

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 mai 2014

LINCOCINE 500 mg, gélule
B/12 (CIP : 34009 325 908 1 0)

Laboratoire PFIZER

DCI	chlorhydrate de lincomycine hydraté
Code ATC (2013)	J01FF02 (lincosamides)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la lincomycine. 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 aux infections sévères, dues aux germes définis ci-dessus comme sensibles dans leurs manifestations : • O.R.L., • bronchopulmonaires, • stomatologiques, • cutanées, • génitales, • ostéoarticulaires, • abdominales post-chirurgicales, • septicémiques. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure nationale) : 02/11/1982 Rectificatif AMM : 15/12/2011
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013 J Anti-infectieux généraux à usage systémiques J01 Antibactériens à usage systémique J01F Macrolides, lincosamides et streptogramines J01FF Lincosamides J01FF02 lincomycine
----------------	--

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité LINCOCINE 500 mg, gélule, réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans en date du 31/12/2008 (JO du 26/06/2009).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la lincomycine. 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 aux infections sévères, dues aux germes définis ci-dessus comme sensibles dans leurs manifestations:

- O.R.L.,
- bronchopulmonaires,
- stomatologiques,
- cutanées,
- génitales,
- ostéoarticulaires,
- abdominales post-chirurgicales,
- septicémiques.

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 d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 11/07/2008 au 31/01/2012). Au total, 35 cas médicalement confirmés (16 graves et 19 non graves, aucun décès) ont été rapportés. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les :

- troubles cutanés (urticaire, éruption) : 16 cas dont 7 graves
- troubles gastro-intestinaux : 9 cas dont 1 grave

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, cette spécialité a fait l'objet de modifications de RCP (rectificatif d'AMM du 15/12/2011) concernant les rubriques :

- 2. «Composition qualitative et quantitative»
- 4.1. «Indications thérapeutiques»
- 4.2. «Posologie et mode d'administration»
- 4.3. «Contre-indications»
- 4.4. «Mises en garde et précautions d'emploi»
- 4.5. «Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »
- 4.7. «Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines»
- 4.8. «Effets indésirables»
- 4.9. «Surdosage»
- 5.2. «Propriétés pharmacocinétiques»
- 5.3. «Données de sécurité préclinique»
- 6. «Données pharmaceutiques»

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS (cumul mobile annuel hiver 2013), LINCOCINE 500 mg gélule, n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections concernées et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3,4,5}.

Depuis le dernier avis de renouvellement d'inscription le 29 avril 2009, la place de la spécialité LINCOCINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ CMIT. Maladies infectieuses et tropicales; 23ème édition. In E. Pilly. Vivactis Plus Ed ; p 53-54

² AFSSAPS, SPLIF, and SPLF. Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte. Mise au point. Juillet 2010

³ AFSSAPS. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Recommandations de bonne pratique. Juin 2008.

⁴ SPLIF. Recommandations de pratique clinique Infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse). Recommandations de pratique clinique. 13 Mai 2009.

⁵ AFSSAPS. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant Recommandations de bonne pratique. Novembre 2011.

Les indications thérapeutiques des antibiotiques de la classe des lincosamides⁵ (comprenant la lincomycine et son dérivé hémisynthétique, la clindamycine) concernent principalement la clindamycine :

- Infections à anaérobies : leur activité inconstante sur *Bacteroides fragilis* réduit cette indication
- Infections à staphylococoques sensibles et particulièrement dans leurs localisations ostéoarticulaires,
- Infections à *Actinomyces*,
- Prophylaxie de l'endocardite bactérienne (clindamycine) : réservée aux patients intolérants aux bêta-lactamines,
- Toxoplasmose cérébrale dans le sida (clindamycine) : en association à la pyriméthamine chez les patients intolérants à la sulfadiazine,
- Dermohypodermite nécrosante en association à la pénicilline G.

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 29 avril 2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ Les infections concernées par LINCOCINE se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie et peuvent, dans certains cas, engager le pronostic vital du patient, immédiatement ou par suite de complications ;
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif ;
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important ;
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité ;
- ▮ Il s'agit d'un médicament de 1^{ère} ou de 2^{nde} intention selon l'indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LINCOCINE 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 sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Tableau 1 : Tableau comparatif des rubriques modifiées du RCP de LINCOCINE gélule, suite aux modifications du 15/12/2011

RCP du 25 janvier 2005 (soumis lors de la précédente évaluation par la CT)	RCP du 15 décembre 2011
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Pour une gélule: (n° 0) Chlorhydrate de lincomycine hydraté quantité correspondant à 500 mg de lincomycine Talc Stéarate de magnésium Lactose Composition de l'enveloppe de la gélule: gélatine, indigotine, érythrosine, dioxyde de titane.	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chlorhydrate de lincomycine hydraté Quantité correspondant en lincomycine500 mg Pour une gélule. Excipient à effet notoire : lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4.1 INDICATIONS THERAPEUTIQUES Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la lincomycine. 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 aux infections sévères, dues aux germes définis en Pharmacodynamie comme sensibles dans leurs manifestations: • O.R.L., • bronchopulmonaires, • stomatologiques, • cutanées, • génitales, • ostéoarticulaires, • abdominales post-chirurgicales, • septicémiques. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	4.1. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la lincomycine. 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 aux infections sévères, dues aux germes définis ci-dessus comme sensibles dans leurs manifestations: • O.R.L., • bronchopulmonaires, • stomatologiques, • cutanées, • génitales, • ostéoarticulaires, • abdominales post-chirurgicales, • septicémiques. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.
4.2 POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION Mode d'administration Afin d'obtenir une absorption optimale, il est conseillé de ne rien faire ingérer, excepté de l'eau, pendant une période de une à deux heures avant et après l'administration orale. Posologie - Adulte : 1,5 g à 2 g/24 heures. - Enfant : 30 à 60 mg/kg/24 heures.	4.2. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION VOIE ORALE Afin d'obtenir une absorption optimale, il est conseillé de ne rien faire ingérer, excepté de l'eau, pendant une période de une à deux heures avant et après l'administration: Adultes: 1,5 g à 2 g/24 heures, Enfants: 30 à 60 mg/kg/24 heures.

RCP du 25 janvier 2005 (soumis lors de la précédente évaluation par la CT)	RCP du 15 décembre 2011
4.3 CONTRE-INDICATIONS Allergie à la lincomycine ou à la clindamycine. Allaitement (cf. grossesse et allaitement). Les infections méningées, même à germes sensibles, ne sont pas une indication, en raison d'une diffusion de cet antibiotique dans le LCR.	4.3. CONTRE-INDICATIONS • Allergie à la lincomycine ou à la clindamycine. • Les infections méningées, même à germes sensibles, ne sont pas une indication, en raison d'une diffusion insuffisante de cet antibiotique dans le L.C.R. • Allaitement (cf rubrique 4.6)
4.4 MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI <i>Précautions d'emploi :</i> - Ne pas administrer aux colitiques (cf Mises en garde). - A utiliser avec prudence chez les malades ayant des antécédents d'asthme ou d'autres allergies. - Les traitements de longue durée ne devront être effectués que sous surveillance de la formule sanguine, des tests hépatiques et de la fonction rénale. - En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie de la lincomycine est augmentée. Il est donc recommandé d'adapter les posologies en fonction des taux sériques régulièrement dosés.	4.4. MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI <u>Précautions d'emploi</u> <u>Voie orale</u> • Ne pas administrer aux colitiques (cf. "Mises en garde"). • A utiliser avec prudence chez les malades ayant des antécédents d'asthme ou d'autres allergies. • Les traitements de longue durée ne devront être effectués que sous surveillance de la formule sanguine, des tests hépatiques et de la fonction rénale. • En cas d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie de la lincomycine est augmentée. Il est donc recommandé d'adapter les posologies en fonction des taux sériques régulièrement dosés. • 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).
4.5 INTERACTIONS D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS <i>Interactions médicamenteuses</i> - Ne pas associer à l'érythromycine pour éviter un antagonisme possible. - En raison de ses propriétés curarisantes au niveau de la jonction neuromusculaire, son administration sera prudente en cas d'association avec des produits possédant la même propriété. /.../	4.5. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS Il existe une incompatibilité physico-chimique avec la novobiocine et la kanamycine. Ne pas associer à l'érythromycine pour éviter un antagonisme possible. En raison de ses propriétés curarisantes au niveau de la jonction neuromusculaire, son administration sera prudente en cas d'association avec des produits possédant la même propriété. /.../
4.7 EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES Sans Objet.	4.7. EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES Il n'y a pas d'effets délétères sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
4.8 EFFETS INDÉSIRABLES <i>Troubles digestifs :</i> - douleurs abdominales, diarrhées persistantes (cf. Mises en garde et Précautions	4.8. EFFETS INDÉSIRABLES 1 <u>TROUBLES DIGESTIFS</u> Les principaux troubles digestifs rapportés ont été:

RCP du 25 janvier 2005 (soumis lors de la précédente évaluation par la CT)	RCP du 15 décembre 2011
d'emploi) ; - nausées, vomissements ; - œsophagite. <i>Troubles hématologiques :</i> - neutropénie, leucopénie, agranulocytose, purpura thrombopénique. - de rares cas d'anémie aplasique ou de pancytopénie ont été rapportés sans que la responsabilité de la lincomycine n'ait pu être rejetée. <i>Réactions cutanées et allergiques :</i> - des réactions d'hypersensibilité telles que : œdème angioneurotique, anaphylaxie ont été signalées chez quelques sujets allergiques à la pénicilline ; - de rares cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell, ont été associés à l'administration de lincomycine ; - prurit, éruptions cutanées, urticaire. <i>Hépatotoxicité :</i> Bien qu'aucune relation directe entre administration de lincomycine et dysfonctionnement hépatique n'ait pu être établie, quelques exemples d'ictères et de perturbation des fonctions hépatiques (transaminases) ont été signalés.	• douleurs abdominales, diarrhées persistantes (cf rubrique 4.4), • nausées, vomissements, • oesophagite (voie orale). 2. <u>TROUBLES HEMATOLOGIQUES</u> Neutropénie, leucopénie, agranulocytose, purpura thrombopénique ont été signalés. De rares cas d'anémie aplasique ou de pancytopénie ont été rapportés sans que la responsabilité de la lincomycine n'ait pu être rejetée. 3. <u>REACTIONS CUTANÉES ET ALLERGIQUES</u> • Des réactions d'hypersensibilité telles que: œdème angioneurotique, anaphylaxie ont été signalées chez quelques sujets allergiques à la pénicilline. • De rares cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell, ont été associés à l'administration de lincomycine. • Prurit, éruption cutanées, urticaire. 4. <u>HEPATOTOXICITE</u> Bien qu'aucune relation directe entre administration de lincomycine et dysfonctionnement hépatique n'ait pu être établie, quelques exemples d'ictères et de perturbation des fonctions hépatiques (transaminases) ont été signalés.
/	4.9. SURDOSAGE En cas de surdosage, des réactions gastro-intestinales peuvent apparaître, incluant douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhées. De plus, des cas légers et transitoires de fatigue, vertige, étourdissement, hypotension, dyspnée, paresthésies péribuccale, somnolence, démangeaisons ont également été rapportés. Il n'existe pas d'antidote connu. Le traitement doit être symptomatique et adapté. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne sont pas efficaces pour éliminer la lincomycine du sérum.
5.2 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES <i>Absorption :</i> La lincomycine administrée per os est rapidement absorbée. L'administration concomitante de nourriture conduit à une absorption plus lente et à un pic de concentration plasmatique réduit. <i>Distribution :</i> Après administration de 500 mg par voie orale, la concentration sérique maximale est obtenue au bout de 4 heures en moyenne. Elle varie entre 2 et 7 µg/ml. La demi-vie est comprise entre 4 et 6 heures en moyenne.	5.2. PROPRIÉTÉS PHARMACOCINETIQUES 1. <u>ABSORPTION</u> La lincomycine administrée <i>per os</i> est rapidement absorbée. L'administration concomitante de nourriture conduit à une absorption plus lente et à un pic de concentration plasmatique réduit. Après administration de 500 mg par voie orale, la concentration sérique maximale est obtenue au bout de quatre heures. Elle varie entre 2,0 et 7,0 mcg/ml. Après administration par voie intramusculaire de 600 mg de lincomycine, la concentration sérique maximale est obtenue au bout de une à deux heures. Elle varie entre 8,0 et 18,0 mcg/ml.

RCP du 25 janvier 2005 (soumis lors de la précédente évaluation par la CT)	RCP du 15 décembre 2011
La lincomycine se distribue largement dans tout l'organisme sans, semble-t-il, se concentrer dans un organe particulier. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 70 %. Le taux dans le LCR est faible (cf. Contre-indications). La lincomycine passe la barrière placentaire. Passage dans le lait maternel : la lincomycine est retrouvée dans le lait maternel à des concentrations de 0,5 à 2,4 µg/ml. La diffusion dans l'os est excellente. <i>Biotransformation :</i> Le métabolisme de la lincomycine se situe au niveau du foie. <i>Excrétion :</i> La lincomycine est excrétée par les urines et la bile, et est retrouvée dans les fèces. L'excrétion biliaire est très importante, et les concentrations obtenues sont deux à six fois plus importantes que la concentration sanguine. Elles diminuent en cas d'insuffisance hépatique. L'excrétion urinaire varie selon le mode d'administration : - 1 à 31 % après dose orale unique de 500 mg (moyenne 4 %). L'élimination dans les fèces est de 40 % de la dose ingérée.	2. <u>DISTRIBUTION</u> La lincomycine se distribue largement dans tout l'organisme, sans, semble-t-il, se concentrer dans un organe particulier. La demi-vie est comprise entre quatre et six heures en moyenne. La liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 70 %. Le taux dans le L.C.R. est faible (cf. rubrique 4.3). La lincomycine passe la barrière placentaire. Passage dans le lait maternel: la lincomycine est retrouvée dans le lait maternel à des concentrations de 0,5 à 2,4 mcg/ml. La diffusion dans l'os est excellente. 3. <u>BIOTRANSFORMATION</u> Le métabolisme de la lincomycine se situe au niveau du foie. 4. <u>ELIMINATION</u> La lincomycine est excrétée par les urines et la bile, et est retrouvée dans les fèces. L'excrétion biliaire est très importante, et les concentrations obtenues sont deux à six fois plus importantes que la concentration sanguine. Elles diminuent en cas d'insuffisance hépatique. L'excrétion urinaire varie selon le mode d'administration: 1 à 31 % après dose orale unique de 500 mg (moyenne 4 %), 1,8 à 24,8 % après dose I.M. unique de 600 mg (moyenne 17,3 %), 4,9 à 20,3 % après perfusion de 600 mg en 2 heures (moyenne 13,8 %). L'élimination dans les fèces est de 40 % de la dose ingérée, et seulement de 4 à 14 % d'une dose administrée par voie parentérale.
/	5.3. DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE Aucun effet indésirable sur la survie des descendants n'a été observé de la naissance au sevrage dans des études réalisées chez le rat utilisant des doses orales de lincomycine jusqu'à 1000 mg/kg (7,5 fois la dose humaine maximale qui est de 8 g/jour). Aucun effet tératogène n'a été observé dans une étude menée chez des rats traités avec plus de 55 fois la plus forte dose recommandée chez l'homme qui est de 8 g/jour.
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES <u>Incompatibilités</u> Il existe une incompatibilité physicochimique avec la novobiocine et la kanamycine. <u>Durée de conservation</u> 3 ans. <u>Nature et contenance de l'emballage extérieur</u> 4 gélules sous plaquette thermoformée (Aluminium / PVC)	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients Talc, stéarate de magnésium, lactose. <u>Composition de l'enveloppe de la gélule:</u> gélatine, indigotine, érythrosine, dioxyde de titane. 6.2. Incompatibilités Sans objet. 6.3. Durée de conservation 3 ans

RCP du 25 janvier 2005 (soumis lors de la précédente évaluation par la CT)	RCP du 15 décembre 2011
12 gélules sous plaquette thermoformée (Aluminium / PVC) 100 gélules sous plaquette thermoformée (Aluminium / PVC)	6.4. Précautions particulières de conservation Pas de condition particulière de conservation. 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 4, 12, 100 gélules sous plaquettes thermoformées (Aluminium - P.V.C.). 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières.