



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**AVIS**

**14 décembre 2005**

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de cinq ans par arrêté du 18 janvier 2000 (JO du 26 janvier 2000)

**ZITHROMAX MONODOSE 250 mg, comprimé pelliculé**  
**B/4 (Code CIP : 351 777-8)**

**Laboratoire PFIZER**

Azithromycine dihydrate

Liste I

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

Renouvellement conjoint des spécialités :

**ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé**  
**B/6 (Code CIP : 351 773-2)**

**ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable**  
**Flacon de 29,3 g (Code CIP : 356 564-2)**  
**Flacon de 35,6 g (Code CIP : 356 565-9)**

**AZADOSE 600 mg, comprimé pelliculé**  
**B/8 (Code CIP : 343 337-2)**

Date de l'AMM :

ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé – 28 juin 1999, 21 mars 2001, 10 novembre 2003

ZITHROMAX MONODOSE 250 mg, comprimé pelliculé – 28 juin 1999

ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable – 12 avril 2001,  
10 novembre 2003

AZADOSE 600 mg, comprimé pelliculé – 29 mai 1997

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

# 1 CARATERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Azithromycine dihydrate

## 1.2. Indications

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'azithromycine. 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.

Pour toutes ces spécialités, il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles notamment pour :

### **ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé**

- angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé
- surinfections des bronchites aiguës,
- exacerbations des bronchites chroniques,
- infections stomatologiques.

### **ZITHROMAX MONODOSE 250 mg, comprimé pelliculé**

Urétrites et cervicites non gonococciques dus à *Chlamydiae trachomatis*.

La capacité d'un traitement par azithromycine d'éradiquer une tréponématose non diagnostiquée n'a pas été évaluée.

### **ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable**

Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé, chez l'enfant à partir de 3 ans.

### **AZADOSE 600 mg, comprimé**

Prophylaxie des infections à *Mycobacterium avium-intracellulaire* (MAC), chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et présentant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 100/mm<sup>3</sup>.

## 1.3. Posologie

### **ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé**

#### **Adulte**

- angines, infections stomatologiques : 500 mg (2 comprimés) par jour pendant 3 jours. Cette posologie, avec une durée d'administration courte de 3 jours, s'explique par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'azithromycine et le maintien de l'activité, dans ces indications, plusieurs jours après la dernière prise.
- surinfections des bronchites aiguës, exacerbations des bronchites chroniques: 500 mg (2 comprimés) le premier jour puis 250 mg (1 comprimé) les 4 jours suivants. La durée de traitement sera de 5 jours.
- pas de modification de posologie chez le sujet âgé.

- même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée

### **ZITHROMAX MONODOSE 250 mg, comprimé pelliculé**

#### **Adulte**

1 g, soit 4 comprimés, en une prise unique.

- pas de modification de posologie chez le sujet âgé.
- même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée

### **ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable**

#### **Enfants**

20 mg/kg/jour, en une prise unique journalière, sans dépasser la posologie adulte (500 mg/jour), pendant 3 jours.

Cette posologie, avec une durée d'administration courte de 3 jours, s'explique par les propriétés pharmacocinétiques particulières de l'azithromycine et le maintien de l'activité plusieurs jours après la dernière prise.

Même posologie chez les patients avec une insuffisance hépatique moyenne à modérée

### **AZADOSE 600 mg, comprimé**

#### **Adulte :**

pour la prophylaxie des infections à MAC chez les patients infectés par le VIH, la posologie est de 1 200 mg une fois par semaine.

Sujet âgé : la même posologie sera recommandée.

Insuffisance rénale : la même posologie sera utilisée en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine > 40 ml/min). Il n'y a pas de données disponibles pour les patients atteints d'une insuffisance rénale plus sévère.

Insuffisance hépatique : La dose de 1 200 mg par semaine sera utilisée en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée.

#### **Enfant :**

l'efficacité et la tolérance de l'azithromycine dans la prophylaxie des infections à MAC n'ont pas été étudiées chez l'enfant. D'après les données de pharmacocinétique disponibles chez l'enfant, une dose de 20 mg/kg devrait représenter la même exposition que la dose de 1 200 mg chez l'adulte, mais avec une concentration maximale supérieure.

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

- **ZITHROMAX MONODOSE 250 mg, comprimé pelliculé**

Avis de la Commission du 23 mars 2000 - réévaluation

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Avis de la Commission du 13 septembre 2000

Avis favorable à l'inscription de ZITHROMAX MONODOSE 250 mg, comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités, en remplacement de ZITHROMAX MONODOSE 250 mg, gélule.

- **ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé**

Avis de la Commission du 26 juillet 1999

Avis favorable à l'inscription de ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités, en remplacement de ZITHROMAX 250 mg, gélule.

Avis de la Commission du 23 mars 2000 - réévaluation

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Avis de la Commission du 13 juin 2001

Avis favorable à l'extension d'indication thérapeutique dans les infections stomatologiques (500 mg/jour pendant 3 jours).

ZITHROMAX 250 mg, comprimé apporte dans ces indications une amélioration du service médical rendu (niveau IV) en terme de durée de traitement, par rapport aux macrolides.

- **ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable**

Avis de la Commission du 13 juin 2001

Avis favorable à l'inscription de ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANT sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANT apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV par rapport aux autres macrolides donnés dans le traitement de l'angine chez les enfants ne pouvant recevoir de pénicilline V.

- **AZADOSE 600 mg, comprimé**

Avis de la Commission du 19 novembre 1997

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

Avis de la Commission du 08 novembre 2000

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

## 3 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 3.1. Classement ATC (2005)

J	:	Anti-infectieux généraux à usage systémique
01	:	Antibactériens à usage systémique
F	:	Macrolides et lincosamides
A	:	Macrolides
10	:	Azithromycine

### 3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 3.2.1 Médicaments de comparaison

##### - Les macrolides administrés par voie orale.

- Adulte

- à base de clarithromycine

NAXY sous toutes ses formes et dosages  
ZECLAR sous toutes ses formes et dosages

- à base de dirithromycine

DYNABAC 250 mg, comprimé gastro-résistant

- à base d'érythromycine

ERY Gé 500 mg, comprimé  
ERYTHROCINE sous toutes ses formes et dosages  
EGERY 250 mg, microgranules gastro-résistants en gélule

- à base de josamycine

JOSACINE sous toutes ses formes et dosages

- à base de midécamycine

MOSIL sous toutes ses formes et dosages

- à base de roxithromycine

CLARAMID 150 mg, comprimé pelliculé et ses génériques  
RULID 150 mg, comprimé pelliculé et ses génériques

- à base de spiramycine

ROVAMYCINE sous toutes ses formes et dosages et ses génériques  
RODOGYL, comprimé pelliculé

- pour les seules infections à MAC au cours de l'infection par le VIH, AZADOSE peut être comparé à la rifabutine

ANSATIPINE 150 mg, gélule est le seul médicament de comparaison de AZADOSE

- Enfants

- à base de clarithromycine :

NAXY 25 mg/ml, 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable  
ZECLAR 25 mg/ml, 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable

- à base d'érythromycine :

ABBOTICINE 200mg/5 ml, granulés pour suspension buvable  
ERY NOURRISSONS 125 mg, granulés en sachet  
ERY Gé 500 mg, comprimé  
ERY enfant Gé 250 mg, granulés en sachet  
ERYTHROCINE sous toutes ses formes et dosages

- à base de josamycine

JOSACINE 250 mg, 500 mg, poudre pour suspension buvable  
JOSACINE 125 mg/5ml, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable

- à base de spiramycine

ROVAMYCINE NOURRISSONS 0,375 M.U.I./5 ml, sirop

- à base de roxithromycine

CLARAMID enfant 100 mg, comprimé pelliculé et ses génériques  
RULID 50 mg, comprimés sécables pour suspension buvable  
RULID 100 mg, comprimé pelliculé

**- Les apparentés des macrolides administrés par voie orale.**

- les lincosamides

DALACINE 75 mg, 150 mg, 300 mg (clindamycine), gélule  
LINCOCINE 500 mg (lincomycine), gélule

- les synergistines ou streptogramines

PYOSTACINE 250 mg, 500 mg (pristinamycine), comprimé

- les kétolides

KETEK 400 mg, (téolithromycine), comprimé pelliculé

### **3.3. Médicaments à même visée thérapeutique**

Tous les antibiotiques ayant les mêmes indications thérapeutiques.

<b>4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS</b>
---------------------------------------------------------------------------

- ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé, ZITHROMAX MONODOSE 250 mg, comprimé pelliculé, AZADOSE 600 mg, comprimé

Aucune nouvelle donnée clinique n'est présentée par le laboratoire.

- **ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable**

Une étude multicentrique, ouverte, randomisée a évalué l'efficacité et la tolérance de l'azithromycine versus l'amoxicilline chez l'enfant présentant une angine aiguë streptococcique de groupe A. Cette étude n'a pas pu démontrer la non-infériorité de l'azithromycine suspension buvable pédiatrique administrée selon un schéma court (20 mg/kg/j en 1 prise par jour pendant 3 jours consécutifs) comparée à l'amoxicilline administrée selon un schéma long (50 mg/kg/j en 2 prises pendant 6 jours consécutifs).

<b>5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT</b>
--------------------------------------------------

D'après le panel IMS/DOREMA printemps 2004 :

- **ZITHROMAX MONODOSE 250 mg, comprimé pelliculé**

ZITHROMAX MONODOSE est très peu prescrit.

La posologie moyenne est de 3,9 comprimés par jour avec une durée moyenne de traitement de 1,1 jour.

- **ZITHROMAX 250 mg, comprimé pelliculé**

Cette spécialité fait l'objet de 1 454 000 prescriptions.

Répartition des prescriptions par indications thérapeutiques

Affections des voies respiratoires supérieures :	72,0 %
Maladie chronique des voies respiratoires inférieures :	15,3 %
Grippe & pneumopathies :	3,5 %
Autres maladies des voies respiratoires supérieures :	3,2 %
Autres affections aiguës des voies respiratoires inférieures :	2,5 %
Troubles névrotiques/ stress & stomatologie :	0,4%
Autres maladies :	3 %

La posologie moyenne est de 1,8 comprimé par jour avec une durée moyenne de traitement de 3,7 jours

- **ZITHROMAX 40 mg/ml ENFANTS, poudre pour suspension buvable**

Cette spécialité fait l'objet de 365 000 prescriptions.

Répartition des prescriptions par indications thérapeutiques

Affections des voies respiratoires supérieures :	78,4 %
Autres affections aiguës des voies respiratoires inférieures :	10,7 %
Maladie chronique des voies respiratoires inférieures :	5,8 %

La posologie moyenne est de 0,9 dose par jour pour une durée moyenne de traitement de 3,7 jours.

- **AZADOSE 600 mg, comprimé**

Cette spécialité est trop peu 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 :

- **Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines**

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 macrolides peuvent être utilisés notamment en cas d'allergie aux bêta-lactamines. En 2005 les taux de résistance aux macrolides du SGA sont compris entre 16 et 31 %. De ce fait, il est recommandé de réaliser un prélèvement bactériologique avant leur utilisation, et de limiter leur prescription aux patients ayant une contre-indication aux bêta-lactamines. Les traitements courts validés sont à privilégier.

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

Il existe des alternatives thérapeutiques à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

- **Exacerbations 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.

Les macrolides sont recommandés chez les patients BPCO de stade 1 et 2 sans facteurs de risque associés.

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

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 stomatologiques**

Les infections stomatologiques peuvent conduire à des infections locales, générales ou à des localisations secondaires du foyer infectieux.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif des infections stomatologiques de sévérité moyenne.

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

Cette spécialité, le plus souvent associé à un imidazolé, est un médicament de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

- **Infections à *Mycobacterium avium-intracellulaire***

Les infections à *Mycobacterium avium-intracellulaire*, chez des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine sont graves et peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

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

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

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Il existe une seule alternative thérapeutique à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

- **Urétrites et cervicites non gonococciques dus à *Chlamydiae trachomatis***

Les urétrites et cervicites à *Chlamydiae trachomatis* sont des infections souvent asymptomatiques qui peuvent entraîner de graves complications.

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

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

Cette spécialité est un traitement de première intention

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

### **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.

### **Conclusion**

Le service médical rendu par ces spécialités est important dans toutes les indications excepté dans les surinfections des bronchites aiguës.

## **6.2 Place dans la stratégie thérapeutique**

### **Recommandations de Bonnes Pratiques de l'Afssaps 2005:**

- **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,

- cefpodoxime-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 pristinamycine :

- 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),
- Pristinamycine au moins 8 jours (réservée à l'adulte et l'enfant > 6 ans).

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

En fonction du stade évolutif et/ou des facteurs de risque associés, le choix de l'antibiothérapie est différent.

Les antibiotiques recommandés dans les stades I et II, 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 pristinamycine 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 pristinamycine,
- ou télithromycine,

#### **Recommandations Afssaps (Juillet 2001). Prescription des antibiotiques en odontologie et stomatologie**

Dans les infections stomatologiques de sévérité moyenne, les antibiotiques recommandés en première intention regroupent les pénicillines A (amoxicilline), les 5-nitro-imidazolés seuls ou 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.

#### **Fiche de transparence 2004. Médicaments anti-infectieux en pathologies communautaires**

### Urétrites et cervicites non gonococciques dus à *Chlamydiae trachomatis*

L'azithromycine en traitement minute ou les cyclines en traitement standard sont utilisés dans les urétrites et cervicites à *Chlamydiae* non compliquées.

### **Prise en charge thérapeutique des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts, sous la direction du Pr. Jean-François Delfraissy - Rapport 2004**

### Prophylaxie des infections à *Mycobacterium avium-intracellulaire*

L'azithromycine est le traitement de choix dans la prophylaxie des infections à *Mycobacterium avium-intracellulaire*.

## **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 thérapeutiques excepté dans les surinfections des bronchites aiguës.

**6.3.1 Conditionnements** : adaptés aux conditions de prescription de l'AMM.

**6.3.2 Taux de remboursement** : 65 %