

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aciclovir Hospira 25 mg/ml solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 25 mg d'aciclovir sous forme d'aciclovir sodique.

Chaque flacon de 10 ml de solution contient 250 mg d'aciclovir (le sel de sodium est formé *in situ*).

Chaque flacon de 20 ml de solution contient 500 mg d'aciclovir (le sel de sodium est formé *in situ*).

Chaque flacon de 40 ml de solution contient 1000 mg d'aciclovir (le sel de sodium est formé *in situ*).

Excipient à effet notoire:

Chaque flacon de 10 ml de solution contient 26,7 mg de sodium.

Chaque flacon de 20 ml de solution contient 53,4 mg de sodium.

Chaque flacon de 40 ml de solution contient 106,8 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution à diluer stérile).

Solution à diluer claire, transparente ou quasi transparente.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Aciclovir Hospira est indiqué pour le traitement de :

Patients immunocompétents	Patients immunodéprimés
Cas graves d'herpès génital initial	Infections par le virus <i>Herpes simplex</i>
Infections récurrentes par le virus <i>Varicella zoster</i>	Infections primaires et récurrentes par le virus <i>Varicella zoster</i>
	Traitement prophylactique des infections par le virus <i>Herpes simplex</i>
Encéphalite herpétique	
<i>Herpes simplex</i> chez les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à 3 mois	

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose requise d'Aciclovir Hospira doit être administrée par perfusion intraveineuse lente sur une durée d'une heure.

Un traitement d'Aciclovir Hospira dure habituellement 5 jours, mais il peut être adapté en fonction de l'état du patient et de sa réponse au traitement. Le traitement de l'encéphalite herpétique dure habituellement 10 jours. Le traitement de l'herpès néonatal dure habituellement 14 jours pour les

infections mucocutanées (peau-yeux-bouche) et 21 jours pour les neuropathies centrales ou périphériques.

La durée du traitement prophylactique d'Aciclovir Hospira est déterminée en fonction de la durée de la période à risque.

Posologie chez l'adulte:

Les patients infectés par le virus *Herpes simplex* (sauf en cas d'encéphalite herpétique) ou *Varicella zoster* : 5 mg/kilo de poids corporel d'Aciclovir Hospira toutes les 8 heures à condition qu'il n'y ait pas d'altération de la fonction rénale (voir Posologie en cas d'insuffisance rénale).

Chez les patients immunodéprimés infectés par le virus *Varicella zoster* ou chez les patients présentant une encéphalite herpétique : 10 mg/kilo de poids corporel d'Aciclovir Hospira toutes les 8 heures à condition qu'il n'y ait pas d'altération de la fonction rénale (voir Posologie en cas d'insuffisance rénale).

Chez les patients obèses recevant de l'aciclovir par voie intraveineuse sur la base de leur poids corporel, des concentrations plasmatiques plus élevées peuvent être observées (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques). Une diminution de la dose doit être envisagée chez les patients obèses, surtout chez les patients insuffisants rénaux ou les patients âgés.

Posologie chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants :

Chez les nourrissons et les enfants de 3 mois à 12 ans, la dose d'Aciclovir Hospira est calculée sur la base du poids corporel.

Chez les nourrissons de 3 mois et plus et les enfants infectés par le virus *Herpes simplex* (sauf en cas d'encéphalite herpétique) ou le virus *Varicella zoster* : 10 mg d'Aciclovir Hospira/kg de poids corporel toutes les 8 heures si la fonction rénale est normale.

Chez les nourrissons de 3 mois et plus et les enfants immunodéprimés, infectés par le virus *Varicella zoster* ou chez les nourrissons et les enfants atteints d'une encéphalite herpétique : 20 mg d'Aciclovir Hospira/kg de poids corporel toutes les 8 heures si la fonction rénale est normale.

Chez les nouveau-nés et nourrissons jusqu'à 3 mois, la posologie d'Aciclovir Hospira est calculée en se basant sur le poids corporel.

La posologie recommandée pour le traitement d'un herpes néonatal connu ou pour une suspicion d'herpes néonatal est de 20 mg/kg de poids corporel d'aciclovir par voie intraveineuse (IV) toutes les 8 heures pendant 21 jours dans le cas d'une infection disséminée ou d'une infection du système nerveux central, ou pendant 14 jours dans le cas d'une infection limitée à la peau et aux muqueuses.

Chez les patients insuffisants rénaux, la dose doit être adaptée en fonction de leur degré d'insuffisance rénale (voir Insuffisance rénale).

Posologie chez les personnes âgées :

La possibilité d'une insuffisance rénale chez les personnes âgées doit être envisagée, et la posologie doit être ajustée en conséquence (voir Insuffisance rénale). Il faut veiller au maintien d'une hydratation adéquate.

Insuffisance rénale

La prudence est recommandée lors de l'administration d'aciclovir IV par voie intraveineuse à des patients souffrant d'insuffisance rénale. Il faut veiller au maintien d'une hydratation adéquate.

Les ajustements de dose chez les patients insuffisants rénaux reposent sur la clairance créatinique en unités ml/min pour les adultes et les adolescents et en unités ml/min/1,73 m² pour les nourrissons et les enfants de moins de 12 ans. Les ajustements posologiques suggérés sont les suivants:

Tableau 1 : Ajustements de la dose d'aciclovir IV chez les adultes et les adolescents de 12 ans ou plus insuffisants rénaux pour le traitement d'infections par le virus *Herpes simplex* ou *Varicella zoster*.

Clairance créatinique	Posologie pour les infections <i>Herpes simplex</i> (patients immunocompétents et immunodéprimés) ou <i>Varicella zoster</i> (patients immunocompétents)	Posologie pour encéphalite herpétique (patients immunocompétents et immunodéprimés) ou <i>Varicella zoster</i> (patients immunodéprimés)
25 à 50 ml/min	5 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 12 heures.	10 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 12 heures.
10 à 25 ml/min	5 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 24 heures.	10 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 24 heures.
0 (anurie) à 10 ml/min	2,5 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 24 heures.	5 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 24 heures.
Patients en hémodialyse	2,5 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 24 heures après la dialyse.	5 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 24 heures après la dialyse.

Tableau 2 : Ajustements de la dose d'aciclovir IV chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants âgés de moins de 12 ans, insuffisants rénaux, pour le traitement d'infections par le virus *Herpes simplex* ou *Varicella zoster*.

Clairance créatinique (ml/min/1,73m ²)	Posologie pour les infections <i>Herpes simplex</i> (patients immunocompétents et immunodéprimés) ou <i>Varicella zoster</i> (patients immunocompétents)	Posologie pour encéphalite herpétique (patients immunocompétents et immunodéprimés) ou <i>Varicella zoster</i> (patients immunodéprimés)
25 à 50 ml/min/1,73m ²	10 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 12 heures.	20 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 12 heures.
10 à 25 ml/min/1,73m ²	5 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 12 heures.	10 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 12 heures.
0 (anurie) à 10 ml/min/1,73m ²	2,5 mg/kg de poids corporel administrée deux fois par jour.	5 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 12 heures.
Patients en hémodialyse	2,5 mg/kg de poids corporel administrée deux fois par jour après la dialyse.	5 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 12 heures.

Mode d'administration

La dose requise d'Aciclovir Hospira doit être administrée par perfusion intraveineuse lente sur une durée d'une heure et il faut veiller à un apport hydrique suffisant.

Aciclovir Hospira peut être administré à l'aide d'une pompe à perfusion à débit contrôlé. Pour les instructions d'utilisation, de préparation et de manipulation, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Aciclovir Hospira est contre-indiqué chez les patients connus pour leur hypersensibilité à l'aciclovir et au valaciclovir ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les solutions d'aciclovir sont alcalines (pH d'environ 11) et conçues pour être administrées uniquement par perfusion intraveineuse. Elles ne doivent pas être administrées par une autre voie d'administration.

Eviter le contact avec les yeux ou la peau non protégée.

Bien que la solubilité aqueuse d'aciclovir dépasse 100 mg/ml, la précipitation de cristaux d'aciclovir dans les tubules rénaux et les dommages rénaux tubulaires qui en résultent peuvent être observés en cas de dépassement de la solubilité maximale de l'aciclovir libre (2,5 mg/ml à 37°C dans l'eau). Les perfusions d'aciclovir doivent être administrées sur une durée d'au moins une heure afin d'éviter une lésion tubulaire rénale. Il faut éviter une injection rapide ou en bolus. Les perfusions d'aciclovir doivent être accompagnées d'un apport hydrique suffisant. Etant donné que les concentrations urinaires maximales sont atteintes dans les premières heures qui suivent la perfusion, il faut particulièrement veiller à conserver un débit urinaire suffisant pendant cette période. L'utilisation concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques, une néphropathie préexistante et la déshydratation augmentent le risque d'aggravation de l'insuffisance rénale liée à l'administration d'aciclovir.

Utilisation chez les insuffisants rénaux et les patients âgés :

L'aciclovir est éliminé par clairance rénale ; la dose doit être ajustée chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une insuffisance rénale ; un ajustement posologique doit donc être envisagé dans cette population de patients.

Aussi bien les patients âgés que les patients souffrant d'insuffisance rénale courent un risque accru de développer des effets indésirables neurologiques et doivent donc être étroitement surveillés par rapport à l'apparition des signes de ces effets. Dans les cas rapportés, ces réactions ont généralement été réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Les traitements prolongés ou répétés d'aciclovir chez les patients sévèrement immunodéprimés peuvent provoquer la sélection de souches virales à sensibilité réduite, qui peuvent ne plus répondre au traitement continu par aciclovir (voir rubrique 5.1).

Chez les patients qui reçoivent d'aciclovir IV pour perfusion à des doses élevées (p. ex. pour le traitement d'une encéphalite herpétique), il convient de surveiller étroitement la fonction rénale, surtout si les patients sont déshydratés ou si leur fonction rénale est altérée. Aciclovir Hospira reconstitué pour perfusion a un pH d'environ 11 et ne peut pas être pris par voie orale.

Excipients:

Chaque flacon de 10 ml de solution contient 26,7 mg de sodium ce qui équivaut à 1,34% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Chaque flacon de 20 ml de solution contient 53,4 mg de sodium ce qui équivaut à 2,67% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Chaque flacon de 40 ml de solution contient 106,8 mg de sodium ce qui équivaut à 5,34% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament peut être dilué avec des solutions contenant du sodium (voir rubrique 6.6) et ceci doit être pris en compte par rapport à la quantité totale de sodium provenant de toutes les sources qui seront administrées au patient.

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 les concentrations plasmatiques d'aciclovir. **Le probénécide et la cimétidine** augmentent l'ASC d'aciclovir par ce mécanisme, et diminuent la clairance rénale de l'aciclovir. Cependant, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire en raison de l'index thérapeutique élevé de l'aciclovir.

Chez les patients traités par aciclovir IV, la prudence est requise lors de l'administration concomitante de médicaments qui entrent en concurrence avec l'aciclovir pour l'élimination, à cause d'une possibilité d'augmentation de la concentration plasmatique d'un ou des deux médicaments, ou de leurs métabolites. Lors de l'administration concomitante, on a observé une augmentation des ASC plasmatiques de l'aciclovir et du métabolite inactif du **mycophénolate mofétil**, un médicament immunosuppresseur utilisé chez les patients transplantés.

Si du lithium est administré de manière concomitante avec une dose intraveineuse élevée d'aciclovir, la concentration sérique de lithium doit être étroitement surveillée à cause du risque de toxicité du lithium et une réduction de la dose de lithium peut s'avérer nécessaire.

Quand l'aciclovir est administré en association avec de la théophylline, une surveillance étroite des concentrations de théophylline et une éventuelle réduction de la dose de théophylline sont recommandées. Une étude a montré que dans le cadre de l'administration de théophylline en dose unique de 320 mg avant et avec la sixième dose d'aciclovir 800 mg cinq fois par jour pendant 2 jours, l'ASC de la théophylline a augmenté de 45% (de 189,9 à 274,9 microgrammes.h/ml) et que la clairance corporelle totale a diminué de 30%.

En raison de l'effet des médicaments qui influencent d'autres aspects de la physiologie rénale (notamment **la ciclosporine et le tacrolimus**), la prudence (avec surveillance des changements au niveau de la fonction rénale) est également de mise quand Aciclovir Hospira est administré par voie intraveineuse en association avec ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre modéré de données sur les femmes enceintes (entre 300 et 1 000 issues de grossesse, principalement par voie orale) n'indique aucune toxicité malformative ou fœtale/néonatale. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'utilisation d'Aciclovir Hospira peut être envisagée pendant la grossesse, si nécessaire.

Allaitement

L'aciclovir est excrété dans le lait humain, la prudence est donc de mise si l'aciclovir doit être administré à une femme qui allaite. Il est peu probable que les doses thérapeutiques d'aciclovir aient des effets sur les nouveau-nés/nourrissons allaités. L'utilisation de l'aciclovir peut être envisagée pendant l'allaitement.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet d'aciclovir sur la fertilité de la femme. Aucun effet n'a été montré sur la fertilité masculine. Les études animales ne montrent pas d'effets sur la fertilité aux doses pertinentes (voir rubrique 5.3).

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

Aciclovir Hospira est généralement utilisé pour soigner des patients hospitalisés. L'information concernant l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est pas disponible. Les effets d'Aciclovir Hospira sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

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 sont 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 est utilisée pour la classification des effets indésirables en matière 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 ($< 1/10.000$).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent $\geq 1/10$	Fréquent $1/100$ et $< 1/10$	Peu fréquent $\geq 1/1.000$ et $< 1/100$	Rare $\geq 1/10.000$	Très rare $< 1.10.000$
Affections hématologiques et du système lymphatique			baisses des indices hématologiques (anémie, thrombocytopenie, leucopénie)		neutropénie
Affections du système immunitaire					anaphylaxie
Affections psychiatriques et du système nerveux					céphalées, vertiges, agitation, confusion, tremblements, ataxie, dysarthrie, hallucinations, symptômes psychotiques, convulsions, somnolence, encéphalopathie, coma ^s . Léthargie,

					paresthésie et effet psychiatrique réversible
Affections vasculaires		phlébite			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					dyspnée
Affections gastro-intestinales		nausées, vomissements			diarrhée, douleurs abdominales
Affections hépatobiliaires		élévations réversibles des enzymes hépatiques			élévations réversibles de la bilirubine, jaunisse, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		prurit, urticaire, éruptions cutanées (y compris photosensibilité)			angio-œdème
Affections du rein et des voies urinaires		augmentations des taux sanguins d'urée et de créatinine*			insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë ⁺ et douleur rénale [§]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					fatigue, fièvre, réactions inflammatoires locales. [¥]

[§]Ces événements sont généralement réversibles et habituellement rapportés chez les patients présentant une insuffisance rénale ou d'autres facteurs prédisposants (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

*On pense que les augmentations rapides de l'urémie et de la créatinémie sont liées aux concentrations plasmatiques maximales et à l'état hydrique du patient. Pour éviter cet effet lors de l'administration intraveineuse, le médicament ne doit pas être administré en bolus intraveineux mais par une perfusion lente sur une durée d'une heure.

+Veiller à une hydratation adéquate. L'insuffisance rénale répond habituellement rapidement à la réhydratation du patient et/ou une diminution de la dose ou l'arrêt du médicament. Une progression vers l'insuffisance rénale aiguë peut toutefois parfois être observée dans des cas exceptionnels.

[§]Une douleur rénale peut être associée à une insuffisance rénale aiguë.

[¥] Des réactions inflammatoires locales sévères conduisant parfois à une dégradation de la peau sont survenues lorsque Aciclovir Hospira a été perfusé par inadvertance dans les tissus extracellulaires. En cas d'administration de doses élevées, des cas de soif ont été rapportés chez des patients qui avaient été traités précédemment par Aciclovir Hospira.

Les autres effets indésirables peu fréquents rapportés chez les patients sous traitement d'Aciclovir Hospira comprennent:

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

la diaphorèse, la vasculite leucocytoclasique, l'érythème multiforme.

Affections du rein et des voies urinaires :

l'hématurie

Affections vasculaires:

hypotension

Affections du sang et du système lymphatique:

hémolyse

Chez les patients immunodéprimés, ont également été rapportés: purpura thrombotique thrombocytopénique /syndrome d'urémie hémolytique (parfois fatal).

Affections hépatobiliaires:

hyperbilirubinémie

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 :

Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be - Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage*Symptômes et signes*

Le surdosage d'aciclovir par voie intraveineuse a entraîné des élévations de la créatinine sérique et de l'azote uréique qui ont mené à une insuffisance rénale. Des effets neurologiques, y compris la confusion, les hallucinations, l'agitation, les crises d'épilepsie et le coma, ont été décrits en association avec des cas de surdosage.

Traitement

Une hydratation adéquate est essentielle pour réduire le risque de formation de cristaux urinaires. Les patients doivent être étroitement surveillés pour les 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 : groupe des médicaments anti-infectieux.

Code ATC : J05A B01

Mécanisme d'action:

L'aciclovir est un agent antiviral très actif *in vitro* contre le virus *Herpes simplex* (HSV) de types I et II et contre le virus *Varicella zoster*. La toxicité pour les cellules hôtes de mammifères est faible.

Après son entrée dans les cellules infectées par l'herpès, l'aciclovir est phosphorylé en un composé actif, l'aciclovir triphosphate. La première étape de ce processus dépend de la présence de la thymidine kinase codée par le HSV.

Le triphosphate d'aciclovir agit comme un inhibiteur de ou un substrat pour l'ADN polymérase spécifique du virus herpès et inactive ainsi la synthèse de l'ADN viral sans affecter les processus cellulaires normaux.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Élimination

Chez l'adulte, le temps de demi-vie plasmatique terminale a été déterminé comme étant d'environ 2,9 heures.

La plus grande partie du médicament est excrétée sous forme inchangée dans les reins. La clairance rénale de l'aciclovir est nettement supérieure à la clairance créatinique, ce qui indique que la sécrétion tubulaire contribue, en plus de la filtration glomérulaire, à l'élimination rénale du médicament.

La 9-carboxyméthoxyméthylguanidine constitue le seul métabolite significatif de l'aciclovir et représente 10 à 15% de dose excrétée dans l'urine.

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

Absorption

Des concentrations plasmatiques maximales moyennes (C^{ss}_{max}) à l'état d'équilibre ont été trouvées chez des adultes de 22,7 μM (5,1 $\mu\text{g/ml}$), 43,6 μM (9,8 $\mu\text{g/ml}$) et 92 μM (20,7 $\mu\text{g/ml}$) après une perfusion d'une heure de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg et 10 mg/kg d'aciclovir respectivement. Les concentrations minimales (C^{ss}_{min}) associées après 7 heures étaient de 2,2 μM (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 3,1 μM (0,7 $\mu\text{g/ml}$) et 10,2 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Chez les enfants âgés de plus d'un an, des concentrations maximales (C^{ss}_{max}) et minimales (C^{ss}_{min}) similaires ont été trouvées lorsque la dose de 250 mg/m² a été remplacée par 5 mg/kg et celle de 500 mg/m² a été remplacée par 10 mg/kg. Chez les nouveau-nés (0-3 mois) traités pendant 1 heure toutes les 8 heures avec une perfusion de 10 mg/kg, des C^{ss}_{max} de 61,2 μM (13,8 $\mu\text{g/ml}$) et des C^{ss}_{min} de 10,1 μM (2,3 $\mu\text{g/ml}$) ont été trouvés. Dans un groupe distinct de nouveau-nés, traités par 15 mg/kg toutes les 8 heures avec , des augmentations presque proportionnelles à la dose ont été observées avec des C^{ss}_{max} de 83,5 μM (18,8 $\mu\text{g/ml}$) et des C^{ss}_{min} de 14,1 μM (3,2 $\mu\text{g/ml}$).

Chez ces patients, le temps de demi-vie plasmatique terminale a été d'environ 3,8 heures. Chez les sujets âgés, la clairance totale baisse avec l'âge et est associée aux diminutions de la clairance créatinique mais les changements au niveau du temps de demi-vie plasmatique terminale sont peu importants.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la demi-vie d'élimination moyenne est de 19,5 heures. Le temps de demi-vie moyen d'aciclovir sous hémodialyse a été de 5,7 heures. Les concentrations plasmatiques d'aciclovir ont baissé d'environ 60% pendant la dialyse.

Dans une étude clinique, des patientes avec obésité morbide (n = 7) ont reçu de l'aciclovir par voie intraveineuse à une posologie basée sur leur poids corporel réel ; les concentrations plasmatiques

d'aciclovir étaient environ deux fois supérieures à celles des patients de poids normal (n = 5), ce qui concorde avec la différence de poids corporel entre les deux groupes.

Distribution

Les taux dans le liquide céphalorachidien sont environ 50% des concentrations plasmatiques correspondantes.

La liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible (9 à 33%) et on ne prévoit pas d'interactions médicamenteuses impliquant un déplacement du site de liaison.

5.3. Données de sécurité préclinique

Térogénicité

L'administration systémique d'aciclovir dans les tests standards reconnus au plan international n'a pas eu d'effets embryotoxiques ou tératogènes chez le lapin, le rat et la souris.

Dans un test non standard sur le rat, des anomalies fœtales ont été observées mais uniquement après l'administration de doses sous-cutanées tellement élevées qu'elles ont entraîné une toxicité maternelle. La pertinence clinique de ces résultats est incertaine.

Mutagénicité

Les résultats d'un grand nombre de tests de mutagénicité *in vitro* et *in vivo* indiquent qu'il est peu probable que l'aciclovir représente un risque génétique pour l'homme.

Carcinogénicité

Des études à long terme menées sur le rat et la souris n'ont pas montré que l'aciclovir était carcinogène.

Fertilité

Des effets indésirables largement réversibles sur la spermatogenèse associés à une toxicité générale n'ont été rapportés chez le rat et le chien qu'à des doses d'aciclovir dépassant nettement les doses thérapeutiques. Des études menées sur deux générations de souris avec de l'aciclovir (administré par voie orale) n'ont pas montré d'effet sur la fertilité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium
Eau pour injections.

De l'hydroxyde de sodium et / ou de l'acide chlorhydrique sont utilisés dans la fabrication du produit fini pour l'ajustement du pH.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Il a été rapporté que l'aciclovir sodique est incompatible avec les solutions d'amifostine, d'amsacrine, d'aztréonam, de chlorhydrate de diltiazem, de chlorhydrate de dobutamine, de chlorhydrate de dopamine, de phosphate de fludarabine, de sodium de foscarnet, de chlorhydrate de idarubicine, de méropenem, de sulfate de morphine, de chlorhydrate d'ondansétron, de chlorhydrate de péthidine, de sodium de pipéracilline – sodium de tazobactam, de sargramostime et de tartrate de vinorelbine.

Ne pas utiliser d'eau pour injections bactériostatique contenant des parabens ou de l'alcool benzylique. Les fluides biologiques ou colloïdaux (p. ex. les produits sanguins, les solutions contenant des protéines) sont incompatibles avec l'aciclovir sodique.

6.3 Durée de conservation

Sous emballage: 2 ans.

Après dilution: la stabilité physicochimique du produit reconstitué a été démontrée pendant 12 heures à 25 °C. Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation du produit reconstitué avant emploi sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Lorsque la dilution a été faite dans des conditions aseptiques validées, le produit peut être conservé pendant une durée de 12 heures maximum à une température ambiante inférieure à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre transparent de type I avec bouchon en caoutchouc butyle et un sceau en aluminium avec une capsule flipp-off en plastique.
Emballages de 5 flacons (250 mg/10 ml) ou (500 mg/20 ml) par boîte, et emballage par flacon unique (1 g/40 ml) par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Aciclovir Hospira ne contient pas de conservateur. Sa dilution doit être effectuée directement avant son utilisation dans des conditions totalement aseptiques et toute solution non utilisée doit être éliminée.

Etant donné le risque de précipitation, la réfrigération n'est pas recommandée.

Chez l'adulte, il est recommandé d'utiliser des poches de perfusion de 100 ml de liquide pour perfusion, même si cela donne des concentrations d'aciclovir nettement inférieures à 0,5% p/v. Une poche de perfusion de 100 ml peut donc être utilisée pour n'importe quelle dose entre 250 mg et 500 mg d'aciclovir mais une deuxième poche doit être utilisée pour les doses entre 500 mg et 1000 mg. Aciclovir Hospira ne doit pas être dilué à une concentration supérieure à 5 mg/ml (0,5% p/v) pour administration par perfusion. Après l'ajout d'Aciclovir Hospira à une solution pour perfusion, le mélange doit être secoué pour assurer un bon mélange.

Chez l'enfant et le nouveau-né, chez lesquels il est recommandé de limiter au minimum le volume du liquide de perfusion, il est recommandé que la dilution soit faite sur la base de 4 ml de solution (100 mg d'aciclovir) ajoutés à 20 ml de liquide de perfusion.

Quand la dissolution a été faite conformément aux schémas recommandés, Aciclovir Hospira est attesté compatible avec les liquides pour perfusion repris ci-dessous :

Chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse 0,9% p/v;

Chlorure de sodium (0,18% p/v) et glucose (4% p/v) pour perfusion intraveineuse ;
Chlorure de sodium (0,9% p/v) et glucose (5% p/v) pour perfusion intraveineuse ;
Chlorure de sodium (0,45% p/v) et glucose (2,5% p/v) pour perfusion intraveineuse ;
Lactate de sodium pour perfusion intraveineuse (solution de Hartmann).

Dilué conformément au schéma ci-dessus, Aciclovir Hospira ne donne pas de concentration d'aciclovir supérieure à 0,5% p/v.

Aciclovir Hospira ne contient pas de conservateur.

En cas de turbidité visible ou de cristallisation apparaissant avant ou pendant la perfusion, la préparation doit être éliminée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Hospira Benelux BV
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE207322
BE207331
BE207347
LU 2004038211

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

29 novembre 1999
24 juin 2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2026

Date d'approbation du texte : 03/2026