

AVIS DE LA COMMISSION

24 janvier 2001

**ZOVIRAX 250 mg – 500 mg, poudre pour solution injectable en flacon
avec système de transfert + aiguille**

Laboratoire GLAXOWELLCOME

Aciclovir

Liste I

Date de l'AMM : 11 août 2000

Spécialités inscrites sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités

Motif: Extension des indications au traitement

- des gingivostomatites herpétiques (Infections à HSV)
- du syndrome de Kaposi-Juliusberg (Infections à HSV)
- de la varicelle limitée à certaines populations (infections à VSV)

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif :

Aciclovir

Originalité :

Dans le cadre de la révision des indications des spécialités contenant de l'aciclovir par voie injectable, les indications thérapeutiques ont été élargies au traitement :

- des gingivostomatites herpétiques
- du syndrome de Kaposi-Juliusberg
- de la varicelle (femme enceinte, nouveau-né, formes graves de varicelle chez l'enfant de moins de 1 an et varicelle compliquée, en particulier de pneumopathie varicelleuse)

Propriétés pharmacodynamiques :

L'aciclovir est un inhibiteur spécifique des herpes virus, avec une activité in vitro sur les virus *Herpes simplex* (HSV) types 1 et 2, Varicelle-zona (VZV).

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 moëlle 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.

Pharmacocinétique :

- L'administration I.V. peut entraîner des concentrations très élevées et néphrotoxiques. L'apport d'aciclovir doit se faire lentement (en une heure minimum).

Distribution : l'aciclovir diffuse rapidement dans les tissus (notamment cerveau, reins, poumons, foie, muscles, sécrétions vaginales, liquide vésiculaire herpétique).

Les taux dans le liquide céphalo-rachidien 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-carboxyméthoxyméthylguanine, possède de faibles propriétés antivirales.

Elimination : 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.

Indication :

Chez le sujet immunodéprimé :

- . infections à virus Varicelle Zona (VZV)
- . infection à virus *Herpes Simplex* (HSV)

Chez le sujet immunocompétent :

Infections à VZV

zona grave par l'extension ou par l'évolutivité des lésions,

- . varicelle chez la femme enceinte dont l'éruption survient dans les 8 à 10 jours avant l'accouchement,
- . varicelle du nouveau-né,
- . le nouveau-né avant toute éruption, lorsque la mère a débuté une varicelle dans les 5 jours précédents et les 2 jours suivants l'accouchement,
- . formes graves de varicelle chez l'enfant de moins de 1 an,
- . varicelle compliquée, en particulier de pneumopathie varicelleuse.

Infections à HSV

- . primo-infection génitale herpétique sévère,
- . traitement des gingivo-stomatites herpétiques aiguës, lorsque la gêne fonctionnelle rend la voie orale impossible,
- . traitement du syndrome de Kaposi Juliusberg,
- . traitement de la méningo-encéphalite herpétique.

Posologie :

- Chez l'adulte

- . Infections à virus Varicelle Zona (VZV) : 10 mg/kg toutes les 8 heures, 15 mg/kg toutes les 8 heures chez la femme enceinte.
- . Infections à virus *Herpes Simplex* (HSV) (sauf méningo-encéphalite) : 5 mg/kg toutes les 8 heures.
- . Méningo-encéphalite herpétique : 10 mg/kg toutes les 8 heures.

- Chez l'enfant de plus de 3 mois, dans certains cas il est nécessaire de calculer la posologie en fonction de la surface corporelle.

- . Infection à HSV (sauf méningo-encéphalite) ou VZV : 250mg/m² toutes les 8 heures (soit environ 10 mg/kg toutes les 8 heures).
- . Méningo-encéphalite à HSV ou infection à VZV sévère chez l'enfant immunodéprimé : 500 mg/m² toutes les 8 heures (soit environ 20 mg/kg toutes les 8 heures).

- Chez le nouveau-né, 20 mg/kg toutes les 8 heures.

- Chez l'insuffisant rénal se référer au résumé des caractéristiques du produit

Mode d'administration : Voie intra-veineuse stricte.

La durée du traitement est en général :

- de 8 à 10 jours pour les infections à virus Varicelle Zona,
- de 10 jours pour le traitement de la méningo-encéphalite herpétique, elle doit être adaptée suivant l'état du malade et de sa réponse au traitement,
- de 5 à 10 jours pour les autres infections à virus *Herpes simplex*,

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

J	:	Anti-infectieux généraux à usage systémique
05	:	Antiviraux à usage systémique
A	:	Médicaments à usage direct sur le virus
B	:	Nucléosides
01	:	Aciclovir

Classement dans la nomenclature ACP

J	:	Anti-infectieux
C3	:	Infections virales
P1-2	:	Antiviraux actifs sur les herpès virus
	:	Aciclovir

Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique

Aucun médicament remboursable n'est comparable.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Des données et des avis d'experts ont confirmé l'efficacité de l'aciclovir dans ces nouvelles indications (conférence de consensus : prise en charge des infections à VZV, 25 mars 1998)

Service médical rendu

Les infections à virus HSV et à virus VZV peuvent évoluer vers des formes graves.

Dans les nouvelles indications, le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Les alternatives sont peu nombreuses.

Il s'agit d'un traitement curatif.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement de première intention.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Amélioration du service médical rendu

Le niveau d'amélioration du service médical rendu précédemment attribué à ZOVIRAX (voie injectable) est confirmé par son intérêt dans les nouvelles indications.

Stratégie thérapeutique

Gingivo-stomatites herpétiques aiguës chez les patients présentant un tableau clinique de primo-infection.

Cette infection est courante chez l'enfant, avec un pic de fréquence entre 2 et 7 ans. L'aciclovir est préférentiellement utilisé par voie intra-veineuse en raison d'une gêne fonctionnelle fréquente qui rend difficile le traitement par voie orale.

Il n'y a pas de différence en terme d'efficacité entre les voies orale et injectable.

Syndrome de Kaposi Juliusberg : cette pathologie de l'enfant correspond à une surinfection herpétique d'une dermatite atopique.

Varicelle

- Varicelle chez la femme enceinte dont l'éruption précède de 8 à 10 jours l'accouchement : le nouveau né a un risque de 30 % d'avoir une varicelle (qui devrait être d'intensité modérée du fait de passage des anticorps).

- Nouveau né avant toute éruption lorsque la mère a débuté une varicelle dans les 5 jours précédant et les 2 jours suivant l'accouchement : le nouveau né risque de développer une varicelle dite tardive qui est assortie d'une mortalité voisine de 30 % sans traitement.

- Forme grave de varicelle chez l'enfant de moins de 1 an : chez les nourrissons de moins de 1 an, le taux de mortalité est 4 fois plus élevé que chez l'enfant de 1 à 14 ans avec une prédominance des pneumonies avant 6 mois et des encéphalites entre 6 mois et 1 an.

- Varicelle compliquée, en particulier de pneumonie varicelleuse : les complications surviennent le plus souvent chez l'enfant de moins de 1 an et chez l'adulte.

Population cible

Les extensions d'indication thérapeutique de ZOVIRAX telles que définies par le nouveau libellé de l'autorisation de mise sur le marché ne sont que la reconnaissance de pratiques établies.

Ces extensions d'indication thérapeutique ne devraient donc pas entraîner d'augmentation sensible du nombre de patients actuellement traités par ZOVIRAX.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les nouvelles indications et posologie de l'AMM.

Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65 %