



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

1^{er} février 2006

**TAZOCILLINE 2 g/250 mg, poudre pour solution pour perfusion
flacon B/1 (CIP : 369 192-1)**

**TAZOCILLINE 4 g/500 mg, poudre pour solution pour perfusion
flacon B/1 (CIP : 369 194-4)**

Laboratoire WYETH PHARMACEUTICALS FRANCE

pipéracilline sodique
tazobactam sodique

Liste I
Médicaments soumis à prescription hospitalière

Agréés aux collectivités

Dates de l'AMM et du dernier rectificatif : 2 juillet 1992, 26 septembre 2005

Motif de la demande : Inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

pipéracilline sodique
tazobactam sodique

1.2. Indications

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

Elles sont limitées aux infections dues aux germes reconnus sensibles, notamment dans leurs manifestations :

- respiratoires basses,
- urinaires à l'exclusion des prostatites,
- intra-abdominales et biliaires,
- cutanées,
- épisodes fébriles chez les patients neutropéniques.

Il n'existe pas de documentation d'efficacité de pipéracilline/tazobactam pour certaines infections, telles que les prostatites, méningites ou ostéo-arthrites posant des problèmes spécifiques de diffusion de l'antibiotique et de l'inhibiteur.

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

1.3. Posologie

Voie d'administration : perfusion.

Posologie :

- Chez l'adulte, la posologie usuelle est de 4 g/500 mg (pipéracilline/tazobactam) toutes les 8 heures, soit 12 g/1,5 g (pipéracilline/tazobactam) par jour. La posologie dépend de la sévérité et de la localisation de l'infection, ainsi que du poids du malade; elle peut être augmentée jusqu'à 4g/500 mg (pipéracilline/tazobactam) toutes les 6 heures, soit 16 g/2 g (pipéracilline/tazobactam) par jour.

- Chez l'enfant de plus de 12 ans, la posologie est de 240 mg/30 mg à 320 mg/40 mg par kg par jour de pipéracilline et de tazobactam, répartis en 3 à 4 perfusions.

En cas d'insuffisance rénale :

Clairance de la créatinine ml/min	Dose maximale recommandée quotidienne
> 40	Pas d'ajustement
20-40	12 g (pipéracilline) - 1,5 g (tazobactam) répartis en 3 injections (4 g/500 mg x 8 h)
< 20 et hémodialyse	8 g (pipéracilline) - 1 g (tazobactam) répartis en 2 injections (4 g/500 mg x 12 h)

Chez le patient hémodialysé, la posologie quotidienne sera de 8 g/1 g, en deux administrations à 12 heures d'intervalle ; après chaque séance d'hémodialyse, une administration supplémentaire de 2 g/250 mg sera faite.

Chez les sujets âgés dont la clairance de la créatinine est supérieure à 40 ml/min, pas de modifications posologiques ; si elle est inférieure à 40 ml/min, l'adaptation sera la même que pour les insuffisants rénaux.

1.4. Propriétés pharmacodynamiques

Le tazobactam n'a pas d'activité antibactérienne.

Le Spectre d'activité antibactérienne de la pipéracilline est large, couvrant la plupart des espèces bactériennes à Gram positif et à Gram négatif, aérobies et anaérobies, impliquées en pathologie humaine.

Les espèces résistantes sont :

Aérobies à Gram positif

Enterococcus faecium, *Staphylococcus méti-R* *

Aérobies à Gram négatif

Legionella

Autres

Chlamydia, *Mycobacterium*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

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

Avis de la commission du 30 septembre 1992

TAZOCILLINE 2g/250 mg, lyophilisat pour usage parentéral

TAZOCILLINE 3g/375 mg, lyophilisat pour usage parentéral

TAZOCILLINE 4g/500 mg, lyophilisat pour usage parentéral

Proposition d'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Avis de la commission du 22 janvier 2003

TAZOCILLINE 4g/500 mg, poudre et solution pour perfusion (Flacon avec système intégré de transfert pour poches).

Cette spécialité est un complément de TAZOCILLINE 4g/500 mg, poudre et solution pour perfusion, flacon.

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

J : ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J01 : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE
J01C : BETALACTAMINES : PENICILLINES
J01CR : ASSOCIATIONS DE PENICILLINES, INHIBITEURS DE
BETALACTAMASES INCLUS
J01CR05 : Pipéracilline et inhibiteur d'enzyme

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Uréido-pénicillines :
mezlocilline = BAYPEN 0,5g, 1g, 2 g, 5g (IV)

Carboxy-pénicillines :
ticarcilline = TICARPEN 1g, 2g (IM, IV), 5g (IV)
ticarcilline + acide clavulanique = CLAVENTIN 500mg, 1,5g, 3g, 5g (IV)

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Antibiotiques de même spectre d'activité anti-microbienne ou de spectre voisin, administrés par voie parentérale.

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Dans le cadre du passage en ville, aucune donnée clinique nouvelle n'a été présentée par la firme.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Service médical rendu

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

Ces spécialités entrent dans le cadre de traitements curatifs.

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

Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

Le Service Médical Rendu par ces spécialités est important.

5.2. Amélioration du service médical rendu

La Commission considère que l'apport thérapeutique de TAZOCILLINE dans la prise en charge des infections sévères et les infections à germes multi-résistants reste important.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

En milieu hospitalier, TAZOCILLINE est utilisée dans le traitement des infections sévères, monomicrobiennes et plurimicrobiennes à germes à Gram positif et négatif producteurs d'une bêtalactamase sensible à cet inhibiteur, à l'exception des méningites. Elle est parfois utilisée dans certains protocoles de traitement probabiliste des épisodes fébriles au cours des neutropénies chimio-induites¹.

TAZOCILLINE fait partie des principaux antibiotiques recommandés dans la prise en charge de l'infection broncho-pulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose².

La mise à disposition en ville a pour but de faciliter l'accessibilité du médicament à des patients ambulatoires dans le cadre d'un traitement antibiotique prolongé et contrôlé devant être poursuivi au-delà de la sortie de l'hôpital, la prescription hospitalière garantissant par ailleurs l'encadrement de l'utilisation du médicament.

5.4. Population cible

La population correspondant à l'utilisation en ville de TAZOCILLINE est représentée par les patients atteints d'infections nosocomiales et pouvant bénéficier d'un traitement par TAZOCILLINE en ambulatoire d'emblée ou pour la poursuite de leur traitement instauré à l'hôpital.

Nous ne disposons pas de données permettant de préciser cette population.

Les patients concernés sont essentiellement des patients atteints de mucoviscidose et porteurs d'infections à germes multi-résistants, en particulier à *Pseudomonas aeruginosa*, traités en ambulatoire.

En France, la population des patients atteints de mucoviscidose est estimée à environ 5000 à 6000 patients.

En 2003, l'Observatoire National de la Mucoviscidose (ONM) rapporte que 37,9 % étaient âgés de 18 ans ou plus, 39 % des patients de moins de 18 ans et 70 % des adultes sont colonisés de façon chronique par *Pseudomonas aeruginosa*³.

TAZOCILLINE étant réservé à l'adulte et l'enfant âgé de plus de 12 ans, la population cible est estimée au maximum entre 2500 et 3000 patients/an.

5.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

Compte tenu des délais d'approvisionnement, la mise à disposition en ville de ces spécialités nécessite une bonne coordination entre les pharmacies de ville et les pharmacies hospitalières.

¹ PILLY E . Maladies infectieuses et tropicales – 18^e édition, 2M2, 2002 : pp 53.

² ANAES – Conférence de consensus. Prise en charge du patient atteint de mucoviscidose. 18 – 19 novembre 2002. Palais du Luxembourg – Paris. <http://www.anaes.fr>.

³ Observatoire National de la Mucoviscidose – Résultats préliminaires Année 2003.
http://www.vaincrelamuco.org/publications/results_preliminaires_ONM2003.pdf

5.5.1. Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

5.5.2. Taux de remboursement : 65 %