RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Aciclovir GSK 200 mg comprimés
Aciclovir GSK 800 mg comprimés
Aciclovir GSK 400 mg/5 ml suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200 mg ou 800 mg d'aciclovir.
La suspension buvable contient 400 mg d'aciclovir par 5 ml.

Excipients : Aciclovir GSK 200 mg comprimés contient du lactose monohydraté, Aciclovir GSK 400 mg /5 ml suspension buvable contient du sorbitol (E420) et des parabens (E216 et E218).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés et suspension buvable pour administration par voie orale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Aciclovir GSK est indiqué pour le traitement des infections cutanées et muqueuses par le virus de l'herpès simplex (VHS), dont l'herpès génital primaire et récurrent (à l'exclusion des infections néonatales par le VHS et des infections sévères dues au VHS chez les enfants immunodéprimés).

Aciclovir GSK est indiqué pour la suppression (prévention des récidives) des infections récurrentes par le VHS chez les patients immunocompétents.

Aciclovir GSK est indiqué pour la prophylaxie des infections dues au virus de l'herpès simplex chez les patients immunodéprimés.

Aciclovir GSK est indiqué pour le traitement des infections varicelleuses (en cas de pertinence clinique), y compris la varicelle, et pour le traitement de l'herpès zoster (zona), voir rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Tableau 1 : Résumé des posologies dans toutes les indications

Indication	**Posologie**	
Traitement des infections cutanées et muqueuses par le virus de l'herpès simplex	*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 par le virus de l'herpès simplex	*Adultes immunocompétents* 200 mg 4 fois par jour ; 400 mg 2 fois par jour (durée du traitement : 6 à 12 mois)	-
Prophylaxie des infections dues au virus de l'herpès simplex 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 varicelleuses, y compris 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 - < 6 ans : 400 mg 4 fois par jour pendant 5 jours Moins de 2 ans : 200 mg 4 fois par jour pendant 5 jours
Traitement du zona	*Adultes immunocompétents* 800 mg 5 fois par jour pendant 7 jours	

Tableau 2 : Résumé des posologies pour les patients en insuffisance rénale

Clairance de la créatinine	Posologie
10-25 ml/min	Infections varicelleuses, y compris varicelle et zona : 800 mg 3 fois par jour
< 10 ml/min	Infections dues au virus de l'herpès simplex : 200 mg 2 fois par jour Suppression des infections récurrentes par le virus de l'herpès simplex chez les patients immunocompétents : 200 mg 2 fois par jour Prophylaxie des infections dues au virus de l'herpès simplex chez les patients immunodéprimés : 200 mg 2 fois par jour Infections varicelleuses, y compris varicelle et zona : 800 mg 2 fois par jour

Tableau 3 : Tableau de conversion pour Aciclovir GSK suspension buvable

Dose	Volume
100 mg	1,25 ml
200 mg	2,5 ml
400 mg	5 ml
800 mg	10 ml

Veuillez-vous référer à la rubrique ci-dessous pour des recommandations posologiques détaillées.

Traitement des infections dues au virus de l'herpès simplex

Adultes

Pour le traitement des infections dues au virus de l'herpès simplex, prendre 200 mg d'aciclovir cinq fois par jour, toutes les quatre heures environ, sans prise nocturne. Poursuivre le traitement pendant cinq jours, mais la durée peut être prolongée dans le cas d'une infection primaire sévère.
Chez les patients sévèrement immunodéprimés (p. ex. après une greffe de moelle osseuse) ou chez les patients présentant une malabsorption intestinale, la dose peut être doublée à 400 mg ou une administration intraveineuse peut être envisagée.
Le traitement doit débuter le plus rapidement possible après la survenue d'une infection ; pour les épisodes récurrents, le traitement débutera de préférence durant la période prodromique ou dès l'apparition des premières lésions.

Personnes âgées

La possibilité d'une insuffisance rénale doit être envisagée chez les personnes âgées et la posologie doit être adaptée en conséquence (voir Insuffisance rénale).
Il convient de maintenir une hydratation adéquate chez les patients âgés qui prennent des doses élevées d'aciclovir par voie orale.

Insuffisance rénale

La prudence est de mise lors de l'administration d'aciclovir à des patients dont la fonction rénale est altérée. Une hydratation adéquate doit être maintenue.
Dans le traitement des infections dues au virus de l'herpès simplex chez des patients atteints d'insuffisance rénale, les doses orales recommandées n'entraîneront pas d'accumulation d'aciclovir au-delà des niveaux dont la sécurité a été établie en perfusion intraveineuse. Pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), il est cependant recommandé d'ajuster la dose à 200 mg deux fois par jour, toutes les 12 heures environ.

Population pédiatrique

Pour le traitement des infections dues au virus de l'herpès simplex, les enfants âgés de 2 ans et plus doivent recevoir la posologie prévue pour les adultes, tandis que les nourrissons et les enfants âgés de moins de 2 ans doivent recevoir la moitié de la dose adulte.
Ne pas diluer la suspension buvable.
L'administration d'aciclovir par voie intraveineuse est recommandée pour le traitement des infections néonatales par le virus de l'herpès simplex.

La mesurette fournie peut être utilisée pour administrer la dose prescrite ou un autre dispositif approprié peut être utilisé.

Suppression (prévention des récidives) des infections récurrentes par le virus de l'herpès simplex chez les patients immunocompétents

Adultes

Pour la suppression des infections par le virus de l'herpès simplex chez les patients immunocompétents, la posologie est de 200 mg d'aciclovir 4 fois par jour, toutes les 6 heures environ.
Un grand nombre de patients peuvent être traités de manière appropriée selon un schéma de 400 mg 2 fois par jour, toutes les 12 heures environ.
Il peut s'avérer efficace de réduire la dose à 200 mg d'aciclovir 3 fois par jour, toutes les 8 heures environ, voire 2 fois par jour toutes les 12 heures

environ.
Certains patients peuvent présenter des poussées infectieuses à des doses quotidiennes totales de 800 mg d'aciclovir.
Le traitement doit être interrompu de manière périodique, tous les 6 à 12 mois, afin d'observer les éventuelles modifications du décours naturel de la maladie.

Personnes âgées

La possibilité d'une insuffisance rénale doit être envisagée chez les personnes âgées et la posologie doit être adaptée en conséquence (voir Insuffisance rénale).
Il convient de maintenir une hydratation adéquate chez les patients âgés qui prennent des doses élevées d'aciclovir par voie orale.

Insuffisance rénale

La prudence est de mise lors de l'administration d'aciclovir à des patients dont la fonction rénale est altérée. Une hydratation adéquate doit être maintenue.
Dans la prophylaxie des infections dues au virus de l'herpès simplex chez des patients atteints d'insuffisance rénale, les doses orales recommandées n'entraîneront pas d'accumulation d'aciclovir au-delà des niveaux dont la sécurité a été établie en perfusion intraveineuse. Pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), il est cependant recommandé d'ajuster la dose à 200 mg deux fois par jour, toutes les 12 heures environ.

Population pédiatrique

Il n'y a pas de données disponibles sur les infections dues au virus de l'herpès simplex chez les enfants immunocompétents.

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

Adultes

Pour la prophylaxie des infections dues au virus de l'herpès simplex chez les patients immunodéprimés, la posologie est de 200 mg d'aciclovir 4 fois par jour, toutes les 6 heures environ.
Chez les patients sévèrement immunodéprimés (p. ex. après une greffe de moelle osseuse) ou chez les patients présentant une malabsorption intestinale, la dose peut être doublée à 400 mg ou une administration intraveineuse peut être envisagée.
La durée de l'administration prophylactique est déterminée par la durée de la période à risque.

Personnes âgées

La possibilité d'une insuffisance rénale doit être envisagée chez les personnes âgées et la posologie doit être adaptée en conséquence (voir Insuffisance rénale).
Il convient de maintenir une hydratation adéquate chez les patients âgés qui prennent des doses élevées d'aciclovir par voie orale.

Insuffisance rénale

La prudence est de mise lors de l'administration d'aciclovir à des patients dont la fonction rénale est altérée. Une hydratation adéquate doit être maintenue.
Dans la prophylaxie des infections dues au virus de l'herpès simplex chez des patients atteints d'insuffisance rénale, les doses orales recommandées n'entraîneront pas d'accumulation d'aciclovir au-delà des niveaux dont la sécurité a été établie en perfusion intraveineuse. Pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), il est cependant recommandé d'ajuster la dose à 200 mg deux fois par jour, toutes les 12 heures environ.

Population pédiatrique

Pour la prophylaxie des infections dues au virus de l'herpès simplex, les enfants immunodéprimés âgés de 2 ans et plus doivent recevoir la posologie prévue pour les adultes, tandis que les nourrissons et les enfants immunodéprimés âgés de moins de 2 ans doivent recevoir la moitié de la dose adulte.
Ne pas diluer la suspension buvable.

La mesurette fournie peut être utilisée pour administrer la dose prescrite ou un autre dispositif approprié peut être utilisé.

Traitement de la varicelle et du zona

Adultes

Pour le traitement de la varicelle et du zona, la posologie est de 800 mg d'aciclovir 5 fois par jour, toutes les 4 heures environ, sans prise nocturne.
Le traitement doit être poursuivi pendant 7 jours.
Chez les patients sévèrement immunodéprimés (p. ex. après une greffe de moelle osseuse) ou chez les patients présentant une malabsorption intestinale, l'administration intraveineuse doit être envisagée.
Le traitement doit débuter le plus rapidement possible après la survenue d'une infection. Le traitement produit de meilleurs résultats s'il est initié le plus vite possible après l'apparition de l'éruption cutanée.

Personnes âgées

La possibilité d'une insuffisance rénale doit être envisagée chez les personnes âgées et la posologie doit être adaptée en conséquence (voir Insuffisance rénale).
Il convient de maintenir une hydratation adéquate chez les patients âgés qui prennent des doses élevées d'aciclovir par voie orale.

Insuffisance rénale

La prudence est de mise lors de l'administration d'aciclovir à des patients dont la fonction rénale est altérée. Une hydratation adéquate doit être maintenue.
Dans le traitement de la varicelle et du zona, il est recommandé d'adapter la posologie à 800 mg deux fois par jour, toutes les 12 heures environ,

pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min) et à 800 mg trois fois par jour, toutes les 8 heures environ, pour les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 10 et 25 ml/min).

Population pédiatrique

Pour le traitement de la varicelle chez les enfants :
6 ans et plus : 800 mg d'aciclovir 4 fois par jour
2 - < 6 ans : 400 mg d'aciclovir 4 fois par jour
Moins de 2 ans : 200 mg d'aciclovir 4 fois par jour

La posologie peut être calculée avec plus de précision sur la base de 20 mg d'aciclovir/kg de poids corporel (sans dépasser 800 mg) 4 fois par jour.
Le traitement doit être poursuivi pendant 5 jours.
Il n'y a pas de données disponibles sur le traitement du zona chez les enfants immunocompétents.

La mesurette fournie peut être utilisée pour administrer la dose prescrite ou un autre dispositif approprié peut être utilisé.

Mode d'administration

Les comprimés de Aciclovir GSK doivent être avalés avec un liquide.
Agiter la suspension buvable avant l'emploi, ne pas la diluer.
Une mesurette graduée (1,25 ml, 2,5 ml et 5 ml) est jointe à l'emballage.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active l'aciclovir, au valaciclovir ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Les comprimés à 200 mg contiennent du lactose monohydraté. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

La suspension buvable contient du sorbitol (E420). Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients doivent être prévenus du risque de contamination virale, surtout s'il existe des lésions. La contamination doit être évitée.

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

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

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 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 par aciclovir (voir rubrique 5.1).

La suspension buvable contient des parabens (E216 et E218), substances connues pour provoquer des réactions allergiques différées.

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 probénécid et la cimétidine augmentent la surface sous la courbe d'aciclovir par ce mécanisme et diminuent la clairance rénale de l'aciclovir.
De même, 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. Cependant, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire en raison de l'index thérapeutique élevé de l'aciclovir.

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 proposé 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'état clinique du patient et le profil des effets indésirables d'aciclovir doivent être pris en compte lorsque le patient a l'intention de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. Les effets de l'aciclovir sur l'aptitude à conduire des véhicules et 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.

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 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.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables en terme de fréquence : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000).

Affections hématologiques et du système lymphatique :
Très rare : anémie, leucopénie, thrombopénie.

Affections du système immunitaire :
Rare : anaphylaxie.

Affections psychiatriques et du système nerveux :
Fréquent : céphalées, étourdissement.
Très rare : 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 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 hépatiques.
Très rare : hépatite, ictère.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
Fréquent : prurit, rash (y compris photosensibilité).
Peu fréquent : urticaire, chute de cheveux diffuse accélérée.
Une chute de cheveux diffuse et accélérée étant associée à divers états pathologiques et à divers médicaments, la relation avec l'aciclovir est incertaine.
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 :
Rare : augmentations de l'urée et de la créatinine sanguines.
Très rare : insuffisance rénale aiguë, douleurs rénales.
Des douleurs rénales peuvent être associées à une 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 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
L'aciclovir n'est que partiellement absorbé au niveau gastro-intestinal.
Des patients ont ingéré des doses uniques allant jusqu'à 20 g d'aciclovir, d'habitude sans effets toxiques. Des surdosages accidentels et répétés d'aciclovir oral pendant plusieurs jours ont été associés à des effets gastro-intestinaux (tels que nausées et vomissements) et neurologiques (céphalées et confusion).
Un surdosage d'aciclovir I.V. a occasionné une augmentation de la créatinine sérique, de l'urée sanguine et, dès lors, une insuffisance rénale.
Des effets neurologiques, tels que confusion, hallucinations, agitation, crises de type épileptique et coma ont été rapportés en association avec un surdosage d'aciclovir I.V.

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, médicaments contre les virus herpétiques, code ATC: J05AB01.

Mécanisme d'action
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.

Effets pharmacodynamiques
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.

Efficacité et sécurité cliniques
Des études ont montré qu'un traitement précoce à l'aciclovir a un effet bénéfique sur la douleur et qu'il peut réduire l'incidence des névralgies post-zostériennes (douleurs associées au zona), voir rubrique 4.1 Indications thérapeutiques.

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
Après administration orale
15 à 30 % seulement de l'aciclovir sont absorbés dans l'intestin. Après une prise de 200 mg toutes les 4 heures, le pic moyen de concentration plasmatique à l'état d'équilibre (Css max.) est de 0,7 microgramme/ml et la concentration minimale moyenne (Css min.) de 0,4 microgramme/ml. Après prise de 400 et 800 mg toutes les 4 heures, ces chiffres sont respectivement de 1,2 microgramme/ml - 1,8 microgramme/ml, et 0,6 microgramme/ml - 0,9 microgramme/ml.

Après perfusion
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 montre 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. Les taux dans le liquide céphalo-rachidien représentent environ 50 % des taux plasmatiques.

Biotransformation
L'aciclovir n'est métabolisé que dans une faible mesure. Le seul métabolite important est la 9-carboxyméthoxyméthylguanine qui représente environ 10 à 15 % de la dose éliminée par l'urine.

Elimination
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 probénécid, 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 ± 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

Aciclovir GSK 200 mg comprimés : lactose monohydraté – cellulose microcristalline – carboxyméthylamidon sodique A – povidone – stéarate de magnésium.

Aciclovir GSK 800 mg comprimés : cellulose microcristalline – carboxyméthylamidon sodique A – povidone – stéarate de magnésium.

Aciclovir GSK 400 mg/5 ml suspension buvable *:* sorbitol liquide non cristallisable (E420) – glycérol – cellulose dispersible – parahydroxybenzoate de méthyle (E218) – parahydroxybenzoate de propyle (E216) – arôme d'orange – eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Aciclovir GSK 200 et 800 mg comprimés : 5 ans.
Aciclovir GSK suspension buvable : 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Aciclovir GSK suspension buvable : ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.
Pour la durée de conservation après ouverture du conditionnement primaire, voir rubrique 6.3.

Aciclovir GSK comprimés : ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Aciclovir GSK 200 mg comprimés : boîte de 25 comprimés sous plaquettes en PVC/PVDC-Aluminium ou sous plaquettes avec sécurité enfant en PVC/PVDC-Aluminium.
Aciclovir GSK 800 mg comprimés : boîte de 35 comprimés sous plaquettes en PVC/PVDC-Aluminium ou sous plaquettes avec sécurité enfant en PVC/PVDC-Aluminium.
Aciclovir GSK 400 mg/5 ml suspension buvable : flacons en verre brun de 100 ml et 200 ml fermés par un bouchon en plastique doté d'une sécurité enfants, recouvert intérieurement de polyéthylène.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

Aciclovir GSK 200 mg comprimés : BE124442; LU: 2009010279
Aciclovir GSK 800 mg comprimés : BE143744; LU: 2009010280
Aciclovir GSK 400 mg/5 ml suspension buvable : BE161533; LU: 2009010281

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

Date de première autorisation :

Aciclovir GSK 200 mg comprimés : 5 octobre 1983
Aciclovir GSK 800 mg comprimés : 15 juillet 1988
Aciclovir GSK 400 mg/5 ml suspension buvable : 30 mars 1993

Date de dernier renouvellement : 30 juin 2003

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

17/04/2026