

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MINT-ACYCLOVIR

Comprimés d'acyclovir USP

200 mg, 400 mg et 800 mg

AGENT ANTIVIRAL

**MINT PHARMACEUTICALS INC.
6575 Davand Drive
Mississauga, Ontario
L5T 2M3**

**DATE DE PRÉPARATION :
le 21 janvier 2022**

Numéro de contrôle : 239932

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 mcg/mL (440,5 mcM) 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 ($TK^{+/-} \rightarrow TK^{-/-}$). Des études supplémentaires ont été effectuées sur le locus HGPRT et sur le marqueur de résistance à l'ouabaïne de ces mêmes cellules. Toutes les études ont été effectuées en présence et en l'absence d'activation métabolique exogène mammifère. Le composant d'essai était mutagène au locus TK à des concentrations élevées (400-2400 mcg/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 mcg/mL). L'acyclovir a produit une réponse négative dans le locus HGPRT et le marqueur de résistance à l'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 l'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 mcg/mL (222 mcM) pour un temps d'exposition de 72 heures, il a été démontré que l'acyclovir entraîne une augmentation statistiquement significative de la fréquence de la transformation morphologique des foyers à la suite du traitement *in vitro* de cellules BALB/C-3T3 en l'absence d'activation métabolique exogène. 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 mcg/mL pour un temps d'exposition de 18 heures, l'acyclovir n'a pas entraîné de transformation morphologique des foyers parmi les cellules C3H/10T 1/2 traitées *in vitro* en l'absence d'activation métabolique exogène.

25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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).
31. 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.
32. Jacobson MA, Berger TG, Fikrig S, Becherer P, Moohr 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.
33. 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.
34. 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.
35. Kurtz T. Safety and efficacy of long-term suppressive acyclovir treatment of frequently recurring genital herpes: year 5 results. 30th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother 1990; 270.
36. 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.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Fréquence	Effet/ Symptôme	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Inconnue	Grave réaction allergique : éruption boursouflée qui démange; enflure, parfois du visage ou de la bouche provoquant de la difficulté à respirer; collapsus			✓
	Insuffisance rénale : douleur du côté du corps (entre les côtes et la hanche) ou dans la région rénale de votre dos			✓
	Troubles sanguins : ecchymoses ou saignements inhabituels			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu pendant la prise de MINT-ACYCLOVIR, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés MINT-ACYCLOVIR (comprimés d'acyclovir, USP) à température ambiante (15 à 30 °C). Conservez les comprimés MINT-ACYCLOVIR dans un endroit sec, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Conservez dans un contenant étanche.

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

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de MINT-ACYCLOVIR, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), le site web du fabricant : www.mintpharmaceuticals.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-398-9696.

Le présent feuillet a été rédigé par Mint Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : le 21 janvier 2022