



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 6 septembre 2000 (JO du 8 septembre 2000)

TAVANIC 500 mg, comprimé pelliculé sécable
B/5 (CIP : 349 655-6)

Laboratoire AVENTIS

lévofloxaciné hémihydraté

Liste I

Date de l'AMM : 30 décembre 1998

Date des rectificatifs d' AMM : 23 novembre 2001, 2 avril 2003, 16 juin 2004

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 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

lévofloxacine hémihydrate

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 au traitement des infections bactériennes dues aux germes sensibles à la lévofloxacine telles que :

- sinusites aiguës,
- exacerbations aiguës des bronchites chroniques,
- pneumonies communautaires,
- prostatites.

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

Ce médicament est administré en une ou deux prises quotidiennes.

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 °

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

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/jour en une prise.

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

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'homme :

$$Cl_{cr} \text{ (ml/min)} = \frac{\text{poids(kg)} \times (140 - \text{âge en année})}{0.814 \times \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})}$$

Chez la femme :

$$Cl_{cr} \text{ (ml/min)} = 0.85 \times \text{clairance de la créatinine de l'homme.}$$

Chez l'enfant

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

Les comprimés doivent être administrés par voie orale. Les comprimés peuvent être pris pendant ou entre les repas.

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

Avis de la Commission du 6 octobre 1999

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

Avis de la Commission 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 favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication.

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
J01MA12	lévofloxacin

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :

- CIFLOX 250 mg, 500 mg et 750 mg (ciprofloxacine), comprimé pelliculé et ses génériques
- CIFLOX 500 mg/5 ml (ciprofloxacine), granulés et solution pour suspension buvable
- IZILOX 400 mg (moxifloxacine), comprimé pelliculé
- OFLOCET 200 mg (ofloxacine), comprimé pelliculé sécable et ses génériques
- PEFLACINE 400 mg (péfloxacine), comprimé pelliculé sécable
- UNIFLOX 500 mg (ciprofloxacine), comprimé pelliculé sécable et ses génériques

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 clinique susceptible de modifier l'avis de la Commission n'a été fournie.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel 2004), la spécialité TAVANIC a fait l'objet de 327 000 prescriptions.

TAVANIC a été prescrit dans :

- 35% des cas dans les sinusites à la posologie journalière moyenne d'1 comprimé pour une durée moyenne de traitement de 7,8 jours.
- 34% des cas dans les bronchites à la posologie journalière moyenne d'1,1 comprimé pour une durée moyenne de traitement de 8,5 jours.
- 8% des cas dans les pneumonies à la posologie journalière moyenne d'1,1 comprimé pour une durée moyenne de traitement de 8,5 jours.
- 3% des cas dans les prostatites à la posologie journalière moyenne d'1,2 comprimé pour une durée moyenne de traitement de 16,3 jours.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

sinusites aiguës

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

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 utilisé en cas d'échec d'une première antibiothérapie et réservé aux situations cliniques les plus sévères et susceptibles d'évoluer vers de graves complications (sinusites frontales, sphénoïdales, ethmoïdales).

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 dans les BPCO de stade III ou associées à des facteurs de risque.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité 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.

prostatites

Les prostatites sont des infections aiguës ou chroniques à symptomatologie variée (douleurs, syndromes urinaires irritatifs ou obstructifs...).

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.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Recommandations de Bonnes Pratiques de l'Afssaps 2005:

• Antibiothérapie par voie générale en pratique courante : sinusites aiguës

Les principales bactéries impliquées dans les sinusites sont *Hæmophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae* avec une forte proportion de souches résistantes aux antibiotiques. En considérant l'évolution de la résistance bactérienne, l'antibiothérapie de première intention comporte l'un des antibiotiques suivants, administré par voie orale :

- l'association amoxicilline-acide clavulanique;
- les céphalosporines orales de deuxième génération (céfuroxime-axétil) et certaines céphalosporines orales de troisième génération (cefpodoxime-proxétil, céfotiam-hexétil) ;

- notamment en cas de contre-indication aux bêta-lactamines : la pristinamycine, la télichromycine.

Les fluoroquinolones actives sur le pneumocoque (lévofloxacine ou, moxifloxacine) doivent être réservées aux situations cliniques les plus sévères et susceptibles de complications graves telles que les sinusites frontales, sphénoïdales, ethmoïdales, pansinusite ou en cas d'échec d'une première antibiothérapie dans les sinusites maxillaires.

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

BPCO stade III ou facteurs de risques associés

Les facteurs de risque associés sont : exacerbations fréquentes (≥ 4 par an), corticothérapie systémique au long cours, comorbidités, antécédents de pneumonie.

Dans ce groupe, le choix de l'antibiothérapie doit inclure un spectre plus large compte tenu de la sévérité de la BPCO ou de l'existence de facteurs de risque qui interdisent l'impasse sur l'une des bactéries les plus fréquemment en cause. Ces patients constituant un réservoir privilégié pour l'émergence de résistances, une rotation des familles d'antibiotiques (bêta-lactamines/fluoroquinolones anti-pneumococciques) est souhaitable. Cette attitude n'est actuellement pas validée par des études scientifiques.

Sont recommandés :

- bêta-lactamines :
 - amoxicilline-acide clavulanique (3 g/j amoxicilline) ou
 - C2G : céfuroxime-axétil, ou
 - C3G : cefpodoxime-proxétil, céfotiam-hexétil, ceftriaxone par voie parentérale limitée à certaines situations dont des difficultés d'administration par voie orale.
- fluoroquinolone anti-pneumococcique : lévofloxacine ou moxifloxacine.

La durée de traitement est classiquement de 7 à 10 jours (Grade C).

- **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 télichromycine. 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.

Chez l'adulte de plus de 65 ans et/ou comorbidité sans signe de gravité

L'antibiothérapie est le plus souvent discutée entre :

- amoxicilline-acide clavulanique per os (avec 3g/j d'amoxicilline),
- ou céphalosporine de troisième génération injectable (ceftriaxone),

- ou fluoroquinolone anti-pneumococcique (lévofloxacin ou moxifloxacin), également actives sur les bactéries « atypiques ». Une prescription antérieure récente (moins de trois mois) quelque soit l'indication initiale d'une fluoroquinolone anti-pneumococcique ou non expose au risque de sélection de souches moins sensibles et constitue une réserve à leur utilisation. Il est donc recommandé de ne pas les prescrire de façon répétée chez un même patient.

Prostatites

Dans les formes aiguës, 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 débiter 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.

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%