



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1er mars 2006

AXEPIM 0,5 g, poudre pour usage parentéral
Flacon en verre de 0,961 g, code CIP : 370 229-2

AXEPIM 1 g, poudre pour usage parentéral
Flacon en verre de 1,923 g, code CIP: 370 230-0

AXEPIM 2 g, poudre pour usage parentéral
Flacon en verre de 3,846 g, code CIP : 370 234-6

Laboratoire BRISTOL - MYERS SQUIBB

cefepime (dichlorhydrate de) monohydrate

liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière

Date de l'AMM : 27/07/1993

Date du rectificatif clinique d' AMM : 05/05/2004

Sortie réserve hospitalière : 15 décembre 2004

Spécialités inscrites sur la liste sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (JO du 20/10/1993)

Motif de la demande :Inscription Sécurité Sociale.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

cefepime (dichlorhydrate de) monohydrate

1.2. Indications

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.

1.3. 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 < 50 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.

Les protocoles d'adaptation posologique chez l'insuffisant rénal, sont décrits dans le tableau ci-après:

posologie usuelle	Clairance à la créatinine (ml/min)			
	50 - 30	29 - 11	< 10	Hémodialyse
1 g, 2 fois par jour	1 g, 1 fois par jour	500 mg, 1 fois par jour	250 mg, 1 fois par jour	dose de charge : 1 g, suivi de 500 mg, 1 fois/jour*
2 g, 2 fois par jour	2 g, 1 fois par jour	1 g, 1 fois par jour	500 mg, 1 fois par jour	dose de charge : 1 g, suivi de 500 mg, 1 fois/jour*
2 g, 3 fois par jour	1 g, 3 fois par jour	1 g, 2 fois par jour	1 g, 1 fois par jour	dose de charge : 1 g, suivi de 500 mg, 1 fois/jour*
50 mg/kg 3 fois par jour	25 mg/kg 3 fois par jour	25 mg/kg 2 fois par jour	25 mg/kg 1 fois par jour	

*les jours de dialyse, une dose doit être administrée après la séance de dialyse.

Lorsque seule la créatininémie (CRS) est disponible, l'équation de Cockcroft peut être utilisée pour estimer la clairance à la créatinine. La CRS doit représenter l'état d'équilibre de la fonction rénale :

$$Cl.Cr \text{ (ml/mn)} = \frac{\text{Poids (Kg)} \times (140 - \text{âge})}{7.2 \times \text{CRS (mg/l)}}$$

Cette équation s'applique aux sujets de sexe masculin. Pour les patients de sexe féminin, la clairance à la créatinine est équivalente à 0,85 fois la Cl.Cr calculée ci-dessus.

Chez les patients hémodialysés, les caractéristiques pharmacocinétiques du céfépime montrent qu'il est nécessaire de réduire les doses. Ces patients doivent recevoir une dose de charge de 1 g le premier jour, puis 500 mg les jours suivants. Environ 68 % de la quantité totale de céfépime présente dans l'organisme est éliminée après 3 heures de dialyse. Le jour de la dialyse, le céfépime doit être administré après la dialyse. Dans la mesure du possible, l'administration du céfépime se fera chaque jour à la même heure.

Chez les patients en dialyse péritonéale ambulatoire permanente, le céfépime peut être administré aux doses recommandées chez les sujets aux fonctions rénales normales mais toutes les 48 heures.

Mode d'administration

Le céfépime peut être administré par voie intra-veineuse (IV) (0,5g; 1g; 2g) en IV lente de 3 à 5 minutes ou en perfusion de 30 minutes, ou par voie intramusculaire profonde (IM) (0,5 g et 1 g).

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

Avis de la commission du 8 septembre 1993

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

Service médical rendu :

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.

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.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

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

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Céfotaxime :

CLAFORAN 0,5 g, 1g et 2g (IV - IM), 1g (IM), poudre et solvant pour solution injectable

Cefpirome :

EFROM 0,5 g/5 ml, 1 g/10 ml et 2 g/20 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IV)

Ceftazidime

FORTUM 250 mg et 500 mg, 1g et 2g poudre pour solution injectable (IM - IV)

FORTUMSET 1 g et 2g, poudre pour solution pour perfusion (IV)

Céftriaxone

ROCEPHINE 250 mg/5ml, 500mg/2ml, 1g/10 ml et 2g/40ml poudre et solvant pour solution injectable (IV)

ROCEPHINE 500 mg/2 ml et 1g/3,5 ml, poudre et solvant pour solution injectable (IM) et ses génériques

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/ REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Les études Chastagner et al. et Mustafa et al. versées pour l'indication en pédiatrie ont été précédemment analysées dans l'avis du 20 novembre 2002.
Aucune nouvelle donnée clinique n'a été présentée par la firme.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Aucune donnée disponible.

6.1. Service médical rendu

Chez l'adulte :

Dans ses indications, les infections qui relèvent de ce traitement antibiotique peuvent être graves, et mettre en jeu le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

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

Leur rapport efficacité/effets indésirables dans ces indications est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

Le Service Médical Rendu par ces spécialités est important.

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

Episodes fébriles au cours des neutropénies lorsque la durée prévisible de neutropénie est courte

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 Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

6.2. Amélioration du service médical rendu

La Commission considère que l'apport thérapeutique d'AXEPIM dans la prise en charge des infections à bacilles aérobies Gram négatif et positifs et à anaérobies sensibles reste important.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Dans l'ensemble de ses indications, le céfépime est le plus souvent un antibiotique de deuxième intention, ou d'emblée, après diagnostic microbiologique. Cette molécule est destinée principalement au traitement d'infections hospitalières à bactéries à Gram négatif, surtout résistantes aux antibiotiques plus usuels. Elle est le plus souvent prescrite en association.

Dans les épisodes fébriles chez les patients neutropéniques, c'est en général un traitement probabiliste, et suivant des protocoles propres aux différents services.

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.

Dans ce contexte, AXEPIM présente un intérêt thérapeutique pour les patients immuno-déprimés traités en ambulatoire ou lors de la poursuite de leur traitement dans les indications de l'AMM. Cet antibiotique peut également être utilisé pour le traitement d'infections au cours de la mucoviscidose.

6.4. Population cible

La population correspondant à l'utilisation en ville d'AXEPIM est représentée principalement par les patients pouvant bénéficier d'un traitement en ambulatoire d'emblée ou lors de la poursuite d'un traitement instauré à l'hôpital, dans les indications de l'AMM.

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

6.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

6.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

6.5.2. Taux de remboursement : 65%