



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 par arrêté du 4 février 2000 (JO du 9 février 2000)

AMOXICILLINE BIOGARAN 1 g, poudre pour suspension buvable en sachet-dose B/14 (CIP : 352 483-8)

LABORATOIRES BIOGARAN

Amoxicilline trihydratée

Liste I

Date de l'AMM : 21 octobre 1999

Date des rectificatifs d' AMM : 11 décembre 2000, 4 novembre 2003

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Amoxicilline trihydratée

1.2. Indications

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'amoxicilline. 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 aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

chez l'adulte et l'enfant :

- en traitement initial des :

- pneumopathies aiguës
- surinfections de bronchites aiguës et exacerbation de bronchites chroniques
- infections ORL (otite, sinusite, angine) et stomatologiques
- infections urinaires
- infections génitales masculines et infections gynécologiques
- infections digestives et biliaires
- maladie de Lyme : traitement de la phase primaire (érythème chronique migrant) et de la phase primo-secondaire (érythème chronique migrant associé à des signes généraux : asthénies, céphalées, fièvre, arthralgies...)

- en traitement de relais de la voie injectable des endocardites, septicémies

- en traitement prophylactique de l'endocardite bactérienne

chez l'adulte uniquement :

- en association à un autre antibiotique (clarithromycine ou imidazolé) et à un antisécrétoire, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale de l'adulte (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection)

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

1.3. Posologie

Cette forme à 1g est réservée pour les posologies supérieures ou égales à 2 g par jour. Il existe d'autres présentations d'amoxicilline adaptées aux enfants et aux posologies inférieures à 2 g chez l'adulte.

Posologie de l'amoxicilline par voie orale :

Cas particuliers :

° angines :

Dans l'angine aiguë streptococcique, un traitement de 6 jours à la posologie de 2 g/jour en 2 prises assure l'éradication du streptocoque.

° pneumopathies aiguës : 3 g/jour, soit 1g toutes les 8 heures,

° maladie de Lyme :

- érythème chronique migrant strictement isolé : 4 g/24 heures
- en cas de manifestations systémiques évoquant une dissémination hématogène de *Borrelia burgdorferi*, les posologies peuvent être augmentées jusqu'à 6 g/24h. La durée de traitement sera de 15 à 21 jours.

° endocardites et septicémies (relais de la voie injectable) : la posologie peut être augmentée jusqu'à 6 g par 24 heures en au moins trois prises,

° prophylaxie de l'endocardite bactérienne :

- protocole oral : 3 g en prise unique, administrés dans l'heure qui précède le geste à risque,
- relais du protocole parentéral : 1 g per os 6 heures après l'administration parentérale.

° éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale de l'adulte, les schémas posologiques suivants sont recommandés :

- amoxicilline 1g matin et soir, associé à clarithromycine 500 mg matin et soir et oméprazole 20 mg matin et soir pendant 7 jours, puis 20 mg d'oméprazole par jour pendant 3 semaines supplémentaires en cas d'ulcère duodéal évolutif ou 3 à 5 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif,
- ou amoxicilline 1g matin et soir, associé à clarithromycine 500 mg matin et soir et lansoprazole 30 mg matin et soir, pendant 7 jours, puis 30 mg de lansoprazole par jour pendant 3 semaines supplémentaires en cas d'ulcère duodéal évolutif ou 3 à 5 semaines supplémentaires en cas d'ulcère gastrique évolutif.

L'efficacité du traitement dépend du respect du schéma posologique, notamment de la prise de la trithérapie durant les 7 premiers jours.

Enfant :

La posologie usuelle est la suivante :

- pour l'enfant de moins de 30 mois : 50 mg/kg/jour à 100 mg/kg/jour, en 3 prises espacées de 8 heures,
- pour l'enfant de plus de 30 mois : 25 à 50 mg/kg/jour en 2 ou mieux 3 prises sans dépasser la posologie de 3 g/jour.

Pour les infections plus sévères, ainsi que pour les endocardites et septicémies (en relais de la voie injectable) : la posologie peut être augmentée jusqu'à 150 mg/kg/jour en 3 ou 4 prises, sans dépasser la posologie de 6 g/jour.

Cas particuliers :

° maladie de Lyme :

- érythème chronique migrant strictement isolé : 50 mg/kg/24 h,
- en cas de manifestations systémiques évoquant une dissémination hématogène de *Borrelia burgdorferi*, les posologies peuvent être augmentées jusqu'à 6 g/24h.

La durée de traitement sera de 15 à 21 jours.

- ° prophylaxie de l'endocardite bactérienne :
 - protocole oral : 75 mg/kg en prise unique, administrés dans l'heure qui précède le geste à risque,
 - relais du protocole parentéral : 25 mg/kg per os 6 heures après l'administration parentérale.
- ° angines : dans l'angine aiguë streptococcique chez l'enfant de plus de 30 mois, un traitement de 6 jours à la posologie de 50 mg/kg/jour en 2 prises assure l'éradication du streptocoque.

* Chez le sujet insuffisant rénal :

Administrer une première dose de charge (Do) équivalente à la dose normalement prescrite puis, selon le degré de sévérité de la pathologie :

Clairance à la créatinine	Schéma posologique
supérieure à 30 ml/min	<u>pas d'adaptation</u> : continuer le traitement avec la dose habituelle et la fréquence recommandée
de 10 à 30 ml/min	Do/ 2, toutes les 12 heures
inférieure à 10 ml/min	Do/ 2, toutes les 24 heures

Hémodialyse : Do, puis Do/2 par jour. Les jours de dialyse, administrer Do/2 après la séance de dialyse.

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

Avis de la Commission du 8 septembre 1999

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux médicaments de comparaison.

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 toutes les indications et posologies de l'AMM.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC 2005

J	Antiinfectieux généraux à usage systémique
01	Antibactériens à usage systémique
C	Bêtalactamines : Pénicillines
A	Pénicillines à large spectre
04	Amoxicilline

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Ce sont l'ensemble des spécialités à base d'amoxicilline

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

Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour figurer dans les panels de prescription.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Indications dans lesquelles le service médical rendu est important :

- pneumonies communautaires

Compte tenu des comorbidités et des facteurs de mortalité associés, les pneumonies communautaires peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

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

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

- exacerbations aiguës des bronchites chroniques

La bronchite chronique a une définition classique : toux et expectoration pendant au moins 3 mois par an et au moins deux années consécutives. La BPCO se caractérise par une obstruction progressive des voies aériennes distales se traduisant par une diminution non complètement réversible des débits aériens. En France, 90% des cas de BPCO sont liés au tabac.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

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

Cette spécialité est un médicament indiqué chez les patients BPCO de stade 1 et 2 sans facteurs de risque associés.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique

Les recommandations de l'Afssaps, réévaluées en octobre 2005, limitent l'indication des antibiotiques aux seules angines à streptocoque A bêta-hémolytique documentées par un test de diagnostic rapide ou éventuellement une culture. Ce traitement est justifié essentiellement par la prévention des complications septiques, celle du RAA, et pour limiter la contagion.

Les traitements courts validés sont à privilégier.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

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

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

- Otites

Les otites font partie des infections ORL pouvant conduire à des bactériémies et des méningites chez l'enfant. Les principales bactéries, à l'origine d'une otite moyenne aiguë purulente, sont *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*. Parmi les souches isolées, plus de 60% des souches de pneumocoques présentent une sensibilité anormale aux bêta-lactamines et sont résistantes aux macrolides.

La molécule orale la plus active sur les pneumocoques de sensibilité anormale à la pénicilline est l'amoxicilline.

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

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

- Infections stomatologiques

Certaines infections stomatologiques nécessitent un traitement antibiotique pour accélérer leur guérison, pour prévenir certaines complications locales ou générales.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

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

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

- Infections urinaires, génitales, digestives et biliaires

Sous réserve de vérification de la sensibilité à l'amoxicilline des germes mis en cause dans ces infections, cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

- Chez l'adulte uniquement, en association à un autre antibiotique (clarithromycine ou imidazolé) et à un antisécrétoire, éradication d'*Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale de l'adulte (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection)

En l'absence d'éradication d'*Helicobacter pylori*, on peut observer une atrophie de la muqueuse gastrique et l'extension des lésions.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

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

Cette spécialité est un médicament de première intention, associé à un autre antibiotique et un anti-sécrétoire.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Indications dans lesquelles le service médical rendu est insuffisant :

- **Surinfections des bronchites aiguës**

Au cours des bronchites aiguës, il n'y a pas d'indication d'une antibiothérapie.
Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant.

- **Sinusites aiguës**

Les surinfections bactériennes responsables de sinusites aiguës purulentes peuvent évoluer vers des complications suppuratives loco-régionales.

Etant donné leur activité modeste sur *H. influenzae* et le pourcentage élevé de souches de pneumocoques résistants, l'amoxicilline n'est plus adaptée au traitement des sinusites aiguës purulentes (cf. Recommandations Afssaps, octobre 2005).

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant.

Conclusion

Le service médical rendu par cette spécialité est important dans toutes ses indications excepté dans les surinfections des bronchites aiguës et les sinusites aiguës.

6.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Recommandations de Bonnes Pratiques de l'Afssaps 2005:

- **Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : pneumonie communautaire**

Chez l'adulte présumé sain sans signe de gravité

Le traitement probabiliste est recommandé.

Suspicion de pneumonie à pneumocoque (installation brusque < 24 heures) :

L'amoxicilline orale à la posologie de 3 g/j, est le traitement recommandé en première intention. Il n'y a pas de justification actuelle, au seul motif de l'évolution des résistances de *S. pneumoniae* à l'utilisation en ville de bêta-lactamines injectables sauf vomissement ou trouble digestif important.

Suspicion de pneumonie à germes atypiques (contexte épidémique, installation progressive sur 2 à 3 jours) : les macrolides par voie orale sont le traitement de première intention (excepté l'azithromycine).

Doute sur l'étiologie entre une pneumonie à pneumocoque et à bactéries « atypiques », il est recommandé d'utiliser :

- soit une antibiothérapie efficace en premier lieu sur le pneumocoque : amoxicilline orale à 3 g/j avec réévaluation à 48 heures ;
- soit une antibiothérapie active à la fois sur le pneumocoque et les bactéries atypiques : pristinamycine ou télithromycine. En cas d'intolérance ou de contre-indication aux antibiotiques précédents, les fluoroquinolones actives sur le pneumocoque (lévofloxacine ou moxifloxacine) peuvent être prescrites. Cependant, en raison des risques écologiques, il est préférable de ne pas utiliser les fluoroquinolones chez l'adulte sans facteur de risque.

- **Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : exacerbations de bronchite chronique obstructive**

Les antibiotiques recommandés dans les stades 1 et 2, chez des patients sans facteur de risque, ne sont pas actifs sur toutes les bactéries potentiellement en cause.

Il existe, essentiellement dans ce choix, un souci de diversification de l'antibiothérapie.

Si nous tenons compte des données microbiologiques, la télithromycine et la pristinaamycine ont un spectre mieux adapté aux bactéries isolées dans les crachats par rapport à l'amoxicilline et aux macrolides, mais leur supériorité clinique n'est pas démontrée.

Ayant connaissance de ces réserves, sont recommandés par ordre alphabétique :

- amoxicilline (3 g/j),
- ou macrolide,
- ou pristinaamycine,
- ou télithromycine,

- **Antibiothérapie par voie générale en pratique courante en ORL : angines aiguës à streptocoque du groupe A**

Le traitement recommandé est l'amoxicilline pendant 6 jours.

Les céphalosporines de 2ème et 3ème génération par voie orale peuvent être utilisées, notamment en cas d'allergie aux pénicillines sans contre-indication aux céphalosporines:

- céfuroxime-axétil : 4 jours,
- céfpodoxime-proxétil : 5 jours,
- céfotiam-hexétil : 5 jours.

Les traitements administrés sur une durée de 10 jours, du fait d'une mauvaise observance prévisible, ne sont plus à privilégier. Il s'agit de :

- la pénicilline V, traitement historique de référence de l'angine,
- C1G orales et l'ampicilline, qui sont moins bien tolérés et dont les spectres d'activité sont plus larges ;
- certains macrolides (dirithromycine, érythromycine, midécamycine, roxithromycine, spiramycine), qui sont moins bien tolérés que la pénicilline et vis-à-vis desquels le pourcentage de résistance bactérienne augmente.

En cas de contre-indication aux bêta-lactamines (pénicillines, céphalosporines) : sont recommandés : macrolides, kétolides ou pristinaamycine :

- Macrolides et kétolides :

Les macrolides (ayant une durée de traitement raccourcie validée par l'AMM) ou kétolides sont indiqués après réalisation d'un prélèvement bactériologique (avec culture et antibiogramme) pour vérifier la sensibilité des SGA. La mise en route du traitement antibiotique peut se faire dès la réalisation du prélèvement sans attendre les résultats : une réévaluation est nécessaire. Le traitement sera adapté ultérieurement selon les résultats de l'antibiogramme.

- Macrolides :

- azithromycine : 3 jours,
- clarithromycine : 5 jours,
- josamycine : 5 jours,

- Kétolides :

- télithromycine : 5 jours (réservée à l'adulte et l'enfant > 12 ans),
- Pristinaamycine au moins 8 jours (réservée à l'adulte et l'enfant > 6 ans).

- **Antibiothérapie par voie générale en pratique courante en ORL : otite moyenne aiguë**

Chez l'enfant de plus de 3 mois, il est recommandé d'instaurer une monothérapie par voie orale.

Les principales bactéries cause d'une otite moyenne aiguë purulente sont : *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*. Parmi les souches isolées, plus de 60% des souches de pneumocoques présentent une sensibilité anormale aux bêta-lactamines et sont résistantes aux macrolides. La molécule orale la plus active sur les pneumocoques de sensibilité anormale à la pénicilline est l'amoxicilline.

Cependant, les otites moyennes aiguës purulentes étant traitées sans examen bactériologique, les autres bactéries (*H. influenzae*, *B. catarrhalis*) jouant un rôle important, les antibiotiques recommandés sont :

- l'association amoxicilline-acide clavulanique (80 mg/kg/j d'amoxicilline)
- ou le céfpodoxime-proxétil
- ou le céfuroxime axétil.

Recommandations Afssaps : prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie (Juillet 2001)

Infections stomatologiques

Dans les infections de sévérité moyenne, les antibiotiques recommandés en première intention regroupent les pénicillines A (amoxicilline), les 5-nitro-imidazolés seuls ou en associés aux macrolides, et, notamment en cas d'allergie aux bêta-lactamines, les macrolides, les streptogramines (pristinamycine) et les lincosamides.

L'association amoxicilline-acide clavulanique est recommandée en deuxième intention.

Les cyclines doivent être réservées au seul traitement de la parodontite juvénile localisée, même si d'autres antibiotiques peuvent être utilisés.

L'utilisation des céphalosporines n'est pas recommandée.

- Infections urinaires non compliquées

Les pénicillines à large spectre doivent être utilisées uniquement dans les infections urinaires basses documentées.

Les aminopénicillines ne peuvent plus être prescrites en première intention dans le traitement des infections urinaires. En effet, la résistance de *Escherichia coli* à la pénicilline A est supérieure à 40% parmi les isolats urinaires en ville.

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, péfloxacin, ofloxacine, fosfomycine-trométamol) soit en traitement unique (3 à 5 jours selon les molécules : loméfloxacin, norfloxacine).

Les infections urinaires basses compliquées nécessitent la réalisation d'examens d'exploration complémentaire ainsi qu'un examen cyto bactériologique urinaire. Elles relèvent d'un traitement antibiotique initial de 10 jours qui sera revu en cas d'échec (antibiothérapie de 2 à 4 semaines).

- Chez l'adulte uniquement, en association à un autre antibiotique (clarithromycine ou imidazolé) et à un antisécrétoire, éradication de *Helicobacter pylori* en cas de maladie ulcéreuse gastro-duodénale de l'adulte (après preuve endoscopique de la lésion et de l'infection)

L'éradication d' *Helicobacter pylori* repose sur une trithérapie associant un antisécrétoire et deux antibiotiques.

Deux associations d'antibiotiques sont recommandées :

Amoxicilline + clarithromycine

Clarithromycine + imidazolé (métronidazole)
L'association amoxicilline + imidazolé est une alternative possible.

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 excepté dans les surinfections des bronchites aiguës et les sinusites aiguës.

6.1.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

6.1.2. Taux de remboursement : 65%