

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aciclovir EG 200 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé contient 200 mg d'aciclovir.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé
Comprimé blanc, rond et biconvexe

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Le traitement des patients immunocompétents présentant des infections de la peau et des membranes muqueuses induites par l'herpès simplex virus, en particulier lorsqu'une évolution sévère peut être escomptée, notamment dans le cas de l'herpès génital primaire (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 formes sévères d'infections par l'herpès génital à récurrences fréquentes chez les patients immunocompétents.

Prophylaxie des infections à herpès simplex suite à des greffes de la moelle osseuse ou d'organes et durant les cures visant à induire une rémission dans le cas de la leucémie aiguë.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement des infections à herpès simplex virus

200 mg d'aciclovir 5 fois par jour, soit toutes les 4 heures pendant 5 jours, sans prise de dose nocturne. En cas d'infection initiale sévère, un traitement de plus longue durée peut s'avérer nécessaire. La première dose doit être administrée dès l'apparition des symptômes.

Prophylaxie des infections par l'herpès génital à récurrences fréquentes: dose recommandée pour les patients immunocompétents

400 mg d'aciclovir deux fois par jour, soit toutes les 12 heures.

Prophylaxie des infections à herpès simplex suite à des greffes de la moelle osseuse et d'organes et durant les cures visant à induire une rémission de la leucémie aiguë.

200 mg d'aciclovir 4 fois par jour, environ toutes les 6 heures; la dose peut être augmentée à 400 mg 4 fois par jour chez les patients présentant une immunodéficience sévère.

L'initiation du traitement prophylactique par Aciclovir EG doit coïncider avec le début de la période à risque, soit avec le moment où le système immunologique est affaibli.

Chez les patients ayant subi une greffe de la moelle osseuse ou chez lesquels l'absorption à partir du tractus gastro-intestinal est réduite, l'administration intraveineuse d'aciclovir constitue le traitement de choix. Comme solution alternative, un traitement consistant en 2 comprimés à prendre 4 fois par jour, soit toutes les 6 heures, peut être envisagé. La durée du traitement correspond à la durée de la période à risque pour le patient.

Patients âgés

Chez les personnes âgées, il faut tenir compte d'une éventuelle insuffisance rénale et la posologie doit être adaptée en conséquence (voir insuffisance rénale ci-dessous). Une hydratation adéquate des patients âgés prenant des doses orales élevées d'aciclovir doit être maintenue.

Insuffisance rénale

La prudence est de rigueur lors de l'administration de l'aciclovir aux patients atteints d'une altération de la fonction rénale. Une hydratation adéquate doit être maintenue.

Lors du traitement des infections à herpès simplex chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine moins de 10 ml/minute), une adaptation posologique de l'aciclovir à 200 mg deux fois par jour à intervalles d'environ douze heures est recommandée.

Population pédiatrique

Chez les enfants de plus de 2 ans, il convient de prescrire la même dose que celle indiquée pour les adultes.

Mode d'administration

Les comprimés d'Aciclovir EG 200 mg doivent être avalés avec ½ verre d'eau ou d'un autre liquide.

Durée du traitement

Il est conseillé de traiter de manière précoce les réactions cutanées débutantes afin d'obtenir une bonne réponse thérapeutique.

La durée du traitement des infections à herpès simplex virus est de 5 jours. Selon l'état clinique du patient, le traitement peut être poursuivi.

Dans la prophylaxie des infections par le virus de l'herpès simplex génital à récurrences fréquentes chez les patients immunocompétents ou dans la prophylaxie des infections à herpès simplex virus, dans le cadre de greffes de la moelle osseuse ou d'organes ou de cures visant à induire une rémission dans le cas de la leucémie aiguë, la durée du traitement dépend de la sévérité de l'infection et de la fréquence des récurrences. Dans le cadre d'un traitement prophylactique à long terme (après p.ex. 6-12 mois) de l'infection par le virus de l'herpès génital à récurrences fréquentes, il est recommandé, dans la mesure du possible, d'arrêter le traitement afin d'observer toute modification éventuelle de l'évolution naturelle de la maladie.

4.3. Contre-indications

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

Une hydratation adéquate doit être maintenue chez les patients recevant de l'aciclovir par voie

intraveineuse ou à doses orales élevées.

Le risque d'une insuffisance rénale s'accroît par l'utilisation d'autres médicaments néphrotoxiques.

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

L'aciclovir est éliminé par voie rénale, ce qui explique la nécessité d'une réduction posologique chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2). Les patients âgés tendent à présenter une diminution de la fonction rénale. Dès lors, il faudra prendre en considération la nécessité d'une réduction de la dose chez ce groupe de patients. Les patients âgés et les patients souffrant d'insuffisance rénale ont un risque accru de développement d'effets indésirables neurologiques et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour la présence éventuelle de ces effets. Parmi les cas rapportés, ces réactions étaient en général réversibles après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Chez les individus sévèrement immunocompromis, des cures prolongées ou répétées d'aciclovir peuvent entraîner une sélection de souches virales présentant une sensibilité réduite et ne réagissant pas à un traitement continu par aciclovir (voir rubrique 5.1).

En raison du risque de contamination des partenaires, il convient de conseiller aux patients présentant une infection par le virus herpès génital de s'abstenir de tout contact sexuel tant que les lésions restent visibles.

La sévérité des infections récurrentes varie selon le statut du système immunitaire du patient, la fréquence et la durée des périodes d'infection, le degré des lésions cutanées et la présence de réactions systémiques. Ces facteurs doivent être pris en compte lors du traitement. Le traitement peut associer un ensemble de recommandations et un soulagement symptomatique, ou consister en un traitement causal. Les problèmes physiques, émotionnels et psychosociaux induits par les infections par le virus de l'herpès peuvent varier selon les patients. Le choix du traitement dépend également de la situation du patient individuel.

Excipients

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 de manière inchangée dans les urines par la sécrétion tubulaire rénale active. Tout médicament administré simultanément utilisant ce mécanisme peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'aciclovir. Le **probénécid** et la **cimétidine** augmentent l'ASC de l'aciclovir par ce mécanisme et diminuent la clairance rénale de l'aciclovir. De manière similaire, des augmentations des ASC plasmatiques de l'aciclovir et du métabolite inactif du **mycophénolate mofétil**, un immunosuppresseur utilisé chez les patients ayant subi une transplantation, ont été montrées, lors de l'administration concomitante des médicaments. Un ajustement de la posologie n'est toutefois pas nécessaire étant donné l'indice thérapeutique élevé de l'aciclovir.

L'administration concomitante d'**interféron** peut potentialiser l'efficacité réciproque des deux substances.

Après une association avec la **zidovudine**, une neuropathie, des convulsions et une léthargie peuvent se produire.

Une étude effectuée chez cinq sujets mâles indique que le traitement concomitant par aciclovir augmente l'ASC de la quantité totale administrée de **théophylline** d'environ 50%. Il est recommandé de mesurer les concentrations plasmatiques au cours du traitement concomitant

par aciclovir.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'aciclovir sera uniquement considérée lorsque les bénéfices potentiels contrebalancent les éventuels risques inconnus.

Un rapport post-marketing concernant l'utilisation d'aciclovir en cas de grossesse a documenté les résultats de grossesse chez des femmes exposées à une quelconque forme d'aciclovir. Les résultats enregistrés n'ont démontré aucune augmentation du nombre d'anomalies congénitales chez les sujets exposés à l'aciclovir par rapport à la population générale, et les anomalies congénitales ne présentaient ni caractéristiques typiques, ni similarités cohérentes suggérant une cause commune.

Dans des tests standardisés et reconnus au niveau international, l'administration systémique de l'aciclovir chez les lapins, les rats ou les souris n'a pas produit d'effets embryotoxiques ou tératogènes. Dans un test non standardisé chez les rats, des anomalies fœtales ont été observées, uniquement toutefois après l'administration sous-cutanée de doses tellement élevées qu'une toxicité maternelle a été générée. La signification clinique de ces résultats est incertaine.

Allaitement

La présence de l'aciclovir, la substance active, a été démontrée dans le lait maternel. Ceci doit être pris en considération pendant la période de lactation.

Après l'administration orale de 200 mg d'aciclovir 5 fois par jour, des concentrations d'aciclovir variant de 0,6 à 4,1 fois les concentrations plasmatiques correspondantes ont été retrouvées dans le lait maternel. Ces concentrations pourraient exposer l'enfant allaité à des posologies d'aciclovir allant jusqu'à 0,3 mg/kg/jour. Par conséquent, la prudence est de mise lors de l'administration d'Aciclovir EG aux femmes qui allaitent.

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

Lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire ou à utiliser des machines, il faut tenir compte de l'état clinique du patient et du profil d'effets indésirables de l'aciclovir.

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou 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. Toutefois, quelques rares cas de fatigue, de céphalées et de réactions neurologiques légères ont été rapportés. Ces réactions doivent être prises en compte lors de l'exercice de ce type de fonctions.

4.8. Effets indésirables

Les catégories de fréquence associées aux effets indésirables ci-dessous sont des estimations. Pour la plupart de ces effets, des données appropriées 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.

Des réactions défavorables ont été rangées sous des rubriques de la fréquence en utilisant la convention suivante: 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 et thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Rare: anaphylaxie

Affections psychiatriques

Fréquent: confusion, hallucinations

Peu fréquent: insomnie

Très rare: sentiment d'aliénation (réversible après l'arrêt du traitement), agitation, symptômes psychotiques

Affections du système nerveux

Fréquent: mal de tête, vertige, somnolence

Très rare: tremblement, ataxie, dysarthria, convulsions, encéphalopathy, troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma

Les événements susmentionnés sont généralement réversibles et d'habitude rapportés chez les patients présentant une insuffisance rénale ou 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: augmentations réversibles de la bilirubine et des enzymes liées au foie

Très rare: hépatite, jaunisse

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: prurit, éruption (photosensibilité inclus)

Peu fréquent: urticaire, chute de cheveux diffus augmentés

L'accélération de la chute de cheveux diffuse a été associée à une grande diversité de processus de maladie et de médicaments. La relation entre cet effet et le traitement par aciclovir n'est pas certaine.

Rare: angio-œdème

Affections du rein et des voies urinaires

Rare: augmentations de l'urée sanguine et de la créatinine

Très rare: insuffisance rénale aiguë, douleur rénale

La douleur rénale peut être associée à l'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:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou. site internet:

www.notifieruneffetindesirable.be ou e-mail: adr@afmps.be.

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9. Surdosage

Symptômes et signes

L'aciclovir n'est que partiellement absorbé par le tractus gastro-intestinal. Les patients ayant ingéré des surdosages allant jusqu'à 20 g d'aciclovir en une prise, n'avaient généralement pas d'effets toxiques. Des surdosages accidentels, répétés d'aciclovir oral pris pendant plusieurs jours ont été associés à des effets gastro-intestinaux (tels que nausées et vomissements) et à des effets neurologiques (maux de tête et confusion).

Un surdosage d'aciclovir administré par voie intraveineuse a entraîné une augmentation de la créatinine sérique, de l'azote uréique du sang et ensuite à une insuffisance rénale. Des effets neurologiques, y compris confusion, hallucinations, agitation, crises d'épilepsie et coma ont été décrits en association avec un surdosage.

Traitement

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite quant aux signes de toxicité. L'hémodialyse favorise de manière significative l'élimination de l'aciclovir du sang et peut par conséquent être considéré comme option de traitement en cas d'un surdosage symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antiviraux à usage systémique

Code ATC: J05AB01

L'aciclovir est en soi une substance inactive sur le plan pharmacodynamique. Après avoir pénétré dans des cellules infectées par l'herpès simplex virus (HSV) ou par le virus de la varicelle et du zona (VZV), il est converti en la substance active aciclovir-triphosphate, un agent virostatique. Cette conversion de l'aciclovir est catalysée par la thymidine kinase virale de l'HSV ou du VZV, une enzyme essentielle à la réplication virale. Le virus synthétise ainsi son propre agent virostatique.

L'aciclovir possède une affinité 10 à 20 fois plus élevée par rapport à l'ADN polymérase virale que par rapport à l'ADN polymérase cellulaire; dès lors, l'activité de l'enzyme virale est inhibée de manière sélective.

L'aciclovir est incorporé dans l'ADN viral par l'ADN polymérase virale.

Étant donné que l'aciclovir n'a pas de groupement 3'-hydroxyl, les nucléotides ne peuvent plus être ajoutés par liaison 3'-5' et il en résulte une terminaison de la chaîne. Une réduction efficace de la reproduction virale est ainsi obtenue.

L'herpès simplex virus de type I et II et le virus de la varicelle et du zona sont très sensibles à l'aciclovir.

Chez les patients présentant un déficit immunitaire sévère, un traitement prolongé ou répété à base d'aciclovir peut induire une sélection de souches virales présentant une sensibilité réduite. Suite à cette sélection, ces patients ne répondent plus au traitement par l'aciclovir.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'aciclovir est partiellement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité d'une dose de 200 mg d'aciclovir est d'environ 20%. La biodisponibilité est dose-dépendante et diminue à mesure que la dose augmente.

Le principal métabolite, la 9-carboxyméthylguanine, est inactif; ce métabolite représente environ 10 à 15% de la quantité excrétée dans les urines. La quantité d'aciclovir absorbée dans le plasma est essentiellement excrétée par les reins sous forme inchangée (à la fois via la filtration glomérulaire et via la sécrétion tubulaire).

Chez les patients présentant une fonction rénale normale, la demi-vie plasmatique de l'aciclovir est d'environ 3 heures. Chez les patients présentant une fonction rénale altérée, la demi-vie plasmatique est augmentée; chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, celle-ci est d'environ 20 heures. Les ajustements de dose recommandés pour les patients insuffisants rénaux figurent dans la section relative à la posologie (rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Les concentrations dans le liquide céphalorachidien s'élèvent à environ 50% des concentrations plasmatiques correspondantes. La liaison aux protéines plasmatiques est relativement faible (9-33%). Dès lors, aucune interaction résultant du déplacement de l'aciclovir par un autre médicament n'est anticipée.

Après administration d'une perfusion de 10 mg/kg pendant 1 heure toutes les 8 heures à des nouveau-nés (0-3 mois), la C^{ss}_{max} est de 61,2 micromolaires (13,8 microgramme/ml) et la C^{ss}_{min} de 10,1 micromolaires (2,3 microgramme/ml). Un groupe distinct de nouveau-nés traités avec 15 mg/kg toutes les 8 heures montre des augmentations de la concentration plasmatique approximativement proportionnelles à la dose, avec un C_{max} de 83,5 micromolaires (18,8 microgramme/ml) et une C_{min} de 14,1 micromolaires (3,2 microgramme/ml).

5.3. Données de sécurité préclinique

De nombreux tests *in vitro* montrent qu'à concentrations élevées, des lésions chromosomiques peuvent apparaître. Dans les études *in vivo*, aucune lésion chromosomique n'a été observée. L'aciclovir n'a révélé aucun potentiel cancérigène dans les études à long terme menées chez le rat et la souris. L'administration systémique de l'aciclovir dans le cadre de tests standards acceptés à l'échelon international n'a produit aucun effet embryotoxique ni tératogène chez plusieurs espèces. Dans le cadre d'un test non standard mené chez le rat, aucun effet n'a été observé chez le fœtus, excepté à des doses élevées qui ont également engendré une toxicité maternelle.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique
Copolyvidone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont scellés dans une plaquette de PVC/Al avec un enduit de PVDC.
Les comprimés sont emballés par 25, 50, 100 ou 500 comprimés ou 25x1 comprimés (dose unitaire) dans la plaquette; les plaquettes sont emballées dans une boîte de carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D' AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE189226

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

Date de première autorisation: 28/10/1997
Date de dernier renouvellement: 25/01/2012

10. DATE D'APPROBATION DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 10/2023
Date de mise à jour du texte: 08/2023