

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 octobre 2014

DALACINE 75 mg, gélule

Boîte de 12 gélules (CIP : 34009 306680-9 2)

DALACINE 150 mg, gélule

Boîte de 12 gélules (CIP : 34009 306681-5 3)

DALACINE 300 mg, gélule

Boîte de 16 gélules (CIP : 34009 341036-5 0)

Laboratoires PFIZER

DCI	clindamycine
Code ATC (2013)	J01FF01 (Lincosamides)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	<u>« En curatif »</u> Elles sont limitées aux infections sévères, dues aux germes définis comme sensibles, notamment dans les manifestations : - ORL - bronchopulmonaires - stomatologiques - cutanées - génitales - ostéoarticulaires - abdominales post-chirurgicales - septicémiques à l'exception des infections méningées, même à germes sensibles, en raison de la diffusion insuffisante de cet antibiotique dans le LCR. <u>En prophylaxie</u> Prophylaxie de l'endocardite infectieuse au cours des soins dentaires et d'actes portant sur les voies aériennes supérieures lors de soins ambulatoires en cas d'allergie aux bêta-lactamines ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (nationale)	DALACINE 150 mg, gélule : 02/11/1982 DALACINE 300 mg, gélule : 04/06/1996 DALACINE 75 mg, gélule : 02/11/1982
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01F Macrolides et lincosamides et streptogramines J01FF Lincosamides J01FF01 Clindamycine
----------------	--

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2008 (JO du 26/06/2009).

Dans son avis précédent (29 avril 2009), la Commission de la transparence, tenant compte des données acquises de la science et des recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des antibactériens, avait considéré que le « service médical rendu par les spécialités DALACINE reste important dans les indications de l'AMM ».

Aussi, les laboratoires PFIZER sollicitent le renouvellement d'inscription dans les mêmes conditions.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la clindamycine. 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.

En curatif

Elles sont limitées aux infections sévères, dues aux germes définis comme sensibles, notamment dans les manifestations :

- ORL
- bronchopulmonaires
- stomatologiques
- cutanées
- génitales
- ostéoarticulaires
- abdominales post-chirurgicales
- septicémiques

à l'exception des infections méningées, même à germes sensibles, en raison de la diffusion insuffisante de cet antibiotique dans le LCR.

En prophylaxie

Prophylaxie de l'endocardite infectieuse au cours des soins dentaires et d'actes portant sur les voies aériennes supérieures lors de soins ambulatoires en cas d'allergie aux bêta-lactamines. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Aucune nouvelle étude clinique n'a été présentée dans les indications de l'AMM.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 31 août 2008 au 15 octobre 2012).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu de la clindamycine.

Les modifications apportées aux RCP depuis la précédente évaluation par la Commission sont présentées en annexe 1.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (CMA printemps 2014), il a été observé 5 921 prescriptions de DALACINE. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis l'avis précédent de la Commission de la transparence (29 avril 2009), la place de DALACINE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Les indications thérapeutiques des antibiotiques de la classe des lincosamides (comprenant la lincomycine et son dérivé hémisynthétique, la clindamycine) concernent principalement la clindamycine¹ :

- infections à anaérobies (pleurésie, abcès pulmonaire, péritonite) : leur activité inconstante sur *B. 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.

¹ CMIT. Macrolides, kétolides, lincosamides, synergistines. In E.PILLY : Vivactis Plus ; 2012 : pp 52-54.

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 ces spécialités 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.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre de traitements curatifs ou préventifs.
- ▀ Il s'agit de médicaments de première ou seconde intention.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

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

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%**

05.2 Recommandations de la Commission :

▀ **Conditionnements :** Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

1 **Annexe 1 : Modifications apportées au RCP depuis la précédente évaluation par Commission de la transparence.**

RCP 5 décembre 2006 (75mg), 2 juin 2006 (150mg) et février 2005 (300mg) ,soumis lors de la précédente évaluation par la CT	RCP du 18 octobre 2010 (en bleu) et du 2 décembre 2013 (en rouge)
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE amidon de maïs talc stéarate de magnésium lactose Composition de l'enveloppe de la gélule (couleur lavande) : Indigotine, érythrosine, dioxyde de titane, gélatine	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4.4 MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI <i>Mises en garde :</i> - Des diarrhées dues à une colite pseudo-membraneuse peuvent survenir pendant ou après un traitement par la clindamycine (même plusieurs semaines après l'arrêt). Ces diarrhées peuvent être graves si elles ne sont pas traitées par un antibiotique actif contre <i>Clostridium difficile</i>, producteur de toxines. - De telles diarrhées imposent l'arrêt immédiat de la clindamycine, ainsi qu'une antibiothérapie spécifique. L'administration d'inhibiteurs du péristaltisme intestinal est contre-indiquée. - 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 lactose ou de déficit en lactase. <i>Précautions d'emploi :</i> - Ne pas administrer aux colitiques (cf. section Mises en garde). - A utiliser avec prudence chez les malades ayant des antécédents d'asthme ou d'autres allergies. - Une augmentation des taux sériques et un allongement de la demi-vie d'élimination de la clindamycine ont été documentés chez l'insuffisant hépatique. - Les traitements de longue durée ne devront être effectués que sous surveillance de la formule sanguine, des enzymes hépatiques et de la fonction rénale.	4.4. MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI <u>Système gastro-intestinal</u> L'apparition d'une diarrhée sévère et persistante pendant ou après le traitement (y compris plusieurs semaines après le traitement) peut être le signe d'une colite associée aux antibiotiques (mettant en jeu le pronostic vital et pouvant aboutir au décès) et nécessite un traitement immédiat (voir rubrique 4.8). Dans ce cas, l'administration de clindamycine doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré. L'utilisation de médicaments inhibant le péristaltisme est contre-indiquée dans cette situation. <u>Hypersensibilité</u> Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie, y compris des réactions anaphylactiques, peuvent survenir (voir rubrique 4.8) et mettre en jeu le pronostic vital. Dans ces cas, la clindamycine doit être interrompue et un traitement médical adapté doit être mis en place. La clindamycine est à utiliser avec prudence chez les malades ayant des antécédents d'asthme ou d'autres allergies. 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 4.8) ; elle impose l'arrêt du traitement et contre-indique toute nouvelle administration de clindamycine. <u>Insuffisance hépatique</u> Une augmentation des taux sériques et un allongement de la demi-vie d'élimination de la clindamycine ont été documentés chez l'insuffisant hépatique. <u>Traitement à long terme</u> Les traitements de longue durée ne devront être effectués que sous surveillance de la formule sanguine, des enzymes hépatiques et de la fonction rénale. L'administration d'antibiotiques notamment en cas d'utilisation prolongée, est associée à l'émergence et à la sélection de bactéries de sensibilité diminuée ou au développement de champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être initié. <u>Lactose</u> 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 et du lactose (maladies héréditaires rares).
4.5 INTERACTIONS D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS Associations nécessitant une précaution d'emploi - Aluminium (sels et hydroxydes)	4.5. INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

RCP 5 décembre 2006 (75mg), 2 juin 2006 (150mg) et février 2005 (300mg) ,soumis lors de la précédente évaluation par la CT	RCP du 18 octobre 2010 (en bleu) et du 2 décembre 2013 (en rouge)
Diminution de l'absorption digestive des lincosamides. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des lincosamides (plus de 2 heures avant les lincosamides, si possible). - Ciclosporine Diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avec risque de perte de l'activité immunosuppressive. Contrôle renforcé des dosages sanguins de ciclosporine et augmentation éventuelle de sa posologie. Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.	+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants Les topiques gastro-intestinaux, le charbon et les antiacides (sels d'aluminium, de calcium et de magnésium), associés ou non aux alginates, diminuent la résorption digestive de certains autres médicaments ingérés simultanément. Les médicaments pour lesquels une réduction de l'absorption digestive a été objectivée sont notamment l'acide acétylsalicylique, les antihistaminiques H2 et le lansoprazole, les bisphosphonates, les cationésines, certaines classes d'antibiotiques (fluoroquinolones, cyclines, lincosamides) et certains antituberculeux, les digitaliques, les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, les neuroleptiques phénothiaziniques, le sulpiride, certains bêta-bloquants, la pénicillamine, des ions (fer, phosphore, fluor), la chloroquine, l'ulipristal, la fexofénadine. Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance de tout autre médicament (plus de 2 heures, si possible). + Ciclosporine Diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avec risque de perte de l'activité immunosuppressive. Contrôle renforcé des dosages sanguins de ciclosporine et augmentation éventuelle de sa posologie. + Tacrolimus Diminution des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur avec risque de perte de l'activité immunosuppressive. Contrôle renforcé des dosages sanguins de tacrolimus et augmentation éventuelle de sa posologie. Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées: il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

RCP 5 décembre 2006 (75mg), 2 juin 2006 (150mg) et février 2005 (300mg) ,soumis lors de la précédente évaluation par la CT	RCP du 18 octobre 2010 (en bleu) et du 2 décembre 2013 (en rouge)
4.8. EFFETS INDÉSIRABLES Manifestations digestives : - Douleurs abdominales, diarrhée persistante (cf. section Mises en garde et précautions particulières d'emploi). - Nausées, vomissements. - Oesophagite. Manifestations hématologiques : - Neutropénie, leucopénie, agranulocytose, purpura thrombopénique. Manifestations cutanées et allergiques : - Des réactions d'hypersensibilité telles que oedème de Quincke et 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 clindamycine. - Prurit, éruptions cutanées, urticaire. Hépatotoxicité : Bien qu'aucune relation directe entre administration de clindamycine et dysfonctionnement hépatique n'a pu être établie, quelques cas d'ictères et de perturbation des fonctions hépatiques (transaminases) ont été signalés.	4.8. EFFETS INDÉSIRABLES Affections hématologiques et du système lymphatique: • Neutropénie, leucopénie, agranulocytose, purpura thrombopénique, éosinophilie. Affections du système nerveux: • Dysgueusie. Affections gastro-intestinales: • Douleurs abdominales, diarrhée, colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4). • Nausées, vomissements. • Oesophagite, ulcère œsophagien. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: • Rares cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell. • Prurit, éruptions cutanées, urticaire, éruptions maculopapuleuses, rares cas d'éruptions desquamatives et d'érythrodermies ; très rares cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (voir rubrique 4.4). Affections du système immunitaire: • réactions d'hypersensibilité telles qu'œdème de Quincke et anaphylaxie chez quelques sujets allergiques à la pénicilline (voir rubrique 4.4). Affections hépatobiliaires: • Quelques cas d'ictères et de perturbations des fonctions hépatiques (transaminases) sans qu'aucune relation directe entre l'administration de la clindamycine et le dysfonctionnement hépatique n'ait pu être établie.
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients Amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium, lactose. <u>Composition de l'enveloppe de la gélule</u> (couleur lavande): indigotine, érythrosine, dioxyde de titane, gélatine. 6.4 Précautions particulières de conservation A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

1
2
3
4