



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

1 février 2006

TIENAM 250 mg IV : poudre pour perfusion
flacon B/1 (CIP : 365 844-4)

TIENAM 500 mg IV : poudre pour perfusion
flacon B/1 (CIP : 365 846-7)

TIENAM 500 mg IV : poudre pour perfusion (avec système de transfert)
flacons B/10 (CIP : 365 845-0)

TIENAM 500 mg IM : poudre et solution pour usage parentéral
flacon B/1 (CIP : 365 847-3)

Laboratoire MERCK SHARP & DOHME CHIBRET

imipenem monohydrate + cilastatine sodique

Liste I
Médicaments soumis à prescription hospitalière

Agréés aux collectivités

Date de l'AMM : 25 novembre 1986

Rectificatifs d'AMM : 24 février 2003, 18 août 2003, 29 septembre 2004, 29 novembre 2004

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

- imipénème monohydrate
- cilastatine sodique

1.2. Indications

Les indications des formes intraveineuses sont limitées aux infections sévères dues aux germes sensibles à l'imipénème (à l'exclusion des méningites) notamment dans les manifestations :

- abdominales
- broncho-pulmonaires
- gynécologiques
- septicémiques
- génito-urinaires
- ostéo-articulaires
- cutanées et des parties molles
- endocarditiques

Les indications de la forme intramusculaire sont limitées aux infections urinaires peu graves documentées à germes multi-résistants.

1.3. Posologie

La posologie quotidienne dépend du type et de la sévérité de l'infection, de la sensibilité du/des germe(s) en cause, de la fonction rénale et du poids du malade.

- *Chez l'adulte*

Les posologies ci-dessous correspondent à un poids corporel de 70 kg.

Chez les sujets ayant une fonction rénale normale

1 à 2 g, répartis en 3 ou 4 perfusions par jour.

Dans certains cas, la posologie peut être augmentée jusqu'à 50 mg/kg/jour, sans dépasser cependant 4 g par jour.

Chez les insuffisants rénaux

- Insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 70 et 31 ml/min/1,73 m²) : 0,50 g 3 ou 4 fois par jour, soit en moyenne 1,5 à 2 g par jour avec une posologie maximale de 30 mg/kg/jour.
- Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 11ml/min/1,73 m²) : 0,50 g 2 à 3 fois par jour, avec une posologie maximale de 20 mg/kg/jour.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min/1,73 m²) : 0,25 à 0,50 g 2 fois par jour, soit en moyenne 0,50 à 1,0 g/jour sans dépasser la posologie maximale de 12,5 mg/kg/jour.

Pour les malades dont la clairance de la créatinine est $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, il est préférable de n'utiliser ce médicament que lorsqu'une hémodialyse est envisagée.

- Patients hémodialisés :

Compte tenu de l'épuration par la dialyse de l'imipénème et de la cilastatine, le médicament doit être administré après chaque séance de dialyse, puis toutes les 12 heures. Ces malades et plus particulièrement ceux qui ont des antécédents neurologiques, doivent être surveillés avec attention.

Les données sont insuffisantes actuellement pour recommander l'utilisation de ce médicament chez les malades sous dialyse péritonéale.

- Chez l'enfant

Les posologies recommandées chez l'enfant et le nourrisson sont les suivantes :

- chez les enfants pesant 40 kg ou plus, la posologie recommandée est celle de l'adulte.
- chez les enfants ou nourrissons pesant moins de 40 kg, la posologie recommandée est de 60 mg/kg/jour, répartie en 4 perfusions. Des enfants âgés de 3 mois à 3 ans ont été traités à des posologies allant jusqu'à 100 mg/kg/j réparties en 4 perfusions, sans dépasser une posologie quotidienne de 2 grammes.

Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander une posologie chez les enfants de moins de 3 mois ou chez les enfants ayant une insuffisance rénale (créatininémie $>20 \text{ mg/l}$ ou 177 micromoles/l).

TIENAM 500 mg, poudre et solution pour usage parentéral (IM)

Les recommandations concernant la posologie de TIENAM correspondent à la dose d'imipénème à administrer, associée à une même quantité de cilastatine.

La posologie administrée sera de 500 mg toutes les 12 heures.

La posologie et l'efficacité de TIENAM intramusculaire n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une insuffisance rénale, ni en pédiatrie.

1.4. Propriétés pharmacodynamiques

La cilastatine n'a pas d'activité antibactérienne.

Le spectre d'activité de l'imipénème 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

Corynebacterium jeikeium, *C. urealyticum*, *Staphylococcus méti-R*

Aérobies à Gram négatif

Aeromonas hydrophila, *Chryseobacterium meningosepticum*, *C. odoratum*, *Legionella*, *Stenotrophomonas maltophilia*

Autres :

Chlamydia, Mycobactéries, *Mycoplasma*, *Rickettsia*

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

Avis de la commission du 12 mai 1993

TIENAM 500 mg IM, poudre et solution pour usage parentéral B/10

TIENAM 750 mg IM, poudre et solution pour usage parentéral B/10

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

Avis de la commission du 5 mars 1997

TIENAM 500mg/500mg, poudre pour perfusion avec système de transfert pour poche qui complète la gamme de TIENAM 250mg/250mg et 500 mg/ 500mg poudre pour perfusion.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

J : ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J01 : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE
J01D : AUTRES BETALACTAMINES
J01DH : CARBAPENEMS
J01DH51 : Imipénème et inhibiteur d'enzyme

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

méropénème - MERONEM 250 mg, 500 mg et 1 g (IV)

ertapénème - INVANZ 1g (IV)

(agréés uniquement aux collectivités)

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 TIENAM dans la prise en charge des infections sévères et les infections à germes multi-résistants reste important.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

TIENAM est principalement utilisé pour le traitement des infections nosocomiales. Une prescription probabiliste peut être réalisée lors de la mise en jeu du pronostic vital. La bonne diffusion de la molécule autorise son emploi dans des sites aussi variés que les sphères respiratoires, uro-génitales, mais aussi dans l'abdomen, les tissus mous (à l'exclusion des méninges)¹.

La forme IM est réservée, chez l'adulte, aux infections urinaires peu graves documentées à germes multi-résistants.

TIENAM IV 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 TIENAM est représentée par les patients atteints d'infections nosocomiales à germes sensibles à l'imipénème et pouvant bénéficier d'un traitement par l'imipénème 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.

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>.

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.

TIENAM étant utilisé chez l'adulte et l'enfant, 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 hospitalières et les pharmacies de ville.

5.5.1. Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

5.5.2. Taux de remboursement : 65 %

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