ANSM - Mis à jour le : 27/03/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACICLOVIR TEVA 200 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Aciclovir .....200 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

La barre de cassure permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Prévention des infections à virus *Herpes Simplex* **chez les sujets immunodéprimés.**

- **Chez le sujet immunocompétent :**

Infections cutanées ou muqueuses :

Traitement des infections herpétiques cutanées ou muqueuses sévères (en excluant l'herpès néonatal et les infections herpétiques sévères chez les enfants immunodéprimés), (il s'agit en général de primo-infections), en particulier de l'herpès génital et des gingivo-stomatites herpétiques aiguës. En raison de son mode d'action, l'aciclovir n'éradique pas les virus latents. Après traitement, le malade restera donc exposé à la même fréquence de récidives qu'auparavant.

Traitement des récurrences d'herpès génital.

Prévention des infections à Virus Herpes Simplex, chez les sujets souffrant d'au moins 6 récurrences par an.

Infections ophtalmologiques :

Prévention des récidives d'infections oculaires à HSV :

- Kératites épithéliales après 3 récurrences par an ou en cas de facteur déclenchant connu.

- Kératites stromales et kérato-uvéites après 2 récurrences par an.
- En cas de chirurgie de l'œil.

Traitement des kératites et kérato-uvéites à HSV.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.
Chez le sujet immunodéprimé :

- Prévention des infections à *Virus Herpes Simplex* chez le sujet immunodéprimé : 4 comprimés par jour, à prendre à intervalles réguliers, tout au long de la phase d'immunodépression pendant laquelle une prophylaxie antiherpétique est souhaitée.

Chez le sujet immunocompétent :

Infections cutanées ou muqueuses :

- Traitement des infections herpétiques cutanées ou muqueuses sévères : 5 comprimés par jour, à prendre à intervalles réguliers, pendant 5 à 10 jours.

- Traitement des récurrences d'herpès génital : 5 comprimés par jour, à prendre à intervalles réguliers, pendant 5 jours. Le traitement doit être commencé le plus tôt possible, dès l'apparition des symptômes.

- Prévention des infections à *Virus Herpes Simplex*, chez les sujets souffrant d'au moins 6 récurrences par an : 4 comprimés par jour, répartis en 2 prises. Le traitement sera réévalué à des intervalles de temps de 6 à 12 mois, afin d'évaluer tout changement possible lié à l'évolution naturelle de la maladie.

Infections ophtalmologiques :

Prévention des récidives d'infections oculaires à HSV :

- Kératites épithéliales après 3 récurrences par an, kératites stromales et kérato-uvéites après 2 récurrences par an : 4 comprimés à 200 mg par jour, répartis en 2 prises. Le traitement sera réévalué à des intervalles de temps de 6 à 12 mois, afin d'évaluer tout changement possible lié à l'évolution naturelle de la maladie.

- En cas de chirurgie de l'œil : 4 comprimés à 200 mg par jour, répartis en 2 prises.

- Traitement des infections oculaires à HSV :

- Kératites et kérato-uvéites : 10 comprimés à 200 mg par jour, répartis en 5 prises.

Le traitement devra être initié aussitôt que possible après le début d'une infection. Dans le cas d'épisodes récurrents, l'initiation du traitement devra se faire préférablement durant la phase prodromique ou dès l'apparition des premières lésions.

Chez l’insuffisant rénal

La prudence est recommandée lors de l’administration d’aciclovir à des patients présentant une fonction rénale altérée. Un apport hydrique suffisant doit être assuré.

Pour la gestion des infections à Herpes simplex chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 10 ml/min), une adaptation de la posologie est recommandée à 200 mg d’aciclovir 2 fois par jour avec un intervalle d’environ 12 heures entre les prises.

Chez le sujet âgé

La possibilité d’une insuffisance rénale chez le sujet âgé doit être prise en compte et la posologie sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine (voir rubrique « Chez l'insuffisant rénal »).

Un apport hydrique suffisant doit être assuré chez le sujet prenant des doses fortes d’aciclovir par voie orale.

Chez l'enfant

Chez l'enfant de plus de 6 ans, la posologie est la même que chez l'adulte.

Mode d’administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Les comprimés, les suspensions et les poudres pour solution injectable (IV) d’aciclovir sont contre-indiqués chez les patients avec une hypersensibilité connue à l'aciclovir, au valaciclovir ou à l’un des excipients.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le diagnostic de la primo-infection herpétique est un diagnostic de probabilité clinique.

Etat d’hydratation du patient : un apport hydrique suffisant doit être assuré pour les patients à risque de déshydratation, notamment les personnes âgées, ainsi que chez les patients recevant de l’aciclovir par voie IV ou des doses élevées d’aciclovir par voie orale.

Patient insuffisant rénal et sujet âgé : l’aciclovir étant éliminé par voie rénale, la posologie doit être adaptée suivant la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2).

Les sujets âgés sont susceptibles de présenter une fonction rénale diminuée et par conséquent une réduction de la posologie de l’aciclovir doit être considérée chez ces patients.

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

Des troubles neurologiques (voir rubrique 4.8) sont susceptibles de survenir plus fréquemment chez les patients ayant une insuffisance rénale et chez les sujets âgés dont la fonction rénale est potentiellement diminuée.

Les sujets âgés et/ou insuffisants rénaux doivent être étroitement surveillés afin d’identifier ces effets indésirables neurologiques, qui sont généralement réversibles après arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Un traitement prolongé ou des administrations répétées en aciclovir chez des patients sévèrement immunodéprimés peut conduire à une sélection de souches de virus à sensibilité diminuée à l’aciclovir, qui peut entraîner une absence de réponse au traitement continu par l’aciclovir (voir rubrique 5.1).

La survenue d’une douleur rénale doit faire envisager une insuffisance rénale et un arrêt du traitement. Ne pas donner à l'enfant avant 6 ans, en raison du risque de fausse-route.

Excipients

Sodium

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

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

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments néphrotoxiques

Risque de majoration de la néphrotoxicité

L'utilisation concomitante de médicaments avec une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, une surveillance biologique de la fonction rénale doit être renforcée.

L'aciclovir est éliminé principalement sous forme inchangée dans l'urine par sécrétion tubulaire rénale active. Tout médicament administré simultanément entrant en compétition par ce mécanisme peut augmenter les concentrations plasmatiques de l'aciclovir.

Le probénécide et la cimétidine augmentent l'ASC de l'aciclovir par ce mécanisme et réduisent la clairance rénale de l'aciclovir. De façon similaire, des augmentations des ASC plasmatiques de l'aciclovir et du métabolite inactif du mycophénolate mofétil, un agent immunosuppresseur utilisé chez des patients transplantés, ont été observées lors d'une co-administration de ces médicaments.

Cependant aucune adaptation de dose n'est nécessaire en raison du large index thérapeutique de l'aciclovir.

Des augmentations d'environ 50 % de l'ASC de la **théophylline** totale administrée ont été montrées dans une étude clinique réalisée chez 5 sujets mâles lors d'une administration concomitante d'aciclovir. Un dosage des concentrations plasmatiques est recommandé lors d'une co-administration avec l'aciclovir.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène dans une seule espèce et à posologie très élevée.

Un registre de grossesse post-commercialisation a documenté les issues de grossesses de femmes exposées à l'aciclovir (quelle que soit la forme utilisée). Les données du registre n'ont pas montré une augmentation du nombre de malformations chez les femmes exposées à l'aciclovir par rapport à la population générale et aucune malformation n'a montré de caractère exceptionnel ou récurrent pour suggérer une cause commune.

Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque. Dans des tests standard internationalement reconnus, l'administration systémique d'aciclovir n'a pas montré d'effets tératogènes ou embryotoxiques chez le lapin, le rat ou la souris. Dans des tests non standardisés chez les rats, des anomalies fœtales ont été observées mais uniquement suite à des doses élevées administrées par voie sous-cutanée telles qu'elles provoquent une toxicité maternelle. La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

L'utilisation de l'aciclovir au cours de la grossesse ne doit être envisagée que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques potentiels encourus.

Aucune étude n'autorise l'administration de l'aciclovir dans l'herpès génital récidivant de la femme enceinte, en particulier en fin de grossesse.

Allaitement

Suite à l'administration orale de 200 mg d'aciclovir cinq fois par jour, l'aciclovir a été détecté dans le lait maternel à des concentrations allant de 0,6 à 4,1 fois les taux plasmatiques correspondants. Ces concentrations pourraient potentiellement exposer les nourrissons allaités à des doses d'aciclovir allant jusqu'à 0,3 mg/kg/jour. La prudence est dès lors conseillée en cas d'administration d'aciclovir à des femmes qui allaitent.

En cas d'affection grave nécessitant un traitement maternel par voie générale, l'allaitement est à proscrire. Dans les autres cas préférer si possible le recours à un traitement local pour lequel l'allaitement est possible.

Fertilité

Voir 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 neuropsychiques de l'aciclovir doivent être pris en compte pour considérer l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Aucune étude n'a été menée afin d'évaluer les effets de l'aciclovir sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les classes de fréquence attribuées aux effets indésirables ci-dessous ont été établies sur la base des données des essais cliniques pour classer les effets indésirables en sachant que cette incidence peut varier en fonction de l'indication.

La fréquence des autres effets indésirables n'a pu être estimée à partir des notifications spontanées en raison de l'absence de données appropriées pour le calcul de leur fréquence.

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

Très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 et 1/10), peu fréquent (? 1/1000 et 1/100), rare (? 1/10 000 et 1/1000), très rare (1 /10 000).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence non déterminée : Thrombopénie, leucopénie.

Affections du système immunitaire

Fréquence non déterminée : Réactions anaphylactiques.

Affections du système nerveux

Très fréquent : Céphalées.

Fréquent : Sensations ébrieuses.

Des troubles de l'équilibre, une ataxie et une dysarthrie peuvent être associés ou s'observer isolément et témoigner d'un syndrome cérébelleux.

Des troubles neurologiques parfois sévères pouvant réaliser un tableau d'encéphalopathie et comporter, confusion, agitation, tremblements, myoclonies, convulsions, hallucinations, psychose, somnolence, coma sont possibles.

Une régression complète est habituelle à l'arrêt du traitement.

Ces signes neurologiques sont habituellement observés chez des insuffisants rénaux ayant reçu des doses supérieures à la posologie recommandée ou des patients âgés (voir rubrique 4.4). Ils peuvent cependant être observés en l'absence de ces facteurs favorisants. La présence de ces symptômes doit faire rechercher un surdosage (voir rubrique 4.9).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence non déterminée : Dyspnées.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales.

Affections hépatobiliaires

Fréquent : Augmentations réversibles de la bilirubine et des enzymes hépatiques sériques.

Fréquence non déterminée : Atteinte hépatique aiguë.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : Prurit.

Peu fréquent : Eruptions cutanées, urticaire.

Cas isolés d'œdème de Quincke.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : Augmentation de l'urée et de la créatinine sanguines.

Fréquence non déterminée : Insuffisance rénale aiguë, notamment chez le sujet âgé ou insuffisant rénal en cas de dépassement de la posologie, douleur rénale.

La douleur rénale peut être associée à une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquence non déterminée : 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Signes et symptômes

Par voie orale, la résorption intestinale est faible. Cependant, il a été décrit chez l'insuffisant rénal traité par des doses d'aciclovir non adaptées à la fonction rénale, des altérations de la conscience allant de la confusion mentale avec hallucinations jusqu'au coma. L'évolution a toujours été favorable après l'arrêt du traitement et hémodialyse éventuelle.

Des patients ont ingéré des doses uniques allant jusqu'à 20 g d'aciclovir généralement sans effets toxiques. Des surdosages accidentels et répétés en aciclovir oral pendant plusieurs jours ont été associés à des effets gastro-intestinaux (tels que nausées et vomissements) et neurologiques (céphalées et confusion).

L'administration par voie intraveineuse, d'une dose unique de 80 mg/kg n'a provoqué aucun effet indésirable.

L'aciclovir est dialysable.

Un surdosage en aciclovir par voie intraveineuse a conduit à une augmentation de la créatinine sérique, de l'urée sanguine et par la suite à une insuffisance rénale. Des effets neurologiques tels que confusion, hallucinations, agitation, convulsions et coma ont été décrits associés au surdosage.

Traitement

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité. L'hémodialyse accroît de façon significative l'élimination de l'aciclovir de la circulation sanguine et pourra de ce fait être envisagée comme option de prise en charge en cas de surdosage symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à action directe, nucléosides et nucléotides à l'exclusion des inhibiteurs de la transcriptase inverse, code ATC : J05AB01.

L'aciclovir est un inhibiteur spécifique des herpes virus, avec une activité *in vitro* sur les virus *Herpes simplex* (HSV) types 1 et 2, Varicelle-zona (VZV).

L'aciclovir après avoir été phosphorylé en aciclovir triphosphate inhibe la synthèse de l'ADN viral. La première étape de la phosphorylation est assurée uniquement par une enzyme virale spécifique.

Pour les virus HSV et VZV, il s'agit d'une thymidine kinase virale qui est présente uniquement dans les cellules infectées par le virus.

La phosphorylation de l'aciclovir monophosphate en di- et tri- phosphate est assurée par des kinases cellulaires. L'aciclovir triphosphate est un inhibiteur compétitif sélectif de l'ADN polymérase virale, et l'incorporation de cet analogue nucléosidique stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN, interrompant ainsi la synthèse d'ADN viral. La réplication virale est donc bloquée.

Du fait de sa double sélectivité, l'aciclovir n'interfère pas avec le métabolisme des cellules saines.

L'étude d'un grand nombre d'isolats cliniques lors de traitement curatif ou préventif par l'aciclovir a montré qu'une diminution de la sensibilité à l'aciclovir est extrêmement rare chez le sujet immunocompétent. Chez les sujets immunodéficients, (tels que transplantés d'organe ou de moelle osseuse, sujets recevant une chimiothérapie anticancéreuse et sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)) une diminution de sensibilité a été mise en évidence de façon occasionnelle.

Les rares résistances observées sont généralement dues à une thymidine kinase virale déficiente et se traduisent par une moindre virulence. Quelques cas de diminution de sensibilité à l'aciclovir ont été observés suite à une modification soit de la thymidine kinase, soit de l'ADN polymérase virale. La virulence de ces virus ne semble pas modifiée.

Etudes cliniques

Il n'y a pas d'information sur l'effet des formes orales ou injectables (IV) d'aciclovir sur la fertilité chez la femme.

Dans une étude sur 20 patients de sexe masculin avec un nombre de spermatozoïdes normal, l'aciclovir administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 1 g par jour pour une durée jusqu'à 6 mois n'a pas montré avoir d'effet cliniquement significatif sur le nombre de spermatozoïdes, leur mobilité et leur morphologie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'aciclovir n'est que partiellement absorbé par l'intestin. La biodisponibilité moyenne des formes orales varie entre 10 et 20 %.

Après des doses de 200 mg d'aciclovir administrées toutes les quatre heures chez l'adulte, les concentrations maximales moyennes à l'état d'équilibre (Cssmax) atteignent 0,7 µg/mL (3,1 µM).

Suite à l'administration de doses de 400 mg et 800 mg toutes les quatre heures chez l'adulte, une augmentation moins que proportionnelle à la dose Cssmax a été observée, avec des taux atteignant respectivement 1,2 et 1,8 µg/mL (5,3 et 8 µM).

Distribution

Le volume moyen de distribution de 26L indique que l'aciclovir est distribué dans le volume total de l'eau corporelle. Les valeurs apparentes après administration orale (Vd/F) variant de 2,3 à 17,8 L/kg.

L'aciclovir diffuse dans les tissus notamment cerveau, reins, poumons, foie, muscles, sécrétions vaginales, liquide vésiculaire herpétique.

L'aciclovir est peu lié aux protéines plasmatiques (9 à 33 %) et des interactions médicamenteuses impliquant un déplacement de l'aciclovir de ses sites de liaison ne sont pas attendues.

Les taux dans le liquide céphalorachidien sont environ 50 % des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre.

Biotransformation

L'aciclovir est principalement excrété inchangé par le rein. La 9-(carboxyméthoxyméthyl) guanine, métabolite principal de l'aciclovir, représente environ 10-15 % de la dose excrétée dans l'urine.

Elimination

L'exposition systémique moyenne (ASC0-?) à l'aciclovir varie entre 1,9 et 2,2 µg*h/mL après une dose de 200 mg.

Chez l'adulte, la demi-vie plasmatique terminale de l'aciclovir après administration orale d'aciclovir varie entre 2,8 et 4,1 heures.

La clairance rénale de l'aciclovir (CLr=14,3 L/h) est substantiellement supérieure à la clairance de la créatinine, ce qui indique qu'une sécrétion tubulaire, en plus de la filtration glomérulaire contribue à l'élimination rénale du médicament.

La demi-vie et la clairance totale de l'aciclovir dépendent de la fonction rénale. Par conséquent, un ajustement de dose est recommandé pour les patients atteints d'insuffisance rénale.

La demi-vie plasmatique terminale chez les nouveau-nés (0 à 3 mois) traités par des doses de 10 mg/kg administrées par perfusion d'une heure toutes les 8 heures, était de 3,8 heures.

Chez les sujets âgés, la clairance corporelle totale diminue avec l'augmentation de l'âge et est associée à une diminution de la clairance de la créatinine, bien qu'il y ait peu de changement de

la demi-vie terminale plasmatique.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique, la demi-vie terminale moyenne était de 19,5 heures. La demi-vie moyenne de l'aciclovir était de 5,7 heures pendant l'hémodialyse. Les taux plasmatiques d'aciclovir ont diminué d'environ 60 % pendant la dialyse.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique (type A), povidone K25, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité et à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

25 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

TEVA SANTE
100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 361 115 8 5 : 25 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament non soumis à prescription médicale.
Liste I