



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

12 avril 2006

TAVANIC 5 mg/ml, solution pour perfusion
1 flacon de 50 ml (CIP: 561 898-6)

TAVANIC 5 mg/ml, solution pour perfusion
1 flacon en verre de 100 ml (CIP : 561 900-0)

TAVANIC 500 mg, comprimé pelliculé sécable
plaquette de 5 comprimés (CIP : 349 655-6)

TAVANIC 500 mg, comprimé pelliculé sécable
plaquette de 50 comprimés (CIP : 561 904-6)

Laboratoires AVENTIS

lévofloxacine hémihydraté

liste I

Date de l'AMM : 30/12/1998

Date du dernier rectificatif d'AMM : 2 août 2005, nouvelles indications

Demande d'inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans les 3 nouvelles indications :
pyélonéphrites, infections biliaires, infections intestinales.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

lévofloxacine hémihydraté

1.2. Indications

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la lévofloxacine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées chez l'adulte aux traitements des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la lévofloxacine telles que :

TAVANIC 5 mg/ml, solution pour perfusion

- pneumonies communautaires, bactériémiques ou non,
- prostatites,
- pyélonéphrites aiguës (AMM du 2 août 2005)
- infections biliaires (AMM du 2 août 2005)

Situations particulières :

Traitement curatif de la maladie du charbon.

TAVANIC 500 mg, comprimé

Elles sont limitées chez l'adulte au traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la lévofloxacine telles que :

- sinusites aiguës,
- exacerbations aiguës des bronchites chroniques,
- pneumonies communautaires,
- prostatites,
- pyélonéphrites aiguës (AMM du 2 août 2005)
- infections biliaires (AMM du 2 août 2005)
- infections intestinales (AMM du 2 août 2005).

Situations particulières :

Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif de la maladie du charbon.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

1.3. Posologie

TAVANIC est administré quelque soit la voie (orale ou injectable) une à deux fois par jour.

La posologie est fonction de l'indication, de la gravité et du siège de l'infection, de la sensibilité du germe en cause, et du poids du sujet.

En cas de traitement initial par la forme injectable, le relais par voie orale peut en général être pris après quelques jours, selon l'état du patient. Compte tenu de la bioéquivalence des formes orale et parentérale, la posologie reste la même.

Chez l'adulte à fonction rénale normale (clairance de la créatinine > 50 ml/min)

Indications thérapeutiques	posologie quotidienne	voie d'administration
sinusites aiguës	1 x 500 mg/24 heures	orale
exacerbations aiguës des bronchites chroniques	1 x 500 mg/ 24 heures	orale
pneumonies communautaires	1 à 2 x 500 mg/24 heures	orale IV/orale °
prostatites	1 x 500 mg/24 heures	orale IV/orale °
pyélonéphrites aiguës	1 x 500 mg/24 heures	IV/orale °
infections biliaires §	1 x 500 mg/24 heures	IV/orale °
infections intestinales	1 x 500 mg/24 heures	orale

° traitement oral en relais du traitement IV initial, à la même posologie et selon la même fréquence d'administration quotidienne.

§ en association à un nitro-imidazolé en cas de suspicion d'infection mixte aérobie-anaérobie.

Chez l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine ≤ 50 ml/min)

clairance de la créatinine	posologie: 1 x 500 mg/24 h	posologie: 2 x 500 mg/24h
	dose initiale : 500 mg	dose initiale: 500 mg
50 - 20 ml/min	puis: 250 mg/24h	puis: 250 mg/12h
19-10 ml/min	puis: 125 mg/24h	puis: 125 mg/12h
< 10 ml/min (y compris hémodialyse et DPCA)*	puis: 125 mg/24h	puis: 125 mg/24h

* Aucune dose supplémentaire n'est nécessaire après hémodialyse ou dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA).

Chez l'insuffisant hépatique

Pas d'adaptation posologique.

Chez la personne âgée

Adaptation posologique selon la valeur de la clairance de la créatinine calculée à l'aide de la formule de Cockcroft à partir d'un poids récent du sujet.

Chez l'enfant

L'utilisation de la lévofloxacine chez les enfants et les adolescents en phase de croissance est contre-indiquée.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis du 6 octobre 1999 - Inscription

SMR : « la place de cette spécialité est intéressante dans les infections à pneumocoque. »
ASMR de niveau dans II dans l'indication pneumonies communautaires, pas d'ASMR dans les autres indications.

Avis du 16 juillet 2003 - Inscription dans l'extension d'indication « prostatite »

Le service médical rendu par ces spécialités dans cette indication est important.
Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux fluoroquinolones indiquées dans la prostatite.

Avis du 15 février 2006 – Renouvellement d'inscription

SMR important dans les indications sinusites aiguës, exacerbations aiguës des bronchites chroniques, pneumonies communautaires, prostatites.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications et aux posologies de l'AMM.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2005)

J : ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J01 : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE
J01M : QUINOLONES ANTIBACTERIENNES
J01MA : FLUOROQUINOLONES
J01MA12 : Lévofoxacine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les quinolones par voie orale ou injectable ayant les indications pyélonéphrites aiguës, infections biliaires et/ou infections intestinales :

- CIFLOX 250 mg, 500 mg, 750 mg (ciprofloxacine) comprimé pelliculé et ses génériques
- CIFLOX 500 mg/5 ml (ciprofloxacine), granulés et solution pour suspension buvable
- CIFLOX 200mg/100ml et 400mg/200ml (ciprofloxacine), poche et solution IV
- OFLOCET 200 mg (ofloxacine), comprimé pelliculé sécable et ses génériques
- OFLOCET 200 mg/40ml, (ofloxacine), poche et solution IV et ses génériques
- PEFLACINE 400 mg (péfloxacine), comprimé pelliculé sécable
- PEFLACINE 400 mg/5ml (péfloxacine), ampoule IV

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Tous les antibiotiques ayant les mêmes indications thérapeutiques.

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

4.1. Efficacité

Aucune étude comparative n'a été fournie dans le dossier.

- Pyélonéphrites

Le dossier comporte une étude française (AUPAL) non comparative, multicentrique ayant porté sur 69 patientes adultes prises en charge en service d'urgences, ayant des signes cliniques de pyélonéphrite aiguë (57 PNA simples et 12 PNA à potentiel évolutif) : fièvre élevée (moyenne 39°C), frissons (75%), douleurs lombaires spontanées ou provoquées (83%), hyperleucocytose (moyenne 13 000 GB/mm³) et syndrome inflammatoire (CRP moyenne à 128).

Dans tous les cas, le germe retrouvé a été un *E. Coli* sensible aux fluoroquinolones et à l'acide nalidixique (actuellement en France, 10% des *E. Coli* sont résistants à l'acide nalidixique et 3% à la ciprofloxacine).

La durée du traitement par lévofloxacine à la posologie de 500mg x 1/j était de 7 jours pour la PNA simple et de 10 à 14 jours pour la PNA à potentiel évolutif¹. Le choix de la voie d'administration IV ou orale, pendant les 3 premiers jours était laissé libre.

Le pourcentage d'éradication bactériologique mesurée 5 à 9 jours après la fin du traitement (critère principal), calculé sur l'ensemble des 69 patients inclus a été de 91,3%.

- Infections biliaires

Le dossier comporte une étude française, ouverte, non comparative, multicentrique, qui a inclus 101 patients adultes ayant une cholécystite aiguë (86) ou une angiocholite (8).

Les patients ont été traités par lévofloxacine 500mg 1 fois par jour, initialement par voie IV, puis par voie orale. Soixante-dix patients ont été opérés d'emblée, 31 patients ont été opérés plus de 30 jours après le début du traitement. La durée du traitement par lévofloxacine dépendait de l'intervention chirurgicale immédiate ou différée (médiane : 8 jours pour une intervention rapide, 15 jours pour une intervention différée).

Dans 24 cas, l'infection a été bactériologiquement documentées (hémoculture ou prélèvement de bile).

Les résultats sur la disparition du syndrome infectieux 4 à 10 jours après l'arrêt du traitement (critère principal) calculée sur 78 patients sur 101, ont été de 95% (IC 95 : 87% - 99%).

- Infections intestinales

11 études bibliographiques concernant l'ofloxacine ont été fournies. Aucune n'a été effectuée avec la lévofloxacine.

- 5 études non comparatives dans les infections intestinales fébriles,
- 3 études comparatives ofloxacine versus placebo dans la diarrhée des voyageurs,
- 2 études comparatives ofloxacine versus autres antibiotiques dans les fièvres typhoïdes,
- 1 étude comparative ofloxacine 5 jours versus ofloxacine 10 jours dans le traitement des diarrhées à *salmonella non typhi*.

4.2. Effets indésirables/Sécurité

Les effets indésirables rapportés au cours des 2 nouvelles études, ne modifient pas le profil de tolérance de TAVANIC.

Les effets indésirables connus sont digestifs, nerveux, cardiovasculaires, musculaires et tendineux, dermatologiques, hépatiques, rénaux ou hématologiques. La rubrique « effets indésirables » du RCP a été modifiée en juin 2004 par l'ajout de « très rarement : allongement de l'intervalle QT ».

4.3. Conclusion

L'efficacité de TAVANIC dans les pyélonéphrites aiguës communautaires et dans les infections biliaires a été étudiée dans deux études non comparatives ayant inclus un petit nombre de patients.

Aucune étude clinique n'a été conduite dans les infections intestinales.

¹ Pas de critère de gravité immédiate et présence de facteurs réputés à risque tels que l'âge supérieur à 65 ans ou un diabète bien contrôlé.

5.1. Service médical rendu

Pyélonéphrites aiguës

Les pyélonéphrites aiguës sont des infections bactériennes systémiques d'origine urinaire dont le traitement par des antibiotiques est indispensable.

TAVANIC entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est moyen.

TAVANIC, comme les autres quinolones indiquées dans les pyélonéphrites, est un médicament utilisé en première intention.

Le service médical rendu par TAVANIC est important.

Infections biliaires

Les infections biliaires sont des infections bactériennes sévères dont le traitement par des antibiotiques est indispensable. Même avec un traitement antibiotique bien conduit des complications locales (suppuration, abcès, péritonite), ou générales (choc infectieux et ses conséquences, métastases septiques) peuvent survenir.

TAVANIC entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est moyen.

TAVANIC, comme les autres quinolones indiquées dans les infections biliaires, est un médicament utilisé en première intention en association avec la chirurgie. D'autres familles d'antibiotiques peuvent être utilisées.

Le service médical rendu par TAVANIC est important.

Infections intestinales

Les infections bactériennes intestinales entraînent en général des diarrhées aiguës, mais aussi une infection systémique. Parfois graves elles peuvent entraîner déshydratation, choc infectieux ou donner de nombreuses localisations extra digestives. Le traitement antibiotique des formes sévères est indispensable.

TAVANIC entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est moyen.

TAVANIC, comme les autres quinolones indiqués dans les infections intestinales, ne doit être utilisé que dans les cas sévères en l'absence d'amélioration sous traitement symptomatique.

Le service médical rendu par TAVANIC est important.

5.2. Amélioration du service médical rendu

Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux fluoroquinolones indiquées dans les pyélonéphrites, les infections biliaires et les infections intestinales.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Pyélonéphrites aiguës

Dans le cas d'une pyélonéphrite communautaire non compliquée de la femme jeune en dehors de la grossesse², les fluoroquinolones ont une place importante en première intention, le plus souvent en monothérapie, à domicile par voie orale. D'autres antibiotiques peuvent être utilisés en fonction des résultats bactériologiques ou du terrain. Lors d'une pyélonéphrite aiguë compliquée (choc septique, abcès, insuffisance rénale...) ou associée à un facteur de risque de complication (diabète, âge > 65 ans, malformations des voies excrétrices...), le traitement peut être débuté en milieu hospitalier, par les fluoroquinolones seules ou en association³ en fonction des signes de gravité.

Les fluoroquinolones sont contre indiquées chez la femme enceinte.

² Les fluoroquinolones dans l'infection urinaire : pyélonéphrite aiguë et prostatite de l'adulte. D.Elkharrat, E.Bergogne-Brézin – Antibiotiques 2003 Masson

³ Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves – SFAR conférence d'expert 2004

Infections biliaires

La prise en charge de la cholécystite aiguë et de l'angiocholite associe une prise en charge médicale adaptée et un traitement chirurgical. Le traitement médical comporte en particulier une antibiothérapie probabiliste efficace sur *E.Coli*. Les protocoles antibiotiques utilisés sont variables selon les équipes hospitalières², et peuvent faire appel aux fluoroquinolones. Le traitement chirurgical d'une cholécystite ou d'une angiocholite est toujours nécessaire, dans un délai variable en fonction des signes de gravité et du terrain.

Infections intestinales

Le traitement des diarrhées infectieuses repose d'abord sur le traitement symptomatique et en particulier la réhydratation. Dans les cas sévères, lorsqu'un traitement antibiotique est nécessaire, les antibiotiques de la famille des quinolones sont utilisés en première intention.

5.4. Population cible

Pyélonéphrites aiguës

En France d'après les données du PMSI (2004), 14 782 hospitalisations ont eu lieu pour infections des reins et des voies urinaires chez des adultes de 18 ans à 65 ans sans comorbidité associée. Ce diagnostic peut être rapproché des pyélonéphrites aiguës non compliquées.

D'après une étude de D. Elkharrat⁴, le taux d'hospitalisation des pyélonéphrites non compliquées de l'adulte jeune, dans le service d'urgences de l'hôpital Lariboisière en 1998 a été de 10/79 soit 12,5%. En extrapolant ce taux à l'ensemble des cas de pyélonéphrites, le nombre de pyélonéphrite de l'adulte jeune passant dans un service d'urgences en France serait donc de 116 000 par an.

Par ailleurs, d'après les données du PMSI (2004) les autres infections des reins et des voies urinaires de l'adulte (au delà de 69 ans ou avec comorbidité) sont de 18 629.

D'après ces estimations, le nombre de pyélonéphrite serait environ de 135 000 par an en France.

Infections biliaires

En France, d'après les données du PMSI, 40 000 interventions ont eu lieu dans l'année 2004 pour cholécystectomie.

Infections intestinales

Les toxi-infections alimentaires collectives d'origine bactérienne sont estimées entre 20 000 et 35 000 cas par an en France⁵.

5.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications pyélonéphrites, infections biliaires et infections intestinales.

5.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

5.5.2. Taux de remboursement : 65 %

⁴ D. ELKHARRAT Relevance in the emergency department of a decisional algorithm for outpatients care of women with acute pyelonephritis. European journal of emergency medicine, 1999, 6, 15-20.

⁵ GTNDO 2003 <http://www.sante.gouv.fr/>