ANSM - Mis à jour le : 20/05/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZOVIRAX 200 mg/5 mL, suspension buvable en flacon

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Aciclovir..... 4,000 g

Pour 100 mL de suspension buvable.

Une cuillère-mesure de 2,5 mL correspond à une dose de 100 mg d'aciclovir.

Une cuillère-mesure de 5 mL correspond à une dose de 200 mg d'aciclovir.

Excipients à effet notoire : 750 mg de glycérol, 2 250 mg de sorbitol, 1 mg de parahydroxybenzoate de propyle et 5 mg parahydroxybenzoate de méthyle par dose de 5 mL de suspension buvable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ZOVIRAX est indiqué pour le traitement des infections à virus *Herpes simplex* (HSV) de la peau et des muqueuses, y compris l'herpès génital initial et récurrent (à l'exclusion de l'HSV néonatal et des infections sévères à HSV chez les enfants immunodéprimés).

ZOVIRAX est indiqué pour la suppression (prévention des récidives) des infections récurrentes à *Herpes simplex* chez les patients immunocompétents.

ZOVIRAX est indiqué pour la prophylaxie des infections à *Herpes simplex* chez les patients immunodéprimés.

ZOVIRAX est indiqué pour le traitement des infections causées par la varicelle (lorsque cela est cliniquement pertinent) et pour le traitement des infections à *Herpes zoster* (zona), voir rubrique *5.1. Propriétés pharmacodynamiques*.

ZOVIRAX est indiqué pour la 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.

ZOVIRAX est indiqué pour le traitement des kératites et kérato-uvéites à HSV.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Cette présentation contient un dispositif avec 2 cuillères-mesure (2,5 mL et 5 mL) ; utiliser selon les cas la cuillère-mesure de 2,5 mL correspondant à une dose de 100 mg d'aciclovir ou la cuillère-mesure de 5 mL correspondant à une dose de 200 mg d'aciclovir. La graduation de 1,25 mL incluse dans la cuillère de 2,5 mL ne doit pas être utilisée.

Tableau 1 : Résumé des posologies pour toutes les indications

Indication	Posologie	
Traitement des infections à HSV cutanées et des muqueuses	*Adultes immunocompétents et immunodéprimés* 200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours	*Enfants immunocompétents et immunodéprimés* Enfants ? 2 ans : 200 mg 5 fois par jour pendant 5 jours Nourrissons et enfants de moins de 2 ans : 100 mg 5 fois par jour pendant 5 jours
Suppression des infections récurrentes à HSV	*Adultes immunocompétents* 200 mg 4 fois par jour ; 400 mg 2 fois par jour (durée du traitement de 6-12 mois)	
Prophylaxie des infections à HSV chez les patients immunodéprimés	*Adultes immunodéprimés* 200 mg 4 fois par jour (la durée du traitement est déterminée par la durée de la période à risque)	*Enfants immunodéprimés* Enfants ? 2 ans : 200 mg 4 fois par jour Nourrissons et enfants de moins de 2 ans : 100 mg 4 fois par jour (la durée du traitement est déterminée par la durée de la période à risque)
Traitement des infections causées par la varicelle	*Adultes immunocompétents* 800 mg 5 fois par jour pendant 7 jours	*Enfants immunocompétents* 6 ans et plus : 800 mg 4 fois par jour pendant 5 jours 2 à 6 ans : 400 mg 4 fois par jour pendant 5 jours 2 ans : 200 mg 4 fois par jour pendant 5 jours

Traitement des infections à *Herpes zoster*	*Adultes immunocompétents* 800 mg 5 fois par jour pendant 7 jours
Prévention des récidives d'infections oculaires à HSV	*Adultes immunocompétents* - Kératites épithéliales après 3 récurrences par an, kératites stromales et kérato-uvéites après 2 récurrences par an : 800 mg par jour, répartis en 2 prises - En cas de chirurgie de l'œil : 800 mg par jour, répartis en 2 prises
Traitement des infections oculaires à HSV	*Adultes immunocompétents* Kératites et kérato-uvéites : 2000 mg par jour, répartis en 5 prises

Tableau 2 : Résumé des posologies pour les patients atteints d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine	**Posologie**
10-25 mL/min	Infections causées par la varicelle et infections à *Herpes zoster* : 800 mg 3 fois par jour
10 mL/min	Infections par le virus de *l'Herpes simplex* : 200 mg 2 fois par jour Suppression des infections récurrentes par le virus de *l'Herpes simplex* chez les patients immunocompétents : 200 mg 2 fois par jour Prophylaxie des infections par le virus de *l'Herpes simplex* chez les patients immunodéprimés : 200 mg 2 fois par jour Infections par le virus varicelle-zona, y compris la varicelle et le zona : 800 mg 2 fois par jour

Tableau 3: Tableau de conversion de Zovirax suspension buvable

Dose	**200 mg/5 mL suspension buvable**
	Volume
100 mg	2,5 mL
200 mg	5 mL
400 mg	10 mL

800 mg 20 mL

Veuillez-vous référer à la section ci-dessous pour des recommandations détaillées sur les posologies.

Traitement de *l'Herpes simplex*

Adultes

Pour le traitement des infections à *Herpes simplex*, 200 mg (5 mL) d'aciclovir doivent être pris 5 fois par jour à des intervalles d'environ 4 heures, sans considérer la dose nocturne. Le traitement doit se poursuivre pendant 5 jours, mais il peut être prolongé dans les infections initiales sévères.

Chez les patients sévèrement immunodéprimés (par exemple, après une greffe de moelle osseuse) ou chez les patients présentant une absorption intestinale altérée, la dose peut être doublée à 400 mg (10 mL) ou, alternativement, un traitement intraveineux peut être envisagé.

Le traitement doit commencer le plus tôt possible après le début de l'infection ; pour les épisodes récurrents, cela devrait de préférence être pendant la période prodromique ou lorsque les lésions apparaissent pour la première fois.

Personnes âgées

La possibilité d'une insuffisance rénale chez les personnes âgées doit être envisagée et la posologie ajustée en conséquence (voir *Insuffisance rénale*).

Une hydratation adéquate des patients âgés prenant des doses élevées d'aciclovir par voie orale doit être maintenue.

Insuffisance rénale

La prudence est recommandée lors de l'administration d'aciclovir chez les patients présentant une fonction rénale altérée. Une hydratation adéquate doit être maintenue.

Dans le traitement des infections à *Herpes simplex* chez les patients avec une fonction rénale altérée, les doses orales recommandées ne conduiront pas à une accumulation d'aciclovir au-delà des niveaux établis comme sûrs par perfusion intraveineuse. Cependant, pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min), un ajustement de la posologie à 200 mg (5 mL) 2 fois par jour à des intervalles d'environ 12 heures est recommandé.

Population pédiatrique

Pour le traitement des infections à *Herpes simplex*, les enfants âgés de 2 ans et plus doivent recevoir les doses adultes, et les nourrissons et enfants de moins de 2 ans doivent recevoir la moitié de la dose adulte.

Ne diluez pas la formulation suspension orale.

Pour le traitement des infections néonatales au HSV, l’aciclovir intraveineux est recommandé.

Le dispositif de mesure fourni peut être utilisé pour administrer la dose prescrite, ou un autre dispositif approprié peut être utilisé.

Suppression (prévention des récidives) des infections récurrentes à *Herpes simplex* chez les patients immunocompétents

Adultes

Pour la suppression des infections à *Herpes simplex* chez les patients immunocompétents, 200 mg (5 mL) d'aciclovir doivent être pris 4 fois par jour à des intervalles d'environ 6 heures.

De nombreux patients peuvent être pris en charge convenablement avec une dose de 400 mg (10 mL) d'aciclovir prise 2 fois par jour à des intervalles d'environ 12 heures.

Une titration de la dose jusqu’à 200 mg (5 mL) d'aciclovir pris 3 fois par jour à des intervalles d'environ 8 heures, ou même 2 fois par jour à des intervalles d'environ 12 heures, peut s'avérer efficace.

Certains patients peuvent présenter des infections malgré la prise du traitement à une dose quotidienne totale de 800 mg (20 mL) d'aciclovir.

Le traitement doit être interrompu périodiquement à des intervalles de 6 à 12 mois afin d'observer d'éventuels changements dans l'histoire naturelle de la maladie.

Personnes âgées

La possibilité d'une insuffisance rénale chez les personnes âgées doit être envisagée et la posologie ajustée en conséquence (voir *Insuffisance rénale*).

Une hydratation adéquate des patients âgés prenant des doses élevées d'aciclovir par voie orale doit être maintenue.

Insuffisance rénale

La prudence est recommandée lors de l'administration d'aciclovir chez les patients présentant une fonction rénale altérée. Une hydratation adéquate doit être maintenue.

Dans la prophylaxie des infections à HSV chez les patients présentant une fonction rénale altérée, les doses orales recommandées ne conduiront pas à une accumulation d'aciclovir au-delà des niveaux établis comme sûrs par perfusion intraveineuse. Cependant, pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min), un ajustement de la posologie à 200 mg (5 mL) 2 fois par jour à des intervalles d'environ 12 heures est recommandé.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible sur la suppression des infections à HSV chez les enfants immunocompétents.

Prophylaxie de *l'Herpes simplex* chez les patients immunodéprimés

Adultes

Pour la prophylaxie des infections à HSV chez les patients immunodéprimés, 200 mg (5 mL) d'aciclovir doivent être pris 4 fois par jour à des intervalles d'environ 6 heures.

Chez les patients sévèrement immunodéprimés (par exemple, après une greffe de moelle osseuse) ou chez les patients présentant une absorption intestinale altérée, la dose peut être doublée à 400 mg (10 mL) ou, alternativement, un traitement intraveineux peut être envisagé.

La durée de l'administration prophylactique est déterminée par la durée de la période à risque.

Personnes âgées

La possibilité d'une insuffisance rénale chez les personnes âgées doit être envisagée et la posologie ajustée en conséquence (voir *Insuffisance rénale*).

Une hydratation adéquate des patients âgés prenant des doses élevées d'aciclovir par voie orale doit être maintenue.

Insuffisance rénale

La prudence est recommandée lors de l'administration d'aciclovir chez les patients présentant une fonction rénale altérée. Une hydratation adéquate doit être maintenue.

Dans la prophylaxie des infections à HSV chez les patients présentant une fonction rénale altérée, les doses orales recommandées ne conduiront pas à une accumulation d'aciclovir au-delà des niveaux établis comme sûrs par perfusion intraveineuse. Cependant, pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min), un ajustement de la posologie à 200 mg (5 mL) 2 fois par jour à des intervalles d'environ 12 heures est recommandé.

Population pédiatrique

Pour la prophylaxie des infections à HSV chez les enfants immunodéprimés âgés de 2 ans et plus, les doses adultes doivent être administrées, et les nourrissons et enfants de moins de 2 ans doivent recevoir la moitié de la dose adulte.

Ne diluez pas la formulation suspension orale.

Le dispositif de mesure fourni peut être utilisé pour administrer la dose prescrite, ou un autre dispositif approprié peut être utilisé.

Traitement de la varicelle et des infections à *Herpes zoster*

Adultes

Pour le traitement des infections à varicelle et infections à *Herpes zoster*, 800 mg (20 mL) d'aciclovir doivent être pris 5 fois par jour à des intervalles d'environ 4 heures, sans considérer la dose nocturne. Le traitement doit se poursuivre pendant 7 jours.

Chez les patients sévèrement immunodéprimés (par exemple, après une greffe de moelle osseuse) ou chez les patients ayant une absorption intestinale altérée, un traitement intraveineux peut être envisagé.

Le traitement doit commencer le plus tôt possible après le début de l'infection. Les résultats sont meilleurs si le traitement est initié dès que possible après l'apparition de l'éruption cutanée.

Personnes âgées

La possibilité d'une insuffisance rénale chez les personnes âgées doit être envisagée et la posologie ajustée en conséquence (voir *Insuffisance rénale*).

Une hydratation adéquate des patients âgés prenant des doses élevées d'aciclovir par voie orale doit être maintenue.

Insuffisance rénale

La prudence est recommandée lors de l'administration d'aciclovir chez les patients présentant une fonction rénale altérée. Une hydratation adéquate doit être maintenue.

Dans le traitement des infections à varicelle et infections à *Herpes zoster*, il est recommandé d'ajuster la posologie à 800 mg (20 mL) 2 fois par jour, à des intervalles d'environ 12 heures, pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min) et à 800 mg (20 mL) 3 fois par jour, à des intervalles d'environ 8 heures, pour les patients avec une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine entre 10 et 25 mL/min).

Population pédiatrique

Pour le traitement des infections à varicelle chez les enfants de :

- 6 ans et plus : 800 mg (20 mL) d'aciclovir 4 fois par jour
- 2 à 6 ans : 400 mg (10 mL) d'aciclovir 4 fois par jour
- Moins de 2 ans : 200 mg (5 mL) d'aciclovir 4 fois par jour

La posologie peut être calculée plus précisément à raison de 20 mg d'aciclovir/kg de poids corporel (sans dépasser 800 mg) 4 fois par jour. Le traitement doit se poursuivre pendant 5 jours.

Aucune donnée n'est disponible sur le traitement des infections à *Herpes zoster* chez les enfants immunocompétents.

Le dispositif de mesure fourni peut être utilisé pour administrer la dose prescrite, ou un autre dispositif approprié peut être utilisé.

Prévention des récidives d'infections oculaires à HSV

Adultes

Pour la prévention des récidives de kératites épithéliales après 3 récurrences par an, kératites stromales et kérato-uvéites après 2 récurrences par an, 800 mg par jour doivent être pris, répartis en 2 prises, soit 1 dose de 400 mg (10 mL) deux fois par jour.

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, 800 mg par jour doivent être pris, répartis en 2 prises, soit 1 dose de 400 mg (10 mL) deux fois par jour.

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.

Personnes âgées

La possibilité d'une insuffisance rénale chez les personnes âgées doit être envisagée et la posologie ajustée en conséquence (voir *Insuffisance rénale*).

Une hydratation adéquate des patients âgés prenant des doses élevées d'aciclovir par voie orale doit être maintenue.

Insuffisance rénale

La prudence est recommandée lors de l'administration d'aciclovir chez les patients présentant une fonction rénale altérée. Une hydratation adéquate doit être maintenue.

Dans la prophylaxie des infections à HSV chez les patients présentant une fonction rénale altérée, les doses orales recommandées ne conduiront pas à une accumulation d'aciclovir au-delà des niveaux établis comme sûrs par perfusion intraveineuse. Cependant, pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min), un ajustement de la posologie à 200 mg 2 fois par jour à des intervalles d'environ 12 heures est recommandé.

Population pédiatrique

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

Traitement des infections oculaires à HSV

Adultes

Pour le traitement de kératites et kérato-uvéites, 2000 mg par jour doivent être pris, répartis en 5 prises, soit 1 dose de 400 mg (10 mL) cinq fois par jour.

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.

Personnes âgées

La possibilité d'une insuffisance rénale chez les personnes âgées doit être envisagée et la posologie ajustée en conséquence (voir *Insuffisance rénale*).

Une hydratation adéquate des patients âgés prenant des doses élevées d'aciclovir par voie orale doit être maintenue.

Insuffisance rénale

La prudence est recommandée lors de l'administration d'aciclovir chez les patients présentant une fonction rénale altérée. Une hydratation adéquate doit être maintenue.

Pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min), un ajustement de la posologie à 200 mg (5 mL) 2 fois par jour à des intervalles d'environ 12 heures est recommandé.

Population pédiatrique

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

Mode d’administration

Sans objet.

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

Réactions indésirables cutanées sévères (SCARs)

Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant mettre en jeu le pronostic vital voire entraîner le décès, de nécrolyse épidermique toxique (NET) et de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ont été rapportés chez des patients traités par aciclovir.

Les patients doivent être informés des signes et symptômes des réactions indésirables cutanées sévères et doivent demander immédiatement un avis médical en cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, le traitement par aciclovir doit être immédiatement arrêté et un autre traitement envisagé (le cas échéant). Si le patient a développé une réaction indésirable cutanée sévère telle que SSJ, NET, DRESS ou PEAG avec l'utilisation d'aciclovir, le traitement par aciclovir ou valaciclovir ne doit en aucun cas être repris chez ce patient.

Mises en garde spéciales

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

Excipients

Sorbitol

Ce médicament contient 2250 mg de sorbitol par dose de 5 mL. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre/recevoir ce médicament.

En raison de la présence de sorbitol, ce médicament peut provoquer une gêne gastro-intestinale et un effet laxatif léger.

Glycérol

Ce médicament contient du glycérol et peut provoquer des céphalées et des troubles digestifs (maux d'estomac, diarrhée).

Parahydroxybenzoate de propyle et parahydroxybenzoate de méthyle

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de propyle et du parahydroxybenzoate de méthyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 5 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Précautions d'emploi

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 des antécédents d’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.

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

Médicaments néphrotoxiques

L’utilisation conjointe de médicaments ayant une toxicité rénale propre augmente le risque de néphrotoxicité. Si une telle association est nécessaire, il faut renforcer la surveillance biologique rénale.

Les médicaments concernés sont représentés notamment par les produits de contraste iodés, les aminosides, les organoplatines, le méthotrexate à fortes doses, certains antiviraux tels que la pentamidine, le foscarnet, les « ciclovirs », la ciclosporine ou le tacrolimus.

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

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. Cependant, 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.

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 (? 1/1 000 et 1/100), rare (? 1/10 000 et 1/1 000), 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.

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 : éruptions cutanées, urticaire.
Très rare : Nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4).
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 effet toxique. 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 : J05 AB01.

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 chaine 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.

Efficacité clinique et sécurité

Les études ont montré que le traitement précoce du zona avec l'aciclovir a un effet bénéfique sur la douleur et peut réduire l'incidence de la névralgie post-herpétique (douleur associée au zona), voir la rubrique *4.1. Indications thérapeutiques*.

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 %.

Dans des conditions de jeun, les concentrations maximales moyennes (C_{max}) de 0,4 µg/mL sont obtenues à environ 1,6 heure après une dose de 200 mg d'aciclovir administrée chez l'adulte sous forme de suspension orale.

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 (C_{ssmax}) 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 de la C_{ssmax} 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 26 L indique que l'aciclovir est distribué dans le volume total de l'eau corporelle. Les valeurs apparentes après administration orale (Vd/F) variaient 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 pour cent) 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.

Élimination

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 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 chuté d'environ 60 % pendant la dialyse.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseigné.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sorbitol à 70 % non cristallisable, glycérol, cellulose microcristalline et carboxyméthylcellulose sodique (AVICEL RC 591), parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, vanilline, arôme de banane, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

125 mL en flacon (verre ambré) avec bouchon de sécurité enfant.

Un dispositif avec 2 cuillères-mesure (2,5 et 5 mL) est fourni avec le flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Après utilisation, refermer le flacon, bien rincer à l'eau et sécher la cuillère-mesure. Puis ranger immédiatement la cuillère-mesure au sein de sa boite dans un endroit inaccessible aux enfants. Ne jamais séparer la cuillère-mesure des autres éléments de conditionnement du médicament (boîte et notice).

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

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

23, RUE FRANCOIS JACOB
92500 RUEIL-MALMAISON

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

- 34009 334 113 8 1 : 125 mL en flacon (verre brun) et un dispositif avec 2 cuillères-mesure (2,5 et 5 mL).

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

Liste I