



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mai 2018

céfépime (dichlorhydrate de monohydraté)

AXEPIM 0,5 g, poudre pour solution injectable

B/1 (CIP : 34009 370 229 2 7)

AXEPIM 1 g, poudre pour solution injectable

B/1 (CIP : 34009 370 230 0 9)

AXEPIM 2 g, poudre pour solution injectable

B/1 (CIP : 34009 370 234 6 7)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	J01DE01 (Céphalosporine de 4 ^{ème} génération)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	- 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 : - o infections respiratoires basses communautaires et pneumonies sévères, - o infections urinaires compliquées et non compliquées, - o épisodes fébriles chez les patients neutropéniques, - o infections biliaires. - Chez le nourrisson de plus de deux mois et l'enfant < 40 kg : - o épisodes fébriles au cours des neutropénies lorsque la durée prévisible de neutropénie est courte.

HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale): 27/07/1993 Rectificatifs du 11 février 2013, 7 septembre 2016 et 9/10/2017.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière uniquement.	
Classification ATC	2016 J J01 J01D J01DE J01DE01	Antiinfectieux à usage systémique Antibactériens à usage systémiques Autres bêta-lactamines Céphalosporines de 4ème génération céfépime

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 10/05/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 17/10/2012, la Commission a considéré que le SMR de AXEPIM restait important dans les indications de l'AMM.

Le RCP a été modifié en octobre 2017 afin de préciser les indications de ces spécialités.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 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 :

- o infections respiratoires basses communautaires et pneumonies sévères,
- o infections urinaires compliquées et non compliquées,
- o 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

HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

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),

- o infections biliaires.
- Chez le nourrisson de plus de deux mois et l'enfant < 40 kg :
 - o 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.»

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 29/06/2009 au 28 juin 2015).

► En mars 2014, deux signaux de tolérance ont fait l'objet d'une évaluation par le PRAC : le risque de convulsion et de syndrome de DRESS.

Convulsions :

La toxicité neurologique (y compris les encéphalopathies réversibles, myoclonies et convulsions) était déjà considérée comme un risque important identifié du céfépime. Suite à des observations de convulsions avec évolution fatale rapportées sous céfépime, notamment chez des patients âgés ayant reçu des doses de céfépime non adaptées à la fonction rénale, des analyses cumulées des observations de convulsions rapportées sous céfépime a été conduite. Ces analyses ont confirmé le profil de tolérance connu du céfépime, aucune modification du RCP n'a été préconisée et le signal de tolérance a été clôturé.

Une lettre aux prescripteurs a été adressée par l'ANSM en octobre 2014 rappelant aux professionnels de santé la nécessité d'adapter la posologie du céfépime en cas d'insuffisance rénale, y compris au cours du traitement, dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 50 ml/min.

HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) :

Suite à des cas de DRESS rapportés dans la littérature avec des céphalosporines, le PRAC a remarqué que des événements tels qu'hypersensibilité médicamenteuse, éosinophilie, réactions cutanées et systémiques étaient déjà décrits dans le RCP des spécialités à base de céfépime mais pas le DRESS. Néanmoins, compte-tenu du faible nombre de cas de DRESS pouvant être liés au céfépime, le PRAC a conclu à une absence de preuve et au fait que les activités de pharmacovigilance actuellement en place étaient appropriées pour traiter le signal.

- Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées :
 - 4.4 : ajout d'une précision relative à la survenue de diarrhée associée à *Clostridium difficile*;
 - 4.9 : ajout d'une précision concernant le surdosage particulièrement chez des patients ayant une fonction rénale altérée;
 - 5.2 : précision sur la distribution du céfépime chez les sujets âgés;
 - 6.5 : nature et contenu de l'emballage : harmonisation de la taille du flacon à 20 ml et différenciation par un scellage de couleur différente en fonction du dosage.

D'autres modifications de RCP notamment dans le cadre de l'harmonisation des RCP européens des spécialités à base de céfépime ont été validées par l'ANSM en octobre 2017, cf. tableau face/face en annexe.

- Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2017), AXEPIM n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

Selon les données du GERS, 22 032 unités d'AXEPIM ont été vendues en ville et à l'hôpital en 2016 et 28 390 en 2017.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 17/10/2012, la place d'AXEPIM dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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

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

AXEPIM fait partie des principaux antibiotiques recommandés dans la prise en charge de l'infection bronchopulmonaire à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose.

La mise à disposition en ville (avis de la Commission de la transparence du 1^{er} mars 2006) a eu pour but de faciliter l'accessibilité du médicament à des patients ambulatoires dans le cadre d'un

traitement antibiotique prolongé et contrôlé devant être poursuivi au-delà de la sortie de l'hôpital, la prescription hospitalière garantissant par ailleurs l'encadrement de l'utilisation du médicament.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 17/10/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Dans ses indications, les infections qui relèvent de ce traitement antibiotique peuvent être graves et mettre en jeu le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Leur rapport efficacité/effets indésirables dans ces indications est important.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.
- ▶ Ces spécialités sont des traitements de première ou seconde intention selon l'indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par AXEPIM reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe 1 - modifications du RCP

Libellé d'AMM au 6 août 2010	Libellé d'AMM du 09 octobre 2017
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT AXEPIM 0,5 g, poudre pour usage parentéral 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE [..] 3. FORME PHARMACEUTIQUE Poudre pour usage parentéral. 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 : - septicémies et bactériémies, - infections respiratoires basses communautaires et pneumonies sévères, - infections urinaires compliquées et non compliquées, - épisodes fébriles chez les patients neutropéniques, - infections biliaires. - Chez le nourrisson de plus de deux mois et l'enfant : - épisodes fébriles au cours des neutropénies lorsque la durée prévisible de neutropénie est courte. Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT AXEPIM 0,5 g, poudre pour solution injectable 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE [..] 3. FORME PHARMACEUTIQUE Poudre pour solution injectable. 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 > 40kg : 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

Libellé d'AMM au 6 août 2010	Libellé d'AMM du 09 octobre 2017																														
4.2. Posologie et mode d'administration <u>Posologie</u> <u>Sujets aux fonctions rénales normales</u> Chez l'adulte Les posologies usuelles recommandées en monothérapie ou en association sont les suivantes : <table><tr><th>Type d'infections</th><th>Dose unitaire Voie</th><th>Fréquence d'administration</th></tr><tr><td>Infections respiratoires communautaires Pyélonéphrites non compliquées</td><td>1 g IV ou IM</td><td>2 fois par jour</td></tr><tr><td>Infections sévères : . septicémies/bactériémies . pneumonies . infections urinaires compliquées . infections biliaires</td><td>2 g IV</td><td>2 fois par jour</td></tr><tr><td>Episode fébrile chez les patients neutropéniques*</td><td>2 g IV</td><td>2 à 3 fois par jour</td></tr><tr><td>Infections sévères à <i>Pseudomonas</i></td><td>2 g IV</td><td>3 fois par jour</td></tr></table> * 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 : 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. <u>Sujets insuffisants rénaux</u>	Type d'infections	Dose unitaire Voie	Fréquence d'administration	Infections respiratoires communautaires Pyélonéphrites non compliquées	1 g IV ou IM	2 fois par jour	Infections sévères : . septicémies/bactériémies . pneumonies . infections urinaires compliquées . infections biliaires	2 g IV	2 fois par jour	Episode fébrile chez les patients neutropéniques*	2 g IV	2 à 3 fois par jour	Infections sévères à <i>Pseudomonas</i>	2 g IV	3 fois par jour	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 <u>Posologie</u> <u>Sujets aux fonctions rénales normales</u> Chez l'adulte et l'enfant > 40 kg Les posologies usuelles recommandées en monothérapie ou en association sont les suivantes : <table><tr><th>Type d'infections</th><th>Dose unitaire Voie</th><th>Fréquence d'administration</th></tr><tr><td>Infections respiratoires communautaires Pyélonéphrites non compliquées</td><td>1 g IV ou IM</td><td>2 fois par jour</td></tr><tr><td>Infections sévères : . septicémies/bactériémies . pneumonies . infections urinaires compliquées . infections biliaires</td><td>2 g IV</td><td>2 fois par jour</td></tr><tr><td>Episode fébrile chez les patients neutropéniques*</td><td>2 g IV</td><td>2 à 3 fois par jour</td></tr><tr><td>Infections sévères à <i>Pseudomonas</i></td><td>2 g IV</td><td>3 fois par jour</td></tr></table> * 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. <u>Sujets insuffisants rénaux</u>	Type d'infections	Dose unitaire Voie	Fréquence d'administration	Infections respiratoires communautaires Pyélonéphrites non compliquées	1 g IV ou IM	2 fois par jour	Infections sévères : . septicémies/bactériémies . pneumonies . infections urinaires compliquées . infections biliaires	2 g IV	2 fois par jour	Episode fébrile chez les patients neutropéniques*	2 g IV	2 à 3 fois par jour	Infections sévères à <i>Pseudomonas</i>	2 g IV	3 fois par jour
Type d'infections	Dose unitaire Voie	Fréquence d'administration																													
Infections respiratoires communautaires Pyélonéphrites non compliquées	1 g IV ou IM	2 fois par jour																													
Infections sévères : . septicémies/bactériémies . pneumonies . infections urinaires compliquées . infections biliaires	2 g IV	2 fois par jour																													
Episode fébrile chez les patients neutropéniques*	2 g IV	2 à 3 fois par jour																													
Infections sévères à <i>Pseudomonas</i>	2 g IV	3 fois par jour																													
Type d'infections	Dose unitaire Voie	Fréquence d'administration																													
Infections respiratoires communautaires Pyélonéphrites non compliquées	1 g IV ou IM	2 fois par jour																													
Infections sévères : . septicémies/bactériémies . pneumonies . infections urinaires compliquées . infections biliaires	2 g IV	2 fois par jour																													
Episode fébrile chez les patients neutropéniques*	2 g IV	2 à 3 fois par jour																													
Infections sévères à <i>Pseudomonas</i>	2 g IV	3 fois par jour																													

Libellé d'AMM au 6 août 2010	Libellé d'AMM du 09 octobre 2017
[..] 4.3. Contre-indications Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas : - d'hypersensibilité à la substance active (céfépime) ou à la L-arginine - d'allergie aux antibiotiques du groupe des céphalosporines (voir rubrique 4.4), 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement. 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. La survenue d'un épisode diarrhéique peut être symptomatique, de façon exceptionnelle, d'une colite pseudomembraneuse dont le diagnostic repose sur la coloscopie. 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.	[..] 4.3. Contre-indications AXEPIM est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà présenté : - Des réactions d'hypersensibilité au céfépime ou à l'un des excipients listés 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. AXEPIM 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

Libellé d'AMM au 6 août 2010	Libellé d'AMM du 09 octobre 2017
En cas d'insuffisance rénale, pour des clairances de créatinine inférieures ou égales à 50 ml/min, adapter la posologie (voir rubrique 4.2) pour éviter les répercussions cliniques dues à des taux élevés d'antibiotique. 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. [..]	Des cas de diarrhée associée à Clostridium difficile sont rapportés avec l'utilisation de nombreux antibiotiques, dont AXEPIM. 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 50ml/mn, 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). [..] Activité bactérienne Au regard du spectre limité d'activité antibactérienne, AXEPIM 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).

Libellé d'AMM au 6 août 2010	Libellé d'AMM du 09 octobre 2017
4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions <u>Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR :</u> [..] 4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> En raison du bénéfice attendu, l'utilisation du céfépime peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, bien que les données cliniques soient insuffisantes, les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique du céfépime. <u>Allaitement</u> Le passage dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique. Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson. 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Sans objet. 4.8. Effets indésirables - Manifestations allergiques : peu fréquemment prurit, urticaire et fièvre ; très rarement anaphylaxie sévère (choc anaphylactique). - Manifestations cutanées : fréquemment rash.	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 <u>Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR</u> [..] 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Les données cliniques soient insuffisantes, les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique 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 <u>Allaitement</u> 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. 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 (≥1/10), fréquent (≥1/100 ; <1/10), peu fréquent (≥1/1000 ; ≤1/100), rare (≥1/10000 ; ≤1/1000), très rare (≤1/10000), et inconnu

Libellé d'AMM au 6 août 2010	Libellé d'AMM du 09 octobre 2017		
- Manifestations digestives : fréquemment diarrhée ; peu fréquemment nausées, vomissements, candidoses buccales ; très rarement douleur abdominale, colite en particulier de type pseudomembraneuse, ulcération buccale. - Manifestations hématologiques modérées et transitoires : rarement hyperéosinophilie, neutropénie, thrombopénie, élévation du temps de prothrombine et du temps de céphaline activée ; très rarement agranulocytose. - Manifestations hépatiques : rarement élévation modérée et transitoire des transaminases (ASAT-ALAT). - Manifestations sensorielles : rarement céphalées, paresthésies ; très rarement confusion, sensations vertigineuses, convulsions, modification du goût, acouphènes. - Comme avec d'autres bêta-lactamines, de rares cas d'encéphalopathies réversibles (troubles de la vigilance et de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, hallucinations, myoclonies, crises convulsives) et/ou d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés. La plupart des cas sont apparus chez l'insuffisant rénal recevant des posologies supérieures aux doses recommandées, en particulier chez le sujet âgé. 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. - Autres manifestations rapportées très rarement : hypotension, vasodilatation, œdème, arthralgies, vaginite, diminution de la phosphorémie. - Manifestations locales : peu fréquemment phlébite et thrombophlébite après administration IV, douleur et inflammation au point d'injection IM ou IV.	(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**
		Inconnu	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

HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

Libellé d'AMM au 6 août 2010	Libellé d'AMM du 09 octobre 2017		
		Très rare	Colites pseudomembraneuses, colite, douleurs abdominales, ulcération buccale
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash
		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

Libellé d'AMM au 6 août 2010	Libellé d'AMM du 09 octobre 2017		
			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 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 (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.ansm.sante.fr.		
4.9. Surdosage Les taux sériques du céfépime peuvent être réduits par hémodialyse ou dialyse péritonéale.	4.9. Surdosage 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. 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 [..]	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques [..] Expérience clinique :		

Libellé d'AMM au 6 août 2010	Libellé d'AMM du 09 octobre 2017																																											
	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 multi-centriques, 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) <table> <tr> <th></th><th>Céfépime</th><th>Ceftazidime</th></tr> <tr> <td>Total</td><td>164</td><td>153</td></tr> <tr> <td>Age médian (année)</td><td>56.0 (intervalle, 18-82)</td><td>55.0 (intervalle, 16-84)</td></tr> <tr> <td>Homme</td><td>86 (52%)</td><td>85 (56%)</td></tr> <tr> <td>Femme</td><td>78 (48%)</td><td>68 (44%)</td></tr> <tr> <td>Leucémie</td><td>65 (40%)</td><td>52 (34%)</td></tr> <tr> <td>Autres hémopathies malignes</td><td>43 (26%)</td><td>36 (24%)</td></tr> <tr> <td>Tumeur solides</td><td>54 (33%)</td><td>56 (37%)</td></tr> <tr> <td>Nombre absolu de neutrophiles médian (nadir) (cellules/ µL)</td><td>20.0 (intervalle, 0-500)</td><td>20.0 (intervalle, 0-500)</td></tr> <tr> <td>Durée médiane de la neutropénie (jours)</td><td>6.0 (intervalle, 0-39)</td><td>6.0 (intervalle, 0-32)</td></tr> <tr> <td>Cathéter veineux à demeure</td><td>97 (59%)</td><td>86 (56%)</td></tr> <tr> <td>Antibiothérapie prophylactique</td><td>62 (38%)</td><td>64 (42%)</td></tr> <tr> <td>Greffe de moelle osseuse</td><td>9 (5%)</td><td>7 (5%)</td></tr> <tr> <td>PAS <90 mm Hg à l'inclusion</td><td>7 (4%)</td><td>2 (1%)</td></tr> </table> 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.			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%)
	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%)																																										
	Tableau 2 : Taux de réponse poolés sous traitement empirique des neutropénies fébriles <table> <tr> <th></th><th colspan="2">% de Réponse</th></tr> <tr> <th>Critères de mesure</th><th>Céfépime (n= 164)</th><th>Ceftazidime (n= 153)</th></tr> <tr> <td>Episode primaire résolu sans modification de traitement, sans nouvel épisode fébrile ou infection, et avec antibiothérapie par voie</td><td>51</td><td>55</td></tr> </table>			% de Réponse		Critères de mesure	Céfépime (n= 164)	Ceftazidime (n= 153)	Episode primaire résolu sans modification de traitement, sans nouvel épisode fébrile ou infection, et avec antibiothérapie par voie	51	55																																	
	% de Réponse																																											
Critères de mesure	Céfépime (n= 164)	Ceftazidime (n= 153)																																										
Episode primaire résolu sans modification de traitement, sans nouvel épisode fébrile ou infection, et avec antibiothérapie par voie	51	55																																										

Libellé d'AMM au 6 août 2010	Libellé d'AMM du 09 octobre 2017		
SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE [..] 5.2. Propriétés pharmacocinétiques [..] 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.	orale autorisée jusqu'à la fin du traitement.		
	Episode primaire résolu sans modification de traitement, sans nouvel épisode fébrile ou infection, et sans antibiothérapie par voie orale après traitement.	34	39
	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 [..] 5.2. Propriétés pharmacocinétiques [..] 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		

Libellé d'AMM au 6 août 2010	Libellé d'AMM du 09 octobre 2017
[..] 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Incompatibilités 6.2. Durée de conservation 6.3. Précautions particulières de conservation 6.4. Nature et contenance du récipient 6.5. Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation [..]	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 rubrique 4.8 et 4.9). [..] 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1. Liste des excipients L-arginine qs pH 4,0 – 6,0 6.2. Incompatibilités Ce médicament ne peut pas être mélangé dans le même récipient avec d'autres médicaments. 6.3. Durée de conservation 3 ans. 6.4. Précautions particulières de conservation A conserver à une température inférieure à 30°C et à l'abri de la lumière. La solution reconstituée se conserve 24 heures entre 20°C et 25°C ou 7 jours à une température comprise entre + 2 et + 8°C (au réfrigérateur). 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur AXEPIM® 0,5 g : 0.961 g de poudre pour solution injectable en flacon (verre) de 20 ml scellé par une capsule jaune. Boîte de 1 ou 20. AXEPIM® 1 g : 1.923 g de poudre pour solution injectable en flacon (verre) de 20 ml scellé par une capsule blanche. Boîte de 1 ou 20. AXEPIM® 2 g : 3.846 g de poudre pour solution injectable en flacon (verre) de 20 ml scellé par une capsule violette. Boîte de 1 ou 20. 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation [..]

HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

Libellé d'AMM au 6 août 2010	Libellé d'AMM du 09 octobre 2017
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ [..] 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ • 370 229-2 : 0,961 g en flacon (verre) ; boîte de 1. • 370 228-6 : 0,961 g en flacon (verre) ; boîte de 20. 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION [A compléter par le titulaire]. 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 6 août 2010 [..] CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE [..]	Inspection visuelle Les médicaments à usage parentéral doivent faire l'objet d'une inspection visuelle avant administration pour s'assurer de l'absence de particules. Si des particules sont décelées, le médicament ne doit pas être utilisé. 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ [..] 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ • 370 228-6 ou 34009 370 228 6 6 - 20 flacons en verre de 0,961 g • 370 229-2 ou 34009 370 229 2 7 - 1 flacon(s) en verre de 0,961 g • 370 231-7 ou 34009 370 231 7 7 - 20 flacons en verre de 1,923 g • 370 230-0 ou 34009 370 230 0 9 - 1 flacon(s) en verre de 1,923 g • 370 232-3 ou 34009 370 232 3 8 - 20 flacons en verre de 3,846 g • 370 234-6 ou 34009 370 234 6 7 - 1 flacon(s) en verre de 3,846 g 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION 27 juillet 1993 / Renouvellement illimité à compter du 17 septembre 2010 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 09 octobre 2017 [..] CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE [..]