

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aciclovir GSK I.V. 250 mg poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 250 mg d'aciclovir (sous la forme de sel sodique).
Aciclovir GSK I.V. contient du sodium.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement des cas graves d'infections dues au virus de l'herpès simplex, notamment de l'encéphalite herpétique.
- Traitement des infections dues au virus de l'herpès simplex chez le nouveau-né.
- Prophylaxie des infections par cytomégalo virus chez les patients ayant reçu une transplantation de moelle osseuse.

On a démontré que des doses élevées de Aciclovir GSK I.V. atténuent les conséquences d'une poussée infectieuse induite par CMV et les ralentissent.

Lorsque l'administration de doses élevées de Aciclovir GSK I.V. est suivie d'un traitement de 6 mois à doses orales élevées de Aciclovir GSK, la mortalité et la prévalence de la virémie diminuent (voir Résumé des Caractéristiques du Produit de Aciclovir GSK formes orales).

- Lorsque la prise orale n'est pas possible :

- **Herpès Simplex :**

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

- **Herpès Zoster :**

- Traitement du zona (chez les patients immunodéprimés ou immunocompétents) et prévention de la douleur qui y est associée.
- Traitement de la varicelle chez les patients immunodéprimés et chez les patients immunocompétents à risque tels les adultes et les enfants et adolescents avec des lésions cutanées faciales.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La durée d'un traitement par Aciclovir GSK I.V. est habituellement de 5 jours. Cependant, selon l'état du patient et sa réponse au traitement, cette durée peut être adaptée. La durée du traitement de l'encéphalite herpétique est habituellement de 10 jours. La durée du traitement de l'herpès simplex néonatal est habituellement de 14 jours en cas d'infection mucocutanée (peau-yeux-bouche) et de 21 jours en cas d'infection disséminée à tous les organes ou d'infection du système nerveux central.

La durée d'un traitement prophylactique par Aciclovir GSK I.V. est déterminée par la durée de la période de risque.

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

Chez les patients obèses recevant de l'aciclovir par voie intraveineuse dosée en fonction de leur poids corporel réel, des concentrations plasmatiques plus élevées peuvent être obtenues. Une réduction de la dose doit donc être envisagée chez les patients obèses, en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale ou chez les patients âgés.

Adultes et enfants de plus de 12 ans

- *Infections dues au virus de l'herpès simplex* (sauf l'encéphalite herpétique) en cas d'immunité normale et réduite : 5 mg/kg toutes les 8 heures.
- *Zona* (virus varicelle-zona) en cas d'immunité normale : 5 mg/kg toutes les 8 heures.
- *Infection par le virus varicelle-zona* en cas d'immunité réduite : 10 mg/kg toutes les 8 heures.
- *Encéphalite herpétique* : 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant 10 jours.
- *Prophylaxie des infections à CMV chez les patients ayant subi une transplantation de moelle osseuse* : 500 mg/m² par voie intraveineuse, 3 fois par jour, toutes les 8 heures, en commençant 5 jours avant la transplantation et en poursuivant le traitement jusqu'à 30 jours après la transplantation.

population pédiatrique

Enfants de 3 mois à 12 ans

La dose de Aciclovir GSK I.V. à administrer aux enfants de 3 mois à 12 ans est calculée en se basant sur la surface corporelle.

- *Infections dues au virus de l'herpès simplex* (sauf l'encéphalite herpétique) et au virus varicelle-zona chez les patients à fonction rénale normale : 250 mg/m² de surface corporelle toutes les 8 heures.

- *Infections dues au virus varicelle-zona chez les patients immunodéprimés à fonction rénale normale* : 500 mg/m² de surface corporelle toutes les 8 heures.

- *Encéphalite herpétique chez les patients à fonction rénale normale* : 500 mg/m² de surface corporelle toutes les 8 heures.

- Dans des études limitées concernant la prophylaxie des infections à CMV chez les enfants de plus de 2 ans soumis à une transplantation de moelle osseuse, on propose la dose adulte.

Nouveau-nés et nourrissons jusqu'à 3 mois

Chez les nouveau-nés et nourrissons jusqu'à 3 mois, la dose de Aciclovir GSK I.V. est calculée en se basant sur le poids corporel.

La posologie recommandée pour les nourrissons traités pour un herpès néonatal connu ou pour une suspicion d'herpès néonatal est de 20 mg/kg de poids corporel de Aciclovir GSK I.V. 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 nourrissons et les enfants présentant une altération de la fonction rénale, il est nécessaire d'ajuster la posologie en fonction du degré d'insuffisance rénale (voir ci-dessous).

Sujets âgés

Chez la personne âgée, il faut tenir compte d'une éventuelle insuffisance rénale. La dose sera donc ajustée en conséquence (voir Patients présentant une insuffisance rénale ci-dessous).
Il faut veiller à maintenir une bonne hydratation.

Patients présentant une insuffisance rénale

Ajustement de la dose chez les adultes et les adolescents

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

L'ajustement de la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale s'appuie sur la clairance de la créatinine, exprimée en ml/min chez l'adulte et l'adolescent.

Les ajustements posologiques suivants sont recommandés:

Clairance de la créatinine	Posologie
25-50 ml/min.	la dose recommandée ci-dessus (5 ou 10 mg/kg de poids corporel) toutes les 12 heures.
10-25 ml/min.	la dose recommandée ci-dessus (5 ou 10 mg/kg de poids corporel) toutes les 24 heures.
0-10 ml/min.	Chez les patients sous dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPCA), la dose recommandée ci-dessus (5 ou 10 mg/kg de poids corporel) doit être réduite de moitié et administrée toutes les 24 heures. Chez les patients sous hémodialyse, la dose recommandée ci-dessus (5 ou 10 mg/kg de poids corporel) doit être réduite de moitié et administrée toutes les 24 heures et après la dialyse.

Ajustement de la dose chez les enfants et les nourrissons

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

L'ajustement de la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale s'appuie sur la clairance de la créatinine, exprimée en ml/min/1,73 m² chez les nourrissons et les enfants en dessous de 13 ans. Les ajustements posologiques suivants sont recommandés :

Clairance de la créatinine	Posologie
25 à 50 ml/min/1,73 m ²	La dose recommandée ci-dessus (250 ou 500 mg/m ² de surface corporelle ou 20 mg/kg de poids corporel) doit être administrée toutes les 12 heures.
10 à 25 ml/min/1,73 m ²	La dose recommandée ci-dessus (250 ou 500 mg/m ² de surface corporelle ou 20 mg/kg de poids corporel) doit être administrée toutes les 24 heures.
0 (anurie) à 10 ml/min/1,73 m ²	Chez les patients sous dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPCA), la dose recommandée ci-dessus (250 ou 500 mg/m² de surface corporelle ou 20 mg/kg de poids corporel) doit être réduite de moitié et être administrée toutes les 24 heures. Chez les patients sous hémodialyse, la dose recommandée ci-dessus (250 ou 500 mg/m² de surface corporelle ou 20 mg/kg de poids corporel) doit être réduite de moitié et être administrée toutes les 24 heures et après la dialyse.

Mode d'administration

Voie intraveineuse (perfusion lente pendant 1 heure).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou au valaciclovir.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Les doses intraveineuses doivent être administrées par perfusion pendant 1 heure afin d'éviter la précipitation dans les reins. Une injection rapide ou en bolus doit être évitée.

L'utilisation d'autres médicaments néphrotoxiques augmente le risque d'insuffisance rénale. Une attention particulière est requise si l'aciclovir est administré en même temps que des médicaments néphrotoxiques.

Il convient de contrôler les fonctions hématologique, rénale et hépatique.

Réactions indésirables cutanées graves (SCARs)

Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie (syndrome DRESS) pouvant engager le pronostic vital ou entraîner le décès, ainsi que 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 de réaction indésirable cutanée grave et doivent consulter leur médecin immédiatement en cas d'apparition de signes ou symptômes évocateurs. Si des signes ou symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, le traitement par aciclovir doit être interrompu immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé (le cas échéant). Si le patient a développé une réaction indésirable cutanée grave telle qu'un SSJ, une NET, un syndrome DRESS ou une PEAG lors de l'utilisation d'aciclovir, le traitement par aciclovir ou valaciclovir ne peut en aucun cas être réinstauré.

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

L'aciclovir est éliminé par les reins. La dose doit donc être diminuée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

Les patients âgés sont susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale. Il faut dès lors envisager une réduction de la dose dans cette population de patients. Les patients âgés et les patients souffrant d'insuffisance rénale ont un risque plus élevé de développer des effets secondaires neurologiques. Ils doivent donc être étroitement surveillés pour rechercher des manifestations neurologiques. Dans les cas rapportés, ces réactions étaient en général réversibles à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8). Chez les patients auxquels on administre aciclovir I.V. à des doses plus élevées (par exemple, pour le traitement de l'encéphalite herpétique), il convient d'accorder une attention toute particulière à la fonction rénale, en particulier lorsque le patient est déshydraté ou présente un trouble rénal fonctionnel.

L'aciclovir I.V. reconstitué pour perfusion a un pH d'environ 11 et ne peut pas être pris par voie orale.

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

Ce médicament contient 1,13 mmole (ou 26 mg) de sodium par flacon. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

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

L'aciclovir est principalement éliminé sous forme inchangée dans l'urine par sécrétion tubulaire rénale active. Tous les médicaments administrés de façon concomitante et qui interfèrent avec ce mécanisme peuvent augmenter les concentrations plasmatiques d'aciclovir. Le probénécide et la cimétidine augmentent la surface sous la courbe 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 recevant l'aciclovir par voie intraveineuse, on fera preuve de prudence lors de l'administration concomitante de médicaments qui entrent en compétition avec l'aciclovir pour l'élimination, en raison du risque d'augmentation des taux plasmatiques de l'un ou de l'ensemble des médicaments ou de leurs métabolites.

Des augmentations des AUC plasmatiques d'aciclovir et du métabolite inactif du mycophénolate mofétil, un agent immunosuppresseur utilisé chez les patients transplantés, ont été observées lorsque ces médicaments sont administrés ensemble.

Si le lithium est administré de façon concomitante à de hautes doses intraveineuses d'aciclovir, la concentration sérique du lithium doit être étroitement surveillée à cause d'un risque de toxicité du lithium.

On fera également preuve de prudence (avec surveillance des modifications de la fonction rénale) lors de l'administration intraveineuse d'aciclovir en même temps que des médicaments qui affectent d'autres aspects de la physiologie rénale (par exemple ciclosporine, tacrolimus).

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'aciclovir ne doit être considérée que si le bénéfice escompté est supérieur aux risques potentiels.

Un registre de grossesses sous aciclovir, établi après commercialisation, a documenté les issues de grossesses chez des femmes exposées à une des différentes formulations d'aciclovir. Les données de ce registre n'ont mis en évidence aucune augmentation du nombre de cas d'anomalies congénitales chez les sujets exposés par rapport à la population générale. Les anomalies congénitales observées ne présentaient aucun caractère unique ou des similarités suggérant une cause commune.

Dans les tests standard internationalement admis, l'administration systémique d'aciclovir n'a induit aucun effet embryotoxique ni tératogène chez le lapin, le rat ou la souris.

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

Allaitement

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

Fertilité

Voir rubrique 5.1 Etudes Cliniques.

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

L'aciclovir I.V. est généralement utilisé pour soigner des patients hospitalisés. L'information concernant l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est donc normalement pas pertinente. Les effets 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 a été utilisée pour la classification des effets indésirables en terme de fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Peu fréquent : diminution des indices hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie).

Affections du système immunitaire :

Très rare : anaphylaxie.

Affections psychiatriques et du système nerveux :

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

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

Affections vasculaires :

Fréquent : phlébite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Très rare : dyspnée.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : nausées, vomissements.

Très rare : diarrhée, douleurs abdominales.

Affections hépatobiliaires :

Fréquent : augmentations réversibles des enzymes hépatiques.

Très rare : augmentations réversibles de la bilirubine, hépatite, ictère.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : prurit, urticaire, rash (y compris photosensibilité).

Très rare : œdème de Quincke.

Très rare : nécrolyse épidermique toxique (NET), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie (syndrome DRESS) (voir rubrique 4.4).

Affections du rein et des voies urinaires (voir rubrique 4.4) :

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

Une augmentation rapide des taux sanguins d'urée et de créatinine est probablement liée au pic plasmatique d'aciclovir et à l'état d'hydratation du patient. Pour éviter cet effet, on n'administrera pas l'aciclovir I.V. en bolus intraveineux mais en perfusion lente pendant 1 heure.

Très rare : insuffisance rénale, insuffisance rénale aiguë, douleurs rénales. Des douleurs rénales peuvent être associées à une insuffisance rénale.

Le bilan hydrique du patient doit être maintenu. Normalement, il est possible de pallier rapidement à une insuffisance rénale par une hydratation du patient et/ou à une diminution du dosage ou à la suppression du médicament. Une progression vers une insuffisance rénale aiguë peut néanmoins apparaître dans des cas exceptionnels.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très rare : fatigue, fièvre, réactions inflammatoires locales.

On a constaté des réactions inflammatoires locales sévères, parfois accompagnées de nécrose cutanée, après injection de l'aciclovir I.V. par inadvertance en dehors de la veine.

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 :

Belgique

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

Un surdosage d'aciclovir I.V. a occasionné une augmentation de créatinine sérique, de l'urée sanguine et, dès lors, une insuffisance rénale. Des effets neurologiques, tels que confusion, hallucinations, agitation, crises épileptiques et coma ont été rapportés en association avec un surdosage.

Traitement

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux, code ATC : J05AB01.

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

Virus de l'herpès simplex (HSV) types I et II

Virus de la varicelle et du zona (VZV)

Virus d'Epstein-Barr (EBV)

Cytomégalovirus (CMV).

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

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

Chez des patients sévèrement immunodéprimés, des traitements prolongés ou répétés par aciclovir pourraient donner lieu à une sélection de souches virales moins sensibles qui ne réagiraient plus à un traitement continu. La plupart de ces virus isolés en clinique présentaient habituellement une carence en thymidine kinase. On a fait état de cas de souches virales dont la thymidine kinase et l'ADN polymérase étaient modifiées.

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

Etudes cliniques

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Adultes : Après une perfusion de 1 heure de 2,5 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg et 15 mg/kg, les pics moyens de concentration plasmatique à l'état d'équilibre (Css max.) atteignent respectivement 5,1 microgramme/ml, 9,8 microgramme/ml, 20,7 microgramme/ml et 23,6 microgramme/ml.

Les concentrations minimales correspondantes après 7 heures (Css min.) sont de 0,5 microgramme/ml, 0,7 microgramme/ml, 2,3 microgramme/ml et 2,0 microgramme/ml.

Enfants de plus de 1 an : On retrouve des taux plasmatiques équivalents avec une dose de 250 mg/m² et 500 mg/m².

Nouveau-nés (0-3 mois) : Après administration d'une perfusion de 10 mg/kg pendant 1 heure toutes les 8 heures à des nouveau-nés (0-3 mois), la Css max. est de 13,8 microgramme/ml et la Css min. de 2,3 microgramme/ml. Chez ces patients, la demi-vie d'élimination est de 3,8 heures. Un groupe distinct de nouveau-nés traités avec 15 mg/kg toutes les 8 heures a montré des augmentations de la concentration plasmatique approximativement proportionnelles à la dose, avec un Css max de 83,5 micromolaires (18,8 microgramme/ml) et une Css min de 14,1 micromolaires (3,2 microgramme/ml).

Distribution

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

Après administration I.V., on retrouve l'aciclovir dans le liquide séminal, les sécrétions vaginales et le liquide céphalo-rachidien.

L'examen nécropsique a révélé la présence d'aciclovir dans le cerveau, les reins, les poumons, le foie, la rate, l'utérus et la muqueuse vaginale.

En expérimentation animale, après administration I.V., on a également retrouvé l'aciclovir à concentrations efficaces dans l'humeur aqueuse de l'œil.

Biotransformation

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

9-

Élimination

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

Si l'aciclovir est administré 1 heure après 1 g de probénécide, sa demi-vie d'élimination augmente de 18 % et la surface sous la courbe de 40 %. Chez les patients à fonction rénale normale, la demi-vie d'élimination est $\pm$ 2,9 heures.

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

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Mutagénicité

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

Carcinogénicité

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

Tératogénicité

Voir rubrique 4.6.

Fertilité

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun.

6.2 Incompatibilités

On ne peut utiliser que les solutions de perfusion mentionnées à la rubrique 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation. Aucune autre substance ne pourra y être dissoute.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Ajouté aux solutions de perfusion suivantes :

chlorure de sodium 0,45 % - 0,9 % p/v

chlorure de sodium (0,18 % p/v) et glucose (4 % p/v)

chlorure de sodium (0,45 % p/v) et glucose (2,5 % p/v)

lactate sodique composé (solution de Hartmann),

Aciclovir GSK I.V. est stable entre 15° et 25°C pendant 12 heures lorsque, après dilution, la concentration reste inférieure à 0,5 % p/v.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Pour la durée de conservation après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 5 flacons en verre incolore.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Un flacon de Aciclovir GSK I.V. à 250 mg pour perfusion doit être reconstitué par addition de 10 ml d'eau pour injection ou de 10 ml de solution de chlorure de sodium pour perfusion intraveineuse (0,9 % p/v). On obtient ainsi une solution contenant 25 mg d'aciclovir par ml. Bien agiter jusqu'à dissolution complète.

Aciclovir GSK I.V. peut être reconstitué pour l'injection I.V. directe pendant une heure, à l'aide d'une pompe à perfusion, ou peut être dilué en vue de l'administration en perfusion.

. Pour l'injection intraveineuse au moyen d'une pompe à perfusion, on utilise une solution contenant 25 mg d'aciclovir par ml.

. Pour la perfusion intraveineuse, chaque flacon doit être reconstitué, puis ajouté et mélangé, en entier ou en partie selon la dose requise, à une solution de perfusion.

Aciclovir GSK I.V. ne sera ajouté qu'aux solutions de perfusion suivantes :

Chlorure de sodium 0,45 % - 0,9 % p/v ;

Chlorure de sodium (0,18 % p/v) et glucose (4 % p/v) ;

Chlorure de sodium (0,45 % p/v) et glucose (2,5 % p/v) ;

Lactate sodique composé (solution de Hartmann).

Pour les enfants et les nouveau-nés, lorsqu'il est conseillé de limiter la quantité de solution de perfusion, il est recommandé de réaliser la dilution sur base de 4 ml de contenu reconstitué (= 100 mg d'aciclovir) à ajouter à 20 ml de solution de perfusion.

Pour les adultes, on utilisera de préférence au moins 100 ml de solution de perfusion pour réaliser la dilution, même si la concentration d'aciclovir est alors nettement inférieure à 5 mg/ml. On peut donc utiliser 100 ml de solution de perfusion pour toute dose comprise entre 250 et 500 mg d'aciclovir.

La concentration d'aciclovir de Aciclovir GSK I.V. pour perfusion ne peut jamais être supérieure à 5 mg/ml.

Pour des doses comprises entre 500 et 1 000 mg, il faut donc utiliser une seconde quantité de 100 ml.

Aciclovir GSK I.V. ne contient pas d'agent de conservation. La reconstitution et la dilution doivent s'opérer immédiatement avant l'emploi et dans des conditions d'asepsie, et la solution non utilisée doit être éliminée.

Si, pendant la préparation ou l'administration, il apparaît un trouble ou un début de cristallisation, on ne doit pas continuer à utiliser cette solution.

Après reconstitution, Aciclovir GSK I.V. pour injection présente un pH d'environ 11.

Chaque flacon contient environ 26 mg d'ions sodium.

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

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

BE123751; LU: 2003087541

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

Date de première autorisation: 3 août 1983.

Date de dernier renouvellement: 11 août 2003.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

17/04/2026