

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

EXBLIFEP 2 g/0,5 g poudre pour solution à diluer pour perfusion

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon contient du dichlorhydrate de céfépime monohydraté équivalant à 2 g de céfépime et 0,5 g d'enmétazobactam.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre à diluer).

Poudre blanche à jaunâtre.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

EXBLIFEP est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- Infections urinaires compliquées (IUc), y compris les pyélonéphrites
- Pneumonies nosocomiales (PN), y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM).

Traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections listées ci-dessus.

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

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

Pour les infections urinaires compliquées (IUc), y compris les pyélonéphrites, la dose recommandée pour les patients ayant une fonction rénale normale est de 2 g/0,5 g de céfépime/enmétazobactam toutes les 8 heures, administrée par perfusion intraveineuse pendant une durée de 2 heures.

Chez les patients dont la clairance rénale est augmentée ( $DFGe > 150 \text{ mL/min}$ ), un allongement de la durée de la perfusion à 4 heures est recommandé (voir rubrique 5.2).

Pour les pneumonies nosocomiales (PN), y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), la dose recommandée pour les patients ayant une fonction rénale normale est de

2 g/0,5 g de céfépime/enmétazobactam toutes les 8 heures, administrée par perfusion intraveineuse pendant une durée de 4 heures.

La durée habituelle du traitement est de 7 à 10 jours. En général, la durée de traitement ne doit pas être inférieure à 7 jours, ni supérieure à 14 jours. Chez les patients présentant une bactériémie, un traitement pouvant aller jusqu'à 14 jours peut être nécessaire.

### Populations particulières

#### *Patients âgés*

Aucune adaptation de la dose n'est requise pour les sujets âgés sur la seule base de l'âge (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance rénale*

Une adaptation de la dose est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) absolu inférieur à 60 mL/min (voir rubrique 5.2). Le Tableau 1 indique les adaptations posologiques recommandées selon les degrés de l'insuffisance rénale.

Les patients sous thérapie de remplacement rénal continue (TRRC) nécessitent une dose plus élevée que les patients sous hémodialyse. Pour les patients qui reçoivent une thérapie de remplacement rénal continue, la dose doit être adaptée en fonction de la clairance de la TRRC (CLTRRC en mL/min).

Chez les patients dont la fonction rénale fluctue, les concentrations sériques de créatinine et le DFGe doivent être surveillés au moins quotidiennement et la dose d'EXBLIFEP doit être adaptée en conséquence.

Pour les patients présentant une pneumonie nosocomiale (PN), dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), la durée de perfusion doit être de 4 heures quel que soit l'état de la fonction rénale.

**Tableau 1 : Dose recommandée d'EXBLIFEP chez les patients présentant une insuffisance rénale**

<b>DFGe absolu (mL/min)</b>	<b>Schéma posologique recommandé pour EXBLIFEP (céfépime/enmétazobactam)</b>	<b>Intervalle entre les administrations</b>
Insuffisance rénale légère (60 - < 90)	céfépime 2 g et enmétazobactam 0,5 g	Toutes les 8 heures
Insuffisance rénale modérée (30 - < 60)	céfépime 1 g et enmétazobactam 0,25 g	Toutes les 8 heures
Insuffisance rénale sévère (15 - < 30)	céfépime 1 g et enmétazobactam 0,25 g	Toutes les 12 heures
Insuffisance rénale terminale (< 15)	céfépime 1 g et enmétazobactam 0,25 g	Toutes les 24 heures
Patients nécessitant une hémodialyse	1 g de céfépime et 0,25 g d'enmétazobactam en dose de charge le premier jour du traitement, et 0,5 g de céfépime et 0,125 g d'enmétazobactam par la suite (toutes les 24 heures, mais après la séance d'hémodialyse pendant les jours d'hémodialyse).	Toutes les 24 heures
Patients sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA)	céfépime 2 g et enmétazobactam 0,5 g	Toutes les 48 heures

### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

EXBLIFEP est administré par perfusion intraveineuse.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant l'administration, voir rubrique 6.6.

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité aux autres antibiotiques de la classe des céphalosporines.
- Hypersensibilité sévère (par ex. réaction anaphylactique, réaction cutanée sévère) aux autres classes d'antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (par ex. pénicillines, carbapénèmes ou monobactames).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été rapportées avec le céfépime et céfépime/enmétazobactam (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à d'autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines peuvent également se révéler hypersensibles à céfépime/enmétazobactam. Avant l'initiation du traitement, un interrogatoire minutieux doit être mené afin de rechercher les antécédents d'hypersensibilité aux antibiotiques de la famille des bêta-lactamines (voir rubrique 4.3). Céfépime/enmétazobactam doit être administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'asthme ou de diathèse allergique.

Le patient doit être étroitement surveillé pendant la première administration. En cas de réaction d'hypersensibilité, le traitement doit être arrêté immédiatement et des mesures d'urgence appropriées doivent être instaurées.

### Insuffisance rénale

La dose doit être adaptée chez les patients insuffisants rénaux dont le DFGe absolu est inférieur à 60 mL/min (voir rubrique 4.2).

Une encéphalopathie réversible (conscience altérée avec confusion, hallucinations, stupeur et coma), des myoclonies, des crises convulsives (y compris un état de mal épileptique non convulsif) et/ou une insuffisance rénale ont été rapportées avec céfépime/enmétazobactam lorsque la dose n'avait pas été réduite chez des patients présentant une insuffisance rénale. Dans certains cas, une neurotoxicité a été rapportée chez des patients insuffisants rénaux, malgré des adaptations de la dose.

La fonction rénale doit être surveillée étroitement si des médicaments potentiellement néphrotoxiques, tels que des aminosides et des diurétiques puissants, sont administrés conjointement à céfépime/enmétazobactam.

### Diarrhée associée à *Clostridioides difficile* (DACD)

Des cas de DACD ont été rapportés avec céfépime/enmétazobactam et avec un degré de sévérité pouvant aller d'une diarrhée légère à une colite mettant en jeu le pronostic vital. Une DACD doit être suspectée chez les patients présentant une diarrhée pendant ou après l'administration de céfépime/enmétazobactam. L'arrêt du traitement par céfépime/enmétazobactam et l'administration d'un traitement spécifique vis-à-vis de *C. difficile* doivent être envisagés. Les médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

### Organismes non sensibles

L'utilisation de céfépime/enmétazobactam peut favoriser la prolifération excessive de micro-organismes non sensibles, ce qui peut nécessiter l'arrêt du traitement ou d'autres mesures appropriées.

### Patients âgés

Aucune adaptation de la dose n'est requise en fonction de l'âge. Etant donné que les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, il convient d'être prudent dans le choix de la posologie et de surveiller la fonction rénale.

### Limites des données cliniques

#### *Pneumonies nosocomiales, y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique*

L'utilisation de céfépime/enmétazobactam pour traiter les patients présentant une pneumonie nosocomiale, y compris les pneumonies acquises sous ventilation mécanique, se base sur l'expérience acquise avec le céfépime seul et les analyses pharmacocinétiques-pharmacodynamiques de céfépime/enmétazobactam.

### Limites du spectre de l'activité antibactérienne

Le céfépime n'a que peu ou pas d'activité contre la majorité des bactéries à Gram positif et anaérobies (voir rubriques 4.2 et 5.1). D'autres antibiotiques devront être utilisés si ces pathogènes sont connus ou suspectés d'être impliqués dans l'infection.

L'enmétazobactam est un inhibiteur d'enzymes, dont les  $\beta$ -lactamases à spectre étendu (BLSE) de classe A. L'enmétazobactam n'inhibe pas de manière fiable la carbapénémase de classe A de type *Klebsiella pneumoniae* carbapénémase (KPC) et n'inhibe pas les  $\beta$ -lactamases de classe B, classe C ou classe D. Le céfépime est généralement stable à l'hydrolyse par les enzymes AmpC de classe C et OXA-48 de classe D (voir rubrique 5.1).

### Interférence avec les examens biologiques

Une positivité du test de Coombs, direct ou indirect, sans mise en évidence d'hémolyse, a été décrite chez les patients traités par céfépime/enmétazobactam, comme observé avec le céfépime.

Une réaction faussement positive peut se produire avec les antibiotiques de la classe des céphalosporines lors de la recherche d'une glycosurie, avec les tests de réduction du cuivre (solution de Benedict ou de Fehling ou comprimés Clinitest), mais pas avec les tests enzymatiques (glucose-oxydase) pour la glycosurie. Ainsi, il est recommandé d'utiliser les tests de glycosurie enzymatique utilisant la glucose-oxydase.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Aucune étude d'interaction clinique n'a été réalisée avec l'enmétazobactam. Toutefois, selon les études in vitro et les voies d'élimination, le potentiel d'interactions pharmacocinétiques de l'enmétazobactam est faible.

Le traitement concomitant avec des antibiotiques bactériostatiques peut interférer avec l'action des bêta-lactamines. Les antibiotiques de la classe des céphalosporines peuvent potentialiser l'action des anticoagulants coumariniques, comme observé avec le céfépime.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du céfépime/enmétazobactam chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction en cas d'exposition clinique pertinente à l'enmétazobactam, mais sans signe de tératogénicité (voir rubrique 5.3).

L'enmétazobactam doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si la situation clinique le justifie et seulement si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur au risque pour l'enfant.

##### Allaitement

Des données physico-chimiques montrent que le céfépime et l'enmétazobactam sont excrétés dans le lait maternel, et la présence du céfépime/enmétazobactam a été observée dans le lait de rates. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

La décision d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter/de s'abstenir de prendre le traitement par céfépime/enmétazobactam doit être prise si le bénéfice attendu est supérieur aux risques éventuels pour la femme et l'enfant.

##### Fertilité

Les effets du céfépime et de l'enmétazobactam sur la fertilité chez l'Homme n'ont pas été étudiés. Aucune altération de la fertilité n'a été observée chez les rats mâles et femelles traités par céfépime ou enmétazobactam (voir rubrique 5.3).

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

EXBLIFEP a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Des effets indésirables possibles tels qu'une altération du niveau de conscience, des étourdissements, une confusion ou des hallucinations peuvent affecter l'aptitude à conduire et à utiliser des machines (voir rubriques 4.4, 4.8 et 4.9).

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents observés dans l'étude de phase 3 étaient une augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT) (4,8 %), une augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) (3,5 %), des diarrhées (2,9 %) et une phlébite au site de perfusion (1,9 %). Un effet indésirable grave, une colite à *Clostridioides difficile* est survenue chez 0,2 % des patients (1/156).

##### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le céfépime en monothérapie au cours des études cliniques ou pendant la surveillance après commercialisation et/ou identifiés pendant des études de phase 2 et/ou 3 avec céfépime/enmétazobactam.

Les effets indésirables sont répertoriés en fonction de la fréquence et de la Classe de Systèmes d'Organes, terme préférentiel selon la terminologie MedDRA. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

**Tableau 2. Fréquence des effets indésirables par classe de systèmes d'organes**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Terme préférentiel (PT) selon MedDRA
<i>Infections et infestations</i>	Peu fréquent	Diarrhée associée à <i>Clostridioides difficile</i> (DACD), candidose orale <sup>a</sup> , infection vaginale
	Rare	Candidose <sup>a</sup>
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Très fréquent	Test de Coombs positif <sup>a</sup>
	Fréquent	Temps de prothrombine allongé <sup>a</sup> , Temps de céphaline activée allongé <sup>a</sup> , anémie <sup>a</sup> , éosinophilie <sup>a</sup>
	Peu fréquent	Thrombocytopénie, leucopénie <sup>a</sup> , neutropénie <sup>a</sup>
	Fréquence indéterminée	Anémie aplasique <sup>b</sup> , anémie hémolytique <sup>b</sup> , agranulocytose <sup>a</sup>
<i>Affections du système immunitaire</i>	Rare	Réaction anaphylactique <sup>a</sup> , angioœdème <sup>a</sup> , dermatite allergique
	Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique <sup>a</sup>
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Fréquence indéterminée	Glucose urinaire faussement positif <sup>a</sup>
<i>Affections psychiatriques</i>	Fréquence indéterminée	État confusionnel <sup>a</sup> , hallucination <sup>a</sup>
<i>Affections du système nerveux</i>	Fréquent	Céphalée
	Peu fréquent	Sensation vertigineuse
	Rare	Convulsion <sup>a</sup> , paresthésie <sup>a</sup> , dysgueusie
	Fréquence indéterminée	Coma <sup>a</sup> , stupeur <sup>a</sup> , encéphalopathie <sup>a</sup> , altération de l'état de conscience <sup>a</sup> , myoclonie <sup>a</sup>
<i>Affections vasculaires</i>	Fréquent	Phlébite au site de perfusion
	Rare	Vasodilatation <sup>a</sup>
	Fréquence indéterminée	Hémorragie <sup>b</sup>
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Rare	Dyspnée <sup>a</sup>
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Fréquent	Diarrhée
	Peu fréquent	Colites pseudomembraneuses colite, vomissements, nausées
	Rare	Douleur abdominale, constipation

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Terme préférentiel (PT) selon MedDRA
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Fréquent	Alanine aminotransférase augmentée, Aspartate aminotransférase augmentée, Bilirubine sanguine augmentée, Phosphatase alcaline augmentée
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Fréquent	Éruption cutanée
	Peu fréquent	Érythème, urticaire, prurit
	Fréquence indéterminée	Nécrolyse épidermique toxique <sup>b</sup> , syndrome de Stevens-Johnson <sup>b</sup> , érythème polymorphe <sup>b</sup>
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Peu fréquent	Urée sanguine augmentée, créatinine sanguine augmentée
	Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale <sup>a</sup> , néphropathie toxique <sup>b</sup>
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Rare	Prurit vulvovaginal
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	Réaction au site de perfusion, douleur au site d'injection, inflammation au site d'injection
	Peu fréquent	Fièvre <sup>a</sup> , inflammation au site de perfusion
	Rare	Frissons <sup>a</sup>
<i>Investigations</i>	Fréquent	Amylase augmentée, lipase augmentée, lactate déshydrogénase augmentée

<sup>a</sup>: Effets indésirables rapportés uniquement avec le céfépime en monothérapie.

<sup>b</sup>: Effets indésirables généralement acceptés comme étant imputables à d'autres composés de la classe (effets de classe).

#### 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 – voir [Annexe V](#).

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

Les symptômes d'un surdosage comprennent une encéphalopathie (troubles de la conscience avec confusion, hallucinations, stupeur et coma), des myoclonies et des convulsions (voir rubrique 4.8).

### Conduite à tenir

Un surdosage accidentel a été observé lorsque des doses importantes ont été administrées à des patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

En cas de surdosage sévère, en particulier chez des patients dont la fonction rénale est altérée, une hémodialyse contribuera à éliminer le céfépime et l'enmétazobactam de l'organisme ; la dialyse péritonéale n'est d'aucune efficacité (voir rubrique 5.2).

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques



Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, autres antibactériens de la famille des bêta-lactamines, céphalosporines de quatrième génération, Code ATC : J01DE51

### Mécanisme d'action

Le céfépime exerce une activité bactéricide en inhibant la synthèse du peptidoglycane de la paroi cellulaire après fixation et inhibition des protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Le céfépime est généralement stable à l'hydrolyse par les enzymes AmpC de classe C et OXA-48 de classe D.

L'enmétazobactam est un inhibiteur des bêta-lactamases à base d'acide pénicillanique sulfone qui est structurellement lié à la pénicilline. L'enmétazobactam se lie aux bêta-lactamases et empêche l'hydrolyse du céfépime. Il inhibe les BLSE de classe A. L'enmétazobactam n'inhibe pas de manière fiable la carbapénémase de classe A de type KPC et n'inhibe pas les bêta-lactamases de classe B, classe C ou classe D.

### Résistance

Les mécanismes de résistance bactérienne susceptibles d'affecter le céfépime/enmétazobactam incluent les PLP mutées ou acquises, la diminution de la perméabilité de la membrane externe à l'une ou l'autre des molécules, un efflux actif de l'une ou l'autre des molécules et des enzymes bêta-lactamases réfractaires à l'inhibition par l'enmétazobactam et capables d'hydrolyser le céfépime.

### Activité antibactérienne dans des associations avec d'autres antibiotiques

Aucun antagonisme n'a été mis en évidence dans les études *in vitro* associant le céfépime/enmétazobactam et l'azithromycine, l'aztréonam, la clindamycine, la daptomycine, la doxycycline, la gentamicine, la lévofloxacine, le linézolide, le métronidazole, le triméthoprime-sulfaméthoxazole ou la vancomycine.

### Concentrations critiques

Les critères d'interprétation des CMI (concentrations minimales inhibitrices) pour les tests de sensibilité au céfépime/enmétazobactam ont été établis par le Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) et sont consultables sur le site internet suivant :

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

### Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le pourcentage de temps pendant lequel la concentration sous forme libre se situe au-dessus de la CMI de céfépime/enmétazobactam (% fT >CMI) est le paramètre le plus prédictif de l'activité antimicrobienne du céfépime. Pour l'enmétazobactam, le paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) est le pourcentage de temps pendant lequel la concentration sous forme libre se situe au-dessus d'une valeur seuil (% fT >C<sub>T</sub>).

### Efficacité clinique vis-à-vis de bactéries pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans des études cliniques vis-à-vis des bactéries pathogènes mentionnées ci-dessous selon l'indication, celles-ci étant sensibles *in vitro* à céfépime/enmétazobactam.

#### *Infections urinaires compliquées, y compris les pyélonéphrites*

Bactéries à Gram négatif :

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Proteus mirabilis*

L'efficacité clinique n'a pas été établie vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes qui sont pertinentes au regard des indications approuvées, même si des études *in vitro* suggèrent que ces bactéries devraient être sensibles au céfépime et à céfépime/enmétazobactam en l'absence de mécanismes de résistance acquis :

Bactéries à Gram négatif :

- *Klebsiella aerogenes*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Serratia marcescens*
- *Citrobacter freundii*
- *Citrobacter koseri*
- *Providencia rettgeri*
- *Providencia stuartii*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter cloacae*

Bactéries à Gram positif :

- *Staphylococcus aureus* (sensible à la méticilline uniquement)

Des données *in vitro* montrent que les espèces suivantes ne sont pas sensibles à céfépime/enmétazobactam :

- *Enterococcus* sp.

### Population pédiatrique

L'agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec EXBLIFEP dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement des infections dues à des bactéries à Gram négatif (pour les indications ciblées « traitement des infections urinaires compliquées, y compris les pyélonéphrites », « traitement des pneumonies nosocomiales, dont les pneumonies acquises sous ventilation mécanique » et le « traitement des patients présentant une bactériémie associée, ou suspectée d'être associée, à l'une des infections listées ci-dessus ») (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après administration intraveineuse (IV) de céfépime 2 g et d'enmétazobactam 0,5 g sur une période de 2 heures à des patients présentant une infection urinaire compliquée (IUC), toutes les 8 heures, les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) mesurées aux Jour 1 et Jour 7 étaient de 87 – 100 µg/mL et de 17 – 20 µg/mL pour le céfépime et l'enmétazobactam, respectivement.

Aucune différence significative n'a été observée de la  $C_{max}$  et de l'ASC entre les volontaires sains et les patients présentant une infection urinaire compliquée dans l'analyse PK de la population.

### Distribution

Le céfépime et l'enmétazobactam sont bien distribués dans les liquides biologiques et les tissus, y compris dans la muqueuse bronchique. Selon l'analyse PK de la population, le volume total de distribution était de 16,9 L pour le céfépime et de 20,6 L pour l'enmétazobactam.

Le taux de liaison du céfépime aux protéines sériques est d'environ 20 % et est indépendant de sa concentration sérique. Pour l'enmétazobactam, le taux de liaison aux protéines sériques est négligeable.

Une étude sur le liquide du revêtement épithélial pulmonaire (LRE) menée chez des volontaires sains a montré que le céfépime et l'enmétazobactam ont une pénétration pulmonaire dans une proportion

similaire allant, respectivement, jusqu'à 73 % et 62 % 8 heures après le début de la perfusion, avec un coefficient de biodistribution fASC (LRE/plasma) sur la durée totale d'administration de 8 heures de 47 % pour le céfépime et de 46 % pour l'enmétazobactam.

### Biotransformation

Le céfépime est peu métabolisé. Le métabolite principal est le N-méthylpyrrolidine (NMP) qui correspond à environ 7 % de la dose administrée.

L'enmétazobactam subit un métabolisme hépatique minime.

### Élimination

Le céfépime et l'enmétazobactam sont tous deux excrétés principalement par voie rénale sous une forme inchangée.

La demi-vie d'élimination moyenne du céfépime 2 g et de l'enmétazobactam 500 mg, lorsqu'ils sont administrés en association à des patients présentant une infection urinaire compliquée (IUC), était de 2,7 heures et de 2,6 heures, respectivement.

Environ 85 % de la dose de céfépime administrée sont retrouvés dans les urines sous une forme inchangée. Pour l'enmétazobactam, environ 90 % de la dose sont excrétés dans les urines sous une forme inchangée sur une période de 24 heures. La clairance rénale moyenne de l'enmétazobactam est de 5,4 L/h et la clairance moyenne totale est de 8,1 L/h.

On n'observe pas d'accumulation du céfépime ou de l'enmétazobactam après plusieurs perfusions intraveineuses administrées toutes les 8 heures pendant 7 jours chez des sujets dont la fonction rénale est normale.

### Linéarité/non-linéarité

La concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe concentration plasmatique-temps de la substance active (ASC) du céfépime et de l'enmétazobactam augmentent proportionnellement selon la dose sur l'intervalle de doses étudiées (1 gramme à 2 grammes pour le céfépime et 0,6 grammes à 4 grammes pour l'enmétazobactam) lorsqu'ils sont administrés après une administration unique par perfusion intraveineuse.

### Populations particulières

#### *Sujets âgés*

La pharmacocinétique du céfépime a été étudiée chez les patients âgés (65 ans et plus), hommes et femmes. La sécurité et l'efficacité chez les patients âgés étaient comparables à celles observées chez les adultes, bien que la demi-vie d'élimination soit légèrement plus longue et que la clairance rénale soit plus faible chez les patients âgés. Une adaptation de la dose est nécessaire chez les patients âgés dont la fonction rénale est réduite (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'analyse PK de population pour l'enmétazobactam n'a pas mis en évidence de modification cliniquement pertinente dans les paramètres PK chez les patients âgés.

#### *Insuffisance rénale*

Pour le céfépime, sans ajustement de la dose, l'ASC<sub>0-inf</sub> est environ 1,9 fois, 3 fois et 5 fois plus élevée pour les sujets qui présentent respectivement une altération légère, modérée et sévère de la fonction rénale comparativement aux sujets dont la fonction rénale est normale, et 12 fois plus élevée chez les

sujets présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ayant subi une dialyse avant l'administration de céfépime/enmétazobactam comparativement aux sujets dont la fonction rénale est normale.

Pour l'enmétazobactam, sans ajustement de la dose, l' $ASC_{0-inf}$  est environ 1,8 fois, 3 fois et 5 fois plus élevée pour les sujets qui présentent respectivement une altération légère, modérée et sévère de la fonction rénale comparativement aux sujets dont la fonction rénale est normale, et 11 fois plus élevée chez les sujets en IRT ayant subi une dialyse avant l'administration de céfépime/enmétazobactam comparativement aux sujets dont la fonction rénale est normale.

Pour maintenir des expositions systémiques similaires à celles observées dans le cas d'une fonction rénale normale, une adaptation de la dose est nécessaire (voir rubrique 4.2).

La demi-vie d'élimination moyenne chez des volontaires en hémodialyse (n = 6), après administration, était de 23,8 heures et de 16,5 heures pour le céfépime et l'enmétazobactam, respectivement. Lorsque le patient est hémodialysé, la dose doit être administrée immédiatement après la fin de la dialyse (voir rubrique 4.2). L'hémodialyse a augmenté la clairance systémique chez les sujets en IRT lorsque la dialyse était effectuée après l'administration (clairance 2,1 L/heure et 3,0 L/heure pour le céfépime et l'enmétazobactam respectivement) si l'on compare avec les valeurs obtenues quand la dialyse était réalisée avant l'administration (clairance 0,7 L/heure et 0,8 L/heure pour le céfépime et l'enmétazobactam respectivement).

Pour le céfépime, la demi-vie d'élimination était de 19 heures en cas de dialyse péritonéale continue ambulatoire.

#### *Clairance rénale augmentée*

Des simulations utilisant un modèle PK de population ont démontré que les patients dont la clairance de la créatinine se situant au-dessus de la normale (> 150 mL/min) présentaient une diminution de 28 % de l'exposition systémique par rapport aux patients dont la fonction rénale était normale (80-150 mL/min). Dans cette population, en fonction des paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques, il est recommandé d'allonger la durée de perfusion à 4 heures afin de maintenir une exposition systémique adéquate (voir rubrique 4.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Avec l'administration de 1 g en dose unique, la cinétique du céfépime était inchangée chez les patients ayant une fonction hépatique altérée.

L'enmétazobactam ne subit qu'un métabolisme hépatique minime et la probabilité qu'il altère la PK en cas d'altération de la fonction hépatique est faible. De ce fait, aucune adaptation de la dose n'est requise.

#### *Population pédiatrique*

La pharmacocinétique du céfépime/enmétazobactam n'a pas encore été évaluée chez les patients âgés de 0 à 18 ans.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

#### Céfépime

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction ou de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel cancérigène.

#### Enmétazobactam

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité ou de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Aucune étude sur la cancérogénèse n'a été réalisée avec l'enmétazobactam.

### *Toxicité générale*

Des effets hépatiques dose-dépendants, faisant état d'une accumulation hépatocellulaire de glycogène accompagnée d'une augmentation du poids du foie chez les rats et d'une dégénérescence/nécrose kystique unicellulaire et d'une augmentation des taux de cholestérol et d'enzymes hépatiques chez le chien ont été observés 28 jours après administration IV d'une dose quotidienne d'enmétazobactam en monothérapie.

Les effets hépatiques induits par l'enmétazobactam n'ont pas été modifiés ni exacerbés en cas d'administration concomitante avec le céfépime. Après jusqu'à 4 semaines (chez le rat) et 13 semaines (chez le chien) d'une administration IV quotidienne d'enmétazobactam et de céfépime, des effets indésirables hépatiques correspondants (au moins partiellement réversibles) ont été observés à 250/500 mg/kg/jour chez le rat (ASC<sub>0-24</sub> 195 µg\*h/mL) et à 200/400 mg/kg/jour chez le chien (ASC<sub>0-24</sub> 639 µg\*h/mL). Ces doses ont résulté en une marge d'exposition de 0,86 chez le rat et de 2,8 chez le chien par rapport à l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'Homme (ASC<sub>0-24</sub> 226 µg\*h/mL). Aux NOAEL de 125/250 mg/kg/jour chez le rat et de 50/100 mg/kg/jour chez le chien, la marge d'exposition à la dose maximale recommandée chez l'Homme était respectivement de 0,57 et de 0,71.

### *Toxicité pour la reproduction*

Dans les études de toxicité sur la reproduction de l'enmétazobactam chez le rat et le lapin, un retard d'ossification du squelette (localisé au niveau du crâne) a été observé tant chez le rat que chez le lapin. Une augmentation du nombre de pertes post-implantatoires, un poids moyen plus faible des fœtus et des modifications du squelette (sternum avec sternèbres fusionnées) ont été observés chez le lapin. Ces effets ont été notés conjointement avec une toxicité maternelle et à des doses cliniquement pertinentes. Ainsi, la NOAEL chez le rat était de 250 mg/kg/jour et, chez le lapin, de 50 mg/kg/jour, avec une marge d'exposition à la dose maximale recommandée chez l'Homme respectivement de 1,14 et de 1,10.

Dans une étude péri-postnatale menée chez le rat, un poids plus faible des ratons, un léger retard dans le développement avant le sevrage et une diminution de l'activité motrice chez quelques mâles pendant la phase de maturation ont été observés dans la génération F1. Aucune anomalie n'a été relevée chez les ratons sacrifiés au Jour 4 *post partum*, à l'exception de lésions des membres postérieurs (rotation de la patte et/ou patte gonflée) qui ont été observées chez 2 ratons issus de deux portées différentes dans la génération F2 à la dose de 500 mg/kg/jour. La NOAEL pour la génération F1 était de 125 mg/kg/jour et, pour la toxicité maternelle et le développement de la génération F2, de 250 mg/kg/jour, avec une marge d'exposition à la dose maximale recommandée chez l'Homme respectivement de 0,68 et de 1,14.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

L-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 physico-chimique avec les antibiotiques suivants : métronidazole, vancomycine, gentamicine, sulfate de tobramycine et sulfate de nétilmicine. Si un traitement concomitant est indiqué, ces antibiotiques doivent être administrés séparément.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

#### Après reconstitution

La solution reconstituée doit être diluée immédiatement.

#### Après dilution

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pour une durée de 6 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C suivie d'une durée de 2 heures à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution sauf si la méthode d'ouverture/reconstitution/dilution exclut tout risque de contamination microbienne. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, la durée et les conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

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

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon de 20 mL (verre transparent de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc bromobutyl) et d'une capsule de type flip-off.

Conditionnement de 10 flacons.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Ce médicament est destiné à être administré par perfusion intraveineuse et chaque flacon est à usage unique strict.

La reconstitution et la dilution doivent être réalisées dans des conditions d'asepsie.

#### Préparation des doses

Céfépime/enmétazobactam est compatible avec une solution injectable isotonique de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %), une solution injectable de glucose 5 % et une préparation injectable à base de glucose et de chlorure de sodium (contenant du glucose à 2,5 % et du chlorure de sodium à 0,45 %).

EXBLIFEP se présente dans un flacon unidose sous la forme d'une poudre qui doit être reconstituée puis diluée comme décrit ci-dessous avant d'être administrée par perfusion intraveineuse.

Pour préparer la dose requise pour la perfusion intraveineuse, il convient de reconstituer le flacon comme indiqué dans le **Tableau 3** ci-dessous :

1. Prélever 10 mL d'une poche de perfusion de 250 mL (contenant une solution injectable compatible) et reconstituer le flacon de céfépime/enmétazobactam.
2. Mélanger délicatement jusqu'à dissolution complète. La solution de céfépime/enmétazobactam reconstituée aura une concentration approximative en céfépime de 0,20 g/mL et une concentration approximative en enmétazobactam de 0,05 g/mL. Le volume final est de 10 mL environ.  
ATTENTION : LA SOLUTION RECONSTITUÉE N'EST PAS DESTINÉE À ÊTRE INJECTÉE DIRECTEMENT.

La solution reconstituée doit encore être diluée **immédiatement** dans une poche de perfusion de 250 mL (contenant une solution injectable compatible) avant la perfusion intraveineuse. Pour diluer la solution reconstituée, prélever totalement ou partiellement le contenu du flacon reconstitué et rajoutez-le dans la poche de perfusion en suivant les indications du **Tableau 3** ci-dessous.

3. La perfusion intraveineuse de la solution diluée doit être terminée dans les 8 heures, pour autant qu'elle soit conservée dans des conditions réfrigérées (c.-à-d. à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ; lorsqu'elle a été réfrigérée pendant moins de 6 heures, avant de la laisser se réchauffer à température ambiante et d'être administrée à température ambiante pendant une durée de 2 ou 4 heures).

**Tableau 3 : Préparation des doses de céfépime-enmétazobactam**

Dose de céfépime/enmétazobactam	Nombre de flacons à reconstituer	Volume à prélever de chaque flacon reconstitué pour dilution ultérieure	Volume final de la poche de perfusion
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Contenu total (environ 10 mL)	250 mL
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 mL (jeter la solution restante)	245 mL
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 mL (jeter la solution restante)	242,5 mL

Inspecter le flacon avant utilisation. Il ne doit être utilisé que si la solution est exempte de particules. Utiliser uniquement des solutions limpides.

Comme les autres céphalosporines, les solutions contenant céfépime/enmétazobactam peuvent prendre une couleur jaune à ambre en fonction des conditions de conservation. Cette modification de la couleur n'a toutefois aucun impact négatif sur l'effet du produit.

La solution préparée doit être administrée par perfusion intraveineuse.

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

Advanz Pharma Limited  
Unit 17 Northwood House  
Northwood Crescent  
Dublin 9  
D09 V504  
Irlande

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

EU/1/24/1794/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>



## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Infosaúde - Instituto De Formação E Inovação Em Saúde S.A.  
Rua Das Ferrarias Del Rei,  
n°6 - Urbanização da Fábrica da Pólvora,  
Barcarena,  
2730-269,  
Portugal

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

EXBLIFEP 2 g/0,5 g poudre pour solution à diluer pour perfusion  
céfépime/enmétazobactam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient du dichlorhydrate de céfépime monohydraté équivalant à 2 g de céfépime et 0,5 g d'enmétazobactam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

L-arginine.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

10 flacons

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse après reconstitution et dilution.

Exclusivement à usage unique

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Advanz Pharma Limited  
Unit 17 Northwood House  
Northwood Crescent  
Dublin 9  
D09 V504  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/24/1794/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE -  
ÉTIQUETTE DU FLACON**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

EXBLIFEP 2 g/0,5 g poudre à diluer  
céfépime/enmétazobactam

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient du dichlorhydrate de céfépime monohydraté équivalent à 2 g de céfépime et 0,5 g d'enmétazobactam.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

L-arginine

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre à diluer

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie IV après reconstitution et dilution.

Exclusivement à usage unique

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Advanz Pharma Limited  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/24/1794/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**



**B. NOTICE**

## Notice : information du patient

### EXBLIFEP 2 g/0,5 g, poudre pour solution à diluer pour perfusion céfépime/enmétazobactam

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice :

1. Qu'est-ce que EXBLIFEP et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser EXBLIFEP
3. Comment utiliser EXBLIFEP
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver EXBLIFEP
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que EXBLIFEP et dans quels cas est-il utilisé

EXBLIFEP est un antibiotique. Il contient deux substances actives :

- le céfépime, qui appartient à un groupe d'antibiotiques appelé céphalosporines de quatrième génération et peut tuer certaines bactéries ;
- l'enmétazobactam, qui bloque l'action d'enzymes appelées bêta-lactamases. Ces enzymes rendent les bactéries résistantes au céfépime en détruisant l'antibiotique avant qu'il ne puisse agir. En bloquant l'action des bêta-lactamases, l'enmétazobactam rend le céfépime plus efficace pour tuer des bactéries.

EXBLIFEP est utilisé chez l'adulte pour traiter :

- les infections compliquées (sévères) du système urinaire (vessie et reins)
- certains types de pneumonie (infection des poumons) pouvant se développer pendant un séjour à l'hôpital.

EXBLIFEP est également utilisé pour traiter une bactériémie (la présence d'une bactérie dans le sang) associée à, ou soupçonnée d'être associée, à l'une des infections ci-dessus.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser EXBLIFEP

##### N'utilisez jamais EXBLIFEP

- si vous êtes allergique au céfépime, à l'enmétazobactam ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous êtes allergique aux céphalosporines, une classe d'antibiotiques utilisée pour traiter un large éventail d'infections.
- si vous avez déjà présenté une réaction allergique sévère (par ex. une desquamation sévère de la peau ; un gonflement du visage, des mains, des pieds, des lèvres, de la langue ou de la gorge ;

ou des difficultés à avaler ou à respirer) à des antibiotiques appelés « bêta-lactamines » (tels que les pénicillines, les carbapénèmes ou les monobactames).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien **avant** d'utiliser EXBLIFEP si :

- vous êtes allergique aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres antibiotiques (voir « N'utilisez jamais EXBLIFEP »).
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'asthme ou si vous êtes prédisposé(e) aux réactions allergiques. Votre médecin surveillera si vous développez des signes d'allergie la première fois que vous recevez ce médicament (voir rubrique 4).
- vous avez des problèmes aux reins. Votre médecin pourrait diminuer la dose de ce médicament.
- il est prévu que vous passiez des examens sanguins ou urinaires. Ce médicament peut modifier les résultats de certains tests (voir rubrique 4).

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien **pendant** votre traitement par EXBLIFEP si :

- vous présentez une diarrhée sévère et persistante pendant ou juste après le traitement. Il peut s'agir d'un signe d'inflammation du gros intestin qui nécessite une intervention médicale urgente.
- vous pensez avoir développé une nouvelle infection pendant un traitement prolongé par EXBLIFEP. Cette infection pourrait être due à des micro-organismes insensibles au céfépime et nécessiter une interruption du traitement par EXBLIFEP.

### **Enfants et adolescents**

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins de 18 ans, en raison du manque de données sur l'utilisation pour ce groupe d'âges.

### **Autres médicaments et EXBLIFEP**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Informez en particulier votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

- d'autres antibiotiques, en particulier des aminosides (comme la gentamicine) ou des diurétiques (comme le furosémide). Si vous prenez ces médicaments, votre fonction rénale doit être surveillée.
- des médicaments utilisés pour empêcher les caillots sanguins (des anticoagulants coumariniques, comme la warfarine). Leur effet pourrait être plus fort lorsque vous prenez EXBLIFEP.
- certains types d'antibiotiques (antibiotiques bactériostatiques). Ces antibiotiques peuvent altérer l'effet d'EXBLIFEP.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

Votre médecin vous dira si vous pouvez recevoir EXBLIFEP pendant votre grossesse.

EXBLIFEP peut passer dans le lait maternel. Si vous allaitez, votre médecin vous conseillera sur la décision d'arrêter l'allaitement ou de ne pas prendre EXBLIFEP tout en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour votre enfant et du bénéfice du traitement pour vous.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ce médicament peut provoquer des étourdissements, ce qui peut affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Vous ne devez pas conduire ni utiliser de machines jusqu'à ce que vous ne ressentiez plus d'étourdissements.

## **3. Comment utiliser EXBLIFEP**

Votre médecin ou autre professionnel de la santé vous administrera ce médicament en perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine (directement dans la circulation sanguine). Selon le type d'infection que vous présentez et l'état de votre fonction rénale, la perfusion vous sera administrée sur une durée de deux ou de quatre heures.

La dose recommandée est d'un flacon (2 g de céfépime et 0,5 g d'énmétazobactam) toutes les 8 heures.

Le traitement dure habituellement 7 à 14 jours en fonction de la gravité de l'infection et de sa localisation, de même que de la façon dont vous répondez au traitement.

Si vous avez des problèmes rénaux, votre médecin pourrait diminuer la dose ou modifier la fréquence des administrations (voir rubrique 2 : Avertissements et précautions).

#### **Si vous utilisez plus de EXBLIFEP que vous n'auriez dû**

Etant donné que ce médicament vous est administré par un médecin ou un autre professionnel de santé, il est peu probable que vous receviez trop d'EXBLIFEP. Cependant, n'hésitez pas à vous adresser à votre médecin ou infirmier/ère si vous avez des doutes.

#### **Si vous oubliez d'utiliser EXBLIFEP**

Si vous pensez ne pas avoir reçu une dose d'EXBLIFEP, avertissez immédiatement votre médecin ou un autre professionnel de santé.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

**Avertissez immédiatement votre médecin si vous présentez des effets indésirables suivants, car vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :**

**Rare :** peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- réaction anaphylactique (allergique) et angioœdème. Ces réactions peuvent menacer le pronostic vital. Les signes et symptômes peuvent être un gonflement soudain des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue ; une éruption cutanée sévère et des problèmes pour avaler ou respirer.

**Fréquence indéterminée :** ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. Réactions cutanées extrêmement intense et graves. Un effet indésirable cutané peut se manifester sous la forme d'éruption, avec ou sans formation de cloques. Une irritation cutanée, des plaies ou un gonflement dans la bouche, la gorge, les yeux, le nez et autour des parties génitales, de la fièvre et des symptômes semblables à ceux de la grippe peuvent survenir. Les éruptions cutanées peuvent s'étendre et endommager gravement la peau (desquamation de l'épiderme et des membranes superficielles des muqueuses) et avoir des conséquences potentiellement fatales.

#### **Autres effets indésirables**

Voici une liste d'autres effets indésirables qui peuvent survenir après un traitement par EXBLIFEB :

**Très fréquent :** peut affecter plus de 1 personne sur 10

Effet indésirable observable dans les analyses sanguines :

- test de Coombs positif (un test sanguin recherchant les anticorps qui attaquent les globules rouges)

**Fréquent** : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- phlébite au site de perfusion (inflammation au site de perfusion provoquant des douleurs, un gonflement et une rougeur le long d'une veine)
- réaction, douleur et inflammation au site de perfusion
- diarrhée
- éruption cutanée
- mal de tête

Effets indésirables observables dans les analyses sanguines :

- augmentation des taux d'enzymes hépatiques dans le sang
- augmentation des taux de bilirubine (une substance produite par le foie) dans le sang
- augmentation des taux d'amylase (une enzyme qui aide le corps à digérer les glucides) dans le sang
- augmentation des taux de lipase (une enzyme qui aide le corps à digérer les graisses) dans le sang
- augmentation des taux de lactate déshydrogénase (un marqueur indiquant les dommages aux cellules et aux tissus du corps) dans le sang
- modifications du nombre des globules blancs (*éosinophilie*)
- faibles taux de globules rouges (*anémie*)
- retard dans la coagulation du sang (allongement du temps nécessaire au sang pour coaguler)

**Peu fréquent** : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- diarrhée associée à *Clostridioides difficile* (DACD), une diarrhée douloureuse, sévère, provoquée par une bactérie appelée *Clostridioides difficile*
- infection fongique dans la bouche
- infection vaginale
- inflammation du gros intestin provoquant une diarrhée, habituellement accompagnée de sang et de mucus
- étourdissements, nausées, vomissements
- rougissement de la peau, urticaires, démangeaisons
- fièvre
- inflammation au site de perfusion

Effets indésirables observables dans les analyses sanguines :

- faibles taux de certaines cellules sanguines (leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie)
- augmentation des taux d'urée et de créatinine (des mesures indiquant que la fonction rénale est réduite) dans le sang

**Rare** : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000

- essoufflement
- douleurs dans le ventre, constipation
- infection fongique
- convulsions
- trouble du goût
- sensations de picotements ou engourdissement de la peau, fourmillements
- démangeaisons à l'intérieur et autour de la zone vaginale
- dermatite allergique
- frissons
- dilatation des vaisseaux sanguins

**Fréquence indéterminée** : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

- coma
- baisse de la conscience
- encéphalopathie (un trouble du cerveau provoqué par une substance nocive ou une infection)

- altération de l'état de conscience
- secousses musculaires
- confusion, hallucinations
- faux positifs aux tests du glucose dans l'urine
- problèmes rénaux (insuffisance rénale ou tout autre changement ou dysfonctionnement structurel)
- hémorragie
- érythème polymorphe (éruption cutanée, avec éventuellement formation de cloques, qui ressemble à de petites cibles [tâche sombre au centre entourée d'une partie plus pâle, avec un anneau sombre autour des bords])

Effets indésirables observables dans les analyses sanguines :

- très faibles taux de granulocytes, un type de globules blancs (agranulocytose)
- destruction trop rapide des globules rouges (anémie hémolytique)
- faibles taux de globules rouges provoqués par l'incapacité de la moelle osseuse à fabriquer suffisamment de nouvelles cellules (*anémie aplasique*)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver EXBLIFEP**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacons non ouverts : À conserver au réfrigérateur (2 °C - 8 °C). Conserver le flacon dans le l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Après reconstitution et dilution : À conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C) pendant une durée maximale de 6 heures avant l'utilisation.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient EXBLIFEP**

- Les substances actives sont le céfépime et l'enmétazobactam.
- Chaque flacon contient du dichlorhydrate de céfépime monohydraté équivalant à 2 g de céfépime et 0,5 g d'enmétazobactam.
- L'autre composant est la L-arginine.

### **Comment se EXBLIFEP et contenu de l'emballage extérieur**

EXBLIFEP est une poudre pour solution à diluer pour perfusion (poudre pour solution à diluer) de couleur blanche à jaunâtre dans un flacon en verre de 20 mL muni d'un bouchon en caoutchouc bromotyl et d'une capsule de type flip-off.

Conditionnement de 10 flacons.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Advanz Pharma Limited  
Unit 17 Northwood House  
Northwood Crescent  
Dublin 9  
D09 V504  
Irlande  
+44 (0)208 588 9131  
[medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

#### **Fabricant**

Infosaúde - Instituto De Formação E Inovação Em Saúde S.A.  
Rua Das Ferrarias Del Rei,  
n°6 - Urbanização da Fábrica da Pólvora,  
Barcarena,  
2730-269,  
Portugal

#### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

#### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

-----  
Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

#### Préparation de la solution

Ce médicament est destiné à être administré par perfusion intraveineuse et chaque flacon est à usage unique.

Une technique aseptique doit être suivie pour préparer la solution pour perfusion.

#### Préparation des doses

Céfépime/enmétazobactam est compatible avec une solution pour injection à base de chlorure de sodium 9 mg/mL (0,9 %), une solution de glucose pour injection à 5 % et une association d'une solution de glucose pour injection et d'une solution de chlorure de sodium pour injection (contenant du glucose à 2,5 % et du chlorure de sodium à 0,45 %).

EXBLIFEP est présenté dans un flacon unidose sous la forme d'une poudre qui doit être reconstituée puis diluée comme décrit ci-dessous avant d'être administrée par perfusion intraveineuse.

Pour préparer la dose requise pour la perfusion intraveineuse, il convient de reconstituer le flacon comme indiqué dans le **Tableau 1** ci-dessous :

1. Prélever 10 mL d'une poche de perfusion de 250 mL (d'une solution pour injection compatible) et reconstituer le flacon de céfépime/enmétazobactam.

- Mélanger délicatement jusqu'à dissolution complète. La solution de céfépime/enmétazobactam reconstituée aura une concentration approximative en céfépime de 0,20 mg/mL et une concentration approximative en enmétazobactam de 0,05 mg/mL. Le volume final est de 10 mL environ.

ATTENTION : LA SOLUTION RECONSTITUÉE NE DOIT PAS ÊTRE INJECTÉE DIRECTEMENT.

La solution reconstituée doit encore être diluée **immédiatement** dans une poche de perfusion de 250 mL (solution pour injection compatible) avant la perfusion intraveineuse. Pour diluer la solution reconstituée, prélever totalement ou partiellement le contenu du flacon reconstitué et rajoutez-le dans la poche de perfusion en suivant les indications du **Tableau 1** ci-dessous.

- La perfusion intraveineuse de la solution diluée doit être terminée dans les 8 heures, si elle est conservée dans des conditions réfrigérées (c.-à-d. à une température comprise entre 2 °C et 8 °C ; lorsqu'elle a été réfrigérée pendant moins de 6 heures, avant de la laisser se réchauffer à température ambiante et d'être administrée à température ambiante pendant une période de 2 ou 4 heures).

**Tableau 1 : Préparation des doses de céfépime-enmétazobactam**

Dose de céfépime/enmétazobactam	Nombre de flacons à reconstituer	Volume à prélever de chaque flacon reconstitué pour dilution ultérieure	Volume final de la poche de perfusion
2,5 g (2 g / 0,5 g)	1	Contenu total (environ 10 mL)	250 mL
1,25 g (1 g / 0,25 g)	1	5,0 mL (jeter la solution restante)	245 mL
0,625 g (0,5 g / 0,125 g)	1	2,5 mL (jeter la solution restante)	242,5 mL

Inspecter le flacon avant utilisation. Il ne doit être utilisé que si la solution est exempte de particules. Utiliser uniquement des solutions limpides.

Comme les autres céphalosporines, les solutions contenant céfépime/enmétazobactam peuvent prendre une couleur jaune à ambrée en fonction des conditions de conservation. Cette modification de la couleur n'a toutefois aucun impact négatif sur l'effet du produit.

La solution préparée doit être administrée par perfusion intraveineuse.

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