

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aciclovir Sandoz 200 mg comprimés

Aciclovir Sandoz 800 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'aciclovir.

Chaque comprimé contient 200 mg ou 800 mg d'aciclovir.

Excipient à effet notoire:

Aciclovir Sandoz 200 mg comprimés contient du lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

HERPÈS SIMPLEX

- Traitement des infections cutanées et muqueuses par le virus de l'herpès simplex, dont l'herpès génital primaire et récurrent (à l'exclusion des infections néonatales par le virus de l'herpès simplex (VHS) et des infections sévères dues au VHS chez des enfants immunodéprimés) ;
- Prophylaxie des infections dues au virus de l'herpès simplex chez les patients immunodéprimés ;
- Réduction des infections récidivantes dues au virus de l'herpès simplex chez les patients immunocompétents.

HERPÈS ZOSTER

- Traitement du zona (chez les patients immunodéprimés et immunocompétents);
- Prévention de la douleur associée au zona chez les patients immunocompétents de plus de 50 ans;
- Traitement de la varicelle chez les patients immunodéprimés et chez les patients immunocompétents à risque, tels que les adultes et les enfants et adolescents avec des lésions cutanées faciales.

Aciclovir Sandoz peut également être administré en relais de la voie parentérale dans la prophylaxie des infections par CMV chez les patients ayant subi une transplantation de moelle osseuse. Cette administration orale consécutive à l'administration I.V. permet de diminuer la mortalité et la prévalence de la virémie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

ADULTES

-HSV

Traitement des infections dues au virus de l'herpès simplex :

Un comprimé d'Aciclovir Sandoz 200 mg ,5 fois par jour, à intervalles de 4 heures, la dose nocturne étant omise.

Le traitement doit se poursuivre pendant cinq jours et, en cas d'infection primaire grave, un traitement de plus longue durée peut s'avérer nécessaire.

La première dose doit être prise le plus rapidement possible après le début de l'infection, tandis que pour les épisodes récurrents, le traitement sera de préférence instauré pendant la phase prodromale, sinon immédiatement après l'apparition des premières lésions.

Chez les patients sévèrement immunodéprimés (par exemple après une transplantation de moelle osseuse) ou chez les patients présentant une absorption intestinale réduite, la dose peut être doublée et portée à 400 mg ou on peut envisager une administration I.V.

Prophylaxie des infections dues au virus de l'herpès simplex chez les patients immunodéprimés :

Un comprimé d'Aciclovir Sandoz 200 mg 4 x par jour à intervalles d'environ 6 heures.

Chez les patients sévèrement immunodéprimés (par exemple après une transplantation de moelle osseuse) ou chez les patients dont l'absorption intestinale est réduite, la dose peut être doublée et portée à 400 mg par prise, ou bien on peut traiter par administration I.V..

La durée de la prophylaxie dépend de la durée de la période de risque.

Réduction des infections récidivantes à HSV chez les patients immunocompétents :

Aciclovir Sandoz 200 mg 4 x par jour toutes les 6 heures ou Aciclovir Sandoz 400 mg (2 comprimés de 200 mg) 2 fois par jour toutes les 12 heures.

Pendant un traitement immunosuppresseur par Aciclovir Sandoz à une dose journalière de 800 mg, une infection peut se déclarer chez certains patients.

Le traitement sera interrompu pour permettre d'évaluer l'évolution normale de la maladie après des périodes de 6 et 12 mois.

Dans certains cas, une posologie d'Aciclovir Sandoz 200 mg 3 fois par jour, toutes les 8 heures et même d'Aciclovir Sandoz 200 mg 2 fois par jour, toutes les 12 heures, peut s'avérer efficace.

-VZV

Traitement de la varicelle et des infections dues au virus de l'herpès zoster :

La dose est de 800 mg d'Aciclovir Sandoz 5 x par jour, toutes les 4 heures, la dose nocturne étant omise, pendant 7 jours.

Pour la prévention de la douleur associée au zona, le traitement à l'aciclovir doit commencer dès que possible après l'apparition des symptômes et il ne se justifie que s'il débute au plus tard dans les 72 heures qui suivent le début de l'apparition de lésions cutanées.

Chez les patients sévèrement immunodéprimés ou les patients présentant une absorption réduite, il faut envisager une administration I.V.

Le traitement doit être instauré le plus rapidement possible après le début de l'infection. Plus le traitement est instauré précocement, meilleurs sont les résultats.

Prophylaxie des infections par CMV chez les patients ayant subi une transplantation de moelle osseuse, en relais d'une administration I.V. : Aciclovir Sandoz 800 mg 4 fois/jour pendant 6 mois.

POPULATION PÉDIATRIQUE

Traitement des infections dues au virus de l'herpès simplex et prophylaxie des infections dues au virus de l'herpès simplex chez les enfants immunodéprimés :

Les enfants de plus de 2 ans recevront la même dose que les adultes.

Les enfants de moins de 2 ans recevront la moitié de la dose adulte.

Traitement de la varicelle :

Enfants de plus de 6 ans : 800 mg d'Aciclovir Sandoz, 4 fois par jour.

Enfants entre 2 et 6 ans: 400 mg d'Aciclovir Sandoz, 4 fois par jour.

Enfants de moins de 2 ans : 200 mg d'Aciclovir Sandoz, 4 fois par jour.

La dose peut également être calculée sur base de 20 mg d'Aciclovir Sandoz par kg de poids corporel, 4 fois par jour.

Le traitement doit être poursuivi pendant 5 jours.

On ne dispose d'aucune donnée spécifique pour le traitement des infections dues au virus de l'herpès simplex ou pour celui des infections dues au virus de l'herpès zoster chez les enfants immunocompétents.

PATIENTS ÂGÉES

Chez la personne âgée, il faut tenir compte d'une éventuelle insuffisance rénale. La dose sera donc ajustée en conséquence (voir ci-dessous « Posologie en cas d'insuffisance rénale »). Il convient d'assurer des apports liquidiens adéquats aux patients âgés qui reçoivent des doses élevées d'Aciclovir Sandoz.

POSOLOGIE EN CAS D'INSUFFISANCE RÉNALE

La prudence est recommandée en cas d'administration d'aciclovir à des patients présentant une diminution de la fonction rénale. Il faut veiller à maintenir une bonne hydratation.

Traitement et prophylaxie des infections dues au virus de l'herpès simplex :

Il est conseillé d'administrer une dose de 200 mg 2 fois par jour, environ toutes les 12 heures, chez les patients dont la fonction rénale est sévèrement perturbée (clairance de la créatinine < 10 ml/min.).

Traitement de la varicelle et des infections dues au virus de l'herpès zoster :

Chez les patients dont la fonction rénale est gravement perturbée (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.), on conseille une dose de 800 mg 2 fois par jour environ toutes les 12 heures. Chez les patients dont la fonction rénale est modérément perturbée (clairance de la créatinine comprise entre 10 et 25 ml/min.), on conseille une dose de 800 mg 3 fois par jour, environ toutes les 8 heures.

Mode d'administration

Les comprimés d'Aciclovir Sandoz doivent être avalés avec un liquide.

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, au valaciclovir ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les comprimés à 200 mg contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent être prévenus du risque de contamination virale, surtout s'il existe des lésions. La contamination doit être évitée.

Il faut veiller à maintenir une hydratation adéquate chez les patients qui reçoivent des doses élevées d'aciclovir par injection intraveineuse ou voie orale.

L'utilisation d'autres médicaments néphrotoxiques augmente le risque d'insuffisance rénale.

Utilisation chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et chez les patients âgés :

L'aciclovir est éliminé par les reins. La dose doit donc être diminuée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Les patients âgés sont susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale. Il faut dès lors envisager une réduction de la dose dans cette population de patients. Les patients âgés et les patients souffrant d'insuffisance rénale ont un risque plus élevé de développer des effets secondaires neurologiques. Ils doivent donc être étroitement surveillés pour rechercher des manifestations neurologiques. Dans les cas rapportés, ces réactions étaient en général réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Chez des patients sévèrement immunocompromis, des traitements prolongés ou répétés par aciclovir pourraient donner lieu à une sélection de souches virales moins sensibles qui ne réagiraient plus à un traitement continu par aciclovir (voir rubrique 5.1).

Aciclovir Sandoz 200 mg comprimés contiennent du lactose et du sodium

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Aciclovir Sandoz 800 mg comprimés contiennent du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'aciclovir est principalement éliminé sous forme inchangée dans l'urine, par sécrétion tubulaire rénale active. Tous les médicaments administrés de façon concomitante et qui interfèrent avec ce mécanisme peuvent augmenter la concentration plasmatique d'aciclovir.

Le probénécid et la cimétidine augmentent la surface sous la courbe (AUC) d'aciclovir par ce mécanisme et diminuent la clairance rénale de l'aciclovir.

De même, des augmentations des AUC plasmatiques d'aciclovir et du métabolite inactif du mycophénolate mofétil, un agent immunosuppresseur utilisé chez les patients transplantés, ont été observées lorsque ces médicaments sont administrés ensemble. Cependant, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire en raison de l'index thérapeutique élevé de l'aciclovir.

Une étude expérimentale sur cinq sujets masculins indique que la thérapie concomitante de l'aciclovir et de la théophylline augmente l'AUC de la théophylline d'environ 50%. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques en théophylline pendant le traitement concomitant avec l'aciclovir.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'aciclovir ne doit être considérée que si le bénéfice escompté est supérieur aux risques potentiels. Un registre de grossesses sous aciclovir, établi après commercialisation, a documenté les issues de grossesses chez des femmes exposées à une des différentes formulations d'aciclovir. Les données de ce registre n'ont mis en évidence aucune augmentation du nombre de cas d'anomalies congénitales chez les sujets exposés par rapport à la population générale. Les anomalies congénitales

observées ne présentaient aucun caractère unique ou des similarités suggérant une cause commune. Dans les tests standard internationalement admis, l'administration systémique d'aciclovir n'a induit aucun effet embryotoxique ni tératogène chez le lapin, le rat ou la souris.

Dans un test non standardisé chez le rat, on a observé des anomalies fœtales. Cela ne fut le cas qu'après administration de doses sous-cutanées élevées, qui induisirent des effets toxiques chez la mère. La signification clinique de ces observations est incertaine.

Allaitement

Après administration orale d'aciclovir 200 mg 5 fois par jour, l'aciclovir a été détecté dans le lait maternel à des concentrations variant entre 0,6 et 4,1 fois la concentration plasmatique correspondante. Cela correspond à une dose théorique allant jusqu'à 0,3 mg/kg/jour pour le nourrisson. La prudence s'impose donc si l'aciclovir doit être proposé à une femme qui allaite.

Fertilité

Voir rubrique 5.1 « Études cliniques ».

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'état clinique du patient et le profil des effets indésirables d'aciclovir doivent être pris en compte lorsque le patient a l'intention de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. Les effets de l'aciclovir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. En outre, il n'est pas possible de prédire un effet affectant ces activités sur base de la pharmacologie de la substance active.

4.8 Effets indésirables

Les catégories de fréquence associées aux effets indésirables listés ci-dessous sont des estimations. Pour la plupart de ces effets, des données appropriées ne n'étaient pas disponibles pour faire une estimation quant à l'incidence. De plus, l'incidence des effets indésirables peut varier en fonction de l'indication.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables en terme de fréquence :

- très fréquent ($\geq 1/10$)
- fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
- rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
- très rare ($< 1/10\ 000$).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Très rare : anémie, leucopénie, thrombopénie.

Affections du système immunitaire :

Rare : anaphylaxie.

Affections psychiatriques et affections du système nerveux :

Fréquent : céphalées, étourdissements.

Très rare : agitation, confusion, tremblements, ataxie, dysarthrie, hallucinations, symptômes psychotiques, convulsions, somnolence, encéphalopathie, coma.

Ces réactions sont généralement réversibles et sont habituellement rapportées chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez des patients présentant d'autres facteurs prédisposants (voir rubrique 4.4).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Rare : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.

Affections hépatobiliaires :

Rare : élévation réversible de la bilirubine et des enzymes hépatiques.

Très rare : hépatite, ictère.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : prurit, rash (y compris photosensibilité).

Peu fréquent : urticaire, chute de cheveux diffuse accélérée.

Une chute de cheveux diffuse et accélérée étant associée à divers états pathologiques et à divers médicaments, la relation avec l'aciclovir est incertaine.

Rare : œdème de Quincke.

Affections du rein et des voies urinaires :

Rare : augmentations de l'urée et de la créatinine sanguines.

Très rare : insuffisance rénale aiguë, douleurs rénales.

Des douleurs rénales peuvent être associées à une insuffisance rénale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquent : fatigue, fièvre.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

L'aciclovir n'est que partiellement absorbé au niveau gastro-intestinal. Des patients ont ingéré des doses uniques allant jusqu'à 20 g d'aciclovir, d'habitude sans effets toxiques. Des surdosages accidentels et répétés d'aciclovir oral pendant plusieurs jours ont été associés à des effets gastro-intestinaux (tels que nausées et vomissements) et neurologiques (céphalées et confusion).

Un surdosage d'aciclovir I.V. a occasionné une augmentation de la créatinine sérique, de l'urée sanguine et, dès lors, une insuffisance rénale.

Des effets neurologiques tels que confusion, hallucinations, agitation, crises de type épileptique et coma ont été rapportés en association avec un surdosage d'aciclovir par voie intraveineuse.

Traitement

Les patients doivent être étroitement surveillés pour des signes de toxicité. L'hémodialyse permet en grande partie d'évacuer l'aciclovir du sang et peut donc représenter une option valable pour le traitement d'un surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antiviraux, médicaments contre les virus herpétiques, code ATC : J05AB01

In vitro, l'aciclovir possède une activité antivirale, par ordre décroissant, vis-à-vis des virus suivants du groupe herpès :

- Virus de l'herpès simplex (HSV) types I et II
- Virus de la varicelle et du zona (VZV)
- Virus d'Epstein-Barr (EBV)
- Cytomégalovirus (CMV).

Après avoir pénétré dans une cellule infectée par un virus herpétique, l'aciclovir est transformé en monophosphate d'aciclovir actif (analogue nucléosidique) par une thymidine-kinase codée par le HSV, le VZV et l'EBV. Il est ensuite transformé en di- et triphosphate d'aciclovir par des enzymes cellulaires.

Le triphosphate d'aciclovir agit comme inhibiteur et de substrat de l'ADN-polymérase spécifique du virus herpétiques et empêche la poursuite de la synthèse virale d'ADN sans affecter les processus cellulaires normaux.

Chez des patients sévèrement immunodéprimés, des traitements prolongés ou répétés par aciclovir pourraient donner lieu à une sélection de souches virales moins sensibles qui ne réagiraient plus à un traitement continu.

La plupart de ces virus, isolés en clinique, présentaient habituellement une carence en thymidine kinase. On a fait état de cas de souches virales dont la thymidine kinase et l'ADN polymérase étaient modifiées.

In vitro, une exposition du HSV à l'aciclovir peut se traduire par le développement de virus moins sensibles. La corrélation entre la sensibilité du virus *in vitro* et la réponse virale à l'aciclovir n'est pas évidente.

Études cliniques

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet de l'aciclovir oral ou I.V. sur la fertilité de la femme.

Une étude portant sur 20 patients de sexe masculin, ayant un nombre de spermatozoïdes normal, a montré que l'administration orale d'aciclovir à des doses allant jusqu'à 1 g par jour pendant six mois maximum, n'a induit aucun effet cliniquement significatif sur le nombre, la motilité ou la morphologie des spermatozoïdes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

15 à 30 % seulement de l'aciclovir sont absorbés dans l'intestin. Après une prise de 200 mg toutes les 4 heures, le pic moyen de concentration plasmatique à l'état d'équilibre (C_{ss} max.) est de 0,7 microgramme/ml et la concentration minimale moyenne (C_{ss} min.) de 0,4 microgramme/ml.

Après la prise de 400 et 800 mg toutes les 4 heures, ces chiffres sont respectivement 1,2 microgramme/ml – 1,8 microgramme/ml et 0,6 microgramme/ml – 0,9 microgramme/ml.

Distribution

L'aciclovir se lie aux protéines plasmatiques à raison de 9 à 33%, on ne s'attend dès lors pas à observer des interactions médicamenteuses à la suite d'un déplacement de l'aciclovir de ses sites de liaison.

Les taux dans le liquide céphalo-rachidien représentent environ 50 % des taux plasmatiques.

Biotransformation

L'aciclovir n'est métabolisé que dans une faible mesure. Le seul métabolite important est la 9-carboxyméthoxyméthylguanine qui représente environ 10 à 15 % de la dose éliminée par l'urine.

Élimination

La clairance rénale de l'aciclovir est plus importante que celle de la créatinine, ce qui indique qu'outre une filtration glomérulaire, il se produit également une sécrétion tubulaire.

Si l'aciclovir est administré 1 heure après 1 g de probénécid, sa demi-vie d'élimination augmente de 18 % et la surface sous la courbe de 40 %.

Chez les patients à fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination est \pm 2,9 heures.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine < 50 ml/min), la demi-vie d'élimination moyenne est de 19,5 h.

Pendant la dialyse, les taux plasmatiques diminuent d'environ 60 %.

Des études ont démontré qu'il n'y avait pas de modification de la pharmacocinétique de l'aciclovir ou de la zidovudine lorsqu'on les administre ensemble à des sujets infectés par le VIH.

5.3 Données de sécurité préclinique

Mutagénicité

Les résultats d'une vaste série de tests de mutagénicité réalisés *in vitro* et *in vivo* montrent que l'aciclovir ne comporte pas de risque génétique pour l'homme.

Carcinogénicité

Des tests à long terme, réalisés chez le rat et la souris, montrent que l'aciclovir n'est pas carcinogène.

Tératogénicité

Voir rubrique 4.6.

Fertilité

Chez le rat et le chien, on n'a signalé des effets indésirables généralement réversibles sur la spermatogénèse, associés à une toxicité générale, qu'avec des doses extrêmement élevées, largement supérieures au niveau thérapeutique.

Dans des études réalisées sur deux générations de souris, on n'a mis en évidence aucun effet sur la fertilité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aciclovir Sandoz 200 mg comprimés

Lactose

Glycolate d'amidon sodique (type A)

Cellulose microcristalline

Copovidone

Stéarate de magnésium

Aciclovir Sandoz 800 mg comprimés

Glycolate d'amidon sodique (type A)

Cellulose microcristalline

Copovidone

Dioxyde de silice colloïdale

Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante (15-25°C) à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Aciclovir Sandoz 200 mg comprimés : Plaquettes PVC/Alu contenant 25 comprimés.

Aciclovir Sandoz 800 mg comprimés : Plaquettes PVC/Alu contenant 35 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Belgique

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Aciclovir Sandoz 200 mg comprimés : BE225547

Aciclovir Sandoz 800 mg comprimés : BE225556

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

A. Date de première autorisation : 09 juillet 2001

B. Date du dernier renouvellement : 27 avril 2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 01/2024