AM, Kinge BR, Tjotta EA, Wikstrom K et coll. Efficacy of oral acyclovir in the treatment of initial and recurrent genital herpes. *Lancet* 1982; 2(8298):571-573.
55. Nusinoff-Lehrman S, Hunter G, Rogers J, Corey L, Davis G. The in vitro acyclovir sensitivity of herpesvirus shed by patients receiving suppressive oral therapy. 24th Interscience Conf Antimicrob Ag Chemother, Washington, DC, October 8-10 1984(Abstract #1015).
56. O'Brien JJ, Campoli-Richards DM. Acyclovir. An updated review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1989; 37(3):233-309.
57. Pahwa S, Biron K, Lim W, Swenson P, Kaplan MH, Sadick N et coll. Continuous varicella-zoster infection associated with acyclovir resistance in a child with AIDS. *JAMA* 1988; 260(19): 2879-2882.
58. Parker AC, Craig JI, Collins P, Oliver N, Smith I. Acyclovir-resistant herpes simplex virus infection due to altered DNA polymerase. *Lancet* 1987; 2(8573):, 1461.

59. Parris DS, Harrington JE. Herpes simplex virus variants resistant to high concentrations of acyclovir exist in clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 22(1):71-77.
60. Preblud SR, Arbeter AM, Proctor EA, Starr SE, Plotkin SA. Susceptibility of vaccine strains of varicella-zoster virus to antiviral compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25(4):417-421.
61. Reichman RC, Badger GJ, Mertz GJ, Corey L, Richman DD, Connor JD et coll. Treatment of recurrent genital herpes simplex infections with oral acyclovir: A controlled trial. *JAMA* 1984; 251(16):2103-2107.
62. Shah GM, Winer RL, Krasny HC. Acyclovir pharmacokinetics in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1986; 7(6):507-510.
63. Sibrack CD, Gutman LT, Wilfert CM, McLaren C, St-Clair MH, Keller PM et al. Pathogenicity of acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1 from an immunodeficient child. *J Infect Dis* 1982; 146(5):673-682.
64. Straus SE, Seidlin M, Takiff H, Jacobs D, Bowen D, Smith HA. Oral acyclovir to suppress recurring herpes simplex virus infections in immunodeficient patients. *Ann Intern Med* 1984; 100(4):522-524.
65. Straus SE, Takiff HE, Seidlin M, Bachrach S, Lininger L, DiGiovanna JJ et coll. Suppression of frequently recurring genital herpes. A placebo-controlled double-blind trial of oral acyclovir. *N Engl J Med* 1984; 310(24):1545-1550.
66. Straus SE, Croen KD, Sawyer MH, Freifeld AG, Felser JM, Dale JK et al. Acyclovir suppression of frequently recurring genital herpes. Efficacy and diminishing need during successive years of treatment. *JAMA* 1988; 260(15):2227-2230.
67. Vinckier F, Boogaerts M, De Clerck D, De Clercq E. Chronic herpetic infection in an immunocompromised patient: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 1987; 45(8):723-728.
68. Wade JC, Newton B, McLaren C, Flournoy N, Keeney RE, Meyers JD. Intravenous acyclovir to treat mucocutaneous herpes simplex virus infection after marrow transplantation: A double-blind trial. *Ann Intern Med* 1982; 96(3):265-269.
69. Wade JC, McLaren C, Meyers JD. Frequency and significance of acyclovir-resistant herpes simplex virus isolated from marrow transplant patients receiving multiple courses of treatment with acyclovir.
70. Monographie de ^{Pr}ZOVIRAX®; GlaxoSmithKline Inc., Mississauga, Ontario, Canada; Date de révision : 11 janvier 2006 (numéro de contrôle : 101134).

71. Monographie de ^{Pr} ZOVIRAX[®]; GlaxoSmithKline Inc., Mississauga, Ontario, Canada;
Date de révision : 10 novembre 2014 (numéro de contrôle : 177766).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr^{TEVA}-ACYCLOVIR (comprimés d'acyclovir) (acyclovir sous forme hydratée)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-ACYCLOVIR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-ACYCLOVIR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament et ses effets :

TEVA-ACYCLOVIR est un agent antiviral.

Traitement du zona

TEVA-ACYCLOVIR est utilisé pour traiter le zona, une maladie causée par le virus varicelle-zona. Le virus se multiplie dans les cellules cutanées atteintes et, par la suite, les détruit. TEVA-ACYCLOVIR empêche le virus de se multiplier et, par conséquent, de se propager dans les cellules saines avoisinantes. Il ne peut pas remplacer une cellule endommagée par la multiplication virale, mais il facilite le processus de guérison.

Traitement de la varicelle

TEVA-ACYCLOVIR est utilisé pour traiter la varicelle, une maladie très contagieuse causée par le virus varicelle-zona. La varicelle est plus contagieuse un peu avant ainsi qu'au début de l'apparition des boutons, et enfin jusqu'à ce que toutes les vésicules aient séché. Une personne n'est plus contagieuse à partir du moment où toutes les vésicules se sont transformées en gales.

Traitement et suppression de l'herpès génital

TEVA-ACYCLOVIR est utilisé pour traiter les premiers épisodes d'herpès génital.

L'herpès génital est une infection transmise sexuellement, causée par le virus de l'herpès simplex (VHS). Le VHS entraîne la formation, dans la région génitale, de petites vésicules remplies de liquide qui se transforment en ulcères ou lésions pouvant entraîner douleur et démangeaisons. Le virus à l'origine de l'infection est présent dans le liquide se trouvant à l'intérieur de ces vésicules. Les herpèsvirus présentent une caractéristique commune : une fois qu'ils pénètrent dans l'organisme, ils y restent pour la vie et passent alternativement d'un état actif (poussée) à un état inactif.

Lorsqu'on le prend tous les jours, TEVA-ACYCLOVIR peut aussi servir à empêcher que l'infection à VHS ne revienne. On parle alors de traitement suppressif.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce

médicament :

Vous ne devez pas utiliser ce médicament si vous êtes allergique ou si vous réagissez fortement à l'acyclovir, au valacyclovir, ou à tout autre ingrédient de la préparation de TEVA-ACYCLOVIR (voir la section « Les ingrédients non médicinaux sont »). Si vous avez déjà eu une réaction allergique à l'un de ces ingrédients, mentionnez-le à votre médecin.

L'ingrédient médicinal est :

L'acyclovir.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les comprimés TEVA-ACYCLOVIR de 200 mg renferment les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C bleu n° 2, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, polyvidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les comprimés TEVA-ACYCLOVIR de 400 mg renferment les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C bleu n° 1, AD&C jaune n° 6, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, D&C rouge n° 7, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, polyvidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les comprimés TEVA-ACYCLOVIR de 800 mg renferment les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C bleu n° 1, AD&C bleu n° 2, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté, polyvidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les formes pharmaceutiques sont :

Comprimés TEVA-ACYCLOVIR de 200 mg : Chaque comprimé bleu, en forme de bouclier, portant l'inscription gravée « N » sur un côté et « 200 » sur l'autre côté, contient 200 mg d'acyclovir.

Comprimés TEVA-ACYCLOVIR de 400 mg : Chaque comprimé rose, en forme de bouclier, portant l'inscription gravée « N » sur un côté et « 400 » sur l'autre côté, contient 400 mg d'acyclovir.

Comprimés TEVA-ACYCLOVIR de 800 mg : Chaque comprimé bleu, sécable, de forme allongée, portant l'inscription gravée « N|N » sur un côté et « 800 » sur l'autre côté, contient 800 mg d'acyclovir.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser TEVA-ACYCLOVIR, mentionnez à votre médecin si :

- vous avez des problèmes de reins ou si vous avez 65 ans ou plus. Il pourrait alors vous prescrire une dose plus faible de TEVA-ACYCLOVIR et/ou vous demander de rester bien hydraté.
- vous êtes sévèrement immunodéprimé (c.-à-d. vous souffrez d'une maladie sévère ou avez récemment reçu une greffe d'organe et prenez des médicaments immunosuppresseurs pour traiter l'une ou l'autre de ces situations).
- vous êtes enceinte, vous essayez de le devenir, vous allaitez ou

encore vous prévoyez allaiter.

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament chez les enfants de moins de 2 ans sont inconnues.

Vous devez **boire beaucoup de liquides comme de l'eau** pendant le traitement par TEVA-ACYCLOVIR.

La somnolence peut altérer votre capacité à vous concentrer et à réagir. Assurez-vous de ne pas présenter ce symptôme avant de conduire ou de faire fonctionner des machines.

Pendant un traitement par TEVA-ACYCLOVIR pour la suppression de l'herpès génital, votre médecin peut interrompre le traitement périodiquement pour réévaluer l'utilité d'un traitement continu. On ne connaît pas totalement les effets de l'emploi à long terme de TEVA-ACYCLOVIR chez les humains. Il faut donc être prudent lorsqu'on prescrit le traitement continu à long terme par TEVA-ACYCLOVIR. C'est pourquoi on recommande le traitement suppressif des récurrences d'herpès génital seulement chez les patients gravement atteints. Après l'arrêt du traitement, certains patients ont connu une aggravation de leur premier épisode d'herpès génital.

L'herpès génital se transmet d'une personne à l'autre par contact intime direct. Pour réduire ce risque de transmission, lavez-vous les mains immédiatement si vous touchez à vos lésions cutanées et ne touchez à aucune autre partie de votre corps avant d'avoir pris cette précaution. Évitez particulièrement tout contact intime avec d'autres personnes durant les périodes de manifestation de la maladie, c'est-à-dire lorsque des lésions sont présentes. Les particules virales peuvent parfois être libérées en l'absence de vésicules ou d'ulcères. Il est donc plus prudent d'agir comme si vous pouviez transmettre l'infection à votre partenaire même quand vous ne présentez aucune lésion.

Bien que l'on ait observé une baisse du nombre de spermatozoïdes chez les animaux ayant reçu de fortes doses du médicament, ces réactions ne se sont pas manifestées chez les humains.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Ne partagez pas vos médicaments avec d'autres. Ne dépassez pas la posologie prescrite.

Les comprimés doivent être avalés entiers, avec de l'eau.

Dose habituelle pour le traitement du zona :

Pour le traitement du zona, la dose habituelle de TEVA-ACYCLOVIR est de 800 mg toutes les 4 heures, 5 fois par jour, pendant 7 à 10 jours. On doit instaurer le traitement par TEVA-ACYCLOVIR le plus tôt possible dans les 72 heures qui suivent l'apparition des lésions.

Dose habituelle pour le traitement de la varicelle :

Pour le traitement de la varicelle, la dose habituelle de TEVA-ACYCLOVIR est de 20 mg/kg (sans dépasser 800 mg), 4 fois par

jour, pendant 5 jours. TEVA-ACYCLOVIR doit être pris dès que possible dans les 24 heures qui suivent l'apparition des éruptions cutanées.

Dose habituelle pour le traitement de l'herpès génital :

Pour le traitement d'un premier épisode d'herpès génital, la dose habituelle de TEVA-ACYCLOVIR est 200 mg toutes les 4 heures, 5 fois par jour (maximum 1 g par jour), pendant 10 jours. TEVA-ACYCLOVIR doit être pris dès que possible après l'apparition des premiers signes et symptômes.

Pour le traitement suppressif de l'herpès génital, la dose habituelle de TEVA-ACYCLOVIR est de 200 mg, 3 à 5 fois par jour ou 400 mg deux fois par jour. Vous devez suivre à la lettre les directives posologiques. En effet, pour empêcher le virus de se multiplier, il faut maintenir en tout temps une quantité suffisante de médicament dans votre organisme. Votre médecin vous prescrira d'abord la dose minimale la plus appropriée à votre cas. Il pourrait donc décider d'augmenter ou de diminuer cette dose au cours des premières semaines du traitement. Pour que votre réponse au traitement soit optimale, vous devez suivre à la lettre les directives de votre médecin.

Pour le traitement des récurrences d'herpès génital, la dose habituelle de TEVA-ACYCLOVIR est de 200 mg toutes les 4 heures, 5 fois par jour, pendant 5 jours. Il faut prendre TEVA-ACYCLOVIR dès l'apparition des premiers signes et symptômes (prodrome) de récurrence.

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous y pensez, puis prenez la dose suivante en respectant l'intervalle recommandé. Ne prenez pas deux doses à la fois.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme c'est le cas pour tous les médicaments largement prescrits, on a parfois signalé des effets indésirables associés à l'emploi de TEVA-ACYCLOVIR.

Effets secondaires fréquents pouvant toucher 1 personne sur 10 :

- Maux de tête
- Nausées, diarrhée, troubles gastriques, vomissements
- Sensation de malaise
- Faiblesse, manque d'énergie
- Picotements et démangeaison de la peau

Parmi les autres effets secondaires, citons : étourdissements; température élevée (fièvre); éruptions cutanées s'accompagnant de démangeaisons et de boursoufflures; réaction cutanée après

exposition au soleil (photosensibilité); chute des cheveux et des poils; ecchymoses ou saignements inhabituels; essoufflement; effets sur les résultats des tests de sang et d'urine; enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge; augmentation de la quantité d'enzymes dans le foie; agitation ou confusion; sensation de tremblements, de déséquilibre et manque de coordination; difficulté à parler ou enrouement; hallucinations (fait de voir ou d'entendre des choses qui ne sont pas réelles); somnolence; incapacité à penser ou à juger clairement ou troubles de la concentration; troubles du comportement, de la parole et du mouvement des yeux; perte de conscience; jaunissement de la peau et du blanc des yeux, inflammation du foie; et changements des résultats des tests sanguins (baisse du nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes).

	ecchymoses (bleus) ou saignements inhabituels			
--	---	--	--	--

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous éprouvez un effet inattendu pendant que vous prenez TEVA-ACYCLOVIR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver les comprimés à la température ambiante (15 °C à 30 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence	Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Inconnu	Réaction allergique sévère : éruption cutanée s'accompagnant de démangeaisons et de boursoufflures; enflure, touchant parfois le visage ou la bouche et causant de la difficulté à respirer; collapsus			✓
	Insuffisance rénale : douleur dans le côté (région entre les côtes et la hanche) ou dans le bas du dos, au niveau des reins			✓
	Troubles sanguins :			✓

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration pourrait nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais : 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document ainsi que la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :
1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais);

1 (877) 777-9117 (français)
ou en écrivant à : druginfo@tevacanada.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Dernière révision : 28 avril 2015