

## **Acyclovir sodique** injectable **Antiviral**

50 mg Acyclovir/mL

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

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' $\alpha$ -ADN-polymérase de la cellule hôte. L'acyclovir est sélectivement converti en sa forme active dans les cellules infectées par le virus herpès simplex et est ainsi absorbé de façon préférentielle par ces cellules infectées. *In vitro*, le potentiel de toxicité de l'acyclovir est beaucoup moins marqué sur les cellules normales et non infectées. Cela s'explique par le fait que : 1) 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' $\alpha$ -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.

### **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/m<sup>2</sup> ou de 500 mg/m<sup>2</sup> 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.

L'acyclovir est principalement éliminé par les reins sous sa forme inchangée par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Entre 62 et 91 % de la dose administrée est éliminé par voie rénale. La demi-vie et la clairance corporelle totale de l'acyclovir chez les enfants de plus d'un an sont semblables à celles observées chez des adultes ayant une fonction rénale normale.

### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

L'acyclovir sodique injectable est indiqué pour le traitement des infections initiales et récurrentes causées par le virus herpès simplex cutanéomuqueux (HSV-1 et HSV-2) ainsi que pour le traitement de infections causées par le virus zona-varicelle (zona) chez les adultes et les enfants immunodéprimés.

Il est également indiqué dans le cas des premiers épisodes graves d'infections causées par le virus herpès simplex chez les patients non nécessairement immunodéprimés. Son emploi pour traiter d'autres infections causées par des virus de la famille des virus herpétiques est à l'étude.

Ces indications sont fondées sur les résultats obtenus dans un certain nombre d'essais à double insu 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/m<sup>2</sup>, pendant une heure, toutes les 8 heures (750 mg/m<sup>2</sup>/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<sup>2</sup>, 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.

### **Processus de guérison**

Étant donné que la réépipithélisation 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.

### **CONTRE-INDICATIONS**

L'acyclovir sodique injectable est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au produit.

### **MISES EN GARDE**

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 **PRÉCAUTIONS ET POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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.

### **PRÉCAUTIONS**

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  $\geq$  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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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.

#### Administration pendant l'allaitement

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

#### Administration pendant la grossesse

Les études de tératologie menées à ce jour sur les animaux ont en général donné des résultats négatifs. Toutefois, dans le cadre d'une étude non standardisée menée sur des rates, on a observé des anomalies au niveau de la tête et de la queue chez le fœtus, ainsi qu'une toxicité chez la mère. Comme de telles études ne sont pas toujours représentatives de la réaction chez l'humain, l'acyclovir ne devrait pas être administré aux femmes enceintes, sauf si le médecin juge que les avantages l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. On doit également tenir compte des risques de bris chromosomique *in vitro* associés aux concentrations élevées d'acyclovir.

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.

Il faut envisager la possibilité de changer le traitement si, après cinq jours, il n'y a aucun espoir d'amélioration clinique des signes et symptômes de l'infection.

Des souches du virus herpès simplex moins sensibles à l'acyclovir ont été isolées dans des lésions herpétiques et sont également apparues durant un traitement intraveineux par acyclovir.

#### Interactions médicamenteuses

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 en fonction du temps. L'excrétion urinaire et la clairance rénale ont diminué proportionnellement.

#### 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/m<sup>2</sup>) et chez près de 200 patients ayant pris l'acyclovir à raison d'environ 10 mg/kg (500 mg/m<sup>2</sup>).

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 ont 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 **PRÉCAUTIONS**).

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 de l'œdème pulmonaire avec tamponnade cardiaque, des douleurs abdominales et thoraciques, de la thrombocytose, de la leucocytose, de la polynucléose neutrophile, de l'ischémie des doigts, de l'hypokaliémie, du purpura fulminans, des mictions impérieuses, de l'hémoglobininémie et de la rigidité.

#### SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés après l'administration de bolus ou de doses trop élevées d'acyclovir ou lorsque l'équilibre lipidien 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 **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 fonction rénale n'est pas rétablie (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

**Infections causées par le virus herpès simplex**  
**Herpès simplex cutanéomuqueux (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.

**Enfants :** Chez les enfants de moins de 12 ans, on peut atteindre des concentrations plasmatiques équivalentes avec l'administration de 250 mg/m<sup>2</sup>, en perfusion, à un rythme constant, pendant au moins une 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.

**Enfants :** Chez les enfants de moins de 12 ans, on peut atteindre des concentrations plasmatiques équivalentes avec l'administration de 500 mg/m<sup>2</sup>, en perfusion, à un rythme constant, pendant au moins une 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 faut-il dépasser la dose maximale équivalente à 500 mg/m<sup>2</sup> 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 :

Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	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.

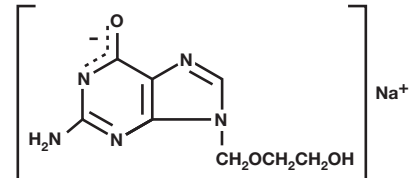
#### RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

##### Substance médicamenteuse

**Nom propre :** Acyclovir sodique

**Nom chimique :** 9-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl] guanine sodique

##### Formule développée :



**Formule moléculaire :** C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>5</sub>NaO<sub>3</sub>

**Poids moléculaire :** 247,19

**Description :** L'acyclovir sodique est une poudre blanche, cristalline, dont la solubilité dans l'eau est supérieure à 100 mg/mL. Le pH de la solution aqueuse à 5 % est d'environ 11.

##### Composition

L'acyclovir sodique injectable est une solution stérile d'acyclovir dans de l'eau pour injection, équivalent à 50 mg/mL d'acyclovir. Le pH de la solution (50 mg/mL) est d'environ 11.

#### STABILITÉ ET CONDITION DE CONSERVATION

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

##### 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.

##### 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).

#### **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

L'acyclovir sodique injectable (équivalent à 50 mg/mL d'acyclovir) est présenté en deux formats :

C302510 Fiole à dose unique de 10 mL contenant de l'acyclovir sodique équivalent à 500 mg d'acyclovir. Plateaux de 10 fioles.

C302520 Fiole à dose unique de 20 mL contenant de l'acyclovir sodique équivalent à 1 g d'acyclovir. Plateaux de 10 fioles.