

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

Appareil génito-urinaire

Élévation de la créatinine sanguine et du taux d'azote uréique sanguin (BUN). Insuffisance rénale aiguë, douleur rénale et hématurie ont été signalées. La douleur rénale pourrait être associée à une insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction significative sur le plan clinique n'a été identifiée.

L'acyclovir est éliminé, principalement sous forme inchangée, dans l'urine par sécrétion tubulaire rénale active. Tous les médicaments administrés en concomitance faisant concurrence à ce mécanisme peuvent accroître les concentrations plasmatiques d'acyclovir. Le probénécide et la cimétidine augmentent l'aire sous la courbe (ASC) de l'acyclovir par ce mécanisme et réduisent la clairance rénale de l'acyclovir. De la même manière, les augmentations des ASC plasmatiques d'acyclovir et du métabolite inactif de mofétilmycophénolate, un immunosuppresseur utilisé chez les patients ayant subi une greffe, ont été démontrées lorsque ces médicaments sont coadministrés. Toutefois, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en raison du large indice thérapeutique de l'acyclovir.

Interactions médicament-aliments

Il n'existe aucune interaction connue avec des aliments (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Interactions médicament-plantes médicinales

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

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- La posologie de MINT-ACYCLOVIR (comprimés d'acyclovir USP) doit être réduite chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.
- On doit initier le traitement le plus tôt possible une fois le diagnostic d'herpès-zoster (zona) posé, ou au premier signe ou symptôme d'une flambée d'herpès génital.
- La dose recommandée et la durée du traitement dépendent de l'indication.

concentrations plasmatiques après une période de dialyse de six heures. Par conséquent, le schéma posologique du patient doit être ajusté afin qu'une dose additionnelle lui soit administrée après chaque session de dialyse.

Dialyse péritonéale

Aucune dose supplémentaire ne semble être nécessaire après l'ajustement de l'intervalle posologique.

Dose oubliée

Si une dose de MINT-ACYCLOVIR est oubliée, on doit aviser le patient de la prendre dès qu'il ou elle s'en souvient, et puis poursuivre la dose suivante après l'intervalle de temps approprié.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez avec votre centre antipoison régional.

L'administration de charbon activé peut aider à l'élimination du médicament non absorbé. Des mesures de soutien général sont recommandées.

L'acyclovir n'est que partiellement absorbé dans le tractus gastro-intestinal. Des patients ont ingéré jusqu'à 20 g d'acyclovir en une seule fois, sans que des effets indésirables inattendus se présentent. 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 répétées d'acyclovir par voie orale sur plusieurs jours ont été associées à des effets gastro-intestinaux (comme la nausée et les vomissements) et des effets neurologiques (mal de tête et confusion).

Des doses intraveineuses aussi élevées que 1200 mg/m² (28 mg/kg) ont été administrées à des humains à raison de 3 fois par jour pendant jusqu'à 2 semaines. Les concentrations plasmatiques maximales ont atteint 80 µg/mL. Le surdosage d'acyclovir intraveineux a provoqué des élévations de la créatinine sérique et du taux d'azote uréique sanguin et une insuffisance rénale subséquente. Des effets neurologiques, y compris la confusion, les hallucinations, l'agitation, les convulsions et le coma ont été associés à des cas de surdosage par voie intraveineuse.

Les patients doivent être observés étroitement pour déceler tout signe de toxicité. L'hémodialyse favorise significativement l'élimination de l'acyclovir de la circulation sanguine et peut, par conséquent, être envisagée comme option thérapeutique advenant une surdose symptomatique. La précipitation de l'acyclovir peut survenir dans les tubules rénaux si la solubilité (2,5 mg/mL) dans le fluide intratubulaire est dépassée. En cas d'insuffisance rénale et d'anurie, le patient peut bénéficier de l'hémodialyse jusqu'à ce que la fonction rénale soit rétablie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'acyclovir, analogue acyclique de synthèse d'un nucléoside purique, est un substrat hautement spécifique de la thymidine-kinase du virus herpès simplex et du virus zona-varicelle, mais peu spécifique de la thymidine-kinase des cellules hôtes. La thymidine-kinase virale (virus herpès simplex et virus zona-varicelle) convertit l'acyclovir en acyclovir monophosphate que des enzymes cellulaires transforment ensuite en acyclovir diphosphate et en acyclovir triphosphate. L'acyclovir triphosphate est en même temps un inhibiteur et un substrat de l'ADN-polymérase spécifique du virus herpès simplex. La concentration d'acyclovir nécessaire pour inhiber l'ADN-polymérase du virus herpès simplex est beaucoup plus faible que celle nécessaire à l'inhibition de l' α -ADN-polymérase de la cellule hôte. L'acyclovir est sélectivement converti en sa forme active dans les cellules infectées par le virus herpès simplex et est ainsi absorbé de façon préférentielle par ces cellules infectées. *In vitro*, le potentiel de toxicité de l'acyclovir est beaucoup moins marqué sur les cellules normales et non infectées. Cela s'explique par le fait que : 1) l'absorption est moindre; 2) une moins grande quantité d'acyclovir est convertie en sa forme active; 3) l' α -ADN-polymérase cellulaire a une affinité moindre pour la forme active du produit. L'inhibition de la réplication du virus herpès simplex résulte de l'effet combiné de la grande affinité de la thymidine-kinase virale pour le médicament, de l'inhibition de l'ADN-polymérase virale, et de l'arrêt prématuré de la synthèse de l'ADN. Le médicament n'a aucun effet connu sur le virus qui n'est pas en phase de réplication. L'inhibition du virus écourte la période d'excrétion virale, diminue l'ampleur de la dissémination et la gravité du processus morbide, et favorise ainsi la guérison. Rien ne permet de penser que le traitement suppressif par l'acyclovir entrave la migration du virus vers le tissu nerveux. L'acyclovir empêche la manifestation des épisodes récurrents d'herpès en inhibant la réplication virale après la réactivation.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'acyclovir après administration orale a été évaluée dans 6 études cliniques impliquant 110 patients adultes.

Absorption

Dans une étude portant sur 35 patients immunodéprimés atteints d'une infection par l'herpès simplex ou la varicelle-zona auxquels on a administré des capsules d'acyclovir en doses de 200 à 1000 mg toutes les 4 heures, 6 fois par jour, pendant 5 jours, la biodisponibilité était estimée se situer entre 15 et 20 %. Dans cette étude, on a atteint l'état d'équilibre des taux plasmatiques dès le deuxième jour d'administration. Les concentrations maximales et minimales moyennes à l'état d'équilibre suivant la dernière dose de 200 mg était de 0,49 mcg/mL (0,47 à 0,54 mcg/mL) et de 0,31 mcg/mL (0,18 à 0,41 mcg/mL), respectivement, et suivant la dernière dose de 800 mg, de 2,8 mcg/mL (2,3 à 3,1 mcg/mL) et de 1,8 mcg/mL (1,3 à 2,5 mcg/mL). Dans une autre étude, chez 20 patients immunocompétents avec des infections récurrentes d'herpès génital auxquels on a administré des capsules d'acyclovir en doses de 800 mg toutes les 6 heures, 4 fois par jour pendant 5 jours, les concentrations maximales et minimales moyennes à l'état d'équilibre étaient de 1,4 mcg/mL (0,66 à 1,8 mcg/mL) et de 0,55 mcg/mL (0,14 à 1,1 mcg/mL).

Dans une étude croisée à dose multiple alors que 23 volontaires ont reçu de l'acyclovir sous forme

d'une capsule à 200 mg, un comprimé à 400 mg et un comprimé à 800 mg, 6 fois par jour, l'absorption a diminué avec l'augmentation de la dose et les biodisponibilités estimées de l'acyclovir étaient respectivement de 20, 15 et 10 %. On croit que la réduction en biodisponibilité est fonction de la dose et non de la forme posologique. Il a été démontré que la disponibilité de l'acyclovir n'est pas proportionnelle à la dose pour la marge posologique de 200 mg à 800 mg. Dans cette étude, les concentrations maximales et minimales à l'état d'équilibre de l'acyclovir était respectivement de 0,83 et 0,46 mcg/mL, de 1,21 et 0,63 mcg/mL, et de 1,61 et 0,83 mcg/mL pour les schémas posologiques de 200, 400 et 800 mg.

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

Dans une étude sur la biodisponibilité d'une dose unique par voie orale auprès de 23 volontaires normaux, on a démontré que les capsules d'acyclovir à 200 mg sont bioéquivalentes à 200 mg d'acyclovir dans une solution aqueuse. Dans une autre étude auprès de 20 volontaires, il a été démontré que la suspension d'acyclovir est bioéquivalente aux capsules d'acyclovir. Dans une autre étude de biodisponibilité/bioéquivalence à dose unique chez 24 volontaires, un comprimé d'acyclovir à 800 mg s'est révélé être bioéquivalent à quatre capsules d'acyclovir à 200 mg.

Distribution

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

Élimination

Après administration par voie orale, la demi-vie plasmatique moyenne de l'acyclovir chez des volontaires et des patients avec une fonction rénale normale variant de 2,5 à 3,3 heures. L'excrétion rénale moyenne de médicament inchangé compte pour 14,4 % (8,6 à 19,8 %) de la dose administrée par voie orale. Le seul métabolite urinaire (identifié par chromatographie liquide à haute performance) est le 9-[(carboxyméthoxy)-méthyl]guanine.

Populations et états particuliers

Enfants

En général, la pharmacocinétique de l'acyclovir chez les enfants est semblable à celle chez les adultes. La demi-vie moyenne de l'acyclovir à la suite de doses orales de 300 mg/m² et de 600 mg/m², chez des enfants âgés de 7 mois à 7 ans, était de 2,6 heures (marge de 1,59 à 3,74 heures).

L'acyclovir, administré par voie orale à des enfants de moins de 2 ans, n'a pas encore fait l'objet d'études approfondies.

Personnes âgées

Chez les personnes âgées, bien qu'on observe peu de changement quant à la demi-vie plasmatique terminale, la clairance corporelle totale diminue avec l'âge; on a donc constaté une diminution de la clairance de la créatinine. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose chez les patients âgés dont la fonction rénale est diminuée (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**).

CONSERVATION ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**Composition**

MINT-ACYCLOVIR (comprimés d'acyclovir USP) à 200 mg est offert sous forme de comprimé bleu, rond, et plat, aux rebords biseautés, portant la gravure « H » sur une face et « A69 » sur l'autre. Chaque comprimé contient également les ingrédients inactifs suivants : silice colloïdale, AD & C bleu n° 2 carmine d'indigo AL 30 % – 36 %, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone et glycolate d'amidon sodique.

MINT-ACYCLOVIR à 400 mg est offert sous forme de comprimé rose, en forme de bouclier et plat, portant la gravure « J » sur une face et « 49 » dans un triangle sur l'autre. Chaque comprimé contient également les ingrédients inactifs suivants : silice colloïdale, oxyde ferrique (rouge sicovit 30E 172), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone et glycolate d'amidon sodique.

MINT-ACYCLOVIR à 800 mg est offert sous forme de comprimé bleu, ovale, et plat, portant la gravure « J » sur une face et « 50 » sur l'autre. Chaque comprimé contient également les ingrédients inactifs suivants : silice colloïdale, AD & C bleu n° 2 carmine d'indigo AL 30 % – 36 %, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone et glycolate d'amidon sodique.

Conditionnement

MINT-ACYCLOVIR à 200 mg
Disponible en flacons de 100 et de 500 comprimés.

MINT-ACYCLOVIR à 400 mg
Disponible en flacons de 100 et de 500 comprimés.

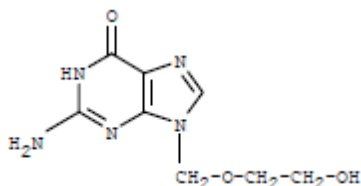
MINT-ACYCLOVIR à 800 mg
Disponible en flacons de 100 et de 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Nom propre :** Acyclovir
- Nom(s) chimique(s) :**
- 1) 6*H*-Purin-6-one, 2-amino-1,9-dihydro-9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-;
 - 2) 9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-guanine.
- Formule moléculaire :** C₈H₁₁N₅O₃
- Poids moléculaire :** 225,21 g/mol
- Formule développée :**



Propriétés physicochimiques : L'acyclovir est une poudre cristalline blanche à blanc cassé; il est soluble dans l'acide chlorhydrique à 0,1N; légèrement soluble dans l'eau; insoluble dans l'alcool.

ESSAIS CLINIQUES

Infection initiale d'herpès génital

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.

Infections par l'herpès-zoster (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, l'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.

Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de type croisé avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire, menée à double insu auprès de sujets masculins, adultes, normaux, en santé et à jeun dans le but d'établir la bioéquivalence des comprimés MINT-ACYCLOVIR à 200 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.) avec les comprimés ^{Pr}APO-ACYCLOVIR à 200 mg (Apotex Inc.). Les données de biodisponibilité comparatives pour les 36 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentés dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Acyclovir (1 x 200 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	2261,44 2390,01 (32,7)	2152,27 2247,86 (31,0)	105,1	96,7 - 114,2
ASC _I (ng·h/mL)	2349,98 2476,64 (31,7)	2261,22 2356,11 (29,4)	103,9	95,9 - 112,6
C _{max} (ng/mL)	415,54 445,60 (39,5)	403,59 422,29 (31,4)	103,0	94,0 - 112,8
T _{max} ³ (h)	1,63 (0,75 - 4,00)	1,50 (0,75 - 3,00)	NA	NA
t _{1/2} ⁴ (h)	6,36 (46,2)	7,28 (67,1)	NA	NA

¹ Comprimés MINT-ACYCLOVIR (acyclovir), 200 mg (Mint Pharmaceuticals Inc., Canada)

² Comprimés ^{Pr}APO-ACYCLOVIR (acyclovir), 200 mg (Apotex Inc., Canada)

³ Exprimé uniquement en tant que médian (fourchette)

⁴ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

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 DI₅₀ de l'acyclovir sur les isolats du HSV-1 peut varier entre 0,02 mcg/mL (réduction des plages dans des cellules de Vero) et 5,9-13,5 mcg/mL (réduction des plages dans des cellules rénales de singes verts). La DI₅₀ sur le HSV-2 varie entre 0,01 mcg/mL et 9,9 mcg/mL (réduction des plages 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 DI₅₀ environ cinq à dix fois plus élevées que ne le font les dosages de réduction des plages, on a examiné sur une période de cinq ans 1 417 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 < 0,9 mcg d'acyclovir par mL et que 50 % des isolats étaient sensibles à < 0,2 mcg d'acyclovir par mL. En ce qui concerne les isolats du HSV-2, 90 % étaient sensibles à < 2,2 mcg/mL et 50 % à < 0,7 mcg/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 DI₅₀ de l'acyclovir sur VZV varie entre 0,17-1,53 mcg/mL (diminution du rendement, fibroblastes de prépuce humaine) et 1,85-3,98 mcg/mL (diminution des foyers, fibroblastes d'embryon humaine). Une dose de 1,5 mcg 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 cytomégalovirus (CMV) est relativement résistant à l'acyclovir, les DI₅₀ variant entre 2,3-17,6 mcg/mL (réduction des plages, fibroblastes d'embryon humaine) et 1,82-56,8 mcg/mL (hybridation de l'ADN, fibroblastes d'embryon humaine). À l'état de latence, aucun génome d'herpèsvirus humaine 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 5.

Tableau 5 : Études de toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie	DL ₅₀ (mg/kg)	Intervalle de confiance 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 6 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 6 : LD₅₀ chez les rats

Âge lors du traitement	DL ₅₀ (mg/kg de poids corporel)	
	Mâles	Femelles
3 jours	1 070	1 281
10 jours	790	496
28 jours	678	750
71 jours	650	1 477

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 larmoiements, 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 mcg/mL (à la dose la plus faible) et 11,0 mcg/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 mcg/mL (6,84, 7,26, 6,17, 7,10 et 7,56 mcM). 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 mcg/mL (7,82, 10,5 8, 9,44, 7,62 et 8,03 mcM). 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 $\mu\text{mcg/mL}$ (6,84, 7,26, 6,17, 7,10 et 7,56 mcM) respectivement aux 7^e, 90^e, 209^e, 369^e et 771^e jours. Les valeurs moyennes correspondantes pour les femelles ayant reçu des doses élevées étaient de 1,76, 2,38, 2,12, 1,71 et 1,81 mcg/mL (7,82, 10,58, 9,44, 7,62 et 8,03 mcM), respectivement, 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 mcg/mL (12,59, 14,10 et 8,10 mcM), 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 mcg/mL (43,60, 26,0 et 17,79 mcM).

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 pure race 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

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 7.

Tableau 7 : Concentrations de l'acyclovir dans une étude de tératologie sur les rats

Dose mg/kg b.i.d., s.c.		Concentrations d'acyclovir			
		Plasma (mcg/mL)	Liquide amniotique (mcg/mL)	Homogénat fœtal	
				mcg/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)
25	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 50,0 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 8).

Tableau 8 : Concentrations d'acyclovir dans une étude de tératologie sur les lapins

Dose mg/kg b.i.d., s.c.		Concentrations d'acyclovir (moyenne et erreur type)			
		Plasma (mcg/mL)	Liquide amniotique (mcg/mL)	Homogénat fœtal	
				mcg/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 roupe), 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 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 mM) 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.

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 phytohémmagglutinine (PHA) et de concanavalline A (Con A), et uniquement à des concentrations de produit dépassant 50 mcg/mL (222 mcM). 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 mcg/mL (890 mcM), où on a démontré qu'il y avait un effet cytotoxique direct. Ces concentrations inhibitrices sont de loin plus élevées que les 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 mcg/mL (50 à 100 mcM) inhibe de façon variable la division des fibroblastes, selon le concept expérimental et la confluence de la couche simple. Cet effet était moins important que celui causé par l'adénine arabinoside ou l'interféron leucocytaire humain lorsque ces trois agents antiviraux ont été comparés à des concentrations cliniques pertinentes. L'acyclovir a également inhibé l'incorporation de thymidine par les globules sanguins mononucléaires périphériques stimulés par la PHA ou par trois antigènes différents 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 mcg/mL (100 mcM) 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. Barry DW, Blum MR. Antiviral drugs: acyclovir. IN: Recent Advances in Clinical Pharmacology. Turner P, Shand DG (eds) Churchill Livingstone, Edinburgh 1983.
2. Barry DW, Nusinoff-Lehrman S. Viral resistance in clinical practice: summary of five years experience with acyclovir. Pharmacological and Clinical Approaches to Herpesviruses and Virus Chemotherapy, Aiso, Japan, September 10-13 1984.
3. Barry DW, Nusinoff-Lehrman S, Ellis MN, Biron KK, Furman PA. Viral resistance, clinical experience. Scand J Infect Dis Suppl 1985; 47: 155-164.
4. 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 Approaches to Herpes Viruses and Virus Chemotherapy, Elsevier, Amsterdam 1985; 269-270.
5. Biron KK, Elion GB. Effect of acyclovir combined with other antihherpetic agents on varicella zoster virus *in vitro*. Am J Med 1982; 73(1A): 54-57.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Collins P, Oliver NM. Sensitivity monitoring of herpes simplex virus isolates from patients receiving acyclovir. J Antimicrob Chemother 1986; 18 Suppl B: 103-112.

13. Collins P. Viral sensitivity following the introduction of acyclovir. *Am J Med* 1988; 85(2A): 129-134.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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).
18. 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.
19. De Clercq E. Comparative efficacy of antiherpes drugs in different cell lines. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21(4): 661-663.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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, August 24-29 1984.
24. 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.

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.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**MINT-ACYCLOVIR
Comprimés d'acyclovir, USP**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de MINT-ACYCLOVIR (comprimés d'acyclovir, USP) 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 MINT-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 : MINT-ACYCLOVIR (comprimés d'acyclovir, USP) est un antiviral.

Traitement du zona (herpès zoster)

MINT-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. MINT-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 et suppression de l'herpès génital

MINT-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, MINT-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 MINT-ACYCLOVIR si vous êtes allergique ou si vous réagissez fortement à l'acyclovir, au valacyclovir ou à tout autre ingrédient de la préparation de MINT-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 médicamenteux est :

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

Les ingrédients non médicinaux importants sont : Chaque comprimé MINT-ACYCLOVIR à 200 mg contient également les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, silice colloïdale, povidone, eau purifiée, stéarate de magnésium; et le colorant : AD & C bleu n° 2 carmine d'indigo.

Chaque comprimé MINT-ACYCLOVIR à 400 mg contient également les ingrédients inactifs suivants : silice colloïdale, oxyde ferrique (rouge sicovit 30E 172), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone et glycolate d'amidon sodique .

Chaque comprimé MINT-ACYCLOVIR à 800 mg contient également les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, silice colloïdale, povidone, eau purifiée, stéarate de magnésium; et le colorant : AD & C bleu n° 2 carmine d'indigo.

La présentation :

MINT-ACYCLOVIR est disponible en comprimés contenant 200 mg, 400 mg ou 800 mg d'acyclovir.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin avant d'utiliser MINT-ACYCLOVIR (comprimés d'acyclovir, USP) 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 MINT-ACYCLOVIR et/ou vous demander de rester bien hydraté.
- vous êtes gravement immunocompromis (p.ex., souffrez d'une grave maladie ou avez récemment subi une greffe d'organe et vous prenez des immunosuppresseurs pour l'une ou l'autre de ces conditions).
- vous êtes enceinte, vous tentez de le devenir ou encore vous prévoyez allaiter.

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants de moins de 2 ans demeurent inconnues.

Vous devez vous assurer de boire beaucoup de liquides, comme de l'eau, pendant votre traitement par MINT-ACYCLOVIR.

La somnolence et l'endormissement peuvent altérer votre capacité à vous concentrer ou à réagir. Assurez-vous de ne pas être affecté par le médicament avant de conduire un véhicule ou d'opérer de la machinerie.

Pendant un traitement par MINT-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 chez les humains. Il faut donc être prudent lorsqu'on prescrit le traitement continu à long terme par MINT-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.

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