

# Supraviran

---

## Supraviran Comprimés filmés/Suspension

### Composition

Principe actif: Aciclovirum.

### Excipients

Comprimés filmés: Excip. pro compressso obducto.

Suspension: Conserv.: E 216 (parahydroxybenzoate de propyle), E 218 (parahydroxybenzoate de méthyle), Aromatica (orange), Excip. ad suspensionem.

### Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Comprimés filmés (pour suspension buvable) à 200 mg, 400 mg et 800 mg.  
Suspension à 400 mg/5 ml.

### Indications/Possibilités d'emploi

#### Infections dues à des virus Herpes simplex 1 et 2

Infections de la peau et des muqueuses, notamment primo-infection et récidives d'herpès génital et d'herpès labial.

#### Encéphalite à virus Herpes simplex.

Prévention des infections à virus Herpes simplex chez les patients immunodéprimés.

Suppression des infections récidivantes à Herpes simplex (notamment herpès génital) chez les patients immunocompétents quand les autres traitements sont insuffisamment efficaces et que ces infections provoquent des troubles fréquents et prolongés.

#### Kéратite à virus Herpes simplex.

#### Infections à virus herpétique varicelle-zona

Zona (entreprendre le traitement aussi tôt que possible, c'est-à-dire dans les 72 hrs) chez les patients immunocompétents mais surtout chez les patients immunodéprimés, dans les formes disséminées et en cas de zona ophtalmique.

Pour l'instant, il n'est pas parfaitement prouvé que le traitement a un effet favorable sur la névralgie post-zostérienne.

### Posologie/Mode d'emploi

Il est recommandé d'entreprendre le traitement précocement, si possible dès le stade des prodromes.

Adultes et enfants de plus de 12 ans

Herpes simplex, herpès génital, infections cutanéo-muqueuses (patients immunocompétents, à fonction rénale normale)

200 mg 5 fois par jour, toutes les 4 hrs (pause nocturne de 8 hrs).

Durée du traitement: 5 jours et plus.

Suppression antivirale en cas d'herpès récidivant

200 mg 4 fois par jour ou 400 mg 2 fois par jour.

Une posologie de 200 mg 3 fois par jour ou même 2 fois par jour peut parfois aussi suffire. (Il est recommandé d'observer périodiquement une pause au bout de 6 à 12 mois de traitement).

Prévention de l'herpes simplex chez les immunodéprimés

200 mg 4 fois par jour.

Dans les cas graves (par exemple après transplantation de moelle osseuse) ou s'il y a des troubles de la résorption: 400 mg 4 fois par jour ou traitement intraveineux.

Durée: pendant toute la phase où il y a un risque d'infection.

Varicelle et zona

800 mg 5 fois par jour pendant 7 jours.

Chez les immunodéprimés, il faut préférer la voie intraveineuse (voir information séparée destinée aux représentants des professions médicales).

#### Posologies spéciales

##### Enfants

Herpes simplex et prévention de l'infection à herpes simplex chez les immunodéprimés

>2 ans: Dose de l'adulte.

<2 ans: La moitié de la dose de l'adulte.

Nouveau-nés: voir administration i.v.

Il n'existe pas encore de données à propos du traitement de suppression antivirale chez les enfants immunocompétents ni à propos du traitement du zona.

Les rares données disponibles permettent de supposer que les enfants gravement immunodéprimés âgés de plus de 2 ans doivent recevoir la même dose que les adultes.

##### Patients âgés

Chez le patient âgé, il faut tenir compte d'une éventuelle insuffisance rénale et la posologie sera ajustée en conséquence (cf. «Posologie en cas d'insuffisance rénale»).

Lors de l'administration de doses fortes de Supraviran aux patients âgés, il faut tout particulièrement veiller à assurer un apport liquidiens suffisant.

#### Posologie en cas de perturbation de la fonction rénale

La prudence est de rigueur lors de l'administration d'aciclovir chez les insuffisants rénaux. Veiller à assurer un apport liquidiens suffisant.

Avec le schéma posologique consistant en 200 mg 5 fois par jour, un ajustement posologique n'est nécessaire qu'en cas de perturbation grave de la fonction rénale, c'est-à-dire:

Cl <sub>cr</sub> (ml/min)	Dose (mg)	Intervalle entre les prises (h)
<10	200	12

Avec le schéma posologique consistant en 800 mg 5 fois par jour, un ajustement posologique est nécessaire dans les cas suivants:

Cl <sub>cr</sub> (ml/min)	Dose (mg)	Intervalle entre les prises (h)
10-25	800	8
<10	800	12

Il s'agit là de doses maximales. Etant donné les fortes variations interindividuelles des taux plasmatiques, il faut parfois utiliser des doses plus faibles chez certains patients. Cela s'applique notamment en cas d'insuffisance rénale sévère exigeant une dialyse. Des études effectuées sur un modèle informatisé montrent qu'après une «dose de charge» de 400 mg, une dose d'entretien de 200 mg 2 fois par jour suffit pour maintenir des taux plasmatiques thérapeutiques comparables.

#### Mode d'emploi

La suspension de Supraviran peut être diluée avec un volume identique de sirop ou de solution de sorbitol. Le produit dilué peut être conservé 4 semaines à 25 °C; il est cependant préférable de préparer une dilution fraîche chaque fois que nécessaire.

Les comprimés filmés de Supraviran peuvent soit être avalés entiers avec un peu d'eau, soit être mis en suspension dans au moins 50 ml d'eau avant d'être ingérés.

#### **Contre-indications**

L'usage de Supraviran est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue à l'aciclovir, au valaciclovir ou à l'un des excipients contenus dans Supraviran (comprimés filmés ou suspension).

## **Mises en garde et précautions**

Utilisation en cas d'insuffisance rénale et chez les patients âgés: l'aciclovir est éliminé par voie rénale, la posologie doit donc être réduite chez les patients insuffisants rénaux (cf. «Posologie/Mode d'emploi»). La probabilité de troubles de la fonction rénale est majorée chez les patients âgés, une réduction posologique peut donc s'avérer nécessaire dans ce groupe de patients. Aussi bien les insuffisants rénaux que les patients âgés sont exposés à un risque accru de troubles neurologiques; par conséquent, ils seront surveillés étroitement pour déceler les signes de ces effets indésirables. Dans les cas rapportés, les troubles étaient généralement réversibles après l'arrêt du traitement (cf. «Effets indésirables»).

Etat d'hydratation: Il faut veiller à assurer un apport liquide suffisant, surtout chez les patients traités par de fortes doses orales d'aciclovir.

Il faut informer les patients du risque de transmission du virus, surtout quand les lésions sont récentes. Etant donné que l'herpès génital est une maladie sexuellement transmissible, il faut dire aux patients/patientes d'éviter tout contact sexuel tant que des lésions visibles persistent.

## **Interactions**

L'aciclovir est essentiellement excrété sous forme inchangée par voie rénale, par sécrétion tubulaire active. Les médicaments administrés en même temps et qui sont soumis au même mécanisme peuvent provoquer une augmentation des taux plasmatiques d'aciclovir. Par ce mécanisme, le probénécide et la cimétidine provoquent une augmentation de l'ASC et une diminution de la clairance rénale de l'aciclovir. Lors de l'administration simultanée d'aciclovir et de mycophénolate mofétيل, un immunosuppresseur utilisé lors des transplantations, on a de même constaté une augmentation de l'ASC de l'aciclovir et du métabolite inactif du mycophénolate mofétيل. Cependant, du fait que la marge thérapeutique de l'aciclovir est large, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

## **Grossesse/Allaitement**

### Grossesse

On a consigné, dans un registre des grossesses, les informations relatives aux enfants issus de femmes traitées par l'aciclovir (informations relevées chez des volontaires). On n'a pas constaté d'augmentation du nombre d'anomalies congénitales et d'anomalies spécifiques comparativement à la population générale. Parmi 1082 naissances, on a observé 28 malformations qui n'ont, semble-t-il, aucun caractère bien systématisé et aucune cause commune. Néanmoins, pendant la grossesse, le traitement intraveineux et oral n'est indiqué qu'en cas de nécessité impérieuse (voir aussi «Données précliniques»).

### Fertilité

Pour l'instant, il n'existe pas d'informations concernant l'influence de l'administration orale de Supraviran sur la fertilité féminine.

Chez des hommes présentant un nombre normal de spermatozoïdes, l'administration chronique d'aciclovir n'a pas eu de retentissement cliniquement notable sur le nombre, la morphologie ou la motilité des spermatozoïdes.

### Allaitement

Après l'administration orale de 200 mg 5 fois par jour, on a trouvé, dans le lait maternel, des concentrations d'aciclovir qui représentaient 0,6 à 4,1 fois le taux plasmatique. De telles concentrations exposerait le nourrisson à une dose allant jusqu'à 0,3 mg/kg par jour. C'est pourquoi il ne faut pas utiliser Supraviran pendant l'allaitement.

## **Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines**

On n'a pas mené d'études concernant l'effet de Supraviran sur l'aptitude à la conduite de véhicules ou à l'utilisation de machines. Compte tenu des effets secondaires de Supraviran sur le système nerveux central, une perturbation de l'aptitude à la conduite automobile ou à l'utilisation de machines ne peut pas être exclue.

## **Effets indésirables**

Les effets indésirables observés sont classés de la façon suivante, en fonction de leur fréquence: très souvent ( $\geq 1/10$ ), souvent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), occasionnellement ( $\geq 1/1'000, < 1/100$ ), rarement ( $\geq 1/10'000, < 1/1'000$ ) et très rarement ( $< 1/10'000$ ).

### Sang et système lymphoïde

Très rarement: Anémie, leucopénie, thrombopénie, neutropénie.

### Réactions systémiques d'hypersensibilité

Rarement: Anaphylaxie engageant le pronostic vital, fièvre, oedème de Quincke.

### Troubles psychiatriques et perturbations du système nerveux

Très souvent: Céphalées (13%).

Souvent: Vertiges.

Très rarement: Agitation, confusion mentale, tremblement, ataxie, dysarthrie, hallucinations, symptômes psychotiques, convulsions, somnolence, encéphalopathie (y compris encéphalopathie toxique), coma.

En dehors de très rares cas mortels, ces phénomènes ont le plus souvent été réversibles et ont généralement été observés chez des insuffisants rénaux ou chez des patients qui avaient d'autres facteurs prédisposants, tels que par exemple âge avancé sans insuffisance rénale préexistante. Pour le traitement, la dialyse a souvent été efficace.

### Appareil respiratoire

Rarement: Dyspnée.

### Appareil gastro-intestinal

Souvent: Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales.

### Foie et bile

Rarement: Augmentation réversible du taux des enzymes hépatiques et de la bilirubine.

Très rarement: Ictère, hépatite.

### Peau et tissu sous-cutané

Souvent: Prurit, éruption cutanée (y compris photosensibilisation).

Occasionnellement: Urticaire, accentuation de la chute des cheveux (alopecie diffuse).

### Reins et voies urinaires

Rarement: Augmentation de l'azotémie et de la créatininémie.

Très rarement: Insuffisance rénale aiguë.

### Troubles généraux et réactions au site d'administration

Très rarement: Fatigue.

## **Surdosage**

Symptômes et signes: L'aciclovir n'est que partiellement résorbé dans le tractus gastro-intestinal. Chez des patients qui avaient pris en une fois une dose allant jusqu'à 20 g d'aciclovir, on n'a généralement pas observé d'effets toxiques. Des surdosages accidentels et répétés en aciclovir, par voie orale pendant plusieurs jours, ont eu pour conséquence des troubles gastro-intestinaux (tels que nausées et vomissements) et des troubles neurologiques (céphalées et confusion mentale).

Un surdosage en aciclovir par voie intraveineuse a provoqué une augmentation du taux sérique de créatinine et de l'azotémie, avec, ensuite, une insuffisance rénale. Des effets neurologiques tels que confusion mentale, hallucinations, états d'agitation, convulsions et coma ont été décrits après un surdosage par voie intraveineuse.

Traitements: Il faut soigneusement surveiller les patients pour dépister les signes de toxicité. L'hémodialyse améliore significativement l'élimination de l'aciclovir à partir du sang, si bien qu'en cas de surdosage en aciclovir on peut envisager le recours à l'hémodialyse comme possibilité de traitement.

## **Propriétés/Effets**

Code ATC: J05AB01

### **Mécanisme d'action**

L'aciclovir est une substance antivirale qui, *in vitro* et *in vivo*, exerce un effet inhibiteur sur les virus Herpes simplex (HSV) de type 1 et 2 et sur les virus varicelle-zona (VZV).

En culture cellulaire, l'activité antivirale de l'aciclovir est maximale contre le HSV 1; viennent ensuite, par ordre décroissant de l'effet, le HSV 2 et le VZV. L'effet inhibiteur de l'aciclovir sur le HSV 1, le HSV 2 et le VZV est très sélectif. Comme l'aciclovir n'utilise pratiquement pas comme substrat la thymidine-kinase (TK) des cellules normales, non infectées, sa toxicité sur la cellule hôte est faible. Par contre, la TK codée par le HSV ou le VZV transforme l'aciclovir en monophosphate d'aciclovir, un analogue des nucléosides, lequel est transformé en diphosphate et finalement en triphosphate, sous l'effet d'enzymes cellulaires. Le triphosphate d'aciclovir interfère avec l'ADN-polymérase virale et empêche la réplication de l'ADN viral, de sorte qu'après incorporation dans l'ADN viral la chaîne est interrompue.

Des utilisations prolongées et répétées d'aciclovir chez des patients gravement immunodéprimés peuvent faire apparaître des souches virales de sensibilité réduite, qui ne répondent plus au traitement par l'aciclovir. Le plus souvent, les isolats cliniques de sensibilité réduite présentent un déficit relatif en TK virale, mais on a aussi trouvé des souches avec modification de la TK virale ou de l'ADN-polymérase virale. Des souches moins sensibles à l'aciclovir peuvent également se développer *in vitro* lors de l'exposition d'isolats de HSV à l'aciclovir. La relation entre la sensibilité des isolats de HSV déterminée *in vitro* et la réponse clinique au traitement par l'aciclovir n'est pas claire. C'est pourquoi, quand il existe des lésions actives, il est important d'éviter tout contact susceptible de favoriser une transmission du virus.

## **Pharmacocinétique**

### **Absorption**

L'aciclovir (comprimés filmés et suspension) n'est que partiellement résorbé dans le tractus gastro-intestinal; la biodisponibilité est comprise entre 15 et 30% mais la mise en suspension des comprimés filmés permet d'obtenir des taux plasmatiques qui sont augmentés de 20% par rapport à ceux obtenus avec les comprimés enregistrés précédemment.

Après l'administration de 200 mg d'aciclovir toutes les 4 hrs,  $C_{max}$  est de 0,7  $\mu\text{g/ml}$  et  $C_{min}$  de 0,4  $\mu\text{g/ml}$  à l'état d'équilibre. Après l'administration de 400 mg et de 800 mg toutes les 4 hrs,  $C_{max}$  est respectivement de 1,2  $\mu\text{g/ml}$  et 1,8  $\mu\text{g/ml}$  et  $C_{min}$  de 0,6  $\mu\text{g/ml}$  et 0,9  $\mu\text{g/ml}$ .

Le délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale ( $T_{max}$ ) est d'environ 1,5 hrs.

### **Distribution**

Le taux de liaison aux protéines plasmatique est relativement faible (de 9 à 33%) et il n'y a pas lieu de craindre des interactions par supplémentation. La concentration dans le liquide céphalorachidien atteint environ 50% du taux plasmatique et la concentration dans les vésicules des efflorescences cutanées herpétiques est à peu près égale à la concentration plasmatique. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est en moyenne de 48 1/1,73  $\text{m}^2$  chez l'adulte. L'aciclovir traverse le placenta et passe également dans le lait maternel. Les concentrations dans le lait maternel sont plus élevées que les concentrations enregistrées au même moment dans le plasma maternel (voir aussi «Grossesse/Allaitement»).

La  $DE_{50}$  moyenne est estimée à 0,1  $\mu\text{g/ml}$  pour le HSV et 1  $\mu\text{g/ml}$  pour le VZV.

### **Métabolisme/Elimination**

Le seul métabolite important de l'aciclovir est la 9-carboxyméthoxyméthyl-guanine, qui représente environ 10 à 15% de la quantité excrétée dans les urines.

Après administration intraveineuse d'aciclovir, la demi-vie est d'environ 2,9 hrs chez l'adulte. La majeure partie de l'aciclovir est excrétée sous forme inchangée par voie rénale. Comme la clairance rénale de l'aciclovir est nettement plus importante que la clairance de la créatinine, l'excrétion rénale du médicament repose certainement non seulement sur la filtration glomérulaire, mais aussi sur une sécrétion tubulaire.

L'élimination extra-rénale est de 10% ( $Q_0 = 0,1$ ) et la clairance corporelle totale est de  $260 \pm 81 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ .

### Cinétique pour certains groupes de patients

Chez les patients âgés, la clairance corporelle totale diminue en fonction de l'âge, parallèlement à la diminution de la clairance de la créatinine, mais sans modification notable de la demi-vie.

La demi-vie est de 19,5 hrs en cas d'insuffisance rénale chronique et de 5,7 hrs sous hémodialyse. Pendant la dialyse, le taux plasmatique d'aciclovir diminue d'environ 60%.

Comme l'ont montré des études, ni les paramètres pharmacocinétiques de l'aciclovir ni ceux de la zidovudine ne se modifient quand ces deux médicaments sont utilisés en même temps chez des patients infectés par le VIH.

### **Données précliniques**

#### **Mutagénicité/Cancérogénicité**

Les tests de mutagénicité effectués à ce jour in vitro et sur des animaux ne montrent pas de risque génétique pour l'être humain; l'aciclovir n'est pas cancérogène.

#### **Tératogénicité**

Utilisé par voie générale chez des lapins, rats et souris dans des tests standard universellement admis, l'aciclovir n'a eu aucun effet embryotoxique ou tératogène. Dans un test non standardisé effectué chez des rates, on a observé des malformations foetales, mais uniquement après l'administration sous-cutanée de doses très fortes, toxiques pour la mère. La signification clinique de cette observation n'est pas encore établie.

### **Remarques particulières**

#### **Durée de conservation**

Ce médicament ne doit être utilisé que jusqu'à la date imprimée avec la mention «EXP».

#### **Remarques concernant le stockage**

Il faut conserver les comprimés filmés et la suspension de Supraviran à une température ne dépassant pas 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité et hors de portée des enfants.