

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 octobre 2012

PRISTAM 500 mg, comprimé pelliculé

B/16 (CIP : 338 999 0)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	pristinamycine
Code ATC (année)	J01FG01 (streptogramines)
Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription suite aux modifications du RCP
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)

01 **INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES**

AMM (procédure)	5 mai 1995 (procédure nationale) Rectificatif d'AMM du 12/07/2012 (restriction des indications thérapeutiques)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Conditions actuelles de prise en charge	Collectivités

02 CONTEXTE

PRISTAM 500 mg, comprimé, avait été autorisé (AMM du 5 mai 1995) dans les infections suivantes :

- « *ORL, dont les sinusites aiguës*
- *Bronchopulmonaires, dont les exacerbations aiguës de bronchites chroniques,*
- *Stomatologiques,*
- *Génitales (en particulier prostatiques),*
- *Cutanées,*
- *Osseuses et articulaires,*

Lorsque ces infections requièrent une antibiothérapie orale, à l'exclusion des localisations méningées.

En cas d'allergie aux bêtalactamines, la pristinamycine est indiquée en prophylaxie de l'endocardite infectieuse lors des soins dentaires et d'actes portant sur les voies aériennes supérieures effectués en ambulatoire ».

En 2011, à la suite de résultats d'efficacité inattendus et défavorables à la pristinamycine dans une étude clinique conduite dans l'angine, l'ANSM a décidé de réévaluer le rapport bénéfice/risques de cet antibiotique dans l'ensemble de ses indications.

A l'issue de cette réévaluation, le rapport bénéfice/risques a été réévalué comme étant :

- défavorable dans le traitement de l'angine, compte tenu des résultats défavorables de l'étude PRIST-L-01683 et bien que cette indication ne figure pas en tant que telle dans le libellé d'indication. Les résultats de l'étude ont été reportés dans la rubrique relative aux mises en garde (cf. RCP) ;
- défavorable dans le traitement curatif des infections odonto-stomatologiques, génitales (dont prostatiques), osseuses et articulaires et dans le traitement prophylactique de l'endocardite infectieuse et ce, dans la mesure où le médicament ne permet pas d'obtenir de résultats thérapeutiques ;
- favorable dans le traitement des sinusites aiguës, des exacerbations aiguës de bronchite chronique, des pneumonies de gravité légère à modérée et des infections de la peau et des tissus mous, avec néanmoins la nécessité d'une consolidation par des investigations complémentaires¹.

Une lettre d'information sur ces modifications d'AMM a été adressée en juillet 2012 aux professionnels de santé (généralistes, ORL, pneumologues de ville et pédiatres)².

¹ Une étude clinique dans la pneumonie communautaire a été demandée par l'ANSM.

² ANSM. Spécialités PYOSTACINE : modifications importantes des Autorisations de Mise sur le Marché des spécialités à l'issue d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque par l'ANSM - Lettre aux professionnels de santé. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/>

03 MODIFICATIONS APORTEES (CF. ANNEXE)

Depuis le rectificatif de l'AMM en date du 12 juillet 2012, l'utilisation de la spécialité PRISTAM est restreinte aux indications suivantes :

« PRISTAM 500 mg comprimé pelliculé est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP) :

- sinusites maxillaires aiguës (voir rubrique 4.4 du RCP « Infections ORL »),
- exacerbations aiguës de bronchites chroniques,
- pneumonies communautaires de gravité légère à modérée,
- infections de la peau et des tissus mous.

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

Les rubriques suivantes du RCP ont été également modifiées :

- 4.2 Posologie et mode d'administration
- 4.3 Contre-indications
- 4.4 Mises en garde spéciales et précaution d'emploi
- 4.8 Effets indésirables
- 5.1 Propriétés pharmacodynamiques
- 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Un tableau comparatif du RCP actuel et du RCP précédent est présenté en annexe.

04 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 20 juillet 2011 sont modifiées comme suit :

Service Médical Rendu :

Suite à la réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de pristinamycine, les indications suivantes ont été supprimées : infection ORL (angine), infections odontostomatologiques, infections génitales (en particulier prostatiques), infections osseuses et articulaires et prophylaxie de l'endocardite infectieuse.

Aussi, depuis le rectificatif de l'AMM en date du 12 juillet 2012, l'utilisation de la spécialité PRISTAM est restreinte aux indications suivantes :

- sinusites maxillaires aiguës,
- exacerbations aiguës de bronchites chroniques,
- pneumonies communautaires de gravité légère à modérée,
- infections de la peau et des tissus mous.

Les infections qui relèvent de ce traitement antibiotique peuvent être graves, et mettre en jeu le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre de traitements curatifs.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Il s'agit d'un traitement de première ou seconde intention selon les situations cliniques :

- sinusite maxillaires aiguës : si contre-indication aux bêta-lactamines,
- exacerbations aiguës de bronchites chroniques : si dyspnée d'effort (ou VEMS < 50% et ≥ 30%) et expectoration franchement purulente et verdâtre,
- pneumonies communautaires : sans facteur de risque de mortalité ni signe de gravité, si doute entre pneumocoque et bactéries « atypiques » et/ou si contre-indication aux bêta-lactamines,
- infections de la peau et des tissus mous :
 - o infections à staphylocoques,
 - o infections dont l'étiologie peut être staphylococcique ou streptococcique : impétigo ou dermohypodermite bactérienne aiguë, si contre-indication aux bêta-lactamines.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

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

05 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications actuelles de l'AMM.

► Autres demandes

Etant donné qu'une étude clinique dans la pneumonie communautaire a été demandée par l'ANSM dans le cadre de la réévaluation du rapport bénéfice/risques pour consolider l'efficacité dans la prise en charge des infections respiratoires, la Commission de la transparence demande à être aussi récipiendaire des conclusions de cette étude et envisagera la révision de son avis selon les conclusions émises.

Annexe : Comparaison RCP actuel versus RCP précédent

RCP actuel	Rectificatif d'AMM du 18/07/2012
<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la pristinamycine. 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.</p> <p>Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles, principalement dans leurs manifestations :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORL dont les sinusites aiguës, • Bronchopulmonaires dont les exacerbations aiguës de bronchites chroniques, • Cutanées, • Stomatologiques, • Génitales (en particulier prostatiques), • Osseuses et articulaires, <p>lorsque ces infections requièrent une antibiothérapie orale, et à l'exclusion des localisations méningées.</p> <p>En cas d'allergie aux bêta-lactamines, la pristinamycine est indiquée en prophylaxie de l'endocardite infectieuse lors des soins dentaires et d'actes portant sur les voies aériennes supérieures effectués en ambulatoire.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>	<p>4. DONNEES CLINIQUES</p> <p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>PYOSTACINE est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques Mises en garde et Propriétés pharmacodynamiques) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sinusites maxillaires aiguës (voir rubrique Mises en garde « Infections ORL »), • exacerbations aiguës de bronchites chroniques, • Pneumonies communautaires de gravité légère à modérée, • Infections de la peau et des tissus mous. <p>il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>

<p><u>4.2 Posologie et mode d'administration</u></p> <p>Adultes : 2 à 3 g par jour, en 2 ou 3 prises au moment des repas ; dans les infections sévères, cette posologie peut être portée à 4 g par jour.</p> <p>Sinusites maxillaires aiguës : traitement de 4 jours à la posologie de 2g/jour, en deux prises.</p> <p>Exacerbations aiguës de bronchites chroniques : traitement de 4 jours à la posologie de 3g/jour, en trois prises.</p> <p>Prophylaxie de l'endocardite infectieuse : Prise unique dans l'heure précédant le geste à risque : -adultes : 1 g -enfants : 25 mg/kg</p>	<p><u>4.2 Posologie et mode d'administration</u></p> <p><u>Posologie</u></p> <p>Adultes : La posologie est de 2 g/jour à 3 g/jour La posologie peut être portée à 4 g par jour dans les cas sévères.</p> <p>Sinusites maxillaires aiguës : Posologie quotidienne : 1 g x 2/jour Durée du traitement : 4 jours</p> <p>Exacerbations aiguës de bronchites chroniques : Posologie quotidienne : 1 g x 3/jour Durée du traitement : 4 jours</p> <p>Pneumonies communautaires de gravité légère à modérée: Posologie quotidienne : 1 g x 3/jour Durée du traitement : 7 à 14 jours</p> <p>Infections de la peau et des tissus mous: Posologie quotidienne : 1 g x 2/jour à 1 g x 3/jour Durée du traitement : 7 à 14 jours</p>
<p>Enfants : sur la base de 50 mg par kg de poids et par jour, en deux ou trois prises au moment des repas ; dans les infections sévères, cette posologie peut être portée à 100 mg/kg/jour.</p>	<p>Enfants : La posologie est de 50 mg par kg de poids et par jour, en deux ou trois prises. Dans les infections sévères, cette posologie peut être portée à 100 mg/kg/jour. La posologie chez l'enfant ne doit pas dépasser la posologie de l'adulte.</p>
	<p>Patients insuffisants rénaux : La pristinamycine étant peu éliminée par le rein, aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients insuffisants rénaux.</p>

	<p>Mode d'administration : VOIE ORALE Ce médicament est à prendre au moment des repas. Les comprimés sont à avaler avec une boisson. Lorsque l'administration chez un jeune enfant est envisagée, les comprimés peuvent être écrasés dans un peu de lait ou dans un excipient sucré (confiture) (voir rubrique Mises en garde).</p>
<p><u>4.3 Contre-indications</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allergie à la pristinamycine et/ou à la virginiamycine. • Antécédent d'éruption pustuleuse avec la pristinamycine. • Allergie au blé (autre que la maladie cœliaque). • En association avec la colchicine. • Allaitement (cf. rubrique Grossesse et allaitement) 	<p><u>4.3 Contre-indications</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la pristinamycine, aux autres synergistines, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6. • Antécédent de pustulose exanthématique aiguë généralisée survenue après la prise de pristinamycine (voir rubrique Mises en garde). • Allergie au blé (autre que la maladie cœliaque). • Administration concomitante de pristinamycine et de colchicine (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments). • Allaitement (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).
<p><u>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :</u></p>	<p><u>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :</u></p> <p><u>Infections ORL</u></p> <p><i>Sinusites</i> L'efficacité de la pristinamycine a été démontrée dans le traitement des sinusites maxillaires aiguës, alors que l'efficacité dans les sinusites chroniques n'a pas été documentée par des essais cliniques.</p>

	<p>Angines La pristinamycine n'est pas adaptée dans le traitement de l'angine. Dans une étude clinique menée dans l'angine chez l'adulte et chez l'enfant, comparant la pristinamycine (2 g/j chez l'adulte et 50 mg/kg/j chez l'enfant, pendant 4 jours) à l'amoxicilline (2 g/j chez l'adulte et 50 mg/kg/j chez l'enfant pendant 6 jours), les taux d'éradication bactérienne du streptocoque A bêta-hémolytique ont été largement en défaveur de la pristinamycine par rapport au comparateur (différence de 48 % entre les deux bras).</p>
	<p>Otites Les données sont très limitées dans le traitement des otites (arguments microbiologiques, absence d'étude clinique).</p>
<p>La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf. rubrique Effets indésirables), impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration.</p> <p>Une sensibilisation antérieure par la virginiamycine locale ou systémique est possible.</p>	<p><u>Hypersensibilité</u> Des réactions d'hypersensibilité, y compris œdème de Quincke et choc anaphylactique, peuvent survenir avec la prise de pristinamycine (voir rubrique Effets indésirables) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Dans ces cas, le traitement par pristinamycine doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place.</p> <p>La survenue, en début de traitement, d'un érythème généralisé fébrile associé à des pustules doit faire suspecter une pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubrique Effets indésirables); elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de pristinamycine.</p> <p>Une sensibilisation antérieure par la virginiamycine locale ou systémique est possible.</p>
<p>Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie cœliaque.</p>	<p>Ce médicament peut être administré en cas de maladie cœliaque. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints de maladie cœliaque.</p>

<p>La prise concomitante de pristinamycine avec la colchicine est contre-indiquée (cf. rubriques Contre-indication et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Ce médicament étant peu éliminé par le rein, la posologie n'est pas à modifier en cas d'insuffisance rénale.</p>	
	<p><u>Population pédiatrique :</u> La prise de comprimé est déconseillée chez l'enfant âgé de moins de 6 ans, car elle peut entraîner une fausse route. Il n'existe pas d'autres présentations à base de pristinamycine adaptée au jeune enfant.</p>
<p><u>4.8 Effets indésirables</u></p> <p><u>Troubles gastro-intestinaux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Vomissements, diarrhée, pesanteur gastrique. •Colites pseudo-membraneuses, colites aiguës hémorragiques. <p><u>Atteintes cutanées :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Pustulose exanthématique aiguë généralisée (cf. rubrique « Mises en garde »). <p>Très rarement ont été rapportés :</p> <ul style="list-style-type: none"> •Des cas d'eczéma avec possibilité d'aggravation d'un eczéma. •Des cas de purpura vasculaire. •Des cas d'éruptions bulleuses incluant syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell. <p><u>Hypersensibilité :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Manifestations immunoallergiques générales : urticaire, œdème de Quincke et choc anaphylactique. 	<p><u>4.8 Effets indésirables</u></p> <p><u>Troubles gastro-intestinaux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Vomissements, diarrhée, pesanteur gastrique. •Colites pseudo-membraneuses, colites aiguës hémorragiques. <p><u>Atteintes cutanées :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (voir rubriques Contre-indications et Mises en garde). <p>Très rarement ont été rapportés :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Des cas d'eczéma avec possibilité d'aggravation d'un eczéma. ○ Des cas de purpura vasculaire. ○ Des cas d'éruptions bulleuses incluant syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell. <p><u>Hypersensibilité :</u></p> <p>Manifestations immunoallergiques générales : urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique.</p>

Cf. RCP Pour les modifications concernant les rubriques « Propriétés pharmacologiques » et « propriétés pharmacocinétiques ».