

AVIS DE LA COMMISSION

20 novembre 2002

AXEPIM 0,5g, poudre pour usage parentéral

Flacon

AXEPIM 1g, poudre pour usage parentéral

Flacon

AXEPIM 2g, poudre pour usage parentéral

Flacon

Laboratoires Bristol-Myers Squib

Céfépime

Liste I

Prescription hospitalière

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 27 juillet 1993, 6 avril 2001, 10 décembre 2001.

Motif de la demande : Modification des conditions d'inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics

Extension d'indication :

Chez le nourrisson de plus de deux mois et l'enfant :

- épisodes fébriles au cours des neutropénies lorsque la durée prévisible de neutropénie est courte.

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Céfépime

1.2. Originalité

Céphalosporine de 3^{ème} génération

1.3. Indication(s)

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du céfépime. 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 comprennent les infections dues aux germes sensibles au céfépime:

* chez l'adulte :

- septicémies et bactériémies,
- infections respiratoires basses communautaires et pneumonies sévères,
- infections urinaires compliquées et non compliquées,
- épisodes fébriles chez les patients neutropéniques,
- infections biliaires.

* chez le nourrisson de plus de deux mois et l'enfant :

- épisodes fébriles au cours des neutropénies lorsque la durée prévisible de neutropénie est courte.

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

1.4. Posologie

Sujets aux fonctions rénales normales

Chez l'adulte

Les posologies usuelles recommandées en monothérapie ou en association sont les suivantes :

Type d'infections	Dose unitaire Voie	Fréquence d'administration
Infections respiratoires communautaires Pyélonéphrites non compliquées	1 g IV ou IM	2 fois par jour

Infections sévères : - septicémies/bactériémies - pneumonies - infections urinaires compliquées - infections biliaires	2 g IV	2 fois par jour
Episode fébrile chez les patients neutropéniques*	2 g IV	2 à 3 fois par jour
Infections sévères à <i>Pseudomonas</i>	2 g IV	3 fois par jour

* La posologie de 2g, 3 fois par jour a été administrée uniquement en monothérapie.

Chez le nourrisson de plus de 2 mois et l'enfant : 50 mg/kg IV, 3 fois par jour. Les données cliniques disponibles chez le nourrisson et l'enfant ne permettent pas de recommander l'utilisation du céfépime en monothérapie.

Sujets insuffisants rénaux

Le céfépime est éliminé par voie rénale, exclusivement par filtration glomérulaire. En conséquence, chez le sujet insuffisant rénal (filtration glomérulaire < 30 ml/mn), la posologie devra être adaptée pour compenser un plus faible taux d'élimination rénale. La filtration glomérulaire devra être estimée de façon à déterminer la posologie d'entretien.

Chez les patients hémodialysés, environ 68% de la quantité totale de céfépime présente dans l'organisme est éliminée après 3 heures de dialyse. Une dose équivalente à la dose recommandée devra être administrée à la fin de chaque séance de dialyse.

Chez les patients en dialyse péritonéale ambulatoire permanente, le céfépime peut être administré normalement aux doses recommandées toutes les 48 heures.

Mode d'administration

Le céfépime peut être administré par voie intra-veineuse (IV) (0,5g; 1g; 2g) ou par voie intra-musculaire profonde (IM) (0,5g et 1g).

1.5. Propriétés pharmacodynamiques

Le céfépime est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des céphalosporines de troisième génération.

1.6. Propriétés pharmacocinétiques

La cinétique du céfépime n'est pas modifiée chez le nourrisson de plus de 2 mois ou l'enfant.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2002-1)

J	Antiinfectieux
01	Antibactériens à usage systémique
D	Autres bêtalactamines
A	Céphalosporines et apparentés
24	Céfépime

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Céphalosporines de troisième génération, solutions injectables, indiquées chez l'enfant :

Ceftazidime

FORTUM 250 mg et 500 mg, poudre pour solution injectable (IM - IV)

FORTUM 1 g poudre pour solution injectable (IM - IV)

FORTUM 2 g poudre pour solution injectable (IV)

FORTUMSET 1 g poudre pour solution pour perfusion (IV)

FORTUMSET 2 g poudre pour solution pour perfusion (IV)

Céfotaxime

CLAFORAN 0,5 g, poudre et solvant pour solution injectable (IV - IM)

CLAFORAN 1 g, poudre et solvant pour solution injectable (IV - IM)

CLAFORAN 1 g, poudre et solvant pour solution injectable (IM)

CLAFORAN 2 g, poudre et solvant pour solution injectable (IV - IM)

Céftriaxone

ROCEPHINE 250 mg/5ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV)

ROCEPHINE 500 mg/2 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IM) et ses génériques

ROCEPHINE 500 mg/5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV) et ses génériques

ROCEPHINE 1g/3,5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IM) et ses génériques

ROCEPHINE 1g/10 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV) et ses génériques

ROCEPHINE 2g/40ml, poudre et solvant pour solution pour perfusion (IV)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Etudes de l'efficacité et de la tolérance de la céfépime

a. Etude monocentrique, ouverte, randomisée, contrôlée versus ceftazidime.

104 enfants neutropéniques fébriles, âgés de 5 mois à 12 ans atteints de pathologies malignes, principalement de leucémies aiguës ont été inclus. Les enfants ont reçus céfépime 50 mg/kg toutes les 8 heures ou ceftazidime administré à la même posologie. 68 patients étaient évaluable. 136 épisodes fébriles ont été évalués. La durée médiane de la neutropénie < 100 PNN (80% des patients) est de 3 jours. La durée médiane de traitement est de 4 jours.

Critère principal d'évaluation : succès clinique défini par la résolution de la fièvre et des signes cliniques d'infection sans modification du traitement étudié et maintien de la réponse 7 jours après arrêt du traitement, éradication du germe dans les infections documentées.

Résultats :

Succès/Infection (nombre de patients)	Céfépime	Ceftazidime
Fièvre d'origine indéterminée	17/24	21/27
Infections microbiologiquement documentées	1/2	0/3
Infection cliniquement documentée	8/9	2/3

Aucun décès, ni événement indésirable sévère n'ont été imputé au traitement.

b. Etude multicentrique, ouverte, non comparative

45 enfants neutropéniques fébriles âgés de un à 18 ans, suivis dans des services d'oncologie ont été inclus. Certains enfants ont été inclus à plusieurs reprises. 63 épisodes fébriles étaient évaluable. La durée médiane de la neutropénie < 100 PNN (81% des patients) est de 4 jours. Les enfants ont reçus céfépime 50 mg/kg toutes les 12 heures associé à amikacine 15 mg/kg/j en deux injections. La durée médiane de traitement est de 6 jours. L'addition d'un glycopeptide (trithérapie) était autorisée en cas de signes évidents de détérioration dans les 3 jours de traitement, la persistance de fièvre après 72 jours de traitement, ou d'isolement d'un staphylocoque coagulase-négative methicilline-résistant.

Critère principal d'évaluation : Succès clinique

- succès total était défini par l'absence de fièvre et l'absence de signe d'infection après 72 heures de traitement,
- succès partiel était défini par la décroissance de la fièvre, l'absence de signe d'infection, l'absence de modification de l'antibiothérapie après 3 jours de traitement.

Résultats :

	Succès total (%)	Succès partiel (%)	Succès de la trithérapie (%)
Fièvre d'origine indéterminée(n=51)	57	10	25
Infections bactériologiquement documentée			
Bactériémie (n=5)	38	0	23
Infections urinaires (n=8)	100	-	-
Infection cliniquement documentée (n=1)	-	-	1/1

Aucun décès, ni toxicité particulière ne sont survenus.

3.2. Conclusion

Les études menées chez l'enfant avec des effectifs réduits, dans les neutropénies de courte durée ont montrées des résultats superposables à ceux obtenus chez l'adulte.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

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

Ces spécialités sont des traitements de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Le niveau de Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge actuelle des épisodes fébriles du nourrisson et de l'enfant.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Une antibiothérapie empirique doit être instituée immédiatement après prélèvements bactériologiques.

le choix de l'antibiothérapie doit prendre en compte l'écologie du service (résistance bactérienne, épidémiologie) et du patient (antibiothérapie antérieure, type d'infection lors d'une précédente hospitalisation, résultats bactériologiques...).

Le traitement de référence associe une bêta-lactamine à large spectre et un aminoside.

L'antibiothérapie doit être quotidiennement reconsidérée et éventuellement modifiée en tenant compte de l'état clinique, des résultats du bilan bactériologique initial, de l'épidémiologie locale, des "trous" de l'antibiothérapie de première ligne.

4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication.