

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CEFEPIME STRAGEN 2 g, poudre pour solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de CEFEPIME STRAGEN 2 g, poudre pour solution injectable / pour perfusion contient : 2 g de céfépime sous forme de dichlorhydrate de céfépime monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable / pour perfusion

Poudre blanche à jaune pâle.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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 et l'enfant > 40 kg :**

Traitement de patients souffrant de bactériémies en association ou potentiellement associées à l'une des infections listées ci-dessous :

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

En traitement empirique des patients présentant une neutropénie fébrile : Céfépime en monothérapie est indiqué en traitement empirique des patients présentant une neutropénie fébrile. Chez les patients présentant un risque élevé d'infections sévères (par exemple : patients avec des antécédents de greffe récente de moelle osseuse, présentant une hypotension, avec une hémopathie maligne sous-jacente, ou avec une neutropénie sévère ou prolongée), une monothérapie antimicrobienne peut ne pas être appropriée. Les données démontrant une efficacité du céfépime en monothérapie sont insuffisantes chez ces patients. (Cf. 5.1. Propriétés pharmacodynamiques).

- infections biliaires.

- **Chez le nourrisson de plus de deux mois et l'enfant ≤ 40 kg :**

- épisodes fébriles au cours des neutropénies lorsque la durée prévisible de neutropénie est courte. Les données cliniques disponibles chez le nourrisson et l'enfant ne permettent pas de recommander l'utilisation du céfépime en monothérapie.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Sujets aux fonctions rénales normales

Chez l'adulte et l'enfant > 40 kg

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 Pseudomonas	2 g IV	3 fois par jour

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

Chez le nourrisson de plus de 2 mois et l'enfant ≤ 40 kg:

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.

La durée du traitement est habituellement de 7 à 10 jours ; les infections plus sévères peuvent nécessiter un traitement plus long. Pour le traitement de l'épisode fébrile chez le patient neutropénique, la durée habituelle du traitement ne devrait pas être inférieure à 7 jours ou jusqu'à la disparition de la neutropénie.

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)			Hémodialyse
	50 - 30	29 - 11	≤ 10	
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) (0,5 g; 1 g; 2 g) 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) (voir rubrique 6.6).

4.3. Contre-indications

CEFEPIME STRAGEN est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà présenté :

- des réactions d'hypersensibilité au céfépime, ou à l'un des excipients listé en 6.1,
- des réactions d'hypersensibilité aux autres antibiotiques du groupe des céphalosporines (voir rubrique 4.4) ou aux bêtalactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Encéphalopathie

Les bêtalactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage et/ou d'insuffisance rénale, notamment chez le sujet âgé.

Réactions d'hypersensibilité

La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.

Comme avec les autres bêtalactamines, des cas de réactions sévères d'hypersensibilité, occasionnellement fatals, ont été reportés.

La prescription des céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable. L'allergie aux pénicillines étant croisée avec celle aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas.

L'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients pénicillino-sensibles; une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration.

L'emploi des céphalosporines est à proscrire formellement chez les sujets ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines. En cas de doute, la présence du médecin auprès du patient est indispensable à la première administration, afin de traiter une éventuelle réaction anaphylactique.

CEFEPIME STRAGEN doit être administré avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'asthme ou un terrain allergique.

Ces réactions peuvent nécessiter l'administration d'épinéphrine ou d'autre traitement de soutien.

Diarrhées à *Clostridium difficile*

Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* sont rapportés avec l'utilisation de nombreux antibiotiques, dont CEFEPIME STRAGEN. La sévérité de ces diarrhées peut aller jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital. Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique, puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.

Cet accident, rare avec les céphalosporines, impose l'arrêt immédiat du traitement et la mise en route d'une antibiothérapie spécifique appropriée. Dans ce cas, l'administration de produits favorisant la stase fécale doit absolument être évitée.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale, pour des clairances de créatinine inférieures ou égales à 50 ml/min, ou dans toute situation pouvant altérer la fonction rénale la posologie sera adaptée (voir rubrique 4.2) pour compenser la diminution du taux d'élimination du céfépime et pour éviter les répercussions cliniques dues à une élévation de la concentration plasmatique en antibiotique.

La posologie sera adaptée au stade d'insuffisance rénale, à la sévérité de l'infection et à la sensibilité du germe en cause (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Surinfection

Comme pour les autres antibiotiques, l'emploi de céfépime peut entraîner une croissance excessive des micro-organismes non sensibles. Il faudra prendre les mesures qui s'imposent en cas de surinfection au cours du traitement.

Sujet âgé

Sur les 6400 adultes inclus dans les essais cliniques, 35 % avaient plus de 65 ans et 16 % plus de 75 ans. La distribution du céfépime chez les personnes âgées (> 65 ans) a été étudiée. Chez les sujets aux fonctions rénales normales, aucune adaptation posologique n'est à envisager. Mais, la fonction rénale se dégradant avec l'âge, la posologie doit être adaptée à l'état de la fonction rénale du patient (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Il est prudent de surveiller la fonction rénale en cas d'association de céfépime avec des antibiotiques potentiellement néphrotoxiques (aminosides en particulier) ou avec des diurétiques puissants.

Interférences avec les examens biologiques

Une positivité du test de Coombs, sans mise en évidence d'hémolyse, a été décrite chez des patients traités par céfépime deux fois par jour.

Une réaction faussement positive pouvant se produire lors de la recherche d'une glycosurie, les méthodes de dosage utilisant la glucose-oxydase doivent être de préférence utilisées.

Activité antibactérienne

Au regard du spectre limité d'activité antibactérienne, CEFEPIME STRAGEN n'est pas indiqué dans le traitement de certains types d'infection, à moins que le germe soit déjà identifié et connu pour être sensible au céfépime ou qu'il y ait une forte présomption pour que le germe probable soit sensible (voir section 5.1).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Antibiotiques bactériostatiques

Le traitement concomitant par un antibiotique bactériostatique peut interférer avec les bêtalactamines.

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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou foetotoxique du céfépime.

Cependant, en l'absence d'études cliniques adéquates et bien contrôlées chez la femme enceinte, l'utilisation de céfépime ne peut être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement

Le passage dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques.

Cependant des précautions doivent être prises lorsque le céfépime est utilisé chez la femme allaitante. Interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

Fertilité

Aucune modification de la fertilité n'a été observée chez les rats. Il n'y a aucune donnée sur l'impact du céfépime sur la fertilité humaine.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce médicament peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines notamment du fait de la survenue possible d'encéphalopathie (voir rubriques 4.4, 4.8, 4.9).

4.8. Effets indésirables

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables par système organe (termes MedDRA) et selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$; $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$; $\leq 1/100$), rare ($\geq 1/10000$; $\leq 1/1000$), très rare ($\leq 1/10000$), et inconnu (la fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Système organe	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Peu fréquent	Candidoses orales
	Rare	Candidoses
	Très rare	Infections vaginales
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Anémie, éosinophilie
	Peu fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie, neutropénie
	Inconnu	Anémie aplasique* anémie hémolytique*, agranulocytose
Affection du système immunitaire	Rare	Réactions anaphylactiques, angioedème
	Très rare	Choc anaphylactique
Affections psychiatriques	Inconnu	Hallucinations**, confusion**
Affections du système nerveux	Rare	Céphalées, paresthésie
	Très rare	Convulsions, dysgeusie, vertiges
	Inconnu	Encéphalopathie **, crises convulsives**, état altéré de la vigilance et de la conscience**, épilepsie**, myoclonies**, coma**
Affections vasculaires	Peu fréquent	Phlébite au site d'injection IV, thrombophlébite au site d'injection IV
	Très rare	Hypotension, vasodilatation
	Inconnu	Hémorragies*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare	Dyspnée
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhées
	Peu fréquent	Nausées, vomissements
	Rare	Constipation
	Très rare	Colites pseudomembraneuses, colite, douleurs abdominales, ulcération buccale
	Fréquent	Rash

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Erythème, urticaire, prurit
	Inconnu	Epidermolyse toxique* syndrome de Stevens Johnson*, érythèmes polymorphes*
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Insuffisance rénale
	Inconnu	Néphropathie toxique*
Affections des organes de reproduction et du sein	Rare	Prurit génital
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Réaction au site de perfusion
	Peu fréquent	Inflammation au site de perfusion, douleur et inflammation au point d'injection IM ou IV, fièvre
	Rare	Frissons
Investigations	Très fréquent	Test de Coombs positif
	Fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines, des ALAT, ASAT, de la bilirubinémie, augmentation du temps de prothrombine, augmentation du temps de céphaline activée
	Peu fréquent	Augmentation transitoire de l'urémie, de la créatininémie
	Très rare	Diminution de la phosphorémie
	Inconnu	Glycosurie faussement positive*

* Ces effets indésirables ont été généralement attribués à d'autres produits de la même classe

** Les bêta-lactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage et/ou d'insuffisance rénale, notamment chez le sujet âgé (voir rubrique 4.9). Généralement, les symptômes de neurotoxicité ont été d'évolution favorable à l'arrêt du traitement et/ou après hémodialyse. Cependant, il y a eu quelques cas d'évolution fatale.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Les bêta-lactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage et/ou d'insuffisance rénale.

En cas de surdosage sévère, particulièrement chez des patients ayant une fonction rénale altérée, les taux sériques du céfépime peuvent être réduits par l'hémodialyse. La dialyse péritonéale n'est d'aucune efficacité.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, code ATC : J01DE01

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

Expérience clinique :

Patients présentant une neutropénie fébrile : La tolérance et l'efficacité du traitement empirique des neutropénies fébriles par céfépime en monothérapie ont été évaluées dans deux études cliniques multicentriques, randomisées, comparant le céfépime en monothérapie (à la dose de 2 g IV toutes les 8 heures) au ceftazidime en monothérapie (à la dose de 2g IV toutes les 8 heures). Ces études concernaient 317 patients évaluable.

Le tableau 1 décrit les caractéristiques de la population de patients évaluable.

Tableau 1 : Données démographiques des patients évaluable (1^{er} épisode seulement)		
	Céfépime	Ceftazidime
Total	164	153
Age médian (année)	56.0 (intervalle, 18-82)	55.0 (intervalle, 16-84)
Homme	86 (52%)	85 (56%)
Femme	78 (48%)	68 (44%)
Leucémie	65 (40%)	52 (34%)
Autres hémopathies malignes	43 (26%)	36 (24%)
Tumeur solides	54 (33%)	56 (37%)
Nombre absolu de neutrophiles médian (nadir) (cellules/ µL)	20.0 (intervalle, 0-500)	20.0 (intervalle, 0-500)
Durée médiane de la neutropénie (jours)	6.0 (intervalle, 0-39)	6.0 (intervalle, 0-32)
Cathéter veineux à demeure	97 (59%)	86 (56%)
Antibiothérapie prophylactique	62 (38%)	64 (42%)
Greffe de moelle osseuse	9 (5%)	7 (5%)
PAS <90 mm Hg à l'inclusion	7 (4%)	2 (1%)

PAS= Pression Artérielle Systolique

Le tableau 2 décrit les taux de réponse clinique observés. Pour tous les critères de mesure, céfépime a été thérapeutiquement équivalent au ceftazidime.

Tableau 2 : Taux de réponse poolés sous traitement empirique des neutropénies fébriles		
Critères de mesure	% de Réponse	
	Céfépime (n= 164)	Ceftazidime (n= 153)
Episode primaire résolu sans modification de traitement, sans nouvel épisode fébrile ou infection, et avec antibiothérapie par voie orale autorisée jusqu'à la fin du traitement.	51	55
Episode primaire résolu sans modification de traitement, sans nouvel épisode fébrile ou	34	39

infection, et sans antibiothérapie par voie orale après traitement.		
Survie, toute modification de traitement autorisée	93	97
Episode primaire résolu sans modification de traitement, avec antibiothérapie par voie orale est autorisée jusqu'à la fin du traitement.	62	67
Episode primaire résolu sans modification de traitement, et sans antibiothérapie par voie orale après traitement.	46	51

Les données démontrant l'efficacité de céfépime en monothérapie chez des patients présentant un risque élevé d'infections sévères (notamment des patients avec des antécédents de greffe récente de moelle osseuse, présentant une hypotension à l'inclusion, ou une hémopathie maligne sous-jacente ou une neutropénie sévère ou prolongée) sont insuffisantes. Il n'y a pas de données disponibles chez des patients présentant un choc septique.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S ≤ 4 mg/l et R > 32 mg/l

CMI pneumocoque : S ≤ 0,5 mg/l et R > 2 mg/l (voie parentérale)

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10 %) (valeurs extrêmes)
<u>Espèces sensibles</u>	
Aérobies à Gram positif	
<i>Staphylococcus méti-S</i>	
<i>Streptococcus</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15 – 35 %
Aérobies à Gram négatif	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	
<i>Citrobacter freundii</i>	
<i>Citrobacter koseri</i>	
<i>Enterobacter</i>	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella</i>	0 – 20 %

<i>Morganella morganii</i> <i>Neisseria</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia</i> <i>Salmonella</i> <i>Serratia</i> <i>Shigella</i> Anaérobies <i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Prevotella</i>	15 %
<u>Espèces modérément sensibles</u> (in vitro de sensibilité intermédiaire) Aérobies à Gram négatif <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15 – 35 %
<u>Espèces résistantes</u> Aérobies à Gram positif Entérocoques <i>Listeria</i> <i>Staphylococcus méti-R*</i> Aérobies à Gram négatif <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Anaérobies <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium difficile</i>	

* 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du céfépime est linéaire dans l'intervalle de dose 250 mg – 2 g (IV) et 500 mg – 2 g (IM). Elle ne varie pas au cours de la durée du traitement.

Absorption

Après administration IM, la résorption est rapide et complète.

Distribution

Les concentrations plasmatiques moyennes de céfépime observées chez l'adulte de sexe masculin après perfusion IV unique de 30 minutes d'une dose de 250 mg, 500 mg, 1 g et 2 g ou après injection IM unique d'une dose de 500 mg, 1 g et 2 g sont résumées dans le tableau suivant:

Concentrations plasmatiques moyennes de céfépime (µg/ml)

Céfépime dose	0,5 hr	1,0 hr	2,0 hr	4,0 hr	8,0 hr	12,0 hr
250 mg IV	20,1	10,9	5,9	2,6	0,5	0,1
500 mg IV	38,2	21,6	11,6	5	1,4	0,2
1 g IV	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g IV	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg IM	8,2	12,5	12	6,9	1,9	0,7
1 g IM	14,8	25,9	26,3	16	4,5	1,4
2 g IM	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Les concentrations de céfépime dans les tissus et les liquides biologiques sont décrites dans le tableau suivant :

Concentration moyenne du céfépime dans les tissus et liquides biologiques

Tissus liquides ou	Dose/voie administration	Prélèvement: intervalle de temps moyen (hr)	Concentration moyenne Tissus (µg/g) Liq. Bio (µg/ml)	Concentration plasmatique moyenne (µg/ml)
Urine	500 mg IV	0 - 4*	292	4,9**
	1 g IV	0 - 4*	926	10,5**
	2 g IV	0 - 4*	3120	20,1**
Bile	2 g IV	9	11,2	9,2
Liquide péritonéal	2 g IV	4,4	18,3	24,8
Liquide interstitiel	2 g IV	1,5	81,4	72,5
Muqueuse bronchique	2 g IV	4,8	24,1	40,4
Appendice	2 g IV	5,7	5,2	17,8
Vésicule biliaire	2 g IV	9,6	8,1	8,5

*Urines prélevées dans l'intervalle 0 - 4 hr après administration.

**Plasma prélevé 4 hr après l'injection.

La distribution tissulaire du céfépime ne varie pas dans l'intervalle de doses 250 mg - 2 g. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est de 18 litres. La demi-vie d'élimination du céfépime est de 2 heures en moyenne. Il n'a pas été observé de phénomène d'accumulation chez les sujets recevant des doses de 2 g IV toutes les 8 heures durant une période de 9 jours. La fixation aux protéines plasmatiques est inférieure à 19 % et est indépendante de la concentration sérique en céfépime. La demi-vie d'élimination est prolongée chez l'insuffisant rénal.

Biotransformation

Le céfépime est peu métabolisé. Il est transformé en N-méthylpyrrolidine N-oxyde qui est excrété dans les urines, correspondant à 7 % de la dose administrée.

Élimination

La clairance totale moyenne est de 120 ml/mn. La clairance rénale moyenne du céfépime est de 110 ml/mn, son élimination s'effectue pratiquement exclusivement par voie rénale, essentiellement par filtration glomérulaire. 85 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines. Après administration d'une dose de 500 mg par voie IV, les concentrations de céfépime ne sont pas détectables au-delà de 12 heures dans le plasma et 16 heures dans les urines.

La concentration moyenne urinaire, dans l'intervalle 12 - 16 heures après l'injection est de 17,8 µg/ml. Après administration de 1 ou 2 g par voie IV, les concentrations urinaires moyennes sont respectivement de 26,5 et 28,8 µg/ml dans l'intervalle 12 - 24 heures.

Les taux plasmatiques ne sont plus détectables après 24 heures.

Sujet âgé

La distribution du céfépime chez les personnes âgées (> 65 ans) a été étudiée. Chez les sujets aux fonctions rénales normales, aucune adaptation posologique n'est à envisager. Chez les sujets insuffisants rénaux (filtration glomérulaire < 50 ml/min), la posologie devra être adaptée pour compenser un plus faible taux d'élimination rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4). Des cas d'encéphalopathies réversibles ont été rapportés, la plupart des cas étant apparus chez l'insuffisant rénal recevant des posologies supérieures aux doses recommandées, en particulier chez le sujet âgé (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Nourrisson de plus de 2 mois/enfant

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

Insuffisant hépatique

La cinétique du céfépime n'est pas modifiée chez le sujet insuffisant hépatique recevant une dose unique de 1 g. Par conséquent, une adaptation de posologie n'est pas nécessaire.

Insuffisant rénal

Les études menées chez des sujets présentant des degrés variés d'insuffisance rénale ont démontré un allongement significatif de la durée de demi-vie d'élimination. Il existe une relation linéaire entre la clairance individuelle et la clairance à la créatinine chez des sujets présentant une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.2). La demi-vie moyenne d'élimination chez les patients dialysés (hémodialyse ou dialyse péritonéale ambulatoire continue) est de 13 - 17 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Arginine.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Il existe une incompatibilité physique et chimique avec le métronidazole, la vancomycine, la gentamicine, la tobramycine, la nétilmicine et l'aminophylline. Si une administration intraveineuse simultanée est indiquée, ces substances ne doivent pas être administrées mélangées avec le céfépime ni par la même voie veineuse.

6.3. Durée de conservation

Produit fini:

3 ans

Solution reconstituée et/ou diluée :

Après reconstitution avec de l'eau pour préparation injectable ou après reconstitution et dilution dans les solvants compatibles (cf. paragraphe compatibilité) : la stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 4 heures à 25°C et 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur).

D'un point de vue microbiologique, les solutions reconstituées et/ou diluées doivent être utilisées immédiatement, à moins que la reconstitution et la dilution aient été réalisées dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Une boîte contient 1 ou 10 flacons de poudre pour solution injectable / pour perfusion, correspondant à 2,0 g de céfépime.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Administration intraveineuse

Le céfépime peut être mis en solution avec de l'eau pour préparation injectable ou tout autre solvant compatible (cf. paragraphe compatibilité).

Volume de reconstitution avant administration

Flacon	Volume de solvant à ajouter (ml)	Volume approximatif disponible (ml)	Concentration approximative (mg/ml)
2 g IV	10,0	12.8	160

Les solutions reconstituées destinées à la voie intraveineuse peuvent être administrées directement en IV lente (3 à 5 minutes) ou par l'intermédiaire de la tubulure de perfusion ou bien directement dans le liquide de perfusion compatible, à administrer en 30 minutes.

Compatibilité

Le céfépime est compatible avec les solvants et solutions suivants: Chlorure de sodium 0,9 % (avec ou sans Glucose 5 %), Glucose 5 ou 10 %, liquide de Ringer (avec ou sans glucose 5 %).

Le céfépime peut être administré simultanément avec d'autres antibiotiques à condition de ne pas utiliser la même seringue, la même perfusion ni le même site d'injection.

Voir la rubrique pour les incompatibilités.

Comme avec d'autres céphalosporines, la solution reconstituée peut évoluer vers une coloration jaune-ambree ne correspondant pas à une perte d'activité.

Le contenu d'un flacon est à usage unique. Toute quantité résiduelle d'une solution prête à l'emploi doit être éliminée.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

STRAGEN FRANCE

30 RUE EDOUARD NIEUPORT
69008 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 302 093 0 1 : Boîte de 1 flacon.
- 34009 302 093 2 5 : Boîte de 10 flacons.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16/06/2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

24/12/2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.