

MENTIONS LÉGALES COMPLÈTES

ZOVIRAX® 200 mg

Aciclovir

Comprimé

DENOMINATION

ZOVIRAX ®,200mg comprimé

COMPOSITION :

Comprimé à 200 mg :

Aciclovir (DCI) :..... 200 mg par comprimé

Excipients : lactose, cellulose excipient (Avicel pH101), glycolate d'amidon sodique, polyvidone excipient K30, stéarate de magnésium.

FORMES PHARMACEUTIQUES :

Comprimé sous blister (PVC/PVCD/Aluminium).

DONNÉES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques :

- Prévention des infections à *Virus Herpes simplex* chez les **sujets immunodéprimés**.
- Chez le sujet immunocompétent :

Infections cutanées ou muqueuses :

- Traitement des infections herpétiques cutanées ou muqueuses sévères (il s'agit en général de primo-infections), en particulier de l'herpès génital et des gingivo-stomatites herpétiques aiguës. En raison de son mode d'action, l'aciclovir n'éradique pas les virus latents. Après traitement, le malade restera donc exposé à la même fréquence de récurrences qu'auparavant.
- Traitement des récurrences d'herpès génital.
- Prévention des infections à virus *Herpes simplex*, chez les sujets souffrant d'au moins 6 récurrences par an.

Infections ophtalmologiques :

- Prévention des récurrences d'infections oculaires à HSV :
 - kératites épithéliales après 3 récurrences par an ou en cas de facteur déclenchant connu,
 - kératites stromales et kérato-uvéites après 2 récurrences par an.
 - en cas de chirurgie de l'œil.
- Traitement des kératites et kérato-uvéites à HSV.

Posologie et mode d'administration :

- Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.
- Chez l'immunodéprimé :
 - Prévention des infections à Virus *Herpes simplex* chez le sujet immunodéprimé :
4 comprimés par jour, à prendre à intervalles réguliers, tout au long de la phase d'immunodépression pendant laquelle une prophylaxie antiherpétique est souhaitée.
- Chez le sujet immunocompétent :

Infections cutanées ou muqueuses :

- Traitement des infections herpétiques cutanées ou muqueuses sévères :
5 comprimés par jour, à prendre à intervalles réguliers, pendant 5 à 10 jours.
- Traitement des récurrences d'herpès génital :
5 comprimés par jour, à prendre à intervalles réguliers, pendant 5 jours. Le traitement doit être commencé le plus tôt possible, dès l'apparition des symptômes.
- Prévention des infections à virus *Herpes Simplex*, chez les sujets souffrant d'au moins 6 récurrences par an :
4 comprimés par jour, répartis en 2 prises. Le traitement sera réévalué à des intervalles de temps de 6 à 12 mois, afin d'évaluer tout changement possible lié à l'évolution naturelle de la maladie.

Infections ophtalmologiques :

- Prévention des récurrences d'infections oculaires à HSV :
 - Kératites épithéliales après 3 récurrences par an, kératites stromales et kérato-uvéites après 2 récurrences par an : 4 comprimés à 200 mg par jour, répartis en 2 prises. Le traitement sera réévalué à des intervalles de temps de 6 à 12 mois, afin d'évaluer tout changement possible lié à l'évolution naturelle de la maladie.
 - En cas de chirurgie de l'œil : 4 comprimés à 200 mg par jour, répartis en 2 prises.
- Traitement des infections oculaires à HSV :
 - Kératites et kérato-uvéites: 10 comprimés à 200 mg par jour, répartis en 5 prises.
- Chez l'insuffisant rénal, la posologie sera adaptée en fonction de la clairance de la créatinine et pourra être :

Clairance de la créatinine	Posologie
> 50 ml/min	4 comprimés par jour
25 à 50 ml/min	ne pas dépasser 3 comprimés par jour
10 à 25 ml/min	ne pas dépasser 2 comprimés par jour
< 10 ml/min	1 comprimé par jour. En cas d'hémodialyse, la dose quotidienne sera administrée après la séance

Pour le traitement des kératites et des kérato-uvéites, les posologies proposées dans ce tableau seront doublées.

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

Contre-indications :

Antécédent d'hypersensibilité à l'aciclovir, ou à l'un des autres constituants de ce médicament.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi :

Mises en garde :

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

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

Précautions particulières 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.

Patient insuffisant rénal et sujet âgé : la posologie doit être adaptée suivant la clairance de la créatinine (Cf. Posologie et mode d'administration). Des troubles neurologiques (Cf. Effets indésirables) sont susceptibles de survenir plus fréquemment chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale et chez les sujets âgés.

Ne pas donner à l'enfant avant 6 ans, en raison du risque de fausse-route.

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.

En clinique, l'analyse d'un millier de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier de l'aciclovir. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

En conséquence, l'utilisation de l'aciclovir ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

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 :

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.

Effets indésirables :

Quelques éruptions cutanées bénignes régressant à l'arrêt du traitement ont été décrites.

Les manifestations suivantes ont parfois été rapportées :

- **Troubles digestifs** : nausées, vomissements, diarrhées.
- **Troubles neuropsychiques** : céphalées, sensations ébrieuses. Des troubles neurologiques parfois sévères et pouvant comporter, confusion, agitation, tremblements, myoclonies, convulsions, hallucinations, psychose, somnolence, coma ont été rarement signalés : il s'agit habituellement d'insuffisants rénaux ayant reçu des doses supérieures à la posologie recommandée ou des patients âgés (Cf. Mises en garde et précautions d'emploi).

Une régression complète est habituelle à l'arrêt du traitement.
La présence de ces symptômes doit faire rechercher un surdosage (Cf. Surdosage).

- **Troubles hépatiques** : des augmentations réversibles de la bilirubine et des enzymes hépatiques sériques ont été rapportées.
- **Manifestations d'hypersensibilité et réactions cutanées** : éruptions cutanées, urticaire, prurit et exceptionnellement dyspnées, œdèmes de Quincke et réactions anaphylactiques.
- **Troubles hématologiques** : exceptionnels, cas de thrombopénie et leucopénie.
- **Troubles rénaux** : exceptionnellement augmentation de l'urée et de la créatinine sanguines et insuffisance rénale aiguë, notamment chez le sujet âgé ou insuffisant rénal en cas de dépassement de la posologie.
- **Effets divers** : des cas de fatigue ont parfois été rapportés.

Surdosage :

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.
L'aciclovir est dialysable.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

Propriétés pharmacodynamiques :

ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE.
Code ATC : J05AB01.

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

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

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

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

Propriétés pharmacocinétiques :

Après prise orale de 200 mg d'aciclovir, environ 20 % de la dose est résorbée. La concentration plasmatique maximale est obtenue en une à deux heures. La demi-vie plasmatique est d'environ 3 heures.

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

Les taux dans le liquide céphalorachidien sont environ 50% des concentrations plasmatiques.

L'aciclovir est peu lié aux protéines plasmatiques (9 à 33 %).

Biotransformation : l'aciclovir est peu métabolisé. Le principal métabolite, la 9 (carboxyméthoxyméthyl) guanine, possède de faibles propriétés antivirales.

Élimination : la voie majeure d'élimination est rénale. Les deux tiers de l'aciclovir sont ainsi éliminés sous forme inchangée et les quantités d'aciclovir et de métabolites retrouvées dans les urines de 24 heures sont comprises entre 70 et 99 % de la dose injectée.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

Durée de conservation :

5 ans.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :

Liste I.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

Laboratoire GlaxoSmithKline
100, route de Versailles – 78163 Marly-le-Roi Cedex

REPRÉSENTANT LOCAL :

GlaxoSmithKline French West and Central Africa
Bureau Régional
01 BP 8111 Abidjan 01 – Côte d'Ivoire
Tél : (225) 22 40 02 50 / 51
Fax : (225) 22 40 02 53 / 54

DATE D'APPROBATION / RÉVISION :

12 février 2004.

Date de mise à jour
27/06/2006

Version n° ZOV01C02_06