

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**MYLAN-ACYCLOVIR**

Acyclovir, USP

Comprimés dosés à 200, à 400 et à 800 mg

Norme fabricant

Agent Antiviral

Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Etobicoke (Ontario)
Canada
M8Z 2S6

Date de révision :
15 janvier 2015

N° de contrôle : 181160

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	12
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	15
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
DISPONIBILITÉ DES PRÉSENTATIONS.....	16
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	 17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	17
ESSAIS CLINIQUES.....	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
VIROLOGIE.....	20
TOXICOLOGIE.....	23
RÉFÉRENCES	36
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	 43

Pr **MYLAN-ACYCLOVIR**

Acyclovir, USP

Comprimés dosés à 200, à 400 et à 800 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimés dosés à 200, à 400 et à 800 mg	Lactose Monohydrate (pour seulement la dose du 200 mg) <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur la présentation, la composition et le conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MYLAN-ACYCLOVIR (acyclovir) est indiqué pour :

- le traitement des épisodes initiaux d'herpès génital;
- la suppression des récurrences d'herpès génital anormalement fréquentes (six épisodes ou plus par année);
- le traitement de courte durée du zona et de la varicelle.

Les résultats des études cliniques semblent indiquer que certains patients souffrant d'herpès génital récurrent peuvent profiter des bienfaits cliniques de l'acyclovir en comprimé si celui-ci est administré dès les premiers signes d'un épisode imminent. Les patients les plus susceptibles de bénéficier d'une telle administration sont ceux dont les récurrences sont prolongées et sévères; lorsque les récurrences sont peu fréquentes, il peut être plus approprié de recourir au traitement intermittent plutôt qu'au traitement suppressif.

L'administration sans délai d'un traitement par voie orale par l'acyclovir à des patients immunocompétents souffrant de zona aigu s'est traduite par une diminution de l'excrétion virale, une réduction du délai de guérison, une moins grande dissémination et une atténuation de la douleur aiguë.

L'administration de l'acyclovir par voie orale dans le traitement de la varicelle chez des sujets immunocompétents s'est traduite par une diminution du nombre total de lésions, par une accélération de l'évolution des lésions vers les stades de formation des croûtes et de cicatrisation, ainsi que par une baisse du nombre de lésions hypopigmentées résiduelles. L'acyclovir a en outre permis d'atténuer la fièvre et les symptômes généraux associés à la varicelle.

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

Gériatrie (≥ 65 ans) : L'emploi de l'acyclovir dans la population âgée peut être associé à des différences sur le plan de l'innocuité en raison des changements de la fonction rénale dus au vieillissement. Ce sujet est abordé brièvement dans les sections appropriées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pédiatrie (< 2 ans) : Aucune donnée n'est disponible.

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-ACYCLOVIR (acyclovir) est contre-indiqué chez les patients qui acquièrent une hypersensibilité ou qui sont hypersensibles à l'acyclovir, le valacyclovir ou à tout autre ingrédient des préparations. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur la présentation, la composition et le conditionnement de la monographie du produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

On veillera à maintenir une hydratation adéquate chez les patients recevant de fortes doses d'acyclovir par voie orale.

Le traitement suppressif de l'herpès génital par l'acyclovir ne doit être envisagé que pour les patients sévèrement atteints. On recommande d'effectuer une évaluation périodique de l'état du patient pour déterminer si le traitement suppressif continu est toujours justifié. Chez certains patients, on a remarqué que la première récurrence consécutive à l'arrêt du traitement suppressif tendait à être plus sévère.

Le médecin doit être conscient que chez les patients sévèrement immunodéprimés, l'utilisation répétée ou prolongée d'acyclovir peut entraîner la sélection de virus résistants associés à des infections pouvant se montrer réfractaires. 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.

Ne pas dépasser la posologie et la durée de traitement recommandées (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). Quand il décide de prescrire un traitement suppressif par l'acyclovir, le médecin doit tenir compte des connaissances actuelles sur les effets à long terme de MYLAN-ACYCLOVIR; il faut que sa décision soit clairement liée à l'état du patient.

Bien que les lésions cutanées associées aux infections herpétiques soient souvent pathognomoniques, le cytodiagnostics de Tzanck effectué à l'aide d'exsudats ou de produits de raclage provenant de la lésion peut faciliter le diagnostic. Le seul moyen d'obtenir une confirmation absolue du diagnostic est d'effectuer une culture démontrant la présence du virus de l'herpès simplex. On devrait procéder aux examens appropriés afin d'écarter les autres maladies transmissibles sexuellement. Tous les patients doivent être avisés de faire preuve d'une prudence particulière si des lésions actives apparaissent au cours du traitement, afin d'éviter toute possibilité de transmission virale. L'herpès génital peut également être transmis en l'absence de symptômes : un phénomène appelé « excrétion virale asymptomatique ».

On doit se fonder sur l'état clinique du patient et sur les effets indésirables de l'acyclovir lorsqu'on évalue la capacité du patient à conduire un véhicule ou à faire fonctionner une machine. Aucune étude n'a traité de l'effet de l'acyclovir sur la conduite d'un véhicule ou la capacité de faire fonctionner une machine. Par ailleurs, la pharmacologie de la substance active ne permet pas de conclure à un effet délétère sur ces activités.

Normalement, la varicelle survenant chez les enfants par ailleurs en bonne santé évolue spontanément vers la guérison et est d'intensité légère ou modérée; la maladie tend toutefois à atteindre plus durement les adolescents et les adultes. Dans le cadre des études contrôlées, on a instauré le traitement dans les 24 heures suivant l'apparition des éruptions cutanées caractéristiques; on ne dispose d'aucune donnée sur les effets d'un traitement instauré plus tard au cours de la maladie. On ne sait pas si le traitement de la varicelle dans l'enfance exerce un effet sur l'immunité à long terme. Cependant, rien n'indique que le traitement de la varicelle par l'acyclovir réduit ou accroît la fréquence ou la sévérité des récurrences subséquentes de zona plus tard dans la vie.

Carcinogénèse et mutagenèse

L'acyclovir, à des concentrations élevées, a provoqué des mutations dans le cadre de certaines études de courte durée (voir Partie II, TOXICOLOGIE).

Rénal

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 les reins, il faut réduire la dose chez les patients présentant une atteinte rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients présentant une atteinte rénale aiguë ou chronique). Étant donné que les patients âgés risquent d'avoir une fonction rénale altérée, il faut envisager de réduire la dose chez ces patients. Les patients âgés comme les patients présentant une atteinte rénale sont plus susceptibles d'avoir des effets indésirables d'ordre neurologique et doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite. Dans les cas signalés, ces réactions étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

On doit user de prudence lorsqu'on administre de l'acyclovir à des patients prenant des agents potentiellement néphrotoxiques, car cela pourrait accroître le risque de dysfonctionnement rénal.

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 particulières

Femmes enceintes : Les études de tératologie menées à ce jour sur les animaux ont en général donné des résultats négatifs. Toutefois, dans le cadre d'une étude non standardisée menée sur des rats, on a observé des anomalies fœtales de la tête et de la queue, ainsi qu'une toxicité maternelle. Étant donné que de telles études ne sont pas toujours représentatives de la réaction humaine, l'acyclovir ne doit pas être administré aux femmes enceintes, sauf si le médecin juge que les avantages l'emportent sur les risques pour le fœtus. Le risque de fragmentation chromosomique causée *in vitro* par des concentrations élevées d'acyclovir doit également être pris en considération.

Un registre de femmes enceintes prenant de l'acyclovir, créé après la commercialisation du produit, a permis de recueillir des données sur l'issue de la grossesse chez les femmes exposées à l'une ou l'autre des préparations de l'acyclovir. Ces données n'ont pas révélé de hausse du nombre de malformations congénitales parmi les sujets exposés à l'acyclovir par rapport à la population générale. De plus, les malformations congénitales notées ne présentaient aucune caractéristique exclusive ou répétitive qui laisserait supposer qu'elles sont attribuables à une cause commune.

Femmes qui allaitent : Des concentrations d'acyclovir ont été observées dans le lait de deux femmes après administration orale d'acyclovir et représentaient de 0,6 à 4,1 fois les taux plasmatiques correspondants. Ces concentrations exposeraient le nourrisson à une dose

d'acyclovir allant jusqu'à 0,3 mg/kg/jour. Il faut donc être prudent lorsqu'on administre de l'acyclovir à des mères qui allaitent.

Pédiatrie : On n'a pas encore étudié de façon adéquate l'innocuité et l'efficacité de l'acyclovir chez les enfants de moins de deux ans.

Gériatrie : Il faut envisager la possibilité d'une atteinte rénale chez les personnes âgées et ajuster la posologie en conséquence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients présentant une atteinte rénale aiguë ou chronique). On doit maintenir une hydratation adéquate chez les patients âgés qui prennent de fortes doses d'acyclovir par voie orale.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Des effets indésirables d'ordre neurologique ont aussi été signalés dans de rares cas. Les patients âgés et les patients ayant des antécédents d'atteinte rénale sont les plus susceptibles de présenter ces effets. Dans les cas signalés, ces réactions étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Traitement de l'herpès simplex : Administration à court terme (5-10 jours) : Les réactions indésirables les plus fréquemment observées au cours d'essais cliniques portant sur 298 patients recevant de l'acyclovir par voie orale comme traitement de l'herpès génital sont énumérées dans le tableau 1 :

Tableau 1 : Réactions indésirables signalées dans les essais cliniques portant sur le traitement de l'herpès génital par l'acyclovir

Réactions indésirables	Total	%
Nausées ou vomissements	8	2,7

Suppression de l'herpès simplex : Administration à long terme : Les réactions indésirables les plus fréquemment observées au cours d'un essai clinique où on avait administré de l'acyclovir de façon continue à raison de 400 mg (deux capsules de 200 mg) deux fois par jour pour prévenir les récurrences d'herpès sont énumérées dans le tableau 2 :

Tableau 2 : Réactions indésirables signalées dans un essai clinique portant sur la prévention des récurrences d'herpès génital par l'acyclovir

Réactions indésirables	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

Les essais cliniques effectués jusqu'à maintenant semblent indiquer que la sévérité et la fréquence des effets indésirables ne risquent guère d'entraîner l'arrêt du traitement.

Traitement du zona : Les réactions indésirables les plus fréquemment observées au cours de trois essais cliniques contrôlés par placebo portant sur le traitement par voie orale du zona à l'aide de l'acyclovir, administré à raison de 800 mg cinq fois par jour pendant sept ou dix jours, sont énumérées dans le tableau 3 :

Tableau 3 : Réactions indésirables signalées dans les essais cliniques portant sur le traitement du zona

Réactions indésirables	ACYCLOVIR (N = 323) %	PLACEBO (N = 323) %
Malaise	11,5	11,1
Nausées	8,0	11,5
Céphalées	5,9	11,1
Vomissements	2,5	2,5
Diarrhée	1,5	0,3

Traitement de la varicelle : Les réactions indésirables les plus fréquemment observées dans le cadre de trois essais cliniques contrôlés par placebo portant sur le traitement de la varicelle à l'aide de l'acyclovir administré par voie orale sont énumérées dans le tableau 4 :

Tableau 4 : Réactions indésirables signalées dans les essais cliniques portant sur le traitement de la varicelle

Réactions indésirables	ACYCLOVIR (N = 495) %	PLACEBO (N = 498) %
Diarrhée	3,2	2,2

Effets indésirables moins courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées chez moins de 1 % des patients recevant de l'acyclovir dans tout essai clinique : douleurs abdominales, anorexie, constipation, étourdissements, œdème, fatigue, flatulences, adénopathie inguinale, insomnie, douleurs aux jambes, arrière-goût laissé par le médicament, éruption cutanée, mal de gorge, mouvements spasmodiques de la main et urticaire.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

Aucune variation cliniquement significative des résultats de laboratoire n'a été observée lors des essais cliniques portant sur le traitement de la varicelle et du zona, ainsi que sur le traitement et la suppression de l'herpès génital par l'acyclovir.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les événements suivants ont été déclarés volontairement en clinique depuis l'homologation de l'acyclovir. Ces événements ont été retenus en raison de leur gravité, de leur fréquence de signalement ou de leur rapport causal avec de l'acyclovir ou encore d'une combinaison de ces facteurs. Après la commercialisation du produit, les effets indésirables sont signalés spontanément à partir d'une population de taille inconnue, et il n'est donc pas possible d'en estimer la fréquence.

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

Système nerveux : Des cas d'étourdissements, de paresthésie, 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. Ces effets sont généralement réversibles et habituellement signalés chez des patients présentant une atteinte rénale ou encore chez des patients présentant d'autres facteurs de prédisposition (voir

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Ces symptômes peuvent être marqués, particulièrement chez les adultes plus âgés.

Système digestif : Diarrhée, troubles gastro-intestinaux et nausées.

Sang et système lymphatique : Des cas d'anémie, de leucopénie, de lymphadénopathie et de thrombocytopénie ont été signalés.

Hypersensibilité et peau : Alopécie, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, éruptions cutanées, y compris photosensibilité, prurit, urticaire et, rarement, 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.

Sens : Troubles 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

On n'a noté aucune interaction d'importance clinique.

L'acyclovir est éliminé sous forme essentiellement inchangée dans l'urine par sécrétion tubulaire rénale active. L'administration en concomitance de tout médicament faisant concurrence à ce mécanisme peut augmenter les concentrations plasmatiques d'acyclovir. Le probénécide et la cimétidine augmentent ainsi l'aire sous la courbe (ASC) de l'acyclovir et réduisent la clairance rénale de ce médicament. De même, on a constaté une augmentation de l'ASC de la concentration plasmatique de l'acyclovir et des métabolites inactifs du mofétilmycophénolate, immunosuppresseur utilisé chez les greffés, lors de l'administration concomitante des deux médicaments. Toutefois, compte tenu du large indice thérapeutique de l'acyclovir, il n'y a pas lieu de modifier la dose.

Interactions médicament-aliment

Il n'y a pas d'interactions connues avec les aliments (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- La dose de MYLAN-ACYCLOVIR (acyclovir) doit être réduite chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale.
- Le traitement doit être instauré dès que la varicelle ou le zona a été diagnostiqué ou aux premiers signes ou symptômes de poussée d'herpès génital.
- La dose recommandée et la durée du traitement varient selon l'indication.

Posologie recommandée et modification posologique

Traitement de la primo-infection d'herpès génital : 200 mg aux quatre heures, cinq fois par jour, pour un total d'un gramme par jour pendant dix jours. On doit instaurer le traitement le plus tôt possible suivant l'apparition des premiers signes et symptômes.

Traitement suppressif des récurrences d'herpès génital : La posologie initiale recommandée est de 200 mg trois fois par jour. En cas de récurrence, on peut l'augmenter à un comprimé à 200 mg cinq fois par jour. Au besoin, on peut envisager d'administrer une dose de 400 mg (un comprimé à 400 mg [deux 200 mg comprimés]) deux fois par jour. On recommande de réévaluer l'état du patient périodiquement afin de déterminer si on doit poursuivre le traitement.

Le traitement intermittent par l'acyclovir consiste en l'administration d'une dose de 200 mg toutes les quatre heures, cinq fois par jour pendant cinq jours. Le traitement doit être instauré dès les tous premiers signes ou symptômes (prodrome) de récurrence.

Traitement du zona : 800 mg toutes les quatre heures, cinq fois par jour, pendant sept à dix jours. On doit instaurer le traitement dans les 72 heures suivant l'apparition des lésions. Lors des essais cliniques, on a constaté que le traitement était optimal quand on l'amorçait dans les 48 heures suivant l'apparition des lésions.

Traitement de la varicelle : 20 mg/kg (maximum de 800 mg) par voie orale, quatre fois par jour pendant cinq jours. On doit instaurer le traitement dans les 24 heures suivant l'apparition des éruptions cutanées.

Patients présentant une atteinte rénale aiguë ou chronique : On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre de l'acyclovir à des patients dont la fonction rénale est altérée. Une hydratation adéquate doit être maintenue.

Des études poussées sur la pharmacocinétique de l'acyclovir administré par perfusion intraveineuse ont été réalisées auprès de sujets présentant une atteinte rénale.

D'après ces études, les ajustements posologiques suivants sont recommandés, dans le tableau 5, chez les patients atteints d'herpès génital ou de zona :

Tableau 5 : Modification posologique en présence d'atteinte rénale

Régime posologique normal	Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²)	Régime posologique ajusté	
		Dose (mg)	Intervalle entre les doses (heures)
200 mg toutes les 4 heures	> 10	200	aux 4 heures, 5 x/jour
	0-10	200	aux 12 heures
400 mg toutes les 12 heures	> 10	400	aux 12 heures
	0-10	200	aux 12 heures
800 mg toutes les 4 heures	> 25	800	aux 4 heures, 5 x/jour
	10-25	800	aux 8 heures
	0-10	800	aux 12 heures

Hémodialyse : La demi-vie plasmatique moyenne de l'acyclovir chez les personnes faisant l'objet d'une hémodialyse est d'environ cinq heures. On observe ainsi une diminution de 60 % de la concentration plasmatique du médicament après une dialyse de six heures. Par conséquent, on doit ajuster la posologie de façon à ce qu'une dose additionnelle soit administrée après chaque séance de dialyse.

Dialyse péritonéale : Aucune dose supplémentaire ne semble nécessaire après l'ajustement de l'intervalle d'administration.

Oubli d'une dose

On doit conseiller au patient qui oublie de prendre une dose de MYLAN-ACYCLOVIR de la prendre dès qu'il constate son oubli et de prendre la dose suivante après l'intervalle de temps approprié.

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 que partiellement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Des patients ont ingéré une dose pouvant atteindre 20 g d'acyclovir en une seule occasion sans ressentir

d'effets indésirables imprévus. Au cours d'études cliniques, la concentration plasmatique maximale du médicament observée à ces doses a été de 10,0 µg/mL chez un seul patient. Des surdoses accidentelles d'acyclovir par voie orale répétées sur plusieurs journées ont entraîné des effets gastro-intestinaux (nausées et vomissements) et neurologiques (céphalée et confusion).

Les doses utilisées dans le cadre du traitement intraveineux chez les humains atteignaient 1 200 mg/m² (28 mg/kg) trois fois par jour, pour des périodes allant jusqu'à deux semaines. Les concentrations plasmatiques maximales ont atteint 80 µg/mL. Des surdoses d'acyclovir administré par voie intraveineuse ont entraîné une élévation des taux de créatinine sérique et d'azote uréique du sang ainsi qu'une insuffisance rénale subséquente. Des effets de nature neurologique, dont de la confusion, des hallucinations, de l'agitation, des convulsions et le coma, ont été associés à des cas de surdosage par voie intraveineuse.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite, et l'on doit rechercher les signes de toxicité. L'hémodialyse favorise grandement l'élimination de l'acyclovir et peut donc être envisagée comme option thérapeutique advenant une surdose symptomatique. La précipitation d'acyclovir dans les tubules rénaux peut survenir si le seuil maximal de solubilité (2,5 mg/mL) dans le fluide intratubulaire est dépassé. Si une insuffisance rénale et une anurie se déclarent, le patient peut bénéficier d'une hémodialyse jusqu'à ce que la fonction rénale soit rétablie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

MYLAN-ACYCLOVIR (acyclovir), analogue acyclique synthétique d'un nucléoside purique, est un substrat hautement spécifique de la thymidine-kinase à spécificité d'herpès simplex (HSV) et du virus varicelle-zona (VZV). L'acyclovir se révèle un faible substrat de la thymidine-kinase spécifique aux cellules hôtes. La thymidine-kinase à spécificité d'herpès simplex et du virus varicelle-zona convertit l'acyclovir en monophosphate qui est alors transformé en acyclovir diphosphate et en acyclovir triphosphate par un certain nombre d'enzymes cellulaires. L'acyclovir triphosphate est en même temps un inhibiteur et un substrat de l'ADN-polymérase à spécificité d'herpèsvirus. Bien que l'ADN-polymérase cellulaire dans les cellules infectées puisse également être inhibée par l'acyclovir triphosphate, cela ne se produit que lorsque les concentrations d'acyclovir triphosphate sont plus élevées que celles qui inhibent l'ADN-polymérase à spécificité d'herpèsvirus. L'acyclovir est sélectivement converti en sa forme active dans les cellules infectées par l'herpèsvirus et est ainsi absorbé de façon préférentielle par ces cellules. On a démontré que le potentiel toxique *in vitro* de l'acyclovir dans les cellules normales et non infectées est beaucoup moins élevé que dans les cellules infectées parce que : 1) l'absorption est moindre; 2) une moins grande quantité d'acyclovir est convertie en sa forme active; et 3) l'ADN-polymérase cellulaire a une affinité moindre pour la forme active du produit.

L'inhibition de la réplication de l'herpèsvirus résulte de l'effet combiné de la spécificité de la thymidine-kinase, de l'inhibition de l'ADN-polymérase et de l'interruption précoce de la synthèse de l'ADN. L'acyclovir n'a eu aucun effet sur le virus latent en phase de non-réplication. L'inhibition du virus écourte la période d'excrétion virale, diminue l'ampleur de la dissémination et la gravité du processus morbide, et favorise ainsi la guérison. On ne dispose pas de preuves que le traitement suppressif à l'acyclovir entrave la migration du virus vers le tissu nerveux. L'acyclovir empêche la manifestation des épisodes récurrents d'herpès en inhibant la réplication virale après la réactivation.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'acyclovir administré par voie orale a fait l'objet de six études cliniques regroupant 110 patients adultes.

Absorption : Dans le cadre d'une de ces études, 35 patients immunodéprimés souffrant d'une infection au HSV ou à VZV ont reçu des capsules d'acyclovir à raison de 200 à 1 000 mg toutes les quatre heures, six fois par jour pendant cinq jours : on a évalué la biodisponibilité à 15-20 %. Dans cette même étude, les concentrations plasmatiques étaient parvenues à l'état d'équilibre au deuxième jour de traitement. Les concentrations maximale et minimale moyennes à l'état d'équilibre suivant l'administration de la dernière dose de 200 mg étaient de 0,49 µg/mL (0,47-0,54 µg/mL) et de 0,31 µg/mL (0,18-0,41 µg/mL), respectivement. Après la dernière dose de 800 mg, elles étaient de 2,8 µg/mL (2,3-3,1 µg/mL) et de 1,8 µg/mL (1,3-2,5 µg/mL). Dans une autre étude, 20 patients immunocompétents souffrant d'infections génitales récurrentes d'herpès simplex ont reçu des capsules d'acyclovir, à raison de 800 mg toutes les six heures, quatre fois par jour pendant cinq jours; les concentrations maximale et minimale moyennes à l'état d'équilibre étaient respectivement de 1,4 µg/mL (0,66-1,8 µg/mL) et de 0,55 µg/mL (0,14-1,1 µg/mL).

Lors d'une étude à doses multiples avec permutation, 23 volontaires ont reçu de l'acyclovir selon une posologie d'une capsule à 200 mg, un comprimé à 400 mg et un comprimé à 800 mg six fois par jour. L'absorption diminuait à mesure qu'on augmentait la dose, et la biodisponibilité de l'acyclovir a été évaluée à 20 %, à 15 % et à 10 %, respectivement. La baisse de biodisponibilité est attribuée à la dose plutôt qu'à la forme pharmaceutique. On a démontré que l'absorption de l'acyclovir n'est pas proportionnelle à la dose quand cette dernière est supérieure à 200-800 mg. Dans cette étude, les concentrations maximale et minimale moyennes d'acyclovir à l'état d'équilibre étaient de 0,83 et 0,46 µg/mL, de 1,21 et 0,63 µg/mL et de 1,61 et 0,83 µg/mL pour les régimes posologiques de 200, de 400 et de 800 mg, respectivement.

Dans une autre étude réalisée auprès de 6 volontaires, l'influence des aliments sur l'absorption de l'acyclovir n'était pas apparente.

Distribution : Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible (de 9 à 33 %), et on ne prévoit pas d'interactions médicamenteuses dues au déplacement du médicament de son site de liaison.

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

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : Règle générale, la pharmacocinétique de l'acyclovir chez l'enfant est similaire à celle observée chez l'adulte. La demi-vie moyenne du médicament administré par voie orale à raison de 300 mg/m² et de 600 mg/m² à des enfants âgés entre sept mois et sept ans s'établissait à 2,6 heures (1,59 à 3,74 heures).

On n'a pas encore étudié à fond l'administration de l'acyclovir par voie orale aux enfants de moins de deux ans.

Gériatrie : Chez les personnes âgées, la clairance corporelle totale diminue avec l'âge, comme d'ailleurs la clairance de la créatinine, bien qu'il y ait peu de changements dans la demi-vie plasmatique terminale. Il peut être nécessaire de réduire la dose chez les patients âgés qui présentent une atteinte de la fonction rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale : La demi-vie et la clairance corporelle totale de l'acyclovir dépendent de la fonction rénale.

On recommande d'ajuster la posologie chez les patients dont la fonction rénale est diminuée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

On doit conserver les comprimés de MYLAN-ACYCLOVIR à température ambiante contrôlée (15 à 30 °C) dans un endroit sec, à l'abri de la lumière.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés :

Chaque comprimé dosé à 200 mg de MYLAN-ACYCLOVIR (acyclovir) contient 200 mg d'acyclovir et les ingrédients non médicinaux suivants : lactose, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, povidone et laque d'aluminium carmin d'indigo.

Chaque comprimé dosé à 400 mg de MYLAN-ACYCLOVIR contient 400 mg d'acyclovir et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, povidone et de l'oxyde ferrique n° 30.

Chaque comprimé dosé à 800 mg de MYLAN-ACYCLOVIR contient 800 mg d'acyclovir et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, povidone et laque d'aluminium carmin d'indigo.

DISPONIBILITÉ DES PRÉSENTATIONS

MYLAN-ACYCLOVIR (acyclovir) en comprimé dosé à 200 mg est disponible en flacons de 100 et 250 comprimés. Chaque comprimé bleu, plat, en forme de bouclier (pentagonal) et à bords biseautés, contient 200 mg d'acyclovir et porte l'inscription « ACY » au-dessus du chiffre « 200 » sur un côté, et la lettre « G » sur l'autre.

MYLAN-ACYCLOVIR (acyclovir) en comprimé dosé à 400 mg est disponible en flacon de 100 comprimés. Chaque comprimé rose, plat, en forme de bouclier (pentagonal) et à bords biseautés, contient 400 mg d'acyclovir et porte l'inscription « ACY » au-dessus du chiffre « 400 » sur un côté, et la lettre « G » sur l'autre.

MYLAN-ACYCLOVIR (acyclovir) en comprimé dosé à 800 mg est disponible en flacon de 100 comprimés. Chaque comprimé bleu, biconvexe, de forme ovale, contient 800 mg d'acyclovir et porte les inscriptions « ACY » et « 800 » séparées par une rainure sur un côté, et la lettre « G » sur l'autre.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

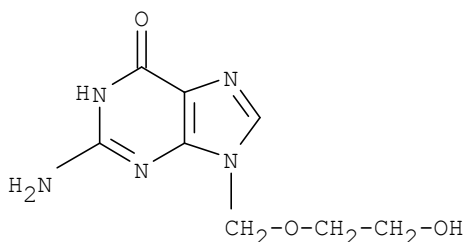
SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

Nom propre : acyclovir, USP

Nom chimique : 2-Amino-1,9-dihydro-9-[(2-hydroxyethoxy) methyl]-6H-purin-6-one, or 9-[(2-hydroxyethoxy) methyl] guanine

Autre dénomination : Acycloguanosine, Aciclovir, or Aciclovirum

Formule développée :



Formule moléculaire : C₈H₁₁N₅O₃

Masse moléculaire : 225.21

Description : L'acyclovir est une poudre blanche cristalline, dont la solubilité maximale dans l'eau est de 1,3 mg/mL à 25 °C.

Solubilité : Légèrement soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool. Soluble dans des solutions aqueuses diluées d'hydroxyde alcalin et d'acides minéraux.

Point de fusion : De 256,5 à 257 °C

pKa : 9,67

pH : Sans objet

Isomérisme éventuel : La structure de l'acyclovir ne présente pas de groupes chiraux pouvant produire des isomères structuraux. Il n'y a donc pas de potentiel d'isomérisme.

Polymorphisme : Il n'y a pas de formes polymorphiques connues de l'acyclovir.

ESSAIS CLINIQUES

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée afin de comparer la vitesse et le taux d'absorption d'un comprimé dosé à 800 mg de MYLAN -ACYCLOVIR et du produit de référence canadien présenté ci-dessous :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ DE L'ACYCLOVIR EN COMPRIMÉ, USP (1 x 800 mg)

D'après des données mesurées :

MOYENNE GÉOMÉTRIQUE MOYENNE ARITHMÉTIQUE (CV %)			
	MYLAN- ACYCLOVIR Comprimé dosé à 800 mg	ZOVIRAX [*] Comprimé dosé à 800 mg	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES EN % Mylan-Acyclovir/Zovirax
AsC _{0-t} heures (ng.h/mL)	3905,68 4383,81 (49,77)	4104,88 4558,94 (45,75)	95,49
AsC _{0-infini} (ng.h/mL)	4341,41 4824,75 (47,71)	4539,97 4984,90 (42,66)	96,04
C _{MAX} (ng/mL)	717,01 774,76 (41,06)	772,01 841,31 (42,38)	93,23
T _{MAX} ** (h)	1,89 (56,80)	1,63 (41,44)	---
T ₂ ** (h)	8,65 (31,82)	8,74 (36,65)	---

*Le produit de référence, Zovirax en comprimé dosé à 800 mg, de Burroughs Wellcome Inc., a été acheté au Canada.

**Les paramètres T_{MAX} et T₂ sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (CV %).

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée afin de comparer la vitesse et le taux d'absorption d'un comprimé dosé à 200 mg de MYLAN-ACYCLOVIR à ceux du produit à base d'acyclovir de référence canadien en comprimé dosé à 200 mg. Les données pharmacocinétiques calculées pour MYLAN-ACYCLOVIR et pour le produit de référence canadien sont présentées ci-dessous :

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA
BIODISPONIBILITÉ DE L'ACYCLOVIR EN COMPRIMÉ, USP
(1 x 200 mg)**

D'après des données mesurées :

MOYENNE GÉOMÉTRIQUE MOYENNE ARITHMÉTIQUE (CV %)			
	MYLAN- ACYCLOVIR Comprimé dosé à 200 mg	ZOVIRAX* Comprimé dosé à 200 mg	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES EN % Mylan-Acyclovir/Zovirax
ASC _{0-t heures} (ng.h/mL)	4360,35 4718,46 (41,47)	3911,53 4183,26 (40,92)	111,45
ASC _{0-infini} (ng.h/mL)	4912,40 5243,15 (37,15)	4405,01 4665,57 (36,71)	112,03
C _{MAX} (ng/mL)	805,02 861,97 (38,31)	730,22 785,73 (41,80)	110,58
T _{MAX} ** (h)	1,61 (49,17)	1,76 (48,17)	---
T ₂ ** (h)	10,29 (72,28)	9,35 (38,19)	---

*Le produit de référence, Zovirax en comprimé dosé à 200 mg, de Burroughs Wellcome Inc., a été acheté au Canada.

**Les paramètres T_{MAX} et T₂ sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (CV %)..

Primo-infection d'herpès genital

Des études à double insu, contrôlées par placebo, démontrent que l'acyclovir administré par voie orale réduit significativement la durée de l'infection aiguë et accélère la guérison des lésions. La durée de la douleur et la formation de nouvelles lésions ont diminué dans certains groupes de patients.

Herpès génital récurrent

Selon une étude menée auprès de patients ayant reçu de l'acyclovir à raison de 400 mg, deux fois par jour, pendant trois ans, 45 %, 52 % et 63 % des patients n'ont eu aucune récurrence dans les première, deuxième et troisième années, respectivement. Des essais en série sur les taux de récurrence aux trois mois révèlent que dans chaque trimestre, de 71 % à 87 % des patients n'avaient aucune récurrence.

Zona

Dans une étude à double insu, contrôlée par placebo, menée auprès de patients immunocompétents présentant une infection cutanée localisée due au zona, l'acyclovir (800 mg, 5 fois par jour, pendant 10 jours) a permis de réduire le délai de cicatrisation et de guérison des lésions, de réduire le temps nécessaire pour obtenir un soulagement complet de la douleur et de réduire la durée de l'excrétion virale ainsi que la durée de formation de nouvelles lésions.

Dans une étude similaire à double insu, contrôlée par placebo, acyclovir (800 mg, 5 fois par jour, pendant 7 jours) a réduit le délai de cicatrisation et de guérison complètes des lésions de même que le délai avant le soulagement complet de la douleur; la durée de formation de nouvelles lésions a également été réduite.

Le traitement a été mis en route dans les 72 heures qui ont suivi l'éruption cutanée et était plus efficace s'il était amorcé dans les 48 heures. Les bienfaits thérapeutiques étaient plus marqués chez les adultes de plus de 50 ans.

Varicelle

Trois essais à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo ont été menés auprès de 993 patients pédiatriques âgés de 2 à 18 ans atteints de varicelle. Tous les patients ont été traités dans les 24 heures qui ont suivi l'éruption cutanée. Lors de deux essais, l'acyclovir a été administré à raison de 20 mg/kg, quatre fois par jour (jusqu'à une dose quotidienne maximale de 3200 mg) pendant 5 jours. Dans le troisième essai, des doses de 10, 15 ou 20 mg/kg ont été administrées 4 fois par jour pendant 5 à 7 jours. Le traitement par l'acyclovir a permis de réduire le délai avant la cicatrisation à 50 % et de réduire le nombre maximum de lésions et le nombre médian de vésicules. Le nombre médian de lésions résiduelles a également diminué le jour 28, et le pourcentage de patients présentant une fièvre, une anorexie et une léthargie était également en baisse au jour 2. Le traitement par l'acyclovir n'a pas eu d'effet sur la réponse immunitaire humorale ou cellulaire spécifique du virus varicelle-zona 1 mois ou 1 an après le traitement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Voir PARTIE I, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

VIROLOGIE

On n'a pas établi de rapport quantitatif entre la sensibilité *in vitro* du virus de l'herpès simplex (HSV) et du virus varicelle-zona (VZV) à l'acyclovir et la réaction clinique au traitement chez l'humain. De plus, les épreuves d'évaluation de la sensibilité virale n'ont pas été standardisées. Les résultats de ces épreuves, exprimés par la concentration de médicament nécessaire à l'inhibition à 50 % de la croissance du virus en milieu de culture (DI₅₀), varient considérablement selon le dosage effectué, le type de cellule employé et le

laboratoire chargé de l'épreuve. La DI_{50} de l'acyclovir sur les isolats du HSV-1 peut varier entre 0,02 µg/mL (réduction des plaques dans des cellules de Vero) et 5,9-13,5 µg/mL (réduction des plaques dans des cellules rénales de singes verts). La DI_{50} sur le HSV-2 varie entre 0,01 µg/mL et 9,9 µg/mL (réduction des plaques dans des cellules de Vero et des cellules rénales de singes verts, respectivement).

À l'aide d'une méthode de fixation d'un colorant permettant de déterminer dans les cellules de Vero des DI_{50} environ cinq à dix fois plus élevées que ne le font les dosages de réduction des plaques, on a examiné sur une période de cinq ans 1417 isolats de HSV (553 du HSV-1 et 864 du HSV-2) prélevés chez quelque 500 patients. Ces dosages ont révélé que 90 % des isolats du HSV1 étaient sensibles à $\leq 0,9$ µg d'acyclovir par mL et que 50 % des isolats étaient sensibles à $\leq 0,2$ µg d'acyclovir par mL. En ce qui concerne les isolats du HSV-2, 90 % étaient sensibles à $\leq 2,2$ µg/mL et 50 % à $\leq 0,7$ µg/mL. Chez 44 patients, on a constaté une baisse significative de la sensibilité des isolats. À noter que ni les patients ni les isolats n'ont été choisis au hasard; de ce fait, les résultats ne sont pas représentatifs de la population générale. La plupart des isolats cliniques HSV dont la sensibilité était diminuée présentaient une carence relative en thymidine- kinase (TK) virale. On a également observé des souches montrant des altérations de la TK virale ou de l'ADN-polymérase virale.

La DI_{50} de l'acyclovir sur VZV varie entre 0,17-1,53 µg/mL (diminution du rendement, fibroblastes de prépuce humain) et 1,85-3,98 µg/mL (diminution des foyers, fibroblastes d'embryon humain). Une dose de 1,5 µg d'acyclovir par mL inhibe à 50 % la reproduction du génome du virus d'Epstein-Barr dans des cellules de Raji ou des cellules lymphoblastoïdes P3HR1 surinfectées. Le cytomégalo virus (CMV) est relativement résistant à l'acyclovir, les DI_{50} variant entre 2,3-17,6 µg/mL (réduction des plaques, fibroblastes d'embryon humain) et 1,82-56,8 µg/mL (hybridation de l'ADN, fibroblastes d'embryon humain). À l'état de latence, aucun génome d'herpès virus humain ne s'est montré sensible à l'acyclovir.

Résistance

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

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

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

La résistance du VZV à l'acyclovir semble se manifester selon les mêmes mécanismes que ceux qui sont associés au HSV.

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

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

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

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

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë

Souris et rats adultes : La toxicité aiguë de l'acyclovir administré par voie orale a été déterminée tel qu'indiqué dans le tableau 6 :

Tableau 6 : Études de toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie	DL ₅₀ (mg/kg)	Intervalle de conf. de 95 %	Signes
Souris	M	Orale	> 10 000	---	Aucun
Rat	M	Orale	> 20 000	---	Aucun

Rats nouveau-nés, rats immatures et rats adultes : Des groupes de dix rats mâles et dix rats femelles Charles River CD (Sprague-Dawley) ont reçu une dose unique élevée (cinq dosages différents) d'une solution (pH de 11,0) d'acyclovir par injection sous-cutanée à l'âge de 3, 10, 28 et 71 jours. Ils ont été en observation pendant 14 jours après le traitement. Les valeurs de la DL₅₀ ont été calculées selon la méthode de Litchfield et Wilcoxon (voir tableau 7 ci-dessous). Cette étude a été effectuée afin de déterminer si l'âge au moment de l'exposition influait sur la toxicité aiguë de l'acyclovir. Rien ne semblait indiquer que les jeunes rats étaient plus sensibles aux effets toxiques aigus de l'acyclovir que les rats plus âgés.

Tableau 7 : DL₅₀ chez les rats

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

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

Étude de toxicité orale sous-chronique

Souris : Quatre groupes comprenant chacun 28 souris mâles et 28 souris femelles Charles River CD-1 (ICR) ont reçu, par voie orale, au moyen d'une sonde gastrique, des doses

d'acyclovir en suspension pendant 33 jours. Les doses quotidiennes s'élevaient à 0, 50, 150 et 450 mg/kg. Des épreuves hématologiques et cliniques de laboratoire ont été effectuées chez 8 souris mâles et 8 souris femelles supplémentaires par groupe (aux mêmes doses) après les première et quatrième semaines d'administration et pendant la troisième semaine suivant la fin du traitement. Les concentrations plasmatiques du produit ont été mesurées à partir d'échantillons réunis, prélevés de 4 souris mâles et de 4 souris femelles supplémentaires de chaque groupe pendant la 1^{re}, la 15^e et la 30^e journée d'administration.

Selon les expériences préliminaires effectuées sur des rats et des souris, la forte dose de 450 mg/kg a été choisie pour produire, d'une manière pratique, les concentrations plasmatiques les plus élevées du produit par administration par voie orale chez des rongeurs. Les concentrations plasmatiques moyennes du produit variaient entre environ 3,4 µg/mL (à la dose la plus faible) et 1 1,0 µg/mL (à la dose la plus élevée) une heure après l'administration par voie orale.

Aucun changement qui puisse être attribué de manière catégorique à l'administration d'acyclovir n'a été enregistré sur les plans de la santé, du taux de croissance, de l'hématologie et des épreuves de laboratoire cliniques. Des examens macroscopiques et histopathologiques effectués à la fin de la période d'administration chez 16 rats mâles et 16 rats femelles provenant des groupes qui recevaient des doses élevées et des groupes témoins n'ont rien révélé d'important.

Études de toxicité chronique

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

Des rats Charles River CD (Sprague-Dawley) ont reçu de l'acyclovir en suspension par gavage. Il y avait 50 mâles et 50 femelles pour chacun des dosages suivants : 0, 50, 150 et 450 mg/kg. Après 30 et 52 semaines de traitement, 10 mâles et 10 femelles de chaque groupe ont été autopsiés. On a continué de donner de l'acyclovir chaque jour aux autres rats jusqu'à ce que la mortalité naturelle à l'intérieur de chaque groupe fasse baisser la population à environ 20 % du nombre d'animaux présents dans chaque groupe au début de l'étude. Par la suite, tous les rats ont été tués et autopsiés. Chez les mâles, on a atteint ce pourcentage à la 110^e semaine; chez les femelles, à la 122^e. Des tissus des rats témoins et de ceux du groupe à dose élevée ont été examinés au microscope classique. On a également observé à l'aide de cet instrument les tissus des rats des groupes à dose faible et intermédiaire qui présentaient des amas, des nodules ou des lésions anormales. Des tissus fixés de rats trouvés morts au cours des 52 premières semaines de l'étude ont également été examinés au microscope classique.

Aucun signe de toxicose n'a été noté. Les taux plasmatiques ont été déterminés 1,5 heure après l'administration aux 7^e, 90^e, 209^e, 369^e, 771^e (mâles seulement) et 852^e jours (femelles seulement). Les taux plasmatiques moyens obtenus chez les mâles qui recevaient des doses élevées (450 mg/kg/jour) aux temps indiqués plus haut se présentaient comme suit : 1,54, 1,63, 1,39, 1,60 et 1,70 µg/mL (6,84, 7,26, 6,17, 7,10 et 7,56 µM). Les taux plasmatiques

moyens correspondants pour les femelles qui recevaient des doses élevées 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). Après un an de traitement, les taux plasmatiques observés chez les mâles et chez les femelles à tous les dosages étaient en général comparables aux taux plasmatiques tirés d'échantillonnages antérieurs. Les épreuves de laboratoire, y compris l'hématologie, les analyses biochimiques et l'ophtalmoscopie, ont toutes donné des résultats normaux. Il n'y avait aucune lésion, macroscopique ou microscopique, causée par le produit et rien ne permettait d'affirmer que l'acyclovir avait influé sur la survie.

Étude à vie sur l'action cancérigène orale chez les rats : Aucun signe de toxicose n'a été observé chez les rats Charles River CD (Sprague-Dawley) (100 rats de chaque sexe par groupe posologique) à qui on a administré, par gavage oral, de l'acyclovir à des doses de 50, 150 et 450 mg/kg au cours d'une étude à vie sur l'action cancérigène orale. Les taux plasmatiques moyens obtenus à partir de doses élevées chez des mâles 1,5 heure après l'administration, à différents temps d'échantillonnage au cours de l'étude, étaient de 1,54, 1,63, 1,39, 1,60 et 1,70 µg/mL (6,84, 7,26, 6,17, 7,10 et 7,56 µM) respectivement aux 7^e, 90^e, 209^e, 369^e et 771^e jours. Les valeurs moyennes correspondantes pour les femelles ayant reçu des doses élevées étaient de 1,76, 2,38, 2,12, 1,71 et 1,81 µg/mL (7,82, 10,58, 9,44, 7,62 et 8,03 µM), respectivement, aux 7^e, 90^e, 209^e, 369^e et 852^e jours.

Les valeurs pour les épreuves cliniques de laboratoire, y compris l'hématologie, les analyses biochimiques, l'examen des urines, le poids corporel, la consommation alimentaire et l'ophtalmoscopie, étaient toutes normales. Il n'y avait aucune lésion macroscopique ou microscopique causée par le produit, et aucune preuve que l'acyclovir influe sur la survie, le schéma temporel de la fréquence tumorale ou les numérations tumorales des néoplasmes bénins ou malins.

La plupart du petit nombre de rats trouvés morts ou moribonds pendant les 52 premières semaines de l'étude ont souffert d'accidents posologiques révélés par la découverte postmortem d'une perforation œsophagienne ayant causé un épanchement pleural, une pneumonie ou une médiastinite.

Études à vie sur l'action cancérigène orale chez les souris : Aucun signe de toxicose n'a été observé chez les souris Charles River CD-1 (ICR) (115 souris de chaque sexe par groupe posologique) à qui on a administré, par gavage oral, de l'acyclovir à des doses de 50, 150 et 450 mg/kg/jour au cours d'une étude à vie sur l'action cancérigène orale. Les taux plasmatiques moyens obtenus à partir de doses élevées chez des mâles 1,5 heure après l'administration à différents temps d'échantillonnage au cours de l'étude étaient de 2,83, 3,17, et 1,82 µg/mL (12,59, 14,10 et 8,10 µM), respectivement, aux 90^e, 365^e et 541^e jours. Les valeurs moyennes correspondantes pour les femelles qui recevaient des doses élevées étaient de 9,81, 5,85 et 4,0 µg/mL (43,60, 26,0 et 17,79 µM).

Les valeurs pour les épreuves cliniques de laboratoire, y compris l'hématologie, le poids corporel et la consommation alimentaire étaient toutes normales. Il n'y avait aucune lésion macroscopique ou microscopique causée par le produit. Les souris femelles à qui on a

administré 150 et 450 mg/kg d'acyclovir ont survécu beaucoup plus longtemps que les souris femelles témoins. La survie des mâles traités était comparable à celle des mâles témoins. Les schémas de fréquence tumorale et de numérations tumorales des néoplasmes bénins ou malins n'ont pas été modifiés par l'acyclovir.

Étude de toxicité chronique orale de 12 mois chez les chiens : Des chiens beagles ont reçu 0, 15, 45 ou 150 mg/kg/jour d'acyclovir durant les deux premières semaines d'une étude d'un an. Chaque groupe d'essai comprenait neuf mâles et neuf femelles. Les chiens recevaient des capsules de gélatine contenant la dose appropriée. Ils étaient traités t.i.d.; les doses administrées à intervalles réguliers étaient de 0, 5, 15 et 50 mg/kg. Les doses de 45 et 150 mg/kg ont causé de la diarrhée, des vomissements, une consommation alimentaire réduite et une perte de poids chez les mâles et les femelles pendant les deux premières semaines de l'étude. C'est pour cette raison qu'à la troisième semaine de l'étude, on a décidé de réduire les dosages moyen et élevé à 30 et 60 mg/kg/jour (10 et 20 mg/kg t.i.d.). La dose faible de 15 mg/kg/jour (5 mg/kg t.i.d.) n'a pas été changée. Des chiens à qui on a administré 60 mg/kg/jour ont souffert de vomissements et de diarrhée occasionnels, mais étaient en bonne santé pendant la durée de l'étude. Le gain de poids corporel et la consommation alimentaire étaient comparables à ceux du groupe témoin.

Durant la toxicose provoquée par des doses plus élevées d'acyclovir, les taux plasmatiques du produit étaient très élevés [tel qu'indiqué par les valeurs moyennes initiales de 24,0 µg/mL (106,6 µM) pour les mâles recevant des doses élevées et de 17,4 µg/mL (77,2 µM) pour les femelles recevant des doses élevées, déterminées une heure après la troisième dose, au premier jour de l'étude]. Calculés le 15^e jour, les taux plasmatiques de l'acyclovir chez des chiens recevant de fortes doses (150 mg/kg/jour) étaient encore très élevés, mais ils ont diminué par la suite, lorsque les doses ont été réduites. Les valeurs des taux plasmatiques après 12 mois de traitement étaient, en général, comparables aux valeurs enregistrées après un, trois et six mois de traitement. Ainsi, il n'y avait aucune indication de métabolisme augmenté de l'acyclovir à la suite du traitement prolongé.

Au cours de la 13^e semaine, quelques chiens mâles et quelques chiens femelles qui recevaient des doses moyennes et élevées ont présenté les signes suivants : sensibilité des pattes avant, érosion des coussins charnus des pattes et cassure et décollement des griffes. La régénération des griffes perdues a commencé quelques semaines plus tard. Les griffes étaient régénérées six mois plus tard (période à laquelle trois mâles et trois femelles de chaque groupe ont été tués pour un sacrifice intermédiaire) et, vers la fin de l'étude, elles étaient, en général, en bon état. Aucun effet n'a été constaté sur les pattes ni les griffes des chiens qui recevaient des doses faibles (15 mg/kg/jour).

On a admis que les lésions de l'épithélium dermique qui produit la kératine de la griffe peuvent causer un arrêt de la production de kératine ou la formation de kératine anormale. La toxicose transitoire provoquée par de fortes doses (45 et 150 mg/kg/jour) d'acyclovir administrées durant les deux premières semaines de l'étude pourrait avoir affecté l'épithélium dermique. S'il y avait un effet transitoire sur l'épithélium dermique (qui pourrait être relié aux effets directs ou survenir à la suite d'une maladie provoquée par le

produit pendant les deux premières semaines de l'étude), il pourrait avoir pour séquelle ultérieure la perte de la griffe. Aucun effet distinct n'a été observé sur d'autres tissus produisant ou contenant de la kératine. On devrait insister sur le fait que les altérations des griffes semblent être reliées à la toxicose transitoire provoquée par des doses de 50 et de 150 mg/kg/jour administrées au cours des deux premières semaines de l'étude, et non pas aux doses de 30 et de 60 mg/kg/jour administrées par la suite.

Aucune altération importante n'a été provoquée par le produit quant aux indices d'essais sériques biochimiques, aux examens des urines et aux essais électrocardiographiques effectués à intervalles appropriés au cours de cette étude. Les indices d'albumine sérique et de protéine totale étaient légèrement réduits chez les chiens à qui on a administré 30 et 60 mg/kg/jour pendant six et douze mois. Cependant, tous les indices de ces paramètres se situaient quand même dans des limites considérées normales.

À l'exception des altérations résiduelles de kératine ancienne au bout des griffes, il n'y avait aucun signe d'effet relié au traitement dans les tissus examinés au microscope classique. De plus, il n'y avait aucune altération significative des indices des organes pesés lors de l'autopsie. Donc, les doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour ont été bien tolérées pendant un an. À la dose de 15 mg/kg/jour (5 mg/kg t.i.d.), l'acyclovir n'a causé aucun effet néfaste; cependant, les seuls effets indésirables observés à 30 ou 60 mg/kg/jour consistaient en des altérations au niveau des griffes et des coussins charnus (30 et 60 mg/kg/jour) et en de légers signes de troubles gastro-intestinaux (60 mg/kg/jour).

Étude sur la reproduction

Tératologie - Rats : L'acyclovir a été administré à des rates A.R.S. Sprague-Dawley gravides par injection sous-cutanée pendant la période d'organogenèse (du 6^e au 15^e jour de gestation) à des doses de 0,0, 6,0, 12,5 et 25,0 mg/kg de poids corporel, deux fois par jour.

Parmi les critères évalués pour l'effet composé, citons les données sur le poids corporel maternel, le gain de poids, l'apparence et le comportement, le taux de survie, les changements oculaires, le taux de grossesse et les données sur la reproduction. La viabilité de la progéniture et son développement ont également été évalués.

En plus des calculs mentionnés précédemment, on a sacrifié des animaux désignés une heure après la première dose du 15^e jour, afin de prendre des échantillons du sang maternel, du liquide amniotique et des fœtus pour calculer les concentrations du produit. Les valeurs moyennes obtenues avec ces échantillons sont énumérées au tableau 8.

Tableau 8 : Concentrations de l'acyclovir dans une étude de tératologie sur les rats

Dose mg/kg b.i.d., s.c.	Plasma (µG/ML)	Concentrations d'acyclovir	
		Liquide amniotique (µg/mL)	Homogénat fœtal µg/mL (nmoles/g de poids mouillé)
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)
12 (N = 5)	1,59±0,55	2,0±0,53	1,95 (8,64±2,33)

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

On n'a observé aucun effet qui soit attribuable à l'administration d'acyclovir quant au poids corporel maternel, à l'apparence et au comportement, au taux de survie, au taux de grossesse ou à la capacité de nidation. De plus, on n'a noté aucune différence reliée au produit quant à la taille des fœtus, à leur sexe et à leur développement.

Même si les fréquences de résorption et de viabilité fœtales se situaient dans la marge de variance normale dans tous les groupes, on a noté des fréquences un peu plus élevées de résorption chez les animaux recevant de fortes doses et dont on a provoqué la mort au 15^e et au 19^e jour de gestation. Cependant, on n'a abouti à aucune tendance qui soit clairement reliée à la dose du produit.

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

Tératologie - Lapins : Une étude tératologique a été effectuée chez des lapins blancs de Nouvelle-Zélande, selon la même méthode expérimentale de base utilisée avec les rats, sauf que l'administration se faisait du 6^e au 18^e jour de gestation. Les fœtus, le liquide amniotique et le sang maternel ont été prélevés au 18^e jour plutôt qu'au 15^e.

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

On a noté la présence de concentrations d'acyclovir dans les échantillons de plasma et de liquide amniotique, aussi bien que dans des homogénats de tissus fœtaux. Tous les échantillons ont été prélevés une heure après l'administration de la première dose, au

18^e jour de gestation. Les concentrations du produit dans le liquide amniotique étaient bien plus élevées que dans le plasma (voir tableau 9).

Tableau 9 : Concentrations d'acyclovir dans une étude de tératologie sur les lapins

Dose mg/kg b.i.d., s.c.	Plasma (µg/mL)	Concentrations d'acyclovir (moyenne et erreur type)	
		Liquide amniotique (µg/mL)	Homogénat fœtal µg/mL (nmoles/g de poids mouillé)
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 - fertilité : Une étude de fertilité portant sur deux générations a démontré que l'acyclovir ne portait pas atteinte à la fertilité ni à la reproduction chez des groupes de 15 souris mâles et 30 souris femelles. Les doses administrées par intubation gastrique à ces souris durant l'étude étaient de 50, 150 et 450 mg/kg/jour. Les mâles et les femelles ont respectivement été traités pendant 64 et 21 jours consécutifs avant l'accouplement.

Dans une étude sur la fertilité des rats, où des groupes de 20 mâles et de 20 femelles recevaient par injection sous-cutanée des doses de 0, 12,5, 25,0 et 50,0 mg/kg/jour d'acyclovir, ce médicament n'a eu aucun effet sur l'accouplement et la fertilité. Les mâles avaient été traités pendant 60 jours avant l'accouplement et jusqu'à la fin de la période d'accouplement. Quant aux rates, on a commencé le traitement 14 jours avant l'accouplement et on y a mis fin au 7^e jour de gestation. À 50 mg/kg/jour s.c., l'acyclovir a provoqué un accroissement statistiquement significatif de la perte de fœtus après l'implantation, mais n'a pas entraîné une réduction correspondante de la taille de la portée.

L'administration par voie sous-cutanée de 50 mg/kg/jour d'acyclovir à 25 lapines du 6^e au 18^e jour de gestation a produit une diminution statistiquement significative de la capacité de nidation, mais n'a entraîné aucune réduction subséquente de la taille de la portée. Chez tous les groupes traités à l'acyclovir, on a aussi observé que l'administration du médicament provoquait une augmentation du nombre du fœtus ayant des côtes surnuméraires. Cependant, l'analyse de la fréquence des côtes surnuméraires par portée indique que cet effet n'était pas associé à la dose d'acyclovir administrée.

Aucun effet sur la capacité de nidation et la taille de la portée n'a été observé suite à l'administration de 50 mg/kg/jour d'acyclovir intraveineux à 15 lapines du 6^e au 18^e jour de gestation.

Dans une étude périnatale et post-natale chez les rats (20 rates par groupe), on a administré par voie sous-cutanée 0, 12,5, 25 et 50 mg/kg/jour d'acyclovir à partir du

17^e jour de gestation jusqu'au 21^e jour post-partum. À 50 mg/kg/jour s.c., il y a eu une diminution statistiquement significative par groupe du nombre moyen de corps jaunes, de sièges d'implantation totaux et de fœtus vivants dans la génération F1. Bien qu'elle n'ait aucune signification statistique, on a aussi observé une réduction associée à la dose du nombre moyen par groupe de fœtus vivants et de sièges d'implantation aux posologies de 12,5 et de 25 mg/kg/jour s.c.

Lors d'une étude de détermination des doses, l'administration intraveineuse de 100 mg/kg/jour d'acyclovir – une dose ayant un effet connu de néphropathie occlusive chez les lapines – à cinq lapines du 6^e au 8^e jour de gestation a causé une augmentation significative des résorptions fœtales et une réduction correspondante de la taille de la portée. Toutefois, la dose maximale tolérée de 50 mg/kg/jour par voie intraveineuse n'a eu aucun effet sur la reproduction des lapins.

Dans une étude de toxicité sous-chronique chez les rats, on a administré à des groupes de 20 mâles et de 20 femelles des doses intrapéritonéales de 0, 20, 80 ou 320 mg/kg/jour d'acyclovir pendant un mois. Les doses ont entraîné une atrophie testiculaire qui a persisté pendant un mois après l'interruption du traitement. Certains signes histologiques de reprise de la production de sperme se sont manifestés 30 jours après la fin du traitement. Le temps de l'étude n'a toutefois pas permis de démontrer que cette réversibilité était complète.

Des doses intrapéritonéales d'acyclovir de 0, 5, 20 ou 80 mg/kg/jour ont été administrées pendant six mois à des groupes de 25 rats mâles et 25 rats femelles. Pendant 13 semaines, on a suivi 10 mâles et 10 femelles de chaque groupe sans rien leur administrer. Une atrophie testiculaire n'a été observée que chez les rats qui ont reçu des doses élevées de 80 mg/kg/jour pendant six mois. Les données sur le poids des organes et les examens au microscope classique ont démontré que la réversibilité de l'atrophie, survenue vers la fin de la phase de rétablissement suivant l'interruption du traitement, était complète.

Dans une étude de 31 jours portant sur des chiens (16 mâles et 16 femelles par groupe), pendant laquelle on a administré 50, 100 et 200 mg/kg/jour d'acyclovir i.v., aucune altération testiculaire n'a été observée à la dose de 50 mg/kg. Les doses de 100 ou de 200 mg/kg/jour ont provoqué la mort de quelques chiens à cause de la manifestation d'effets cytostatiques (moelle osseuse et épithélium gastro-intestinal) et d'aspermie testiculaire ou d'aspermie et de dispersion des canicules séminifères. La possibilité que ces altérations testiculaires constituent une conséquence primaire n'est pas exclue. Toutefois, des altérations semblables peuvent être observées à la suite d'un stress élevé chez des chiens moribonds.

Études de toxicité du développement

Rats nouveau-nés - Étude sous-chronique : De l'acyclovir dissous dans une solution saline stérile à 0,4 % a été injecté par voie sous-cutanée à des rats nouveau-

nés Charles River CD (Sprague-Dawley) pendant 19 jours consécutifs, à partir du 3^e jour post-partum. Les niveaux posologiques étudiés étaient de 0, 5, 20 et 80 mg/kg de poids corporel. Il y avait 12 portées (composées chacune de cinq mâles et de cinq femelles nouveau-nés allaités par leur mère naturelle) à chaque dosage. Les mères n'étaient pas traitées. Des nouveau-nés de chaque groupe ont été pris pour l'autopsie et l'évaluation microscopique d'une grande variété de tissus, y compris les yeux et plusieurs coupes du cerveau, après un traitement de 5, 12 ou 19 jours et à la suite d'une période de trois semaines sans administration (ils étaient âgés de 45 jours à ce moment-là). Des essais hématologiques (hémoglobine, hématocrite, numération des globules rouges et des globules blancs et numération globulaire différentielle) et des épreuves de laboratoire cliniques (azote uréique du sang) ont été effectués après 16 jours de traitement et répétés 18 jours après l'administration de la dernière (19^e) dose.

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

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

Les examens macroscopiques et microscopiques n'ont révélé aucun effet indésirable sur le développement oculaire. On devrait insister sur le fait qu'il n'y avait aucune preuve morphologique ni fonctionnelle d'effets indésirables sur le développement du cerveau ou d'autres parties du système nerveux central. L'acyclovir se distingue donc de la cytosine arabinoside qui, elle, produit une importante dysplasie

cérébelleuse et rétinienne chez les rats nouveau-nés.

Études de mutagénicité et autres études à court terme

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

Essai microbien : L'activité mutagène de l'acyclovir a été étudiée à l'aide du test d'Ames/ *Salmonella*, du test d'Ames avec modification avant l'incubation, du test de réparation d'ADN de Rosenkrantz *E. coli* polA⁺/polA⁻ et eukaryote *S. Cerevisiae*, D-4. Toutes les études ont été effectuées en présence et en l'absence d'activation métabolique exogène mammifère. L'acyclovir n'a provoqué de réaction positive dans aucun de ces systèmes.

Les études précédentes de *Salmonella* ont porté sur des concentrations extrêmement élevées afin de provoquer un niveau toxique. Aucun effet positif n'a été observé en présence ni en l'absence d'activation métabolique exogène mammifère à des concentrations d'acyclovir atteignant 300 mg/plaque ou 80 mg/mL.

Systèmes mammifères : L'activité mutagène de l'acyclovir a été éprouvée dans des cellules cultivées L5178Y de lymphomes de souris, hétérozygotes au locus de thymidine-kinase (TK), en calculant le taux ascendant de mutation de carence-TK (TK^{+/-} → TK^{-/-}). Des études supplémentaires ont été effectuées sur le locus HGPRT et sur le marqueur de résistance à la ouabaïne de ces mêmes cellules. Toutes les études ont été effectuées en présence et en l'absence d'activation métabolique exogène mammifère. Le composant d'essai était mutagène au locus TK à des concentrations élevées (400-2400 µg/mL). (En comparaison, la limite supérieure des taux plasmatiques maximums de l'acyclovir suite à l'administration orale de 200 mg q4h est de 0,9 µg/mL). L'acyclovir a produit une réponse négative dans le locus HGPRT et le marqueur de résistance à la ouabaïne. Les résultats étaient identiques avec ou sans activation métabolique.

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

À une concentration de 50 µg/mL (222 µM) pour un temps d'exposition de 72 heures, il a été démontré que l'acyclovir entraîne une augmentation statistiquement significative de la fréquence de la transformation morphologique des foyers à la suite du traitement *in vitro* de cellules BALB/C-3T3 en l'absence d'activation métabolique exogène. Les foyers transformés morphologiquement ont grandi comme des tumeurs après avoir été transplantés dans des souris immunodéprimées, isogéniques, à peine sevrées. Le diagnostic a révélé que les tissus tumoraux étaient soit des sarcomes indifférenciés, soit des lymphosarcomes.

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

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

À des doses de 25 et 50 mg/kg/jour i.p. pendant cinq jours consécutifs, l'acyclovir n'a pas produit d'effet à dominance létale chez les souris mâles BKA (CPLP). Signalons qu'il n'y avait aucune preuve d'effet à dominance létale chez les souris mâles et femelles Charles River CD-1 (ICR) traitées par voie orale à des dosages de 50, 150 et 450 mg/kg/jour, tel qu'indiqué au résumé sur l'étude de reproduction et de fertilité sur deux générations.

À des doses intrapéritonéales uniques de 25, 50 et 100 mg/kg, l'acyclovir n'a provoqué aucune aberration chromosomique dans les cellules de moelle osseuse de hamsters chinois examinés 24 heures après l'administration. À des doses néphrotoxiques plus élevées (500 et 1000 mg/kg), on a observé un effet blastogénique. (Une dose intrapéritonéale de 500 mg/kg chez des hamsters chinois a produit des pics plasmatiques moyens de 611 µg/mL (2,72 mM), soit 680 fois plus que la limite supérieure des taux plasmatiques maximums obtenus chez les humains lors de l'administration orale de 200 mg q4h.)

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

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

Études d'immunotoxicologie

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

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

Dans quatre essais *in vivo* chez des souris, où on calculait l'immunité à médiation cellulaire (cytotoxicité cellulaire dépendante du complément, cytotoxicité cellulaire indépendante du complément, hypersensibilité retardée et réaction du greffon contre l'hôte), l'acyclovir n'a démontré aucun effet inhibiteur à des doses uniques allant jusqu'à 200 mg/kg administrées deux jours après une stimulation antigénique.

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

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

Des études ont été effectuées pour évaluer l'effet de l'acyclovir *in vitro* sur la fonction des lymphocytes humains. Les effets inhibiteurs sur la blastogénèse n'ont été notés que dans des essais sur les concentrations maximales de mitogènes puissants, de phytohémagglutinine (PHA) et de concanavalline A (Con A), et uniquement à des concentrations de produit dépassant 50 µg/mL (222 µM). Ils étaient bien moins importants chez les antigènes Monilia et tétanos toxoïdes, où la réponse blastogénique était bien moins vigoureuse. Il y avait très peu d'effet sur la cytotoxicité ou sur la production de LIF, sauf à des concentrations de 200 µg/mL (890 µM), où on a démontré qu'il y avait un effet cytotoxique direct. Ces concentrations inhibitrices sont de loin plus élevées que les niveaux anticipés des doses choisies pour l'application clinique et plus de 1 000 fois supérieures à la concentration nécessaire pour inhiber la multiplication de l'herpèsvirus *in vitro*.

L'effet de l'acyclovir sur les cellules humaines a été calculé. Une concentration de 11,2 à 22,5 µg/mL (50 à 100 µM) inhibe de façon variable la division des fibroblastes, selon le concept expérimental et la confluence de la couche simple. Cet effet était moins important que celui causé par l'adénine arabinoside ou l'interféron leucocytaire humain lorsque ces trois agents antiviraux ont été comparés à des concentrations cliniques pertinentes. L'acyclovir a également inhibé l'incorporation de thymidine par les globules sanguins mononucléaires périphériques stimulés par la

PHA ou par trois antigènes différents d'herpèsvirus. Une courbe linéaire de réponse au produit a été observée avec ces cellules dont la prolifération a été inhibée à 50 % par 22,5 µg/mL (100 µM) d'acyclovir. L'inhibition a été exercée sur la prolifération des cellules T sans effet apparent sur la libération de lymphokines ni sur la fonction monocytaire.

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

RÉFÉRENCES

1. Balfour HH, Jr., Kelly JM, Suarez CS, Heussner RC, Englund JA, Crane DD et al. 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 al. 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 (eds) Churchill Livingstone, Edinbourg 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, Japon, Septembre 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 al. 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 al. 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. Crumpacker 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. Crumpacker 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 al. 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 al. 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 al. A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med* 1991; 325(22):1539-1544.
26. Ellis MN, Keller PM, Martin JL, Strauss SE, Nusinoff-Lehrman S et al. Characterization of an HSV-2 clinical isolate containing an ACV-resistant mutant which produces a thymidine kinase with altered substrate specificity. Ninth Int Herpesvirus Workshop, Seattle, Washington, Août 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, Gooze L et al. 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 al. 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 al. Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. *Am J Med* 1988; 85(2A):84-89.
35. Jacobson MA, Berger TG, Fikrig S, Becherer P, Moehr JW, Stanat SC et al. 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 al. 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(1A):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 al. 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 HSV genital isolates after oral acyclovir. 24th Interscience Conf Antimicrob Ag Chemother, Washington, DC, Octobre 8-10 1984.
43. Mattison HR, Reichman RC, Benedetti J, Bolgiano D, Davis LG, Bailey-Farchione A et al. 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 al. 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 al. 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 al. 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 al. 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, Octobre 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 al. Continuous varicella-zoster infection associated with acyclovir resistance in a child with AIDS. *JAMA* 1988; 260(19):2879-2882.
58. Parker AC, Craig JJ, 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 al. 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 al. 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 acyclovirresistant herpes simplex virus isolated from marrow transplant patients receiving multiple courses of treatment with acyclovir. *J Infect Dis* 1983; 148(6):1077- 1082.
70. Monographie de produit de ZOVIRAX[®], de GlaxoSmithKline Inc., n° de contrôle : 177766, datée du 10 novembre 2014.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-ACYCLOVIR Comprimé d'acyclovir

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de MYLAN-ACYCLOVIR (acyclovir) pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYLAN-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 :
MYLAN-ACYCLOVIR (acyclovir) est un antiviral.

Traitement du zona

MYLAN-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. MYLAN-ACYCLOVIR stoppe la multiplication du virus et empêche sa propagation dans les cellules saines avoisinantes. Il ne peut remplacer une cellule endommagée par la multiplication virale, mais il facilite le processus de guérison.

Traitement de la varicelle

MYLAN-ACYCLOVIR est utilisé dans le traitement de la varicelle, une maladie causée par le virus varicelle-zona. Voir la section Renseignements aux parents à la fin de ce dépliant.

Traitement et suppression de l'herpès génital

MYLAN-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 (HSV). Le HSV 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, MYLAN-ACYCLOVIR peut aussi servir à empêcher que l'infection à HSV ne revienne. On parle alors de traitement suppressif.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre MYLAN-ACYCLOVIR si vous êtes allergique ou si vous réagissez fortement à l'acyclovir ou le valacyclovir ou à tout autre ingrédient de la préparation de

MYLAN-ACYCLOVIR (voir la section « Les ingrédients non médicinaux sont »). Si vous

avez déjà eu une réaction allergique à l'un ou l'autre de ces produits, dites-le à votre médecin.

L'ingrédient médicinal est :

Les comprimés MYLAN-ACYCLOVIR contiennent de l'acyclovir, l'ingrédient actif.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les comprimés dosés à 200 mg de MYLAN-ACYCLOVIR contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : lactose, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, povidone et laque d'aluminium carmin d'indigo.

Les comprimés dosés à 400 mg de MYLAN-ACYCLOVIR contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, povidone et de l'oxyde ferrique n° 30.

Les comprimés dosés à 800 mg de MYLAN-ACYCLOVIR contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, povidone et laque d'aluminium carmin d'indigo.

La présentation :

MYLAN-ACYCLOVIR est offert en comprimés dosés à 200 mg, à 400 mg et à 800 mg d'acyclovir.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin avant d'utiliser MYLAN-ACYCLOVIR 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 MYLAN-ACYCLOVIR et/ou vous demande de rester hydraté.
- vous êtes ou 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).
- enceinte, vous tentez 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 MYLAN-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 MYLAN-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'utilisation à long terme de l'acyclovir chez les

humains. Il faut donc être prudent lorsqu'on prescrit le traitement continu à long terme par MYLAN-ACYCLOVIR. C'est pourquoi on recommande le traitement suppressif des récurrences d'herpès génital seulement chez les patients sévèrement atteints. Après l'arrêt du traitement, certains patients ont connu une aggravation de leur première récurrence 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 mesure de 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.

Dose habituelle pour le traitement du zona :

Pour le traitement du zona, la dose habituelle de MYLAN-ACYCLOVIR est de 800 mg toutes les quatre heures, cinq fois par jour, pendant sept à dix jours. MYLAN-ACYCLOVIR doit absolument être pris 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 MYLAN-ACYCLOVIR est de 20 mg/kg (maximum de 800 mg) par voie orale, quatre fois par jour pendant cinq jours. MYLAN-ACYCLOVIR doit absolument être pris le plus tôt possible dans les 24 heures qui suivent l'apparition des boutons.

Dose habituelle pour le traitement de l'herpès génital :

Pour le traitement d'un premier épisode d'herpès génital, la dose habituelle de MYLAN-ACYCLOVIR est de 200 mg aux quatre heures, cinq fois par jour (maximum 1 g par jour) pendant dix jours. MYLAN-ACYCLOVIR doit absolument être pris le plus tôt possible après l'apparition des premiers signes et symptômes.

Pour le traitement suppressif de l'herpès génital, la dose habituelle de MYLAN-ACYCLOVIR est de 200 mg, de 3 à 5 fois par jour ou 400 mg deux fois par jour. Vous devez suivre les directives à la lettre afin de maintenir en tout temps une quantité suffisante de médicament dans votre organisme et empêcher ainsi la multiplication du virus. Votre médecin s'efforcera de vous prescrire la dose minimale la plus

appropriée pour vous. Il pourra par conséquent augmenter ou diminuer la dose qu'il vous prescrira durant les premières semaines du traitement. Pour un traitement optimal, vous devez suivre les directives de votre médecin à la lettre.

Pour le traitement des récurrences d'herpès génital, la dose habituelle de MYLAN-ACYCLOVIR est de 200 mg toutes les

quatre heures, cinq fois par jour pendant cinq jours. Il faut prendre MYLAN-ACYCLOVIR dès les tout premiers signes ou symptômes (prodrome) de récurrence.

Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, puis prenez la dose suivante en respectant l'intervalle recommandé. Ne doublez pas les doses.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme pour tous les médicaments largement prescrits, on signale parfois des effets secondaires associés à l'utilisation de MYLAN-ACYCLOVIR.

Effets secondaires fréquents pouvant toucher jusqu'à 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 accompagnant de démangeaisons et de boursouffures; 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).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence	Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre 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 : ecchymoses (bleus) ou saignements inhabituels			✓

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés de MYLAN-ACYCLOVIR à la température ambiante (15 à 25 °C). Conservez les comprimés MYLAN-ACYCLOVIR dans un endroit sec, à l'abri de la lumière.

Gardez les comprimés de MYLAN-ACYCLOVIR en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, sans frais, au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
- par télécopieur, sans frais 1-866-678-6789, ou
- par la poste à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices relatives à la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par Mylan-Acyclovir.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : 15 janvier 2015



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca