

# Acyclovir Sodium Injection

50 mg Acyclovir/mL

## THERAPEUTIC CLASSIFICATION

Antiviral Agent

## ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Acyclovir, a synthetic acyclic purine nucleoside analog, is a substrate with a high degree of specificity for herpes simplex and varicella-zoster-specified thymidine kinase. Acyclovir is a poor substrate for host cell-specified thymidine kinase. Herpes simplex and varicella-zoster-specified thymidine kinase transform acyclovir to its monophosphate which is then transformed by a number of cellular enzymes to acyclovir diphosphate and acyclovir triphosphate. Acyclovir triphosphate is both an inhibitor of, and a substrate for, herpes virus-specified DNA polymerase. Although the cellular  $\alpha$ -DNA polymerase in infected cells may also be inhibited by acyclovir triphosphate, this occurs only at concentrations of acyclovir triphosphate which are higher than those which inhibit the herpes virus-specified DNA polymerase. Acyclovir is selectively converted to its active form in herpes virus-infected cells and is thus preferentially taken up by these cells. Acyclovir has demonstrated a very much lower toxic potential *in vitro* for normal uninfected cells because: 1) less is taken up; 2) less is converted to the active form; 3) cellular  $\alpha$ -DNA polymerase has a lower sensitivity to the action of the active form of the drug. A combination of the thymidine kinase specificity, inhibition of DNA polymerase and premature termination of DNA synthesis results in inhibition of herpes virus replication. No effect on latent non-replicating virus has been demonstrated.

Inhibition of the virus reduces the period of viral shedding, limits the degree of spread and level of pathology, and thereby facilitates healing. During suppression there is no evidence that acyclovir prevents neural migration of the virus. It aborts episodes of recurrent herpes due to inhibition of viral replication following reactivation.

## Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of acyclovir has been evaluated in 95 patients (9 studies). Results were obtained in adult patients with normal renal function during Phase I/II studies after single doses ranging from 0.5 to 15 mg/kg and after multiple doses ranging from 2.5 to 15 mg/kg every 8 hours. Pharmacokinetics was also determined in pediatric patients with normal renal function ranging in age from 1 to 17 years at doses of 250 mg/m<sup>2</sup> or 500 mg/m<sup>2</sup> every 8 hours. In these studies, dose-independent pharmacokinetics is observed in the range of 0.5 to 15 mg/kg. Proportionality between dose and plasma levels is seen after single doses or at steady state after multiple dosing.

Renal excretion of unchanged drug by glomerular filtration and tubular secretion is the major route of acyclovir elimination, accounting for 62 to 91% of the dose administered. The half-life and total body clearance of acyclovir in pediatric patients over 1 year of age is similar to those in adults with normal renal function.

## INDICATIONS AND CLINICAL USE

Acyclovir Sodium Injection is indicated for the treatment of initial and recurrent mucosal and cutaneous herpes simplex (HSV-1 and HSV-2) infections and varicella-zoster (shingles) infections in immunocompromised adults and children. It is also indicated for severe initial episodes of herpes simplex infections in patients who may not be immunocompromised. Use in other herpes group infections is the subject of ongoing study.

The indications are based on the results of a number of double-blind, placebo-controlled studies which examined changes in virus excretion, total healing of lesions, and relief of pain. Because of the wide biological variations inherent in herpes simplex infections, the following summary is presented merely to illustrate the spectrum of responses observed to date. As in the treatment of any infectious disease, the best response may be expected when the therapy is begun at the earliest possible moment.

### Herpes Simplex Infections in Immunocompromised Patients

A multicentre trial using intravenous acyclovir at a dose of 250 mg/m<sup>2</sup> every 8 hours infused over 1 hour (750 mg/m<sup>2</sup>/day) for 7 days was conducted in 98 immunocompromised patients with oro-facial, esophageal, genital and other localized infections (52 treated with acyclovir and 46 with placebo). Acyclovir significantly decreased virus excretion, reduced pain, and promoted scabbing and rapid healing of lesions.

### Initial Episodes of Herpes Genitalis

A controlled trial was conducted in 28 patients with initial severe episodes of herpes genitalis with an acyclovir dosage of 5 mg/kg, infused over 1 hour, every 8 hours for 5 days (12 patients treated with acyclovir and 16 with placebo). Significant treatment effects were seen in elimination of virus from lesions and in reduction of healing times.

In a similar study, 15 patients with initial episodes of genital herpes were treated with acyclovir 5 mg/kg, infused over 1 hour, every 8 hours for 5 days, and 15 with placebo. Acyclovir decreased the duration of viral excretion, new lesion formation, duration of vesicles and promoted more rapid healing of all lesions.

### Varicella-Zoster Infections in Immunocompromised Patients

A multicentre trial using intravenous acyclovir at a dose of 500 mg/m<sup>2</sup> every 8 hours for 7 days was conducted in immunocompromised patients with zoster infections (shingles). Ninety-four patients were evaluated (52 patients were treated with acyclovir and 42 with placebo). Acyclovir halted progression of infection as determined by significant reductions in cutaneous dissemination, visceral dissemination, or the proportion of patients deemed treatment failures.

A comparative trial of acyclovir and vidarabine was conducted in 22 severely immunocompromised patients with zoster infections. Acyclovir was shown to be superior to vidarabine as demonstrated by significant differences in the time of new lesion formation, the time to pain reduction, the time to lesion crusting, the time to complete healing, the incidence of fever and the duration of positive viral cultures. In addition, cutaneous dissemination occurred in none of the 10 acyclovir recipients compared to 5 of the 10 vidarabine recipients who presented with localized dermatomal disease.

### Healing Process

Because complete re-epithelialization of herpes-disrupted integument necessitates recruitment of several complex repair mechanisms, the physician should be aware that the disappearance of visible lesions is somewhat variable and will occur later than the cessation of virus excretion.

### Diagnosis

Whereas cutaneous lesions associated with herpes simplex and varicella-zoster infections are often pathognomonic, Tzanck smears prepared from lesion exudate or scrapings may assist in diagnosis. Positive cultures for herpes simplex virus offer the only absolute means for confirmation of the diagnosis. Appropriate examinations should be performed to rule out other sexually transmitted diseases. The Tzanck smear does not distinguish varicella-zoster from herpes simplex infections.

## CONTRAINDICATIONS

Acyclovir Sodium Injection is contraindicated in patients who have hypersensitivity to the drug.

## WARNINGS

Acyclovir Sodium Injection is for slow intravenous infusion only. Intravenous infusions must be given over a period of at least 1 hour to reduce the risk of renal tubular damage (see **PRECAUTIONS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

In severely immunocompromised patients, the physician should be aware that prolonged or repeated courses of acyclovir may result in selection of resistant viruses associated with infections which may not respond to continued acyclovir therapy. This, however, remains to be clearly established and should be considered as a factor when undertaking therapy. The effect of the use of acyclovir on the natural history of herpes simplex or varicella-zoster infection is unknown.

## PRECAUTIONS

Precipitation of acyclovir crystals in renal tubules can occur if maximum solubility (2.5 mg/mL at 37°C in water) is exceeded. This phenomenon is reflected by a rise in serum creatinine and blood urea nitrogen (BUN) and a decrease in creatinine clearance. With sufficient renal tubular compromise, urine output decreases.

Acute increases in serum creatinine and decreased creatinine clearance have been observed in humans receiving intravenous acyclovir who were poorly hydrated; or receiving concomitant nephrotoxic drugs (e.g., amphotericin B and aminoglycoside antibiotics); or had pre-existing renal compromise or damage; or had the dose administered by rapid intravenous injection (less than 10 minutes). Observed alterations in renal function have been transient, in some instances resolving spontaneously without change in acyclovir dosing regimen. In other instances, renal function improved following increased hydration, dosage adjustment, or discontinuation of acyclovir therapy.

Administration of acyclovir by intravenous infusion must be accompanied by adequate hydration. Since maximum urine concentration occurs within the first 2 hours following infusion, particular attention should be given to establishing sufficient urine flow during that period in order to prevent precipitation in renal tubules. Recommended urine output is  $\geq$  500 mL/g of drug infused.

When dosage adjustments are required they should be based on estimated creatinine clearance (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Approximately 1% of patients receiving intravenous acyclovir have manifested encephalopathic changes characterized by either lethargy, obtundation, tremors, confusion, hallucinations, agitation, seizures or coma. Acyclovir should be used with caution in those patients who have underlying neurologic abnormalities and those with serious renal, hepatic, or electrolyte abnormalities or significant hypoxia. It should also be used with caution in patients who have manifested prior neurologic reactions to cytotoxic drugs or those receiving concomitant intrathecal methotrexate or interferon.

### Nursing Mothers

Acyclovir is excreted in human milk. Caution should therefore be exercised when acyclovir is administered to a nursing mother.

### Use in Pregnancy

Teratology studies carried out to date in animals have been negative in general. However, in a non-standard test in rats there were fetal abnormalities such as head and tail anomalies, and maternal toxicity; since such studies are not always predictive of human response, acyclovir should not be used during pregnancy unless the physician feels the potential benefit justifies the risk of possible harm to the fetus.

The potential for high concentrations of acyclovir to cause chromosome breaks *in vitro* should be taken into consideration in making this decision.

No data exist at this time that demonstrates that the use of acyclovir will prevent transmission of herpes simplex infection to other persons.

Consideration should be given to an alternative treatment regimen if after 5 days of treatment there is no expected clinical improvement in the signs and symptoms of the infection.

Strains of herpes simplex virus which are less susceptible to acyclovir have been isolated from herpes lesions and have also emerged during intravenous treatment with acyclovir.

## Drug Interactions

Co-administration of probenecid with intravenous acyclovir has been shown to increase the mean half-life and the area under the concentration-time curve. Urinary excretion and renal clearance were correspondingly reduced.

## ADVERSE REACTIONS

The adverse reactions listed below have been observed in controlled and uncontrolled clinical trials in approximately 700 patients who received acyclovir at approximately 5 mg/kg (250 mg/m<sup>2</sup>) and approximately 200 patients who received approximately 10 mg/kg (500 mg/m<sup>2</sup>).

The most frequent adverse reactions reported during intravenous acyclovir administration were inflammation or phlebitis at the injection site in approximately 9% of the patients, and transient elevations of serum creatinine or BUN in 5% to 10% [the higher incidence occurred usually following rapid (< 10 minutes) intravenous infusion]. Nausea and/or vomiting occurred in approximately 7% of the patients (the majority occurring in non-hospitalized patients who received 10 mg/kg). Itching, rash or hives occurred in approximately 2% of patients. Elevation of transaminases occurred in 1 to 2% of patients.

Approximately 1% of patients receiving intravenous acyclovir have manifested encephalopathic changes characterized by either lethargy, obtundation, tremors, confusion, hallucinations, agitation, seizures or coma (see **PRECAUTIONS**).

Adverse reactions which occurred at a frequency of less than 1% and which were probably or possibly related to intravenous acyclovir administration were: anemia, anuria, hematuria, hypotension, edema, anorexia, lightheadedness, thirst, headache, diaphoresis, fever, neutropenia, thrombocytopenia, abnormal urinalysis (characterized by an increase in formed elements in urine sediment) and pain on urination. Other reactions have been reported with a frequency of less than 1% in patients receiving acyclovir, but a causal relationship between acyclovir and the reaction could not be determined. These include pulmonary edema with cardiac tamponade, abdominal pain, chest pain, thrombocytosis, leukocytosis, neutrophilia, ischemia of digits, hypokalemia, purpura fulminans, pressure on urination, hemoglobinemia and rigors.

## SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

Overdose has been reported following administration of bolus injections, or inappropriately high doses, and in patients whose fluid and electrolyte balance was not properly monitored. This has resulted in elevations in BUN, serum creatinine and subsequent renal failure. Lethargy, convulsions and coma have been reported rarely. Precipitation of acyclovir in renal tubules may occur when the solubility (2.5 mg/mL) in the intratubular fluid is exceeded (see **PRECAUTIONS**).

A 6-hour hemodialysis results in a 60% decrease in plasma acyclovir concentration. Data concerning peritoneal dialysis are incomplete but indicate that this method may be significantly less efficient in removing acyclovir from the blood. In the event of acute renal failure and anuria, the patient may benefit from hemodialysis until renal function is restored (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

**Caution: Acyclovir Sodium Injection is for slow intravenous infusion only, over a period of at least 1 hour.**

### Herpes Simplex Infections

**Mucosal and Cutaneous Herpes Simplex (HSV-1 and HSV-2) in Immunocompromised Patients:**

**Adults:** 5 mg/kg infused at a constant rate over at least 1 hour, every 8 hours for 7 days in adult patients with normal renal function.

**Children:** In children under 12 years of age, equivalent plasma concentrations are attained by infusing 250 mg/m<sup>2</sup> at a constant rate over at least 1 hour, every 8 hours for 7 days.

**Severe Initial Clinical Episodes of Herpes Genitalis in Immunocompetent Patients:**

The same dose given above, administered for 5 days.

### Varicella Zoster Infections

**Zoster in Immunocompromised Patients:**

**Adults:** 10 mg/kg infused at a constant rate over at least 1 hour, every 8 hours for 7 days in adult patients with normal renal function.

**Children:** In children under 12 years of age, equivalent plasma concentrations are attained by infusing 500 mg/m<sup>2</sup> at a constant rate over at least 1 hour, every 8 hours for 7 days.

Obese patients should be dosed at 10 mg/kg (Ideal Body Weight).

A maximum dose equivalent to 500 mg/m<sup>2</sup> every 8 hours should not be exceeded for any patient.

### Patients with Acute or Chronic Renal Impairment

Use the recommended doses and method of administration; and adjust the dosing interval as indicated in the following table:

Creatinine Clearance (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Percent of Recommended Dose	Dosing Interval (hours)
>50	100	8
25-50	100	12
10-25*	100	24
0-10*	50	24-48

\*Hemodialysis: For patients who require hemodialysis, the mean plasma half-life of acyclovir during dialysis is approximately 5 hours, which results in a 60% decrease in plasma concentrations following a 6-hour dialysis period. Recommended doses should be administered every 24 to 48 hours, and after hemodialysis.

## PHARMACEUTICAL INFORMATION

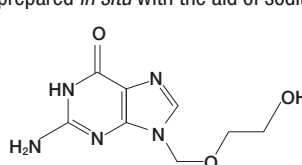
### Drug Substance

**Common Name:** Acyclovir

**Chemical Name:** 9-[(2-Hydroxyethoxy)methyl]guanine\*

\* Acyclovir sodium is prepared *in situ* with the aid of sodium hydroxide.

### Chemical Structure:



**Molecular Formula:** C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

**Molecular Weight:** 225.20 g/mol

**Description:** Acyclovir is a white or almost white crystalline powder that is practically odourless. Slightly soluble in water; freely soluble in dimethyl sulphoxide; very slightly soluble in alcohol. It dissolves in dilute solutions of mineral acids and alkali hydroxides (Ph. Eur.). Slightly soluble in water; soluble in diluted hydrochloric acid, insoluble in alcohol (USP).

### Composition

Acyclovir Sodium Injection is a sterile solution of acyclovir sodium in Water for Injection, equivalent to 50 mg/mL acyclovir. The pH of the solution (50 mg/mL) is between 11.0 and 12.5.

## STABILITY AND STORAGE RECOMMENDATIONS

Acyclovir Sodium Injection should be stored between 15° and 30°C.

This parenteral drug product should be inspected visually for clarity, discoloration, particulate matter, precipitate, and leakage prior to administration.

### Diluted Solutions for Intravenous Infusion

The calculated dose of the solution should be removed and added to an appropriate intravenous solution listed below at a volume selected for administration during each 1-hour infusion. **Infusion concentrations exceeding 10 mg/mL are not recommended.**

Since the solution does not contain any preservatives, any unused portion of the vial should be discarded.

### Solutions for Intravenous Infusion:

- 5% Dextrose Injection
- 5% Dextrose and 0.9% Sodium Chloride Injection (1:1)
- Normal Saline Injection
- Lactated Ringer's Injection

The diluted solution should be inspected visually for discoloration, haziness, particulate matter and leakage prior to administration.

Once diluted, the admixtures are to be administered within 24 hours of the initial preparation. The admixtures are not to be refrigerated. Discard unused portion.

### Incompatibility:

Acyclovir Sodium Injection should not be added to biologic or colloidal fluids (e.g. blood products, protein hydrolysates, amino acids, or fat emulsions).

## AVAILABILITY OF DOSAGE FORMS

- Acyclovir Sodium Injection (equivalent to acyclovir 50 mg/mL) is available in two sizes:
- 10 mL single-use vial containing acyclovir sodium equivalent to 500 mg acyclovir, packaged in trays of 10 vials.
- 20 mL single-use vial containing acyclovir sodium equivalent to 1 gram of acyclovir, packaged in trays of 10 vials.

April 2016

SteriMax Inc., Oakville, ON L6H 6R4  
1-800-881-3550 • www.sterimaxinc.com

IICC200.01

# Acyclovir sodique injectable

50 mg d'acyclovir/mL

**CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**  
Agent antiviral

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'acyclovir, analogue acyclique de synthèse d'un nucléoside purique, est un substrat hautement spécifique de la thymidine-kinase du virus herpès simplex et du virus zona-varicelle, mais peu spécifique de la thymidine-kinase des cellules hôtes. La thymidine-kinase virale (virus herpès simplex et virus zona-varicelle) catalyse la transformation de l'acyclovir en acyclovir monophosphate que des enzymes cellulaires convertissent ensuite en acyclovir diphosphate et en acyclovir triphosphate. L'acyclovir triphosphate est en même temps un inhibiteur et un substrat de l'ADN-polymérase spécifique du virus herpès simplex. La concentration d'acyclovir triphosphate nécessaire pour inhiber l'ADN-polymérase du virus herpès simplex est beaucoup plus faible que celle qui est nécessaire à l'inhibition de l' $\alpha$ -ADN-polymérase de la cellule hôte. L'acyclovir est sélectivement converti en sa forme active dans les cellules infectées par le virus herpès simplex et est ainsi absorbé de façon préférentielle par ces cellules. *In vitro*, le potentiel de toxicité de l'acyclovir est beaucoup moins marqué sur les cellules normales et non infectées que sur les cellules infectées. Cela s'explique par le fait que : 1) les cellules non infectées captent moins facilement le médicament; 2) la quantité d'acyclovir qui y est transformée en produit actif est moins importante; 3) l' $\alpha$ -ADN-polymérase cellulaire est moins sensible à l'action de la forme active du médicament. L'inhibition de la réplication du virus herpès simplex résulte de l'effet combiné de la grande affinité de la thymidine-kinase virale pour le médicament, de l'inhibition de l'ADN-polymérase virale, et de l'arrêt prématuré de la synthèse de l'ADN. Le médicament n'a aucun effet connu sur le virus qui n'est pas en phase de réplication.

L'inhibition du virus écourte la période d'excrétion virale, diminue l'ampleur de la dissémination et la gravité du processus morbide, et favorise ainsi la guérison. Rien ne permet de penser que le traitement suppressif par l'acyclovir entrave la migration du virus vers le tissu nerveux. L'acyclovir empêche la manifestation des épisodes récurrents d'herpès en inhibant la réplication virale après la réactivation.

## Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de l'acyclovir a été évaluée chez 95 patients (9 essais cliniques). Les résultats des phases I et II des essais ont été obtenus chez des sujets adultes ayant une fonction rénale normale et ayant reçu des doses uniques d'acyclovir allant de 0,5 à 15 mg/kg et des doses multiples allant de 2,5 à 15 mg/kg toutes les 8 heures. La pharmacocinétique de l'acyclovir a également été déterminée chez des enfants de 1 à 17 ans ayant une fonction rénale normale et ayant reçu des doses de 250 mg/m<sup>2</sup> ou de 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 8 heures. Lors de ces essais, on a observé que les paramètres pharmacocinétiques de l'acyclovir n'étaient pas proportionnels à la dose lorsque la posologie variait entre 0,5 et 15 mg/kg. Les concentrations plasmatiques sont toutefois proportionnelles à la dose après l'administration de doses uniques ou, à l'état d'équilibre, après l'administration de doses multiples.

L'acyclovir est principalement éliminé par les reins sous sa forme inchangée par filtration glomérulaire et par sécrétion tubulaire. Entre 62 et 91 % de la dose administrée est éliminée par voie rénale. La demi-vie et la clairance corporelle totale de l'acyclovir chez les enfants âgés de plus d'un an sont semblables à celles observées chez des adultes ayant une fonction rénale normale.

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

L'acyclovir sodique injectable est indiqué pour le traitement des infections initiales et récurrentes causées par le virus herpès simplex cutanéomuqueux (HSV-1 et HSV-2) ainsi que pour le traitement des infections causées par le virus zona-varicelle (zona) chez les adultes et les enfants immunodéprimés. Il est également indiqué dans le cas des premiers épisodes graves d'infections causées par le virus herpès simplex chez les patients non nécessairement immunodéprimés. Son emploi pour traiter d'autres infections causées par des virus de la famille des virus herpétiques est à l'étude.

Ces indications sont fondées sur les résultats obtenus dans un certain nombre d'essais à double insu contrôlés par placebo visant à évaluer les changements touchant l'excrétion virale, la guérison complète des lésions et le soulagement de la douleur. En raison des grandes variations biologiques propres aux infections causées par le virus herpès simplex, les données suivantes sont présentées simplement pour illustrer la grande variété de réponses observées jusqu'à présent. Comme pour toute maladie infectieuse, on peut obtenir de meilleurs résultats lorsque le traitement est instauré dans les plus brefs délais.

## Infections causées par le virus herpès simplex chez des patients immunodéprimés

Dans un essai multicentrique, on a administré l'acyclovir intraveineux en perfusion à raison de 250 mg/m<sup>2</sup>, pendant une heure, toutes les 8 heures (750 mg/m<sup>2</sup>/jour) pendant 7 jours, à 98 patients immunodéprimés atteints d'infections buccofaciales, œsophagiennes, génitales et d'autres infections localisées (52 patients ont pris l'acyclovir et 46, le placebo). L'acyclovir a réduit de façon significative l'excrétion virale et la douleur, et a favorisé la formation de croûtes ainsi que la guérison rapide des lésions.

## Premiers épisodes d'herpès génital

Un essai contrôlé a été effectué chez 28 patients atteints pour la première fois d'herpès génital grave. On leur a administré de l'acyclovir en perfusion à raison de 5 mg/kg, pendant une heure, toutes les 8 heures, sur une période de 5 jours (12 patients ont pris l'acyclovir et 16, le placebo). Les effets significatifs du traitement ont été l'élimination du virus des lésions et une diminution du temps de guérison.

Dans une étude semblable, 15 patients atteints pour la première fois d'herpès génital ont reçu l'acyclovir en perfusion à raison de 5 mg/kg, pendant une heure, toutes les 8 heures, sur une période de 5 jours; 15 autres patients ont reçu le placebo. L'acyclovir a réduit la durée de l'excrétion virale, la formation de nouvelles lésions et le temps d'éruption des vésicules, et il a favorisé une guérison plus rapide de toutes les lésions.

## Infections causées par le virus zona-varicelle chez des patients immunodéprimés

Un essai multicentrique portant sur l'acyclovir pour perfusion administré à raison de 500 mg/m<sup>2</sup>, toutes les 8 heures, pendant 7 jours, a été effectué chez des patients immunodéprimés atteints d'infections causées par le virus zona-varicelle (zona). On a évalué 94 patients (52 ont reçu l'acyclovir et 42 le placebo). L'acyclovir a arrêté la progression de l'infection comme on a pu en juger par la réduction significative de la dissémination cutanée et viscérale ou par la proportion de patients chez qui le traitement a été un échec.

Un essai comparatif portant sur l'acyclovir et la vidarabine a été effectué chez 22 patients gravement immunodéprimés et atteints de zona. L'acyclovir s'est révélé plus efficace que la vidarabine, des différences significatives ayant été observées dans la durée de formation des nouvelles lésions, le temps nécessaire pour réduire la douleur et arriver à la formation des croûtes, le temps pour parvenir à la guérison complète, la fréquence de la fièvre et la durée pendant laquelle les cultures virales ont été positives. De plus, aucun des 10 patients traités avec l'acyclovir n'a montré de dissémination cutanée tandis que 5 des 10 patients ayant pris la vidarabine ont présenté une éruption localisée dans un dermatome.

## Processus de guérison

Étant donné que la réépithélisation du tégument désuni par l'herpès met en jeu plusieurs mécanismes de réparation complexes, le médecin doit se rappeler que la disparition des lésions visibles varie quelque peu d'un cas à l'autre et qu'elle se produit lorsque l'excrétion virale a pris fin.

## Diagnostic

Bien que les lésions cutanées associées aux infections causées par le virus herpès simplex et par le virus zona-varicelle soient souvent pathognomoniques, les frottis de Tzanck tirés d'exsudats ou de raclages des lésions peuvent aider à poser un diagnostic. L'obtention de cultures positives du virus herpès simplex est le seul moyen sûr de confirmer le diagnostic. Des examens appropriés devraient être effectués afin d'éliminer d'autres maladies transmises sexuellement. Le frottis de Tzanck ne permet pas de distinguer les infections causées par le virus zona-varicelle de celles causées par le virus herpès simplex.

## CONTRE-INDICATIONS

L'acyclovir sodique injectable est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au produit.

## MISES EN GARDE

L'acyclovir sodique injectable est réservé à la perfusion intraveineuse lente. Les perfusions doivent être administrées sur une période d'au moins une heure afin de réduire les risques d'atteintes des tubules rénaux (voir **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Chez les patients gravement immunodéprimés, le médecin devrait savoir que des traitements prolongés ou répétés au moyen d'acyclovir peuvent favoriser la sélection de virus résistants pouvant être responsables d'infections qui ne répondront pas toujours au traitement prolongé par l'acyclovir. Il faudrait établir cette éventualité de façon plus concluante, mais il sera bon d'en tenir compte au moment d'instaurer le traitement. Les effets de l'administration de l'acyclovir sur l'évolution naturelle de l'infection causée par le virus herpès simplex ou le virus zona-varicelle ne sont pas connus.

## PRÉCAUTIONS

Une précipitation de cristaux d'acyclovir dans les tubules rénaux peut survenir si on dépasse la limite de solubilité (2,5 mg/mL dans de l'eau à 37 °C). Ce phénomène se manifeste par une hausse de la créatinine sérique et de l'azote uréique sanguin (BUN), et par une réduction de la clairance de la créatinine. Si les tubules rénaux sont suffisamment atteints, le débit urinaire diminue.

On a observé des hausses prononcées de la créatinine sérique et des baisses de la clairance de la créatinine chez des humains à qui l'on avait administré de l'acyclovir par perfusion et qui étaient mal hydratés, qui recevaient en concomitance des médicaments néphrotoxiques (p.ex., de l'amphotéricine B et des aminosides), qui présentaient préalablement des lésions ou des troubles rénaux, ou enfin qui avaient reçu leur médicament par injection intraveineuse rapide (< 10 minutes). Les troubles de la fonction rénale ont été passagères et, dans certains cas, ont disparu sans qu'il ait été nécessaire de modifier la posologie de l'acyclovir. Dans d'autres cas, la fonction rénale s'est améliorée après une meilleure hydratation, un ajustement de la posologie ou l'interruption du traitement par l'acyclovir.

L'administration d'acyclovir en perfusion intraveineuse doit se faire en présence d'une bonne hydratation. Comme les concentrations du médicament dans l'urine atteignent leur maximum dans les deux (2) premières heures qui suivent la perfusion, on doit veiller à maintenir un débit urinaire suffisant pendant cette période afin d'éviter la précipitation de cristaux dans les tubules rénaux. Le débit urinaire recommandé est  $\geq$  500 mL par gramme de médicament perfusé.

Lorsqu'il faut procéder à un ajustement posologique, il est recommandé de tenir compte de la clairance estimée de la créatinine (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Environ 1 % des patients à qui l'on a administré de l'acyclovir par voie intraveineuse ont manifesté des troubles encéphalopathiques ayant pris la forme de léthargie, de diminution de la sensibilité, de tremblements, de confusion, d'hallucinations, d'agitation, de convulsions ou de coma. L'acyclovir doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent des anomalies neurologiques sous-jacentes, des anomalies rénales, hépatiques ou électrolytiques graves ou encore une hypoxie marquée. On doit aussi l'administrer avec prudence chez les personnes qui ont déjà présenté des réactions neurologiques aux agents cytotoxiques ou chez celles qui reçoivent en concomitance du méthotrexate ou de l'interféron par voie intrathécale.

## Administration pendant l'allaitement

L'acyclovir est excrété dans le lait maternel humain. Il faut donc être prudent lorsqu'on administre l'acyclovir à des mères qui allaitent.

## Administration pendant la grossesse

Les études de tératologie menées à ce jour sur les animaux ont en général donné des résultats négatifs. Toutefois, dans le cadre d'une étude non standardisée menée sur des rates, on a observé des anomalies au niveau de la tête et de la queue chez le fœtus, ainsi qu'une toxicité chez la mère. Comme de telles études ne sont pas toujours représentatives de la réaction chez l'humain, l'acyclovir ne devrait pas être administré aux femmes enceintes, sauf si le médecin juge que les avantages l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. On doit également tenir compte des risques de bris chromosomique *in vitro* associés aux concentrations élevées d'acyclovir.

Actuellement, il n'existe aucune donnée démontrant que l'utilisation de l'acyclovir prévient la transmission de l'infection par le virus herpès simplex à d'autres personnes.

Il faut envisager la possibilité de changer de traitement si, après 5 jours, il n'y a aucun espoir d'amélioration clinique des signes et symptômes de l'infection. Des souches du virus herpès simplex moins sensibles à l'acyclovir ont été isolées dans des lésions herpétiques et sont également apparues durant un traitement intraveineux par l'acyclovir.

## Interactions médicamenteuses

On a démontré que l'administration concomitante de probénécide et d'acyclovir par voie intraveineuse augmente la demi-vie moyenne et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps. L'excrétion urinaire et la clairance rénale ont diminué proportionnellement.

## EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables énumérés ci-après ont été observés lors d'essais cliniques contrôlés et non contrôlés effectués chez environ 700 patients ayant reçu l'acyclovir à raison d'environ 5 mg/kg (250 mg/m<sup>2</sup>) et chez environ 200 patients ayant reçu l'acyclovir à raison d'environ 10 mg/kg (500 mg/m<sup>2</sup>). Les effets indésirables les plus souvent signalés pendant l'administration d'acyclovir ont été une inflammation ou une plébite au point d'injection chez environ 9 % des patients ainsi que des augmentations transitoires de la créatinine sérique ou de l'azote uréique sanguin dans 5 à 10 % des cas [la fréquence a habituellement atteint son point le plus élevé après une perfusion intraveineuse rapide (moins de 10 minutes)]. Des nausées ou des vomissements sont survenus chez près de 7 % des patients (dans la plupart des cas, des patients non hospitalisés ayant reçu 10 mg/kg). Des démangeaisons, des éruptions cutanées et de l'urticaire se sont produites chez environ 2 % des patients. Une augmentation des transaminases a été rapportée chez 1 à 2 % des patients.

Environ 1 % des patients à qui l'on a administré de l'acyclovir par voie intraveineuse ont manifesté des troubles encéphalopathiques prenant la forme de léthargie, de diminution de la sensibilité, de tremblements, de confusion, d'hallucinations, d'agitation, de convulsions ou de coma (voir **PRÉCAUTIONS**). Les effets indésirables qui se sont présentés à une fréquence inférieure à 1 % et qui étaient probablement ou possiblement attribuables à l'administration intraveineuse d'acyclovir ont été les suivants : anémie, anurie, hématurie, hypotension, œdème, anorexie, sensation de tête légère, soif, céphalées, diarrhée, fièvre, neutropénie, thrombopénie, résultats anormaux des analyses d'urine (caractérisés par une augmentation des éléments organisés du sédiment urinaire) et enfin, douleurs à la miction.

D'autres effets indésirables ont été signalés à une fréquence inférieure à 1 % chez les patients traités par l'acyclovir, sans qu'il soit possible d'établir une relation de cause à effet entre l'acyclovir et ces effets, lesquels comprenaient œdème pulmonaire avec tamponnade cardiaque, douleurs abdominales et thoraciques, thrombocytose, leucocytose, neutrophilie, ischémie des doigts, hypokaliémie, purpura fulminans, mictions impérieuses, hémoglobinémie et rigidité.

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés après l'administration de bolus ou de doses trop élevées d'acyclovir ou lorsque l'équilibre liquidienn et électrolytique n'était pas surveillé convenablement. Il en a résulté une augmentation de l'azote uréique sanguin, de la créatinine sérique et finalement, une insuffisance rénale. Léthargie, convulsions et coma ont rarement été signalés. Il peut se produire des précipitations de cristaux d'acyclovir dans les tubules rénaux lorsque la limite de solubilité dans le liquide intratubulaire est dépassée (2,5 mg/mL) (voir **PRÉCAUTIONS**).

Une hémodialyse de 6 heures entraîne une diminution de 60 % des concentrations plasmatiques d'acyclovir. Les données concernant la dialyse péritonéale sont incomplètes, mais elles indiquent que cette méthode peut être beaucoup moins efficace pour éliminer l'acyclovir du sang. Advenant une insuffisance rénale aiguë et de l'anurie, l'hémodialyse peut soulager le patient tant que sa fonction rénale n'est pas rétablie (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

**Avertissement: L'acyclovir sodique injectable est réservé à la perfusion intraveineuse lente sur une période d'au moins une (1) heure.**

## Infections causées par le virus herpès simplex

### Herpès simplex cutanéomuqueux (HSV-1 et HSV-2) chez des patients immunodéprimés:

**Adultes:** administrer 5 mg/kg, en perfusion, à un débit constant, pendant au moins une heure toutes les 8 heures, pendant 7 jours, chez les adultes ayant une fonction rénale normale.

**Enfants:** chez les enfants de moins de 12 ans, on peut atteindre des concentrations plasmatiques équivalentes avec l'administration de 250 mg/m<sup>2</sup>, en perfusion, à un débit constant, pendant au moins une heure, toutes les 8 heures, pendant 7 jours.

### Premiers épisodes cliniques graves d'herpès génital chez des patients immunocompétents:

Administrer la posologie énoncée ci-dessus, pendant 5 jours.

## Infections causées par le virus zona-varicelle

### Zona chez les patients immunodéprimés

**Adultes:** administrer 10 mg/kg, en perfusion, à un débit constant, pendant au moins une heure, toutes les 8 heures, pendant 7 jours, chez des adultes ayant une fonction rénale normale.

**Enfants:** chez les enfants âgés de moins de 12 ans, on peut atteindre des concentrations plasmatiques équivalentes avec l'administration de 500 mg/m<sup>2</sup>, en perfusion, à un débit constant, pendant au moins une heure, toutes les 8 heures, pendant 7 jours.

Les sujets obèses doivent être traités à raison de doses de 10 mg/kg (poids corporel idéal).

Il ne faut en aucun cas dépasser la dose maximale équivalent à 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 8 heures.

## Atteinte rénale aiguë ou chronique

Administrer les doses recommandées et suivre le mode d'administration préconisé. Faire les ajustements posologiques aux intervalles indiqués dans le tableau suivant:

Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Pourcentage de la dose recommandée	Intervalle entre les doses (heures)
>50	100	8
25 à 50	100	12
10 à 25*	100	24
0 à 10*	50	24 à 48

14-0000623

\***Hémodialyse:** la demi-vie plasmatique moyenne de l'acyclovir chez les personnes faisant l'objet d'une hémodialyse est d'environ cinq heures. Après une dialyse de six heures, on observe une diminution de 60 % de la concentration plasmatique du médicament. Les posologies recommandées doivent être administrées toutes les 24 à 48 heures et après l'hémodialyse.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

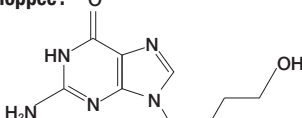
### Substance médicamenteuse

**Dénomination commune:** Acyclovir

**Dénomination chimique:** 9-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]guanine\*

\*L'acyclovir sodique est préparé *in situ* à l'aide d'hydroxyde de sodium.

**Formule développée:**



**Formule moléculaire:** C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>

**Poids moléculaire:** 225,2 g/mol

**Description:** Poudre inodore cristalline blanche à blanchâtre. Modérément à légèrement soluble dans l'eau, soluble dans le diméthylsulfoxyde, très légèrement soluble dans l'alcool. Soluble dans les solutions aqueuses diluées d'hydroxyde alcalin et d'acide minéral (Ph.Eur.). Modérément à légèrement soluble dans l'eau, soluble dans l'acide chlorhydrique dilué, insoluble dans l'alcool (USP).

### Composition

L'acyclovir sodique injectable est une solution stérile d'acyclovir sodique dans de l'eau pour injection, équivalent à 50 mg/mL d'acyclovir. Le pH de la solution (50 mg/mL) est compris entre 11,0 et 12,5.

## STABILITÉ ET CONSERVATION

L'acyclovir sodique injectable doit être conservé à une température variant entre 15 et 30 °C.

Ce produit pour usage parentéral doit être examiné visuellement avant l'administration pour vérifier sa clarté, l'existence de toute coloration anormale, de particules, de précipité ou de fuite.

### Solutions diluées pour perfusion intraveineuse

La dose calculée de solution doit être aspirée et ajoutée à une solution appropriée pour la voie intraveineuse (voir ci-dessous), selon le volume choisi, pour être administrée sur une période d'une heure lors de chaque perfusion. **Des concentrations supérieures à 10 mg/mL ne sont pas recommandées.** Comme la fiole ne contient pas d'agent de conservation, jeter toute portion inutilisée de la solution.

### Solutions pour perfusion intraveineuse :

- Solution injectable de dextrose à 5 %
- Solution injectable de dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,9 % (1:1)
- Solution saline normale injectable
- Solution de Ringer lactate injectable

Avant d'administrer la solution diluée, on devrait l'inspecter visuellement pour détecter toute décoloration, turbidité, présence de matière particulaire ou fuite. Une fois dilué, le mélange doit être administré dans les 24 heures qui suivent la reconstitution initiale. Ne pas réfrigérer. Jeter toute portion inutilisée.

**Incompatibilité:** il ne faut pas mélanger l'acyclovir sodique injectable avec des liquides biologiques ou colloïdaux (p. ex., les produits sanguins, les hydrolysats de protéines ou les acides aminés, les émulsions lipidiques).

## PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

L'acyclovir sodique injectable (équivalent à 50 mg/mL d'acyclovir) est présenté en deux formats:

- Fiole à dose unique de 10 mL contenant de l'acyclovir sodique équivalent à 500 mg d'acyclovir. Plateaux de 10 fioles.
- Fiole à dose unique de 20 mL contenant de l'acyclovir sodique équivalent à 1 g d'acyclovir. Plateaux de 10 fioles.

Avril 2016

**SteriMax Inc.**, Oakville, ON L6H 6R4  
1-800-881-3550 • www.sterimaxinc.com

IICC200.01