MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr] ACYCLOVIR SODIQUE INJECTABLE

Acyclovir sodique injectable

Solution, 50 mg / mL, intraveineuse

Norme du fabricant

Agent antiviral

Eugia Pharma Inc.
3700, avenue Steeles Ouest,
Suite 402 Woodbridge, Ontario, L4L 8K8
CANADA

Date d'approbation initiale :
Le 22 septembre 2022
Date de révision
2 avril 2026

Numéro de contrôle : 305568

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Aucune au moment de la dernière autorisation.

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE 2

TABLE DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Pédiatrie 4

1.2 Gériatrie 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4

4.1Considérations posologiques 4

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.3 Reconstitution 6

5 SURDOSAGE 7

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 7

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7

7.1 Populations particulières 9

7.1.1 Femmes enceintes 9

7.1.2 Femmes qui allaitent 9

7.1.3 Pédiatrie 9

7.1.4 Personnes âgées 9

8 EFFETS INDÉSIRABLES 10

8.1 Aperçu des effets indésirables 10

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 10

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 10

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 11

9.4 Interactions médicament-médicament 11

9.5 Interactions médicament-aliment 11

9.6 Interactions médicament-plante médicinale 11

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 11

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 11
10.1 Mode d'action 11
10.3 Pharmacocinétique 12
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 14
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT 14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 15
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 15
14 ESSAIS CLINIQUES 15
14.1 Études cliniques par indication 15
15 MICROBIOLOGIE 17
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 19
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN 32
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

L'Acyclovir sodique injectable est indiqué :

- dans le traitement des infections initiales et récurrentes causées par le virus herpès simplex cutanéo-muqueux (HSV-1 et HSV-2) ainsi que pour le traitement des infections causées par le virus zona-varicelle (zona) chez les adultes et les enfants immunodéprimés;
- pour les premiers épisodes graves d'infections causées par le virus herpès simplex chez les patients non nécessairement immunodéprimés.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (de 1 an à < 18 ans) : À la lumière des données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de l'Acyclovir sodique injectable chez les enfants âgés de 1 an à moins de 18 ans ont été établies. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication pour l'usage pédiatrique chez les patients âgés de 1 an à < 18 ans.

1.2 Gériatrie

Gériatrie : Les concentrations plasmatiques d'acyclovir sont plus élevées chez les patients âgés que chez les jeunes adultes, en partie en raison des modifications de la fonction rénale liées à l'âge.

2 CONTRE-INDICATIONS

L'acyclovir sodique injectable est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1Considérations posologiques

Avertissement : L'acyclovir sodique injectable est réservé à la perfusion intraveineuse lente sur une période d'au moins une (1) heure.

Processus de guérison

Étant donné que la réépithélisation du tégument perturbé par l'herpès requiert la contribution de plusieurs mécanismes de réparation complexes, le médecin devrait savoir que la disparition des lésions visibles varie quelque peu dans chaque cas et qu'elle se produit lorsque l'excrétion virale a pris fin.

Diagnostic

Bien que les lésions cutanées associées aux infections causées par le virus herpès simplex et par le virus zona-varicelle soient souvent pathognomoniques, les frottis de Tzanck tirés d'exsudats ou de

raclages des lésions peuvent aider à poser le diagnostic. L'obtention de cultures positives du virus herpès simplex est le seul moyen sûr de confirmer le diagnostic. Des examens appropriés devraient être effectués afin d'éliminer d'autres maladies transmises sexuellement. Le frottis de Tzanck ne permet pas de distinguer les infections causées par le virus zona-varicelle de celles causées par le virus herpès simplex.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Infections causées par le virus herpès simplex

Herpès simplex cutanéo-muqueux (HSV-1 et HSV-2) chez des patients immunodéprimés :

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

Patients pédiatriques âgés de 1 an à < 18 ans : des concentrations plasmatiques équivalentes sont obtenues avec l'administration de 250 mg/m^2, en perfusion, à un débit constant, pendant au moins 1 heure, toutes les 8 heures pendant 7 jours.

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

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

Infections causées par le virus zona-varicelle

Zona chez les patients immunodéprimés :

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

Patients pédiatriques âgés de 1 an à < 18 ans : des concentrations plasmatiques équivalentes sont obtenues avec l'administration de 500 mg/m2, en perfusion, à un débit constant, pendant au moins 1 heure, toutes les 8 heures pendant 7 jours.

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

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

Atteinte rénale aiguë ou chronique

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

Tableau 1 Ajustements posologiques chez les insuffisants rénaux

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

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

4.3 Reconstitution

Solutions diluées pour perfusion intraveineuse

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

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

Solutions pour perfusion intraveineuse :

Solution injectable de dextrose à 5 %

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

Solution saline normale injectable

Solution de Ringer lactate injectable

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

Avant d'administrer la solution diluée, on devrait l'inspecter visuellement en cas de décoloration, de turbidité, de présence de matière particulaire ou de fuite. Jeter toute portion inutilisée.

Incompatibilité : Il ne faut pas mélanger l'acyclovir sodique injectable avec des liquides biologiques ou colloïdaux (p. ex., les produits sanguins, les hydrolysats ou les acides aminés protéiniques, les émulsions grasses). En perfusion dans une veine périphérique ou centrale.

5 SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés après l'administration de bolus ou de doses trop élevées d'acyclovir ou lorsque l'équilibre liquidien et électrolytique n'était pas surveillé convenablement. Il en a résulté une augmentation de l'azote uréique sanguin, de la créatinine sérique et finalement, une insuffisance rénale. On a rarement rapporté de la léthargie, des convulsions ou du coma. Il peut se produire des précipitations de cristaux d'acyclovir dans les tubules rénaux lorsque la limite de solubilité du fluide intratubulaire est dépassée (2,5 mg/mL) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Une hémodialyse de six heures entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'acyclovir de 60 %. Les données concernant la dialyse péritonéale sont incomplètes, mais elles indiquent que cette méthode peut être beaucoup moins efficace pour éliminer l'acyclovir du sang. Advenant une insuffisance rénale aiguë et de l'anurie, l'hémodialyse peut soulager le patient tant que sa function rénale n'est pas rétablie (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Atteinte rénale aiguë ou chronique).

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution, 50 mg / mL, acyclovir sodique	Hydroxyde de sodium et eau pour injection

Chaque mL d'acyclovir sodique est équivalent à 50 mg d'acyclovir. Solution claire, incolore dans un flacon de verre transparent.
Flacons en verre de type I à USAGE UNIQUE de 500 mg/10 mL et 1000 mg/20 mL en boîtes de 10 fioles.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

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

Immunitaire

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

Neurologique

Environ 1 % des patients à qui l'on a administré de l'acyclovir par voie intraveineuse ont manifesté des troubles encéphalopathiques ayant pris la forme de léthargie, d'une atténuation de la sensibilité, de tremblements, de confusion, d'hallucinations, d'agitation, de convulsions ou de coma. L'acyclovir doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent des anomalies neurologiques sous-jacentes, des anomalies rénales, hépatiques ou électrolytiques sérieuses ou encore une hypoxie marquée. On doit aussi l'administrer avec prudence chez les personnes qui ont déjà présenté des réactions neurologiques aux agents cytotoxiques ou chez celles qui reçoivent en concomitance du méthotrexate par voie intrathécale ou de l'interféron.

Rénal

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

On a observé des hausses prononcées de la créatinine sérique et des baisses de la clairance de la créatinine chez des humains à qui l'on avait administré de l'acyclovir intraveineux qui étaient mal hydratés, qui recevaient en concomitance des médicaments néphrotoxiques (par exemple de l'amphotéricine B et des aminosides), qui présentaient préalablement des lésions ou des troubles rénaux, ou enfin qui avaient reçu leur médicament par injection intraveineuse rapide (moins de 10 minutes). Les troubles de la fonction rénale ont été passagers et, dans certains cas, ont disparu sans qu'il soit nécessaire de modifier la posologie de l'acyclovir. Dans d'autres cas, la fonction rénale s'est améliorée après une meilleure hydratation, un ajustement de la posologie ou l'interruption du traitement par acyclovir.

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

Lorsqu'il faut procéder à un ajustement posologique, il est recommandé de tenir compte de la

clairance estimée de la créatinine (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Risque tératogène**

Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes

Sensibilité/résistance

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

Les études tératologiques réalisées à ce jour chez l'animal ont été généralement négatives. Lors d'un test non standard chez la rate, des anomalies fœtales, telles que des anomalies de la tête et de la queue, ont été observées, ainsi qu'une toxicité maternelle. Toutefois, ces études ne sont pas toujours prédictives de la réaction chez l'humain et le risque que de fortes concentrations d'acyclovir provoquent des bris chromosomiques in vitro doit également être pris en compte lors de la prise de décision (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Pédiatrie

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

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques sur l'Acyclovir sodique injectable ne comprenaient pas un nombre suffisant de patients d'au moins 65 ans pour pouvoir de déterminer si ce groupe de patients répondait différemment des sujets plus jeunes. En général, la sélection de la dose pour les patients âgés doit être effectuée avec précaution, afin de tenir compte de l'incidence accrue d'altération de la fonction rénale et de maladie concomitante ou d'autres traitements médicamenteux. On sait que ce médicament est largement excrété par le rein et que le risque de réactions toxiques à ce médicament peut être supérieur chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. Puisque les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une altération de la fonction rénale, la dose doit être choisie avec prudence et il peut être utile de surveiller la fonction rénale.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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

Environ 1 % des patients à qui l'on a administré de l'acyclovir par voie intraveineuse a manifesté des troubles encéphalopathiques prenant la forme de léthargie, d'une atténuation de la sensibilité, de tremblements, de confusion, d'hallucinations, d'agitation, de convulsions ou de coma (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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

Les autres effets indésirables ont été rapportés à une fréquence inférieure à 1 % chez les patients traités par acyclovir, mais il n'a pas été possible d'établir une relation de cause à effet entre l'acyclovir et les manifestations mentionnées ci-après. Elles comprenaient œdème pulmonaire avec tamponnade cardiaque, douleurs abdominales et thoraciques, thrombocytose, leucocytose, polynucléose neutrophile, ischémie des doigts, hypokaliémie, purpura fulminans, mictions impérieuses, hémoglobinémie et rigidité.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Des réactions inflammatoires locales graves, y compris des nécroses tissulaires, se sont produites à la suite d'une perfusion accidentelle d'acyclovir dans des tissus extravasculaires.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou possibles

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'acyclovir, analogue acyclique de synthèse d'un nucléoside purique, est un substrat hautement spécifique de la thymidine-kinase du virus herpès simplex et du virus zona-varicelle, mais peu spécifique de la thymidine-kinase des cellules hôtes. La thymidine-kinase virale (virus herpès simplex et virus zona- varicelle) catalyse la transformation de l'acyclovir en acyclovir monophosphate que des enzymes cellulaires convertissent ensuite en acyclovir diphosphate et en acyclovir triphosphate. L'acyclovir triphosphate est en même temps un inhibiteur et un substrat de l'ADN-polymérase spécifique du virus herpès simplex. La concentration d'acyclovir 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. Celas'explique par le fait que : 1) les cellules non infectées captent moins

facilement le médicament; 2) la quantité d'acyclovir qui y est transformée en produit actif est moins importante; 3) l'α-ADN-polymérase cellulaire est moins sensible à l'action de la forme active du médicament. L'inhibition de la réplication du virus herpès simplex résulte de l'effet combiné de la grande affinité de la thymidine-kinase virale pour le médicament, de l'inhibition de l'ADN-polymérase virale, et de l'arrêt prématuré de la synthèse de l'ADN. Le médicament n'a aucun effet connu sur le virus qui n'est pas en phase de réplication.

L'inhibition du virus écourte la période d'excrétion virale, diminue l'ampleur de la dissémination et la gravité du processus morbide, et favorise ainsi la guérison. Rien ne permet de penser que le traitement suppressif par l'acyclovir entrave la migration du virus vers le tissu nerveux. L'acyclovir empêche la manifestation des épisodes récurrents d'herpès en inhibant la réplication virale après la réactivation.

10.3 Pharmacocinétique

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

Distribution

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

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

Élimination

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

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

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

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

*MC = masse corporelle

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants**

La demi-vie et la clairance corporelle totale de l'acyclovir administré par perfusion intraveineuse chez les enfants de plus d'un (1) an sont semblables à celles observées chez des adultes ayant une fonction rénale normale. L'insuffisance d'informations ne permet pas de définir de manière complète la pharmacocinétique de l'acyclovir administré par perfusion intraveineuse chez les nouveau-nés prématurés.

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

Dose	Conc. maximales moyennes	Conc. minimales moyennes
5 mg/kg, toutes les 8 h	30 mcM ± 9,9 équivalant à 6,75 mcg/mL	5,3 mcM ± 3,4 équivalant à 1,19 mcg/mL
10 mg/kg, toutes les 8 h	61,2 mcM ± 18,3 équivalant à 13,8 mcg/mL	10,1 mcM ± 8,4 équivalant à 2,27 mcg/mL
15 mg/kg, toutes les 8 h	86,1 mcM ± 23,5 équivalant à 19,4 mcg/mL	13,8 mcM ± 11,1 équivalant à 3,1 mcg/mL

Tableau 6 Principaux paramètres pharmacocinétiques chez les nouveau-nés

$C1_{tot}$ (mL/min/1,73 m^2)	$t_{1/2}$ (h)	$Vd_{éq}$ (L/1,73 m^2)
105 ± 42	4,05 ± 1,22	28,8 ± 9,3

- **Personnes âgées**

Les concentrations plasmatiques d'acyclovir sont plus élevées chez les patients âgés que chez les adultes plus jeunes, en partie en raison des modifications de la fonction rénale liées à l'âge. Une réduction de la posologie peut s'avérer nécessaire chez les patients âgés présentant une insuffisance rénale sous- jacente (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées).

- **Insuffisance rénale**

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

$t_{1/2}$ terminale (h)	19,5 ± 5,9
V_1 (L/1,73 m^2)	15,3 ± 8,1
$Vd_{éq}$ (L/1,73 m^2)	41,2 ± 2,3
$V_1/Vd_{éq}$ x 100 (%)	37 ± 19,9
$C1_{tot}$ (mL/min/1,73 m^2)	28,6 ± 9,5
Kél (L/h)	0,15 ± 0,09
$t_{1/2}$ d'élimination terminale (h)	5,73 ± 0,85
Coefficient d'extraction (dialyse)	0,45 ± 0,12

Tableau 8 Posologie de l'acyclovir chez les patients en insuffisance rénale terminale (IRT)

	Modification de la posologie	**Modification de l'intervalle**
Dose de charge	37 % de la posologie standard* (93 à 185 mg/m2)	Dose standard complète (250 à 500 mg/m2)
Dose d'entretien	14 % de la posologie standard toutes les 8 h (35 à 70 mg/m2)	Dose standard complète toutes les 48 h (250 à 500 mg/m2)
Après séance de dialyse	60 à 100 % de la dose de charge	60 à 100 % de la dose standard
Avantages possibles	Minimise les fluctuations entre les pics et les creux	Moindre fréquence d'administration

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

L'acyclovir sodique injectable doit être conservé à une température variant entre 15 °C et 25 °C.

Une fois dilués, les mélanges doivent être administrés dans les 24 heures suivant la préparation initiale. Il ne faut pas réfrigérer les mélanges.

La solution diluée doit faire l'objet d'un examen visuel pour vérifier qu'elle ne présente aucun changement de couleur, qu'elle n'est pas trouble, qu'elle ne contient pas de particules et qu'elle ne présente aucun signe de fuite avant son administration. Jeter toute portion inutilisée.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières concernant la manipulation de ce médicament.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

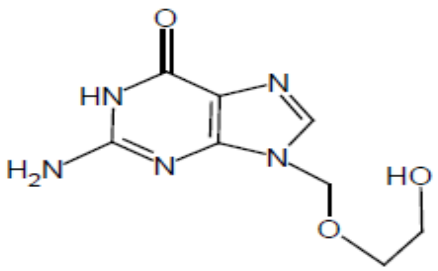
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique
Nom propre[1] : Acyclovir

Nom chimique : 2-Amino-1,9-dihydro-9-[(2-hydroxyethoxy) methyl]-*6H*-purin-6-One.

Formule moléculaire et mass moléculaire: $C_8H_{11}N_5O_3$ 225,2 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques: L'acyclovir est une poudre blanche ou presque blanche, Légèrement soluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'alcool (96 %), pratiquement insoluble dans l'heptane. Elle se dissout dans des solutions diluées d'acides minéraux et d'hydroxydes alcalins.

Valeurs de pH et de pKa : pH : 5,93 pKa : 2,27 et 9,25.

<u>Composition du produit pharmaceutique :</u> [1]L'acyclovir sodique est préparé *in situ* à l'aide de l'hydroxyde sodique.

Caractéristiques du produit :

Chaque mL de solution du produit pharmaceutique contient 50 mg / mL d'acyclovir (sous forme de sel sodique) dans de l'eau pour injection. Le pH de la solution se situe entre 10,85 et 11,50.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Ces indications sont fondées sur les résultats obtenus dans un certain nombre d'essais à double insu

[1] L'acyclovir sodique est produit par réaction *in situ*.

contrôlés par placebo visant à évaluer les changements touchant l'excrétion virale, la guérison complète des lésions et le soulagement de la douleur. En raison des grandes variations biologiques propres aux infections causées par le virus herpès simplex, les données suivantes sont présentées simplement pour illustrer la grande variété de réponses observées jusqu'à présent. Comme pour toute maladie infectieuse, on peut obtenir de meilleurs résultats lorsque le traitement est instauré dans le plus bref délai.

Infections causées par le virus herpès simplex chez des patients immunodéprimés

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

Premiers épisodes d'herpès génital

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

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

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

Un essai multicentrique portant sur l'acyclovir pour perfusion administré à raison de 500 mg/m^2, toutes les 8 heures, pendant 7 jours, a été effectué chez des patients immunodéprimés atteints d'infections causées par le virus zona-varicelle (zona). On a évalué 94 patients (52 ont reçu l'acyclovir et 42 le placebo). L'acyclovir a arrêté la progression de l'infection comme on a pu en juger par la réduction significative de la dissémination cutanée et viscérale ou par la proportion de patients chez qui le traitement a été un échec.

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

15 MICROBIOLOGIE

VIROLOGIE

Spectre d'activité *in vitro*

Le rapport quantitatif entre la sensibilité in vitro du virus herpès simplex et du virus varicelle-zona vis-à- vis de l'acyclovir et la réponse clinique au traitement n'a pas été établi chez l'humain. Les tests de sensibilité virale n'ont pas été standardisés. Les résultats des tests de sensibilité, exprimés par la concentration de médicament nécessaire à l'inhibition de 50 % de la croissance des virus en milieu de culture cellulaire (DI50), varient considérablement selon le dosage utilisé, le type de cellule employé et le laboratoire effectuant le test. La DI50 de l'acyclovir sur les isolats du HSV-1 peut varier entre 0,02 mcg/mL (réduction des plages dans des cellules Vero) et 5,9-13,5 mcg/mL (réduction des plages dans des cellules rénales de singes verts). La DI50 sur le HSV-2 varie entre 0,01 et 9,9 mcg/mL (réduction des plages dans des cellules Vero et des cellules rénales de singes verts respectivement).

À l'aide d'une méthode de fixation d'un colorant permettant de déterminer dans les cellules Vero des DI50 environ 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 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 HSV-1 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 d'acyclovir. 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 de 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. L'exposition prolongée à de faibles concentrations (0,1 mcg/mL) d'acyclovir en milieu de culture cellulaire a entraîné l'apparition de diverses souches résistantes.

La DI50 de l'acyclovir sur VZV varie entre 0,17 - 1,53 mcg/mL (diminution du rendement, fibroblastes de prépuce humain) et 1,85 - 3,98 mcg/mL (diminution des foyers, fibroblastes d'embryon humain). 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 P3HR-1 surinfectées. Le CMV est relativement résistant à l'acyclovir, les DI50 variant entre 2,3 -17,6 mcg/mL (réduction des plages, fibroblastes d'embryon humain) et 1,82 - 56,8 mcg/mL (hybridation de l'ADN, fibroblastes d'embryon humain). À l'état de latence, aucun génome d'herpès virus humains ne s'est montré sensible à l'acyclovir.

Résistance

L'exposition prolongée du virus herpès simplex (HSV) à des concentrations subinhibitrices (0,1 mcg/mL) d'acyclovir en milieu de culture cellulaire a entraîné l'apparition de diverses souches résistantes. Cette réaction semble être attribuable à la « sélection » de virus à l'état naturel qui présentent une

sensibilité relativement faible à l'acyclovir. De telles souches ont été observées dans le cadre de plusieurs essais cliniques, dans des isolats d'avant-traitement.

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

Toutefois, on a constaté que la résistance du 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 herpès simplex s'explique par la sélection de mutants qui encodent une enzyme modifiée, laquelle est résistante à l'effet d'inactivation de l'acyclovir triphosphate.

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

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

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

La réaction clinique au traitement par l'acyclovir est ordinairement bonne chez les patients au système immunitaire normal chez qui on a isolé, avant, pendant ou après le traitement, des souches herpès virus 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 virus herpès simplex et du virus zona-varicelle à l'acyclovir, et la réaction clinique au traitement n'a pas été clairement défini 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.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Études de toxicité aiguë

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

Espèce	Sexe	Voie	DL_{50} (mg/kg)	Intervalle de confiance à 95 %	Signes
Souris	M	Orale	> 10 000	-	Aucun
Rat	M	Orale	> 20 000	-	Aucun
Souris	M	IV	405	-	Ataxie, dépression
Rat	M	IV	> 600	-	Aucun
Souris	M	IP	1 454	1 323 - 1 662	Sédation
Souris	F	IP	999	670 - 1 364	Sédation
Rat	M	IP	1 305	512 - 1 733	Sédation
Rat	F	IP	1 210	504 - 1 580	Sédation

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

	DL50 (mg/kg de poids corporel)	
Âge lors du traitement	**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 alopécie. 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'alopécie.

Étude de toxicité orale subchronique

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

Les concentrations plasmatiques du produit ont été mesurées à partir d'échantillons réunis, prélevés de 4 souris mâles et de 4 souris femelles supplémentaires de chaque groupe pendant la 1re, la 15e et la 30e 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 orale chez des rongeurs. Les concentrations plasmatiques moyennes du produit variaient entre environ 3,4 mcg/mL (à la dose la plus faible) et 11,0 mcg/mL (à la dose la plus élevée) une heure après l'administration orale.

Aucun changement 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 subchronique (voie intraveineuse)

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

Les doses de 50 ou 100 mg/kg administrées en bolus deux fois par jour dans cette étude ont donné lieu à des concentrations plasmatiques très élevées du médicament [valeurs moyennes de l'ordre de 45 à 254 mcg/mL (200 à 1 127 mcM)], qui se sont révélé nettement très toxiques, tandis que la dose biquotidienne de 25 mg/kg s'est traduite par des concentrations plasmatiques considérablement plus faibles de l'ordre de 22,5 à 45 mcg/mL (100 à 200 mcM) et n'a été que légèrement toxique, soit une dose presque « sans effet ».

Tableau 9 Concentrations d'acyclovir

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

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

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

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

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

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

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

Les concentrations plasmatiques d'acyclovir étaient similaires les 1er et 29e jours d'administration du médicament. Les concentrations plasmatiques moyennes du produit 0,5 heure après l'administration de l'une ou l'autre dose quotidienne étaient de 37 et de 79 mcM dans les groupes recevant

respectivement la dose faible et la dose élevée.

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

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

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

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

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

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

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

<u>Études de toxicité chronique</u>

Étude à vie de toxicité orale chez des rats à qui on a administré de l'acyclovir par intubation gastrique : Des rats Charles River CD (Sprague-Dawley) ont reçu des suspensions d'acyclovir par gavage. Il y avait 50 mâles et 50 femelles pour chacun des niveaux posologiques suivants : 0, 50, 150 et

450 mg/kg. Après 30 et 52 semaines de traitement, 10 mâles et 10 femelles de chaque groupe ont été autopsiés. On a continué de donner de l'acyclovir chaque jour aux autres rats jusqu'à ce que la mortalité naturelle à l'intérieur de chaque groupe fasse baisser la population à environ 20 % du nombre d'animaux présents 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 110e semaine; chez les femelles, à la 122e.

Des tissus des rats témoins et de ceux du groupe à dose élevée ont été examinés au microscope classique. On a également observé à l'aide de cet instrument les tissus des rats des groupes à dose faible et intermédiaire qui présentaient des amas, des nodules ou des lésions anormales. Des tissus fixés de rats trouvés morts au cours des 52 premières semaines de l'étude ont également été examinés au microscope classique.

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

Étude à vie sur l'action cancérigène 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 mcg/mL (6,84, 7,26, 6,17, 7,10 et 7,56 mcM) respectivement aux 7e, 90e, 209e, 369e et 771e 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 7e, 90e, 209e, 369e et 852e jours.

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

sur la chronologie de l'apparition de tumeurs ou sur le nombre de néoplasmes bénins ou malins.

Étude à vie sur le pouvoir carcinogène de l'acyclovir chez la souris : Aucun signe de toxicose n'a été observé chez les souris Charles River CD-1 (ICR) ayant reçu de l'acyclovir par gavage à des doses de 50, 150 ou 450 mg/kg/jour (115 souris/sexe/groupe de traitement) dans le cadre d'une étude à vie sur le pouvoir carcinogène. Les concentrations plasmatiques moyennes mesurées 1,5 heure après l'administration de la plus forte dose chez les mâles les 90e, 365e et 541e jours du traitement étaient de 2,83, 3,17 et 1,82 mcg/mL (12,59, 14,10 et 8,10 mcM) respectivement. Chez les femelles, les valeurs moyennes correspondantes étaient de 9,81, 5,85 et 4,0 mcg/mL (43,60, 26,0 et 17,79 mcM) respectivement.

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

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

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

Au cours de la 13e semaine, certains mâles et certaines femelles des groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée présentaient les signes suivants : sensibilité des membres antérieurs, fragmentation et chute des griffes. La régénération des griffes perdues a commencé quelques semaines plus tard. Les griffes étaient régénérées six mois plus tard (période à laquelle trois mâles et trois femelles de chaque groupe ont été tués pour un sacrifice intérimaire) et, vers la fin de l'étude, elles étaient, en général, en bon état. Aucun effet n'a été constaté sur les pattes ni les griffes des chiens qui recevaient des doses faibles (15 mg/kg/jour).

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

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

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

Génotoxicité :

<u>Études de mutagénicité et autres études à court terme</u>

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

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

donné des résultats négatifs.

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

Systèmes mammifères : L'activité mutagène de l'acyclovir a été éprouvée dans des cellules cultivées L5178Y de lymphomes de souris, hétérozygotes au locus de thymidine-kinase (TK), en calculant le taux ascendant de mutation de carence-TK (TK+/- ≡ TK -/-). Des études supplémentaires ont été effectuées sur le locus HGPRT et sur le marqueur de résistance à l'ouabaïne de ces mêmes cellules. Toutes les études ont été effectuées en présence et en l'absence d'activation métabolique exogène mammifère. Le composé testé était mutagène au locus TK en fortes concentrations (400 - 2 400 mcg/mL). (En comparaison, la limite supérieure des taux plasmatiques maximums de l'acyclovir suivant l'administration par perfusion intraveineuse au niveau posologique recommandé est de 20 mcg/mL) ou moins. L'acyclovir a produit une réponse négative dans le locus HGPRT et le marqueur de résistance à l'ouabaïne. L'activation métabolique n'a aucunement affecté les résultats dans les locus.

Une étude de mutagénicité de l'acyclovir à chacun des trois loci (APRT, HGPRT et résistance à l'ouabaïne) dans les cellules ovariennes (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. Une fois transplantés chez des souris isogéniques immunodéprimées à peine sevrées, ces foyers transformés se sont développés en tumeurs. Le diagnostic a révélé que les tissus tumoraux étaient soit des sarcomes indifférenciés, soit des lymphosarcomes.

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

À des concentrations de 62,5 et de 125 mcg/mL pour un temps d'exposition de 48 heures, l'acyclovir n'a provoqué aucune aberration chromosomique des lymphocytes humains cultivés en l'absence d'activation métabolique exogène. À des concentrations plus élevées – 250 et 500 mg/mL pour un temps d'exposition de 48 heures – l'acyclovir a entraîné une augmentation significative de la fréquence de fragmentation chromosomique. L'exposition à l'acyclovir a également causé une reduction significative de l'indice mitotique. Cette réduction était liée à la dose administrée.
L'administration de 25 ou de 50 mg/kg/jour d'acyclovir par voie intrapéritonéale pendant 5 jours consécutifs à des souris mâles BKA (CPLP) n'a pas produit d'effet létal dominant. De même, l'administration de doses d'acyclovir de 50, 150 ou 450 mg/kg/jour par voie orale à des rats mâles et à des rats femelles Charles River CD-1 (ICR) n'a pas non plus entraîné d'effet létal dominant.

L'administration intrapéritonéale de doses uniques de 25, 50 ou 100 mg/kg d'acyclovir à des hamsters chinois n'a pas induit d'aberrations chromosomiques dans les cellules de la moelle osseuse, comme en témoignent les observations faites 24 heures après le traitement. À des doses néphrotoxiques plus élevées (500 et 1 000 mg/kg), on a observé un effet blastogénique. [Une dose intrapéritonéale de 500 mg/kg chez des hamsters chinois a produit des pics plasmatiques moyens de 611 mcg/mL (2,72 mM), soit 30 fois plus que la limite supérieure des taux plasmatiques maximums obtenus chez les humains lors de l'administration i.v. de 10 mg/kg toutes les 8 heures et 45 fois plus que la limite supérieure des taux plasmatiques chez le nouveau-né à raison d'une dose similaire.]

À des doses intraveineuses uniques de 25, 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

<u>Études sur la reproduction</u>

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

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

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

Tableau 10 Concentrations d'acyclovir (moyenne et E.-T.) chez le rat

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

Les valeurs plasmatiques obtenues représenteraient environ 30 % des taux plasmatiques initiaux, selon

la demi-vie plasmatique chez les rongeurs.

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

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

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

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

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

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

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

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

fœtal ou postnatal.

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

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

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 18e jour de gestation. Comme en témoignent les données suivantes, les concentrations amniotiques étaient substantiellement plus élevées que les concentrations plasmatiques.

Tableau 11 Concentrations d'acyclovir (moyenne et erreur type) chez le lapin

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

*N = 5

Reproduction - fertilité : L'acyclovir ne porte pas atteinte à la fertilité ou la reproduction chez la souris (450 mg/kg/jour, p.o.) ou chez le rat (25 mg/kg/jour, s.c.). Chez les lapines traitées par voie sous-cutanée à l'acyclovir après l'accouplement, il y a eu une diminution statistiquement significative de l'efficacité de l'implantation, mais aucune diminution concomitante de la taille de la portée à la dose

de 50 mg/kg/jour. Aucun effet sur l'efficacité de l'implantation n'a été observé lorsque la même dose était administrée par voie intraveineuse. L'administration intraveineuse de 100 mg/kg/jour d'acyclovir – une dose ayant un effet connu de néphropathie occlusive chez les lapines – a causé une augmentation significative des résorptions fœtales et une réduction correspondante de la taille de la portée. Aucun effet associé à la dose sur la reproduction des lapines n'a été observé à la dose maximale tolérée de 50 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Des doses intrapéritonéales de 320 ou 80 mg/kg/jour d'acyclovir, administrées à des rats respectivement pendant 1 à 6 mois, ont entraîné une atrophie testiculaire.
L'atrophie testiculaire a persisté tout au long des 4 semaines de la phase de récupération après l'administration de 320 mg/kg/jour; certains signes de reprise de la production de spermatozoïdes se sont manifestés 30 jours après l'interruption du traitement.

Études de toxicité sur le développement

Rats nouveau-nés - Étude subchronique : De l'acyclovir dissous dans une solution saline stérile à 0,4 % a été injecté par voie sous-cutanée à des rats nouveau-nés Charles River CD (Sprague-Dawley) pendant 19 jours consécutifs, à partir du 3e 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 niveau posologique. Les mères n'étaient pas traitées. Des nouveau-nés de chaque groupe ont été pris pour l'autopsie et l'évaluation microscopique d'une grande variété de tissus, y compris les yeux et plusieurs coupes du cerveau, après un traitement de 5, 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 (19e) dose.

Du sang de quelques nouveau-nés a été prélevé 30 minutes après le traitement les 1er et 9e 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 16e 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 minimes de débris nucléaires dans les canaux collecteurs et dans les anses de Henlé, prélevés des reins des nouveau-nés ayant reçu de fortes doses

après 19 jours de traitement et examinés au microscope classique. 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 minimes du gain de poids corporel.

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

Toxicologie particulière :

<u>Études d'immunotoxicologie</u>

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

Dans deux essais *in vivo* – cytotoxicité à médiation lymphocytaire et chimiotaxie de granulocytes neutrophiles – l'acyclovir n'a démontré aucun effet inhibiteur à des concentrations allant jusqu'à 135 mcg/mL (600 mcM). Le composant inhibait environ 50 % de la formation de rosettes à des doses de 0,9 mcg/mL (4 mcM).
Dans quatre essais *in vivo* chez des souris, où on calculait l'immunité à médiation cellulaire (cytotoxicité cellulaire dépendante du complément, cytotoxicité cellulaire indépendante du complément, hypersensibilité retardée et réaction du greffon contre l'hôte), l'acyclovir n'a démontré aucun effet inhibiteur à des doses uniques, allant jusqu'à 200 mg/kg, administrées 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 7e 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 blastogenèse 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 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 herpès virus *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'herpès virus. 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 subchroniques et chroniques effectués chez les animaux dont il est question précédemment dans le présent résumé, à l'exception d'une hypoplasie lymphoïde prononcée survenue chez les chiens à qui on a administré des doses trop élevées (50 à 100 mg/kg 2 f.p.j.).

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ACYCLOVIR SODIQUE INJECTABLE (solution, 50 mg / mL), numéro de contrôle 269381, Monographie de produit, Fresenius Kabi Canada Ltée. (2023-06-29).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

[Pr] Acyclovir sodique injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **l'Acyclovir sodique injectable** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **l'Acyclovir sodique injectable**.

Pourquoi utilise-t-on l'Acyclovir sodique injectable?

L'Acyclovir sodique injectable est utilisé pour traiter :

- les premières poussées ou les poussées répétées d'herpès simplex (une infection de la peau et des muqueuses) et pour traiter le zona chez les personnes dont le système immunitaire est affaibli.
- les premières poussées intenses d'herpès simplex chez les personnes dont le système immunitaire est normal.

Comment l'Acyclovir sodique injectable agit-il?

L'Acyclovir sodique injectable est un médicament antiviral qui agit en arrêtant la propagation du virus de l'herpès dans le corps. Il n'empêche pas la transmission de l'infection à herpès simplex à d'autres individus.

Quels sont les ingrédients de l'Acyclovir sodique injectable?

L'ingrédient médicinal est : acyclovir sodique

L'ingrédient non médicinal est : Hydroxyde de sodium et eau pour injection

L'Acyclovir sodique injectable se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Solution, 50 mg / mL

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

- si vous êtes allergique (hypersensible) au poisson, aux œufs ou à l'un des autres ingrédients de l'Acyclovir sodique injectable (voir **Quels sont les ingrédients de Acyclovir sodique injectable?**).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser l'Acyclovir sodique injectable, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes de reins ou si vous avez 65 ans ou plus; votre professionnel de la santé pourrait alors vous prescrire une dose plus faible d'Acyclovir sodique injectable.
- si vous avez des problèmes de foie
- si vous avez des problèmes respiratoires
- si vous êtes déshydraté ou si vous présentez un faible taux d'électrolytes (sodium, potassium, magnésium) dans le sang
- si vous souffrez d'une maladie nerveuse ou si vous avez déjà eu une réaction anormale du système nerveux à un autre médicament
- si vous recevez actuellement du méthotrexate ou de l'interféron, tous deux utilisés pour traiter le cancer et les maladies inflammatoires graves
- si vous avez un système immunitaire très faible (p. ex. si vous souffrez d'une maladie grave ou si vous avez récemment subi une transplantation d'organe et que vous prenez des immunosuppresseurs pour l'une ou l'autre de ces affections)
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir
- si vous allaitez ou envisagez d'allaiter. l'Acyclovir sodique injectable passe dans le lait maternel.

Autres mises en garde :

Hydratation : Vous devez boire beaucoup de liquides comme de l'eau pendant le traitement par l'Acyclovir sodique injectable.

Transmission de l'herpès : L'herpès génital se transmet par contact intime. 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. Des particules du virus de l'herpès peuvent également être libérées en l'absence de vésicules ou de lésions. Il est donc plus prudent d'agir comme si vous pouviez transmettre l'infection à votre partenaire même quand vous ne présentez aucune lésion.

Analyses de sang et surveillance : l'Acyclovir sodique injectable peut entraîner des anomalies dans les analyses de sang et d'urine. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer ces tests et en interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits ou médicaments alternatifs.

Les produits suivants pourraient interagir avec l'Acyclovir sodique injectable :

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

Comment utiliser l'Acyclovir sodique injectable :

- L'Acyclovir sodique injectable vous sera remis par un professionnel de la santé dans un établissement.

- Vous recevrez l'Acyclovir sodique injectable par perfusion intraveineuse.

Dose habituelle :

Votre professionnel de santé décidera de la dose qui vous convient et de la durée du traitement en fonction de vos besoins individuels et de votre état de santé.

Surdose :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop d'Acyclovir sodique injectable, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

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

Ces effets secondaires ne sont pas tous les effets possibles que vous pourriez avoir lors de la prise d'Acyclovir sodium injection. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ici, parlez-en à votre professionnel de santé. Les effets secondaires peuvent inclure :

- nausées, vomissements

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
COURANT			
Réactions au point d'injection : une inflammation de la veine ou de la région où vous avez reçu l'injection	✓		
Problèmes des reins : nausées, vomissements, fièvre, gonflement des extrémités, fatigue, soif, sécheresse de la peau, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, sang dans les urines, éruption cutanée, prise de poids (due à la rétention de liquide), perte d'appétit.		✓	
Problèmes du système nerveux : sensation de grande fatigue, niveau de vigilance ou de conscience amoindri ou réduit, tremblements, confusion, hallucinations (fait de voir ou d'entendre des choses qui ne sont pas réelles), agitation, convulsions ou coma			✓
Problème de peau : démangeaisons, éruptions cutanées ou urticaire	✓		
INCONNU			

Nécrose tissulaire (mort des tissus) : douleur, rougeur de la peau, enflure, vésicules (ampoules), coloration anormale de la peau, petites vésicules remplies de liquide, engourdissement			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (canada.ca/drug-device-reporting) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

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

Conservation :

Conserver entre 15 °C et 25 °C.

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

Pour en savoir plus sur l'Acyclovir sodique injectable :

- Communiquez 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 ://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant https://www.eugiapharma.ca, ou en téléphonant au 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été préparé par Eugia Pharma Inc.

Eugia Pharma Inc.
3700 Steeles Avenue West, Suite # 402
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8
CANADA

Dernière révision : 2 avril 2026