

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 juin 2014

MICRODOINE 50 mg, gélule

Boîte de 21 (CIP : 34009 321 800 1 1)

Laboratoire DU GOMENOL

DCI	Nitrofurantoïne
Code ATC (2013)	J01XE01 (autres antibactériens)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	«MICRODOÏNE gélule est indiqué dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice / risque ne peut être utilisé par voie orale. MICRODOÏNE gélule peut être utilisé dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la petite fille à partir de l'âge de 6 ans et chez l'adolescente, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice / risque ne peut être utilisé par voie orale. Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la sensibilité microbiologique aux antibiotiques des bactéries impliquées dans l'infection et sur la sécurité d'emploi de la nitrofurantoïne. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	25 novembre 1977
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2014 J J01 J01X J01XE J01XE01	Anti-infectieux généraux à usage systémique Antibactériens à usage systémique Autres antibactériens Dérivés du nitrofurane nitrofurantoïne
----------------	--	--

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité MICRODOÏNE réinscrite sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux à compter du 31 décembre 2008 par arrêté publié au JO du 12 juin 2009.

Dans son avis précédent (26 novembre 2008), la conclusion de la Commission a été la suivante : « Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM. »

Suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nitrofurantoïne de 2012, la spécialité MICRODOÏNE est désormais indiquée en dernière intention, c'est-à-dire lorsqu'aucun autre antibiotique avec un meilleur rapport bénéfice / risque ne peut être utilisé par voie orale.

Cette spécialité n'est plus commercialisée depuis juillet 2011.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« MICRODOÏNE gélule est indiqué dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice / risque ne peut être utilisé par voie orale.

MICRODOÏNE gélule peut être utilisé dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la petite fille à partir de l'âge de 6 ans et chez l'adolescente, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice / risque ne peut être utilisé par voie orale.

Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la sensibilité microbiologique aux antibiotiques des bactéries impliquées dans l'infection et sur la sécurité d'emploi de la nitrofurantoïne.

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

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique ayant évalué l'efficacité de la nitrofurantoïne.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni le dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} janvier 2011 au 30 avril 2012. Durant cette période aucun cas de pharmacovigilance n'a été signalé.

Suite à la réévaluation des spécialités contenant de la nitrofurantoïne par l'Afssaps, le RCP a été mis à jour et a conduit aux modifications suivantes (cf. annexe):

- restriction des indications thérapeutiques ;
- modification de la posologie ;
- ajout de la contre-indication : traitement prolongé continu ou intermittent par la nitrofurantoïne ;
- ajout de mises en gardes spéciales sur les effets indésirables graves à type d'atteintes pulmonaires et hépatiques.
- ajout dans la rubrique « Effets indésirables » des libellés suivants :
 - pulmonaires : très rares : pneumopathies aiguës (fièvre, frissons, toux, douleur thoracique, dyspnée, infiltration pulmonaire, épanchement pleural, éosinophilie). A noter que lors de traitements prolongés, la fréquence de ces effets indésirables était augmentée et les atteintes ont pu évoluer vers la fibrose (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).
 - hépatiques : très rares : hépatites cytolytiques, hépatites cholestatiques. A noter que lors de traitements prolongés, la fréquence de ces effets indésirables était augmentée et des hépatites chroniques actives, cirrhoses, nécroses hépatiques ou hépatites fulminantes ont été rapportées (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Durant le dernier semestre de commercialisation (janvier – juillet 2011), 985 boîtes de MICRODOÏNE ont été vendues.

04.4 Stratégie thérapeutique¹

Les infections urinaires (IU) correspondent à différentes situations associant des signes cliniques, locaux ou généraux, et des signes biologiques. Elles sont le plus souvent bénignes, mais peuvent être graves en cas d'atteinte parenchymateuse (pyélonéphrites, prostatites) ou si elles surviennent sur un terrain particulier (retentissement materno-foetal de l'infection gravidique).

¹ Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Mai 2014. Disponible sur le site de la SPILF : http://www.infectiologie.com/site/consensus_recos.php

Cliniquement, il convient de distinguer :

- les IU « simples » encore appelées IU non compliquées. En pratique, elles ne concernent que la femme sans terrain particulier ;
- les IU « compliquées », pour lesquelles existe, non pas nécessairement une complication constituée, mais au moins un facteur de risque de complication pouvant rendre l'infection plus sévère et le traitement plus complexe ;
- qu'elle soit initialement simple ou compliquée, l'IU peut en cas de localisation parenchymateuse s'accompagner d'un sepsis sévère et engager le pronostic vital.

Les facteurs de risque de complication sont :

- une pathologie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte urologique récent...)
- une situation pathologique particulière (diabète, immunodépression, insuffisance rénale...),
- un terrain physiopathologique particulier (sujet âgé ayant une comorbidité, grossesse, homme). Par définition, les infections urinaires chez l'homme sont compliquées et toute cystite chez l'homme doit être considérée et traitée, sauf cas exceptionnel, comme une prostatite aiguë.

Les colonisations urinaires, ou bactériuries asymptomatiques selon la terminologie classique, correspondent aux situations de présence de micro-organismes dans les urines, sans que ceux-ci ne génèrent par eux-mêmes de manifestations cliniques.

Les infections urinaires de l'adulte en dehors de la grossesse regroupent : la colonisation urinaire simple (pas de traitement antibiotique), la cystite aiguë simple, la cystite aiguë compliquée, la cystite aiguë récidivante, la pyélonéphrite aiguë simple, pyélonéphrite aiguë compliquée, la prostatite aiguë.

Lors de la grossesse, trois tableaux peuvent être décrits : la bactériurie asymptomatique, la cystite aiguë gravidique et la pyélonéphrite aiguë gravidique.

La place de chaque antibiotique repose non seulement sur les critères d'efficacité et de toxicité mais aussi sur l'analyse du risque écologique, afin de limiter l'émergence de résistances bactériennes.

Suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de nitrofurantoïne par l'Afssaps, la prescription des spécialités à base de nitrofurantoïne doit être réservée en traitement curatif des cystites à la petite fille à partir de 6 ans, l'adolescente et la femme adulte lorsque :

- d'une part la cystite est documentée due à des germes sensibles ;
- d'autre part lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale.

Leur utilisation peut néanmoins être envisagée en traitement probabiliste, si l'état de la patiente nécessite d'instaurer un traitement en urgence et/ou d'après ses antécédents (en cas de cystites récidivantes dues à des bactéries multirésistantes).

Ces spécialités ne doivent plus être utilisées en traitement prophylactique des infections urinaires récidivantes (traitements continus ou intermittents). En raison du risque allergique, les traitements répétés doivent être évités.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 26 novembre 2008 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

▮ Les infections urinaires sont des pathologies très fréquentes, représentant le second site d'infection bactérienne après l'arbre respiratoire. Ces infections sont le plus souvent bénignes, mais elles peuvent en cas de localisation parenchymateuse (pyélonéphrites, prostatites) s'accompagner d'un sepsis sévère et engager le pronostic vital.

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

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▮ MICRODOÏNE est un traitement de dernière intention, c'est-à-dire lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice / risque ne peut être utilisé par voie orale.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par MICRODOÏNE reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de MICRODOÏNE sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

La Commission souhaite que des données d'utilisation de cette spécialité soient fournies en cas de reprise de sa commercialisation.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ **Conditionnement** : il est adapté aux conditions de prescription.

ANNEXE		
Rubriques du RCP	RCP lors de la dernière évaluation (26/11/2008)	RCP actuel
4.1 Indications thérapeutiques	Elles sont limitées au traitement de la cystite aiguë non compliquée de la femme, due à des germes sensibles ; Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	MICRODOINE gélule est indiqué dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale. MICRODOINE gélule peut être utilisé dans le traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la petite fille à partir de l'âge de 6 ans et chez l'adolescente, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale. Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la sensibilité microbiologique aux antibiotiques des bactéries impliquées dans l'infection et sur la sécurité d'emploi de la nitrofurantoïne (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.8 et 5.1). Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.
4.2. Posologie et mode d'administration	RESERVE A L'ADULTE. Traitement curatif : 3 à 6 gélules par jour en 3 prises, de préférence pendant les repas. La durée habituelle du traitement est de 5 à 8 jours. Voie orale.	Posologie <u>Femme adulte</u> 150 mg à 300 mg (3 à 6 gélules) par jour, en 3 prises journalières. <u>Petite fille à partir de 6 ans et adolescente</u> 5 à 7 mg/kg/jour, en 4 prises journalières, sans dépasser la posologie de l'adulte. <u>Patientes âgées</u> La dose recommandée chez la femme adulte est la même pour les patientes âgées, excepté pour celles qui présentent une atteinte de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/mn) chez lesquelles la nitrofurantoïne est contre-indiquée (voir rubriques 4.3 et 4.4). Durée de traitement 5-7 jours. Mode d'administration Voie orale. Avaler les gélules de préférence au cours des repas.

ANNEXE		
Rubriques du RCP	RCP lors de la dernière évaluation (26/11/2008)	RCP actuel
4.3. Contre-indications	Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants : - hypersensibilité à la nitrofurantoïne ou à un autre dérivé du nitrofurane, ou à l'un des constituants de ce médicament ; - insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/mm) ; - déficit en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) ; - chez l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route.	Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants : • hypersensibilité à la nitrofurantoïne ou à un autre dérivé du nitrofurane ou à l'un des composants de ce médicament; • insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 60 ml/mn); • traitement prolongé continu ou intermittent par la nitrofurantoïne; • <i>déficit</i> en glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD); • chez l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<i>Mises en garde :</i> - Au cours du traitement, les urines prennent souvent une coloration brunâtre. - Chez des patients traités au long cours, des atteintes pulmonaires aiguës ou chroniques (pneumopathies interstitielles, fibrose) ainsi que des atteintes hépatiques (cholestase, 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. - En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase. - En raison de la présence de Jaune Orangé S, risque de réactions allergiques. - En raison de la présence de Bisulfite de sodium (E 222), risque de réactions allergiques, y compris réaction anaphylactiques et bronchospasmes.	• Des effets indésirables graves à type d'atteintes pulmonaires (fibroses, pneumopathies interstitielles), d'atteintes hépatiques (hépatites cytolytiques, hépatites cholestatiques, hépatites chroniques, cirrhoses), de même que des symptômes d'hypersensibilité ont été rapportés avec la nitrofurantoïne pouvant conduire dans de rares cas à une issue fatale. Ces effets ont été décrits essentiellement lors de traitements prolongés, continus ou intermittents, rendant incompatibles l'utilisation de la nitrofurantoïne en traitement prophylactique d'infections urinaires (voir rubriques 4.3 et 4.8). • Le traitement curatif des infections urinaires par nitrofurantoïne ne doit être instauré qu'après évaluation attentive du rapport bénéfices / risques. • Le traitement curatif sera débuté après documentation microbiologique de l'épisode en cours (examen cytobactériologique des urines). • Une utilisation de la nitrofurantoïne en probabaliste peut être envisagée : en cas d'urgence à instaurer un traitement et/ou d'après l'histoire de la maladie de la patiente (antécédents connus de cystites récidivantes dues à des bactéries multi-résistantes). • Au cours d'un traitement par nitrofurantoïne, les patientes qui développent des signes d'atteinte hépatique, d'atteinte pulmonaire et/ou de symptômes d'hypersensibilité doivent arrêter immédiatement le traitement et bénéficier rapidement d'une prise en charge adaptée.

ANNEXE		
Rubriques du RCP	RCP lors de la dernière évaluation (26/11/2008)	RCP actuel
		• Compte tenu de la survenue plus fréquente d'effets indésirables chez les patientes de plus de 65 ans, la prescription devra tenir compte de la fonction rénale. (Voir rubriques 4.3 et 4.8). <u>Chez la petite fille et l'adolescente</u> L'expérience pédiatrique du traitement curatif des infections urinaires est limitée. - Compte tenu des pathogènes-cibles et des caractéristiques pharmacodynamiques-pharmacocinétiques de la nitrofurantoïne, il est attendu que l'efficacité de cet antibiotique dans le traitement des cystites soit la même que chez la femme adulte et que le profil de sécurité d'emploi ne soit pas différent. • Le traitement par nitrofurantoïne n'est pas adapté aux infections urinaires chez l'homme. • Au cours du traitement, les urines prennent souvent une coloration brunâtre. • Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). • Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E11 0) et peut provoquer des réactions allergiques.
4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	Sans objet	Les effets de la nitrofurantoïne sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, la nitrofurantoïne peut avoir une incidence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines en raison de manifestations neurologiques (sensations vertigineuses, voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de ces risques potentiels et doivent connaître leurs réactions à ce médicament avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.
4.8. Effets indésirables	- <u>Gastro-intestinaux</u> : troubles digestifs fréquents	Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$). • <u>Gastro-intestinaux</u> : fréquents : nausées, vomissements, douleurs

ANNEXE

Rubriques du RCP	RCP lors de la dernière évaluation (26/11/2008)	RCP actuel
	(nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée) atténués par la prise simultanée de nourriture. - <u>Dermatologiques</u> : rarement des rashes cutanés, urticaires, dermites exfoliatrices, érythèmes polymorphes, syndromes de Stevens-Johnson. - <u>Neurologiques</u> : sensations vertigineuses, neuropathies périphériques liées à un surdosage par défaut d'excrétion (insuffisance rénale) ou un facteur favorisant (diabète, éthylisme, sujet âgé, traitement prolongé). - <u>Pulmonaires</u> : 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. - <u>Hépatiques</u> : rarement hépatite cholestatique, exceptionnellement risque d'hépatite chronique active. - <u>Hématologiques</u> : rarement leucopénie, thrombopénie. - <u>Hypersensibilité</u> : réactions allergiques cutanées (prurit, urticaire), manifestations pseudo-lupique (fièvre, frissons, arthralgie) parfois associées à des signes pulmonaires, angioedème.	abdominales, diarrhée, atténués par la prise simultanée de nourriture. • <u>Dermatologiques</u> : rares : rashes cutanés, urticaires, dermites exfoliatrices, érythèmes polymorphes, syndromes de Stevens-Johnson. • <u>Neurologiques</u> : fréquents : sensations vertigineuses, neuropathies périphériques liées à un surdosage par défaut d'excrétion (insuffisance rénale) ou un facteur favorisant (diabète, éthylisme, sujet âgé, traitement prolongé). • <u>Pulmonaires</u> : très rares : pneumopathies aiguës (fièvre, frissons, toux, douleur thoracique, dyspnée, infiltration pulmonaire, épanchement pleural, éosinophilie). A noter que lors de traitements prolongés, la fréquence de ces effets indésirables était augmentée et les atteintes ont pu évoluer vers la fibrose (voir rubriques 4.3 et 4.4). • <u>Hépatiques</u> : très rares : hépatites cytolytiques, hépatites cholestatiques. A noter que lors de traitements prolongés, la fréquence de ces effets indésirables était augmentée et des hépatites chroniques actives, cirrhoses, nécroses hépatiques ou hépatites fulminantes ont été rapportées (voir rubriques 4.3 et 4.4). • <u>Hématologiques</u> : rares : leucopénie, thrombopénie. • <u>Hypersensibilité</u> : fréquents : réactions allergiques cutanées (prurit, urticaire), manifestations pseudo-lupiques (fièvre, frissons, arthralgie) parfois associées à des signes pulmonaires, angioedème (voir rubrique 4.4).
4.9. Surdosage	Sans objet	De très rares cas de surdosage ont été rapportés, n'induisant pas de symptômes spécifiques autres que ceux décrits dans la rubrique 4.8.
5.1. Propriétés pharmacodynamiques	La nitrofurantoïne est un antibactérien urinaire de la famille des nitrofuranes. Elle agit par inhibition de plusieurs systèmes enzymatiques bactériens sur des espèces Gram négatif et Gram positif.	La nitrofurantoïne est un antibactérien de la famille des nitrofuranes. Elle agit par inhibition de plusieurs systèmes enzymatiques bactériens sur des espèces à Gram négatif et à Gram positif. SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

ANNEXE

Rubriques du RCP	RCP lors de la dernière évaluation (26/11/2008)	RCP actuel			
	Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes : souches isolées des urines : $S \leq 32$ mg/l et $R > 128$ mg/l. La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique. Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous : <table><tr><th>Catégories</th><th>Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)</th></tr><tr><td>ESPÈCES SENSIBLES Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> Aérobies à Gram négatif <i>Enterobacter</i> <i>Escherichia coli</i></td><td> <</td></tr></table>	Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)	ESPÈCES SENSIBLES Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> Aérobies à Gram négatif <i>Enterobacter</i> <i>Escherichia coli</i>	 <
Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)				
ESPÈCES SENSIBLES Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> Aérobies à Gram négatif <i>Enterobacter</i> <i>Escherichia coli</i>	 <				

ANNEXE			
Rubriques du RCP	RCP lors de la dernière évaluation (26/11/2008)		RCP actuel
	<i>Klebsiella</i>	?	<u>ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES</u>
	<i>Proteus mirabilis</i>	?	Aérobies à Gram négatif
			<i>Morganella morganii</i>
			<i>Proteus mirabilis</i>
			<i>Proteus vulgaris</i>
			<i>Providencia stuartii</i>
			<i>Serratia marcescens</i>
	<u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u>		
	Aérobies à Gram positif		
	<i>Streptococcus B</i>		
	Aérobies à Gram négatif		
	<i>Morganella morganii</i>		
	<i>Proteus rettgeri</i>		
	<i>Providencia</i>		
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
	<i>Serratia</i>		