



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 février 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 7 août 2000 (JO du 30 août 2000)

UNIFLOX, comprimé pelliculé sécable
B/1 (CIP : 336 523-9)

Laboratoire BAYER PHARMA

ciprofloxacine

Liste I

Date de l'AMM :

UNIFLOX, comprimé pelliculé sécable – 16 septembre 1993

Date des rectificatifs d' AMM :

UNIFLOX– 18 septembre 2000, 19 avril 2002, 5 mars 2004, 12 août 2004

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint des spécialités :

CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé

plaquette(s) thermoformée(s) aluminium PVC de 12 comprimés (CIP: 329 812-9)

plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 12 comprimés (CIP: 364 293-4)

CIFLOX 500 mg, comprimé pelliculé sécable

plaquette(s) thermoformée(s) aluminium PVC de 12 comprimés (CIP: 329 813-5)

plaquette(s) thermoformée(s) polypropylène aluminium de 12 comprimés (CIP: 364 296-3)

CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solution pour suspension buvable

1 flacon (CIP: 344 194-0)

Date de l'AMM :

CIFLOX 250 mg, 500 mg, 500 mg/5 ml – 24 juillet 1987

Date des rectificatifs d' AMM :

CIFLOX 250 mg, 500 mg, 500 mg/5 ml – 12 août 2004, 14 avril 2004, 26 janvier 2004, 3 mars 2003

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ciprofloxacine

1.2. Indications

UNIFLOX, comprimé pelliculé sécable

Traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans et de l'urétrite gonococcique chez l'homme.

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

CIFLOX

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

Elles sont limitées chez l'adulte au traitement :

- de l'urétrite gonococcique chez l'homme
- des infections urinaires basses et hautes compliquées ou non (y compris prostatiques)
- des infections intestinales
- de relais des infections ostéoarticulaires
- des infections ORL suivantes :
 - . sinusites chroniques,
 - . poussées de surinfection des otites chroniques (quelle que soit leur nature), et des cavités d'évidement,
 - . préparations pré-opératoires d'otites chroniques ostéitiques ou cholestéatomateuses,
 - . traitement de relais des otites malignes externes,
- à l'exception des infections pneumococciques, aux suppurations bronchiques notamment quand un bacille à Gram négatif est suspecté :
 - .chez le sujet à risque (éthylisme chronique, tabagisme, sujet de plus de 65 ans, immunodéprimé) ;
 - .chez le bronchitique chronique lors de poussées itératives ;
 - .chez les patients atteints de mucoviscidose.
- des infections sévères à bacilles à Gram négatif et à staphylocoques sensibles dans leurs localisations rénale et urogénitale, y compris prostatique, pelvienne, gynécologique, intestinale, hépatobiliaire, ostéoarticulaire, cutanée, ORL et respiratoire.

Situations particulières

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

Elles sont limitées chez l'enfant :

Chez l'enfant atteint de mucoviscidose, dans des cas exceptionnels, après en avoir examiné le rapport bénéfice-risque, traitement des suppurations bronchiques microbiologiquement documentées à *Pseudomonas aeruginosa* (les essais cliniques ont été réalisés uniquement chez l'enfant de 5 à 17 ans).

Situations particulières

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

Les streptocoques et pneumocoques n'étant que modérément sensibles à la ciprofloxacine, le produit ne doit pas être prescrit en première intention lorsque ce germe est suspecté.

Au cours du traitement d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Staphylococcus aureus*,

l'émergence de mutants résistants a été décrite, ce qui peut justifier l'association d'un autre antibiotique. Une surveillance microbiologique à la recherche d'une telle résistance doit être envisagée en particulier en cas d'échec.

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

1.3. Posologie

UNIFLOX, comprimé pelliculé sécable

Réservé à l'adulte.

La posologie est fonction de l'indication :

- 1 comprimé à 500 mg dans le traitement de la cystite aiguë non compliquée de la femme,
- 1/2 comprimé à 500 mg, soit 250 mg, dans le traitement de l'urétrite gonococcique chez l'homme.

CIFLOX 250 mg, 500 mg, 500 mg/5 ml

Les comprimés peuvent être prescrits d'emblée ou en relais de la voie IV en fonction de l'état du patient.

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.

Chez l'adulte ayant une fonction rénale normale

250 mg en prise unique :

- urétrite gonococcique

250 mg x 2 / jour :

- infections urinaires basses non compliquées

500 mg à 750 mg x 2 / jour :

- infections urinaires basses et hautes compliquées ou non (y compris prostatiques),
- infections ostéoarticulaires en traitement de relais de la voie injectable,
- infections intestinales,
- suppurations bronchiques définies selon les indications thérapeutiques,
- sinusites et otites chroniques ; otites malignes externes,
otites malignes externes : la durée minimale de traitement est de 1 à 2 mois,
- infections sévères à bacilles à Gram négatif et à staphylocoques sensibles dans leurs localisations rénale et urogénitale, y compris prostatique, pelvienne, gynécologique, intestinale, hépatobiliaire, ostéoarticulaire, cutanée, ORL et respiratoire.

Situations particulières

Maladie du charbon : traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif des personnes symptomatiques pouvant recevoir un traitement *per os*, soit d'emblée, soit en relais d'un traitement parentéral : 500 mg x 2 /jour.

La durée du traitement est de 8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée.

Chez l'insuffisant rénal

Chez le sujet insuffisant rénal (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m²), et chez le malade sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale, la dose quotidienne sera réduite de moitié en observant un intervalle de 24 heures entre deux administrations.

Chez l'insuffisant hépatique sévère avec ascite

La dose quotidienne sera réduite de moitié en observant un intervalle de 24 heures entre deux administrations.

Chez l'enfant

- Dans les cas exceptionnels du traitement de la mucoviscidose chez l'enfant, le schéma posologique est le suivant : 20 mg/kg deux fois par jour (1500 mg/jour au maximum) par voie orale d'emblée ou en relais de la voie IV. La durée du traitement ne dépasse pas habituellement 14 jours.
- Dans les cas exceptionnels du traitement d'infections sévères chez l'enfant en dehors de la mucoviscidose, après en avoir examiné le rapport bénéfice-risque (cf. 4.3 Contre-indications), lorsqu' aucun autre traitement n'est possible ou après échec de traitement conventionnel, le schéma posologique est le suivant : 10 à 15 mg/kg deux fois par jour (1500 mg/jour au maximum) par voie orale d'emblée ou en relais de la voie IV.
- Le traitement par ciprofloxacine doit être initié à l'hôpital.

Situations particulières

Maladie du charbon : traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif des personnes symptomatiques pouvant recevoir un traitement *per os*, soit d'emblée, soit en relais d'un traitement parentéral : 10 à 15 mg/kg deux fois par jour sans dépasser la posologie adulte (1 g/jour).

La durée du traitement est de 8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée.

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

UNIFLOX, comprimé pelliculé sécable

Avis de la Commission du 19 janvier 1994

La spécialité UNIFLOX ne présente pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à PEFLACINE (péfloxaciné).

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la Commission du 4 juin 1997

Compte tenu de la nature des indications thérapeutiques d'UNIFLOX, de son rapport bénéfice/risque et des autres thérapies disponibles, le service médical rendu par UNIFLOX justifie le maintien de sa prise en charge.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans l'indication thérapeutique et posologie de l'AMM.

Avis de la Commission du 15 mars 2000

La Commission de la Transparence est dans l'attente de la réévaluation du service médical rendu des spécialités de la classe.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Avis de la Commission du 10 janvier 2001 – réévaluation

Niveau de service médical rendu : important

CIFLOX 250 mg, 500 mg, 500 mg/5 ml

Avis de la Commission du 7 juin 1989

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM pour les dosages 250 mg et 500 mg.

Avis de la Commission du 18 novembre 1992

Avis favorable au maintien de l'inscription dans les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la Commission du 19 octobre 1994

Inscription dans l'extension d'indication : « traitement des infections ORL » pour CIFLOX 500 mg, comprimé pelliculé

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics.

ASMR II dans le traitement des otites malignes externes

ASMR III dans le traitement des sinusites chroniques, des poussées de surinfection des otites chroniques, des suppurations chez les sujets à risque, les bronchites chroniques et chez les patients atteints de la mucoviscidose (en raison de l'activité sur le *Pseudomonas* de la ciprofloxacine)

ASMR V dans les infections banales notamment les infections urinaires et les bronchites aiguës.

Avis de la Commission du 4 juin 1997

CIFLOX 250 mg, 500 mg

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

Avis de la Commission du 17 décembre 1997

CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solution pour suspension buvable

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

ASMR V par rapport à la présentation en comprimés à 500 mg.

Avis de la Commission du 27 septembre 2000

*Inscription dans l'extension d'indication : « chez l'enfant à partir de 5 ans atteint de mucoviscidose, dans des cas exceptionnels, après en avoir examiné le rapport bénéfique/risque, traitement des suppurations bronchiques microbiologiquement documentées à *Pseudomonas aeruginosa*. »*

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics.

CIFLOX apporte une amélioration du service médical rendu de niveau II versus les autres traitements utilisés dans les infections à bacilles pyocyaniques chez des enfants en situation grave.

Avis de la Commission du 23 mars 2000 – réévaluation

Niveau de service médical rendu : important

Avis de la Commission du 27 juin 2001

CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solution pour suspension buvable

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Avis de la Commission du 20 novembre 2002

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

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2005

J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
J01	Antibactériens à usage systémique
J01M	Quinolones antibactériennes
J01MA	Fluoroquinolones
J01MA02	ciprofloxacine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

- ENOXOR 200 mg (énoxacine), comprimé pelliculé
- NOROXINE 400 mg (norfloxacine), comprimé enrobé et ses génériques
- OFLOCET 200 mg (ofloxacine), comprimé pelliculé sécable et ses génériques
- TAVANIC 500 mg (lévofloxacine), comprimé pelliculé sécable
- IZILOX 400 mg (moxifloxacine), comprimé pelliculé

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Tous les antibiotiques ayant les mêmes indications thérapeutiques.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune nouvelle donnée n'a été fournie par la firme.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel 2004), les spécialités CIFLOX ont fait l'objet de 352 000 prescriptions.

CIFLOX 250 mg est prescrit à 90,1% dans les infections urinaires et à 9,9% dans les infections des voies respiratoires. La posologie moyenne est de 2 comprimés par jour pour une durée de traitement de 7,8 jours.

CIFLOX 500 mg est principalement prescrit dans les infections urinaires et rénales (50,2%) et dans les infections des voies respiratoires (21%). La posologie moyenne est de 2 comprimés par jour pour une durée de traitement de 9,9 jours.

La spécialité CIFLOX 500 mg/5 ml n'est pas suffisamment prescrite pour figurer dans les panels de prescription.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Service médical rendu

• Infections urinaires

Les infections urinaires peuvent conduire à des récurrences et altérer la qualité de vie.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est important.

• Infections intestinales, ostéoarticulaires

Ces infections peuvent conduire à des complications.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est important.

• Infections ORL et respiratoires

Ces infections peuvent conduire à des complications.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

• Infections urinaires

En cas de cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans, il est recommandé d'utiliser une antibiothérapie soit en monodose (dose unique de ciprofloxacine, péfloxacine, ofloxacine, fosfomycine-trométamol) soit en traitement unique (3 à 5 jours selon les molécules : loméfloxacine, norfloxacine).

Dans le traitement de la pyélonéphrite aiguë sans signe de gravité, la ciprofloxacine peut être utilisée en première intention au même titre que les autres fluoroquinolones ou que les céphalosporines de 3^{ème} génération. En cas de complications, l'antibiothérapie associe un aminoside et une bêta-lactamine ou une fluoroquinolone.

Dans le traitement des formes aiguës de prostatites, il est recommandé de débiter l'antibiothérapie par voie parentérale (association céphalosporine de 3^{ème} génération ou fluoroquinolone systémique + aminoside), jusqu'à rémission des signes infectieux. Une fois l'apyrexie obtenue un relais par voie orale par une fluoroquinolone en monothérapie est instauré ; en cas de souche sensible, le cotrimoxazole est une alternative.

Dans les formes moins sévères, le traitement est débuté d'emblée par voie orale.

La durée minimale de traitement est de 4 à 6 semaines.

Dans les formes chroniques, les fluoroquinolones représentent le traitement de choix. La doxycycline et l'association triméthoprime/sulfaléthoxazole peuvent également être utilisées.

Les traitements probabilistes des uréthrites gonococcique chez l'homme sont des traitements monodose qui doivent être mis en œuvre aussitôt après un prélèvement bactériologique.

La stratégie antibiotique doit être dirigée contre *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis*, les deux bactéries les plus fréquemment en cause.

Le schéma suivant est recommandé :

- Traitement anti-gonococcique
 - 1^{ère} intention : ceftriaxone : 250 à 500 mg en une seule injection (IM ou IV)
 - 2^{ème} intention : céfixime : 400 mg en une prise orale unique.

En cas de contre-indication aux bêta-lactamines : spectinomycine : 2 g en une seule injection intra-musculaire.

Sous contrôle bactériologique : ciprofloxacine : 500 mg en une prise orale unique.

L'augmentation de la résistance du gonocoque à la ciprofloxacine et sa très probable évolution à court terme, font qu'un traitement par ciprofloxacine peut être utilisé mais seulement sous réserve d'une documentation bactériologique et d'une vérification de l'efficacité in vitro de l'antibiotique.

Les autres fluoroquinolones (ofloxacine, norfloxacine et péfloxacine) ne peuvent pas être recommandées du fait d'une résistance croisée entre toutes les fluoroquinolones. De plus, ces molécules présentent d'emblée une moins bonne activité que la ciprofloxacine vis à vis du gonocoque.

- Associé au traitement anti-*Chlamydia*
 - Azithromycine : 1 g en monodose
 - Ou doxycycline : 200 mg/j en deux prises par voie orale pendant 7 jours.

• Infections intestinales

Dans le traitement des diarrhées bactériennes causées par *Salmonella* ou *Shigella*, la ciprofloxacine est indiquée en première intention avec comme alternative le cotrimaxazole, une aminopénicilline ou une céphalosporine de 3^{ème} génération.

• Infections ostéoarticulaires

Dans les infections ostéo-articulaires sévères, la ciprofloxacine en alternative aux autres fluoroquinolones est indiquée en 1^{ère} intention en association avec la rifampicine en cas d'infection à *Staphylocoque métiS* ; en 1^{ère} intention en association avec une céphalosporine de 3^{ème} génération en cas d'infection à bacilles à Gram négatif. Dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa*, la ciprofloxacine est utilisée en 1^{ère} intention en association avec ceftazidime.

• Infections ORL et respiratoires

Les indications de la ciprofloxacine sont limitées en ORL aux sinusites chroniques et aux poussées de surinfection des otites chroniques si possible après identification bactérienne et antibiogramme.

Selon les recommandations de l'Afssaps (octobre 2005) pour la prise en charge des exacerbations de bronchite chronique obstructive, la ciprofloxacine doit être réservée au traitement des infections pour lesquelles des bacilles à Gram négatif, et tout particulièrement *Pseudomonas aeruginosa*, sont impliqués ou risquent fortement de l'être. Ce traitement doit être discuté au cas par cas. Il faut, en effet, tenir compte pour l'utilisation des fluoroquinolones en monothérapie du risque d'acquisition de résistances en particulier sur le *Pseudomonas aeruginosa*.

Chez l'enfant atteint de mucoviscidose, dans des cas exceptionnels, après en avoir examiné le rapport bénéfice-risque, la ciprofloxacine peut être utilisée dans le traitement des suppurations bronchiques microbiologiquement documentées à *Pseudomonas aeruginosa* (les essais cliniques ont été réalisés uniquement chez l'enfant de 5 à 17 ans).

Situations particulières : traitement curatif de la maladie du charbon.

Recommandations thérapeutiques encadrant les prescriptions et la prise en charge des personnes exposées à un agent chimique ou infectieux établies par l'Afssaps en collaboration avec la DHOS dans le cadre des plans Piratox et Biotox - Fiches biotox de prise en charge thérapeutique destinées aux professionnels de santé habilités à appliquer les instructions du plan BIOTOX.

Fiche n°2 "Charbon" (23/03/05) - Traitement des personnes symptomatiques devant recevoir un traitement parentéral.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

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.

6.3.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

6.3.2. Taux de remboursement : 65%