



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
26 novembre 2008

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 6 novembre 2007 (JO du 13 novembre 2007)

FURADANTINE 50 mg, gélule
B/ 21 (CIP : 329 644.9)

Laboratoire MERCK LIPHA SANTE FRANCE
Nitrofurantoïne
Code ATC : J01XE01
Liste I

Date de l'AMM : 21 juillet 1971 (validée le 5 février 1998).

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Nitrofurantoïne

1.2. Indications

« Elles sont limitées :

- **chez l'adulte**

- Au traitement de la cystite aiguë non compliquée de la femme, due à des germes sensibles.

- **chez l'enfant de plus de 6 ans**

- Au traitement préventif de la cystite récidivante,
- Au traitement préventif des infections urinaires à risque de pyélonéphrite aiguë (reflux vésico-urétéral, uropathie obstructive).

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

1.3. Posologie

Adulte

Traitement curatif : 3 à 6 gélules par jour en 3 prises, de préférence au cours des repas.

La durée habituelle du traitement est de 5 à 8 jours.

Enfant de plus de 6 ans

Traitement préventif : 1 à 2 mg/kg/jour le soir au coucher.

2 ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

2.1. Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée.

2.2. Données de pharmacovigilance

Une enquête de pharmacovigilance¹ sur le mésusage de la nitrofurantoïne a été décidée par le Comité Technique de Pharmacovigilance le 4 mai 2004.

L'enquête de pharmacovigilance avait pour objectifs d'analyser les chiffres de vente, le profil d'utilisation et les cas dont disposent les laboratoires Merck Santé (commercialisant les spécialités FURADOINE[®] et FURADANTINE[®]), Gomenol (spécialité Microdoïne[®]) et les autorités françaises.

Au total, 480 effets indésirables ont été rapportés dont les principaux : 84 effets pleuro-pulmonaires (17,5%), 76 réactions d'hypersensibilité (15,8%), 75 effets neurologiques ou musculaires (15,6%), 72 effets cutanés (15%), 66 effets hépato-biliaires (14%).

¹ Enquête nationale de Pharmacovigilance : mésusage de la Nitrofurantoïne. Centre Régional de Pharmacovigilance de Brest – Comité Technique du 5 avril 2005

Une analyse des notifications en fonction de la durée d'exposition à la nitrofurantoïne a montré un délai d'apparition des effets d'hypersensibilité, neurologiques, hématologiques et digestifs plus courts que pour les effets pulmonaires et hépatiques.

Le profil de risque observé en France se superposait à celui du PSUR international.

En excluant les notifications concernant l'enfant, la femme enceinte et l'allaitement, 279 observations de mésusage ont été dénombrées sur 444 observations, soit 62,8%.

Le mésusage a été défini par une durée de traitement supérieure à 10 jours, par un schéma de prise différent de 3 à 6 gélules ou comprimés par jour et par une indication différente de la cystite aiguë de la femme.

La durée de traitement est mentionnée dans 235 observations : 106 ont une durée inférieure à un mois (45%), 42 ont une durée entre 1 et 6 mois (18%) et 87 sont pris pendant plus de 6 mois (37%). La durée de traitement est supérieure à 1 mois dans 55% de ces notifications de mésusage.

Le schéma de prise est différent de celui préconisé dans le RCP pour 150 notifications (54% des cas de mésusage). Une multitude de schémas thérapeutiques différents a été retrouvée correspondant à des indications différentes de celles de l'AMM.

L'indication (si elle est connue) n'est pas conforme au RCP dans 159 observations (56,9% des cas de mésusage).

Les trois principales indications retrouvées sont :

- les infections urinaires à répétition ou récidivantes, cystites à répétition ou récidivantes, infections urinaires chroniques ;
- la prévention des infections urinaires récidivantes ou des infections urinaires sur terrain à risque ;
- la prescription chez l'homme.

Les principaux effets indésirables recueillis dans les 279 cas de mésusage sont : 56 effets pleuro-pulmonaires (20%), 55 effets neurologiques (20%), 49 effets hépato-biliaires (18%), 45 effets cutanés (16%), 30 réactions d'hypersensibilité (11%).

Le rapport conclut qu'il apparaît que la nitrofurantoïne n'est pas prescrite, chez l'adulte, uniquement dans l'indication du RCP. L'absence de cadre de prescription pour la prophylaxie est responsable d'une grande hétérogénéité du schéma de prise de la nitrofurantoïne. L'utilisation au long cours entraîne une iatrogénie spécifique, importante en nombre et en gravité. Cependant, quelques références de la littérature font état de l'intérêt de la nitrofurantoïne en prophylaxie.

En ce qui concerne l'enfant, 22 effets indésirables ont été notifiés soit 5% de la notification française. L'indication n'est précisée que dans 8 cas. Le schéma posologique est varié et la durée du traitement est prolongée (supérieure ou égale à 25 jours) dans 12 cas (55%).

Cette enquête officielle relative au mésusage de la nitrofurantoïne a fait l'objet d'un rapport du Comité Technique du 5 avril 2005 et d'un procès verbal de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 31 mai 2005.

Les résultats de cette enquête :

- ont confirmé le risque de survenue de réactions cutanées, allergiques et de complications neurologiques, en particulier neuropathies périphériques,
- ont mis en évidence un risque de survenue d'effets indésirables graves, notamment pulmonaires et hépatiques, en particulier lors de traitements prolongés.

Au vu de ces résultats, il a été jugé nécessaire de modifier les RCP de ces spécialités afin de renforcer la rubrique "Effets indésirables" et d'inclure la mise en garde suivante (Rectificatif d'AMM du 28 décembre 2005) :

Rubrique 4.4 du RCP : Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :

Ajout de « Chez des patients traités au long cours, des atteintes pulmonaires aiguës ou chroniques (pneumopathies interstitielles, fibrose) ainsi que des atteintes hépatiques (cholestases, nécrose, hépatite chronique active), de survenue parfois insidieuse ont été rapportées. Elles justifient l'arrêt du traitement. Des réactions pulmonaires d'hypersensibilité sont également rapportées. ».

Rubrique 4.8 du RCP : Effets indésirables :

« -effets gastro-intestinaux : ajout de douleurs abdominales.
-précision des effets cutanés : rarement des rashes cutanés, urticaires, dermites exfoliatrices, érythèmes polymorphes, syndrome de Stevens Johnson.
-effets neurologiques : ajout de sensations vertigineuses.
-précision des effets pulmonaires : pneumopathies aiguës (fièvre, frissons, toux, douleur thoracique, dyspnée, infiltration pulmonaire, épanchement pleural, éosinophilie) ou subaiguës pouvant évoluer vers la fibrose en cas de poursuite du traitement. Des cas de pneumopathies interstitielles ou de fibrose ont été rapportés lors des traitements au long cours.
-effets hépatiques : ajout de la fréquence rare pour les hépatites cholestatiques,
-effets hématologiques : suppression de l'agranulocytose,
-précision des réactions d'hypersensibilité : réactions allergiques cutanées (prurit, urticaire), manifestations pseudolupiques (fièvre, frissons, arthralgies) parfois associées à des signes pulmonaires, angioedème. »

Une lettre de l'AFSSAPS portant sur cette modification du RCP a été adressée aux professionnels de santé le 30 Mars 2006².

En conclusion, une réévaluation du rapport bénéfice/risque des produits à base de nitrofurantoïne par la commission d'AMM a conduit à une modification du RCP le 15 février 2008 avec ajout de : « La durée habituelle du traitement est de 5 à 8 jours » dans la rubrique posologie et mode d'administration. (Cf. RCP)

3 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (CMA août 2008), il a été observé 212 000 prescriptions de la spécialité FURADANTINE 50 mg.

Parmi ces prescriptions :

- 79 000 (37,3 %) ont été réalisées dans l'indication « Cystite, sans précision » avec une durée moyenne de traitement de 19 jours.
- 101 000 (47,6 %) dans l'indication « Autres Affections de l'Appareil Urinaire, siège non précisé » avec une durée moyenne de traitement de 17 jours.

² Afssaps. Lettre au prescripteurs 30 mars 2006. Nitrofurantoïne et modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit. Information destinée aux médecins généralistes, pédiatres, urologues et néphrologues. <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/filltrpsc/lp060305.htm>

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Réévaluation du service médical rendu

Le laboratoire a fourni de nouvelles données³. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur les pathologies concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{4,5}. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans les indications de l'AMM.

4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

➤ Traitement curatif des cystites aiguës non compliquées de la femme

Les recommandations émises par l'Afssaps en juin 2008 préconisent pour le traitement probabiliste de la Cystite aiguë simple :

- en 1^{ère} intention : fosfomycine trométamol, en dose unique.
- en 2^{ème} intention : nitrofurantoïne pendant 5 jours, ou fluoroquinolone en prise unique (ciprofloxacine ou ofloxacine) ou en traitement de 3 jours (ciprofloxacine, loméfloxacine, norfloxacine, ofloxacine).

En cas de suspicion d'infection à *S.saprophyticus* (femme de moins de 30 ans et recherche de nitrites négative à la BU) :

- soit la nitrofurantoïne pendant 5 jours,
- soit une fluoroquinolone (ciprofloxacine, loméfloxacine, norfloxacine, ofloxacine) pendant 3 jours.

En raison du niveau de résistance bactérienne, les antibiotiques suivants ne sont plus recommandés comme traitement probabiliste des cystites aiguës simples : amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines de 1^{ère} génération, céphalosporines de 2^{ème} génération, pivmecillinam, sulfaméthoxazole-triméthoprime.

Les quinolones de 1^{ère} génération (acide pipémidique, acide naldixique, fluméquine) n'ont plus de place dans le traitement des infections urinaires.

➤ INFECTIONS URINAIRES DE LA FEMME ENCEINTE

BACTERIURIE ASYMPTOMATIQUE

Le traitement de la bactériurie asymptomatique par antibiothérapie est recommandé chez toutes les femmes enceintes.

• **Traitement après obtention de l'antibiogramme :**

- amoxicilline (*utilisable pendant toute la durée de la grossesse*),
- ou amoxicilline-acide clavulanique (*sauf si risque d'accouchement imminent*),
- ou céfixime (*utilisable pendant toute la durée de la grossesse*),
- ou nitrofurantoïne (*utilisable pendant toute la durée de la grossesse*),
- ou pivmecillinam (*utilisable pendant toute la durée de la grossesse*),
- ou sulfaméthoxazole-triméthoprime (*à éviter par prudence au 1er trimestre de la grossesse*).

Durée totale de traitement : 5 jours, sauf pour la nitrofurantoïne (7 jours). Les traitements courts de 3 jours ou en dose unique ne sont pas recommandés.

³ Données de pharmacovigilance, notamment les conclusions de l'enquête nationale de pharmacovigilance et une synthèse des données de pharmacovigilance nationales et internationales.

⁴ AFSSAPS. Recommandation de bonne pratique. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Juin 2008.

⁵ AFSSAPS. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires du nourrisson et de l'enfant. Février 2007

CYSTITE AIGUË GRAVIDIQUE

Examen recommandé : ECBU systématique.

• **Traitement probabiliste**, à débiter sans attendre les résultats de l'antibiogramme :

- céfixime,
- ou nitrofurantoïne.

• **Traitement de relais possible après obtention de l'antibiogramme** :

- amoxicilline,
- ou amoxicilline-acide clavulanique (*sauf si risque d'accouchement imminent*),
- ou céfixime,
- ou nitrofurantoïne,
- ou pivmecillinam,
- ou sulfaméthoxazole-triméthoprim (à éviter par prudence au 1^{er} trimestre de la grossesse).

Durée totale de traitement : ≥ 5 jours, sauf pour la nitrofurantoïne (≥ 7 jours).

➤ Antibioprophylaxie des infections urinaires récidivantes chez l'enfant

Cette antibioprophylaxie a fait l'objet de recommandations par l'Afssaps en février 2007.

Il n'existe pas de consensus sur l'intérêt et la durée de l'antibioprophylaxie de l'IU.

L'antibioprophylaxie réduit la fréquence des épisodes dans le cadre des cystites à répétition en complément du traitement des facteurs de risque de l'infection : réplétion rectale, troubles mictionnels, prépuce physiologiquement étroit. Aucune efficacité n'a été démontrée chez les enfants présentant un reflux vésico-urétéro-rénal.

Si une antibioprophylaxie est décidée, les antibiotiques proposés sont :

- cotrimoxazole (contre-indiqué avant l'âge d'1 mois) : 5-10 mg/kg/j pour le sulfaméthoxazole et 1-2 mg/kg/j pour le triméthoprim),
- ou nitrofurantoïne (à partir de 6 ans) : 1 à 2 mg/kg/j.

La durée du traitement prophylactique est de plusieurs mois en continu.

La prise en charge doit s'accompagner d'une hygiène périnéale adaptée et d'une vigilance accrue pour permettre un diagnostic précoce des pyélonéphrites aiguës, afin de maintenir une prévention optimale des cicatrices rénales et de leurs conséquences.

4.3. **Recommandations de la commission de la transparence**

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

4.3.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.3.2. Taux de remboursement : 65 %