

## MENTIONS LÉGALES

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

**MABELIO 500 mg**, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion.

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ceftobiprole 500 mg (sous forme de ceftobiprole médocaril sodique 666,6 mg) pour un flacon. Après reconstitution, chaque ml de concentré contient 50 mg de ceftobiprole (sous forme de 66,7 mg de ceftobiprole médocaril sodique). Excipient à effet notoire : chaque flacon contient environ 1,3 mmol (29 mg) de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion.  
 Poudre lyophilisée blanche, jaunâtre à légèrement brune.  
 Le pH de la solution reconstituée est compris entre 4,5 et 5,5.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

MABELIO est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les enfants, les adolescents et l'adulte :

- Pneumonies nosocomiales (PN), à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) ;
- Pneumonies communautaires (PC).

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

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

La posologie recommandée chez les patients adultes et adolescents avec une fonction rénale normale est présentée dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Posologie chez l'adulte et l'enfant ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (à savoir avec clairance à la créatinine [CICr] ≥ 50 mL/min)**

| Groupe d'âge                                   | Poids corporel (kg) | Dose de ceftobiprole | Concentration de la solution pour perfusion <sup>a</sup> | Temps de perfusion/<br>Fréquence      |
|------------------------------------------------|---------------------|----------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Adultes                                        | -                   | 500 mg               | 2 mg/mL                                                  | 2 h de perfusion toutes les 8 heures  |
| Adolescents de 12 à < 18 ans                   | ≥ 50 kg             | 500 mg               |                                                          |                                       |
|                                                | < 50 kg             | 10 mg/kg             | 4 mg/mL                                                  | 2 h de perfusion toutes les 8 heures  |
| Nourrissons de ≥ 3 mois et enfants de < 12 ans | ≥ 33 kg             | 500 mg               |                                                          |                                       |
|                                                | < 33 kg             | 15 mg/kg             |                                                          |                                       |
| Nouveau-nés à terme et nourrissons < 3 mois    | ≥ 4 kg              | 15 mg/kg             |                                                          | 2 h de perfusion toutes les 12 heures |
|                                                | < 4 kg              | 10 mg/kg             |                                                          |                                       |

<sup>a</sup> Voir la rubrique 6.6.

Chez les patients adultes et les enfants ≥ 12 ans, la concentration de ceftobiprole en solution pour perfusion est de 2 mg/mL. Pour limiter le volume de perfusion chez les enfants de moins de 12 ans, la concentration de ceftobiprole en solution pour perfusion chez ces patients est de 4 mg/mL.

Pour la PC, le relai par un antibiotique adapté administré par voie orale peut être envisagé après au moins 3 jours de traitement par ceftobiprole médocaril sodique administré par voie intraveineuse, selon la réponse clinique du patient.

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de MABELIO chez les nouveau-nés à terme n'ont pas été encore établies. MABELIO est déconseillé chez les nouveau-nés à terme.

#### Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir ci-dessous et rubrique 5.2).

#### Insuffisance rénale et néphropathie terminale nécessitant une dialyse

Chez les patients adultes et pédiatriques présentant une insuffisance rénale légère (CICr de 50 à 80 mL/min), aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Chez les patients adultes et pédiatriques présentant une insuffisance rénale modérée (CICr de 30 à < 50 mL/min), les patients adultes et pédiatriques présentant une insuffisance rénale sévère (CICr de 10 à < 30 mL/min), et les patients adultes avec une néphropathie terminale nécessitant une dialyse (NTND), la posologie recommandée de MABELIO doit être ajustée comme présenté dans le Tableau 2. Il n'y a pas suffisamment d'information pour recommander des ajustements posologiques chez les patients pédiatriques atteints de néphropathie terminale (NTND).

**Tableau 2 : Dosage chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'insuffisance rénale modérée (CICr 30 à < 50 mL/min), d'insuffisance rénale grave (CICr < 30 mL/min), ou chez les patients atteints de néphropathie terminale nécessitant une dialyse**

| Groupe d'âge                                                           | Clairance à la créatinine, CICr (mL/min) <sup>a</sup> | Dose de ceftobiprole   | Concentration de la solution pour perfusion <sup>d</sup> | Temps de perfusion (heures)/Fréquence  |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Adultes                                                                | 30 à < 50                                             | 500 mg                 | 2 mg/mL                                                  | 2 h de perfusion/ toutes les 12 heures |
|                                                                        | 10 à < 30                                             | 250 mg                 |                                                          |                                        |
|                                                                        | Néphropathie terminale dont hémodialyse <sup>b</sup>  | 250 mg                 |                                                          | 2 h de perfusion/ toutes les 24 heures |
| Adolescents de 12 à < 18 ans                                           | 30 à < 50                                             | 7.5 mg/kg              |                                                          | 2 h de perfusion/ toutes les 12 heures |
|                                                                        | 10 à < 30                                             | 7.5 mg/kg <sup>c</sup> |                                                          |                                        |
| Enfants de 6 à < 12 ans                                                | 30 à < 50                                             | 7.5 mg/kg              |                                                          | 2 h de perfusion/ toutes les 12 heures |
|                                                                        | 10 à < 30                                             | 7.5 mg/kg <sup>c</sup> |                                                          | 2 h de perfusion/ toutes les 24 heures |
| Nourrissons de ≥ 3 mois et enfants < 6 ans                             | 30 à < 50                                             | 10 mg/kg               |                                                          | 2 h de perfusion/ toutes les 12 heures |
|                                                                        | 10 à < 30                                             | 10 mg/kg               |                                                          | 2 h de perfusion/ toutes les 24 heures |
| Nouveau-nés à terme et nourrissons < 3 mois avec poids corporel ≥ 4 kg | 30 à < 50                                             | 15 mg/kg               | 4 mg/mL                                                  | 2 h de perfusion/ toutes les 12 heures |
|                                                                        | 10 à < 30                                             | 15 mg/kg               |                                                          | 2 h de perfusion/ toutes les 24 heures |
| Nouveau-nés à terme et nourrissons < 3 mois avec poids corporel < 4 kg | 30 à < 50                                             | 10 mg/kg               |                                                          | 2 h de perfusion/ toutes les 12 heures |
|                                                                        | 10 à < 30                                             | 10 mg/kg               |                                                          | 2 h de perfusion/ toutes les 24 heures |

Remarque : Tous les traitements sont administrés sous forme de perfusion de 2 h avec une dose maximale admissible de 500 mg, quel que soit le poids du patient, sauf indication contraire.

<sup>a</sup> Calculé en mL/min/1,73 m<sup>2</sup> à l'aide de la formule de Schwartz pour les patients pédiatriques. La CICr doit être étroitement surveillée et la dose ajustée en fonction de l'évolution de la fonction rénale.

<sup>b</sup> Le médocaril sodique de ceftobiprole est hémodialysable ; MABELIO devrait donc être administré après hémodialyse les jours d'hémodialyse.

<sup>c</sup> Jusqu'à une dose maximale de 250 mg.

<sup>d</sup> Voir la rubrique 6.6.

Les recommandations de dose pour les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les enfants et les adolescents sont fondées sur la modélisation pharmacocinétique.

Compte tenu des données cliniques limitées et d'une exposition accrue attendue à MABELIO et son métabolite, MABELIO doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

#### Patients ayant une clairance de la créatinine > 150 ml/min

Au début du traitement, le médecin prescripteur doit évaluer la fonction rénale du patient en fonction de la clairance de la créatinine exprimée en ml/minute.

Chez les patients présentant une clairance de la créatinine supra-normale (> 150 ml/min), d'après les paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques, l'allongement de la durée de la perfusion à 4 heures est recommandé (voir rubrique 5.2).

#### Insuffisance hépatique

Il n'existe aucune expérience auprès de patients insuffisants hépatiques. Toutefois, comme le ceftobiprole fait l'objet d'un métabolisme hépatique mineur et est éliminé essentiellement par les reins, aucun ajustement posologique n'est jugé nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques.

#### Mode d'administration

MABELIO doit être reconstitué, puis dilué (voir rubrique 6.6) avant l'administration par perfusion intraveineuse sur une période de 2 heures. Une précipitation peut apparaître lorsque MABELIO est mélangé avec des solutions contenant du calcium dans la même voie d'administration intraveineuse. Par conséquent, MABELIO et les solutions contenant du calcium, à l'exception de la solution de Ringer lactate pour préparations injectables, ne doivent pas être mélangés ni administrés simultanément dans la même voie d'abord (voir rubriques 4.4 et 6.2).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité aux antibiotiques de la classe des céphalosporines.

Hypersensibilité immédiate et sévère (p.ex. réaction anaphylactique) à tout autre antibiotique de la famille des bêta-lactamines (par exemple pénicillines ou carbapénèmes).

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

#### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) sévères et parfois fatales ont été rapportées avec l'utilisation de tous les antibactériens de la famille des bêta-lactamines. En cas de réactions d'hypersensibilité sévère, le traitement par MABELIO doit être arrêté immédiatement et des mesures d'urgence appropriées doivent être instaurées. Avant d'instaurer le traitement, il devra être établi si le patient présente des antécédents de réactions d'hypersensibilité sévères à MABELIO, à d'autres céphalosporines ou à tout autre type d'antibactérien de la famille des bêta-lactamines. Des précautions doivent être prises si MABELIO est administré à des patients présentant des antécédents de réactions d'hypersensibilité non graves à d'autres antibactériens de la famille des bêta-lactamines.

#### Administration supérieure à la dose recommandée

Il n'existe pas d'expérience clinique avec des doses de MABELIO supérieures à la dose recommandée de 500 mg administrée toutes les huit heures.

#### Patients présentant un trouble épileptique préexistant

Des convulsions ont été associées avec l'utilisation de MABELIO. Les convulsions sont le plus souvent survenues pendant un traitement par MABELIO chez des patients présentant des troubles préexistants du SNC/épileptiques. Par conséquent, il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients.

#### Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

Des cas de colites associées aux antibactériens et de colites pseudomembraneuses ont été rapportés avec l'utilisation de MABELIO et leur sévérité peut varier d'une forme légère à jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. Ce diagnostic doit être envisagé chez les patients présentant une diarrhée pendant ou après l'administration de MABELIO (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement par MABELIO et l'administration d'un traitement spécifique vis-à-vis de *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Les médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

#### Surinfection avec des organismes non sensibles

L'utilisation de MABELIO peut entraîner une croissance d'organismes non sensibles, dont les champignons. Des mesures appropriées doivent être prises si une surinfection survient pendant le traitement.

#### Toxicité rénale chez les animaux

Chez les animaux, une toxicité rénale réversible a été observée avec des doses élevées de MABELIO, celle-ci étant associée à une précipitation du médicament métabolisé dans les tubules distaux (voir rubrique 5.3). Bien que la pertinence clinique de cette observation ne soit pas connue, il est recommandé pour les patients sous MABELIO de corriger les hypovolémies pour maintenir un débit urinaire normal.

#### Précipitation avec les solutions contenant du calcium

Une précipitation peut apparaître lorsque MABELIO est mélangé avec des solutions contenant du calcium dans la même voie d'administration intraveineuse. Par conséquent, MABELIO et les solutions contenant du calcium, à l'exception de la solution de Ringer lactate pour préparations injectables, ne doivent pas être mélangés ni administrés simultanément dans la même voie d'abord (voir rubrique 6.2).

#### Limites des données cliniques

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de ceftobiprole dans le traitement des PN (à l'exclusion des PAVM) et dans le traitement des PC chez les patients séropositifs pour le VIH, les patients présentant une neutropénie, les patients immunodéprimés, et chez les patients présentant une myélosuppression. Une attention particulière devra être portée lors de l'utilisation chez ces patients.

#### Patients atteints de pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)

L'efficacité de MABELIO dans le traitement des patients atteints de PAVM n'a pas été démontrée. MABELIO ne doit pas être initié chez les patients atteints de PAVM (voir rubrique 5.1).

En outre, sur la base d'une analyse menée a posteriori montrant une tendance en faveur du ceftobiprole, il est recommandé pour les patients atteints de pneumonies nosocomiales (PN) qui vont nécessiter ultérieurement d'une ventilation, que MABELIO soit utilisé avec précaution.

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

##### Sensibilité aux *Enterobacteries*

Le ceftobiprole, comme d'autres céphalosporines, est sensible à l'hydrolyse qui peut être produite par des *Enterobacteries* sécrétrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), des carbapénémases à sérine, des métallo-bêta-lactamases de classe B (entre autres). Par conséquent, l'information sur la prévalence des *Enterobacteries* produisant des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) doit être prise en compte au moment de choisir MABELIO comme traitement (voir rubrique 5.1).

#### Interférence avec des tests sérologiques

##### Séroconversion au test direct à l'antiglobuline (test de Coombs) et risque potentiel d'anémie hémolytique

Un test direct à l'antiglobuline peut devenir positif pendant un traitement par céphalosporines. Dans les études cliniques, aucun cas d'anémie

hémolytique n'a été prouvé. Cependant, la possibilité qu'une anémie hémolytique survienne lors d'un traitement par MABELIO ne peut être exclue. Les patients qui développent une anémie pendant ou après un traitement par MABELIO doivent faire l'objet d'investigations en ce sens.

#### Interférence éventuelle avec le dosage de la créatinine sérique

On ne sait pas si le ceftobiprole, comme d'autres céphalosporines, interfère avec le dosage de la créatinine sérique au picrate alcalin (réaction de Jaffé), ce qui peut entraîner des mesures de créatinine faussement élevées. Pendant un traitement par MABELIO, il est recommandé d'utiliser une méthode enzymatique pour mesurer la créatinine sérique.

#### Interférence éventuelle avec le test de glucose urinaire

Pendant un traitement par MABELIO, il est recommandé d'utiliser une méthode enzymatique pour détecter la glycosurie en raison d'une éventuelle interférence avec les tests utilisant la méthode par réduction du cuivre.

#### Excipient à effet notoire

Ce médicament contient environ 1,3 mmol (29 mg) de sodium par dose. A prendre en considération chez les patients suivant un régime pauvre en sodium.

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

Des études *in vitro* ont été menées pour analyser les interactions potentielles au niveau des enzymes du CYP. Cependant, comme les concentrations de ceftobiprole utilisées dans ces études étaient limitées par la solubilité, la potentialité d'interactions médicamenteuses avec le CYP ne peut être exclue. Les études *in vitro* ont montré que le ceftobiprole inhibait l'OATP1B1 et l'OATP1B3, avec des IC50 de 67,6 µM et 44,1 µM, respectivement. MABELIO peut augmenter les concentrations de médicaments éliminés via l'OATP1B1 et l'OATP1B3, tels que les statines (pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine), le glyburide et le bosentan. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. La prudence est requise en cas d'administration concomitante de MABELIO avec des médicaments à index thérapeutique étroit.

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

#### Grossesse

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée sur MABELIO chez la femme enceinte. Des études menées chez l'animal ne montrent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement de l'embryon/du fœtus, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Comme il n'existe aucune donnée sur les grossesses chez la femme, MABELIO ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si cela est strictement nécessaire.

#### Allaitement

Les études menées chez les animaux ont montré que le ceftobiprole/les métabolites passaient dans le lait à de faibles concentrations. On ne sait pas si le ceftobiprole est excrété dans le lait maternel humain, et le risque de diarrhée et d'infection fongique des muqueuses chez le nourrisson allaité ne peut être exclu. La possibilité d'une sensibilisation doit être prise en considération. Il convient de décider de l'interruption de l'allaitement ou de l'arrêt/de la non-utilisation de MABELIO pendant l'allaitement, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice thérapeutique pour la mère.

#### Fertilité

Les effets du ceftobiprole médocaril sur la fertilité humaine n'ont pas été étudiés. Les études menées chez l'animal avec le ceftobiprole médocaril n'ont pas montré d'effets nocifs sur la fertilité.

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

Aucune étude visant à évaluer les effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines n'a été effectuée. Cependant, comme les étourdissements constituent un effet indésirable fréquent, il est déconseillé de conduire des véhicules et d'utiliser des machines pendant le traitement par MABELIO.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de tolérance

Dans les études cliniques thérapeutiques chez l'adulte, 1 668 sujets ont reçu MABELIO. Dans ces essais, 1 239 sujets (696 sujets ayant une pneumonie communautaire et une pneumonie nosocomiale, et 543 sujets ayant des infections compliquées de la peau et des tissus mous, ICPTM) ont reçu 500 mg trois fois par jour, 389 sujets (ICPTM) ont reçu 500 mg deux fois par jour et 40 sujets (ICPTM) ont reçu 750 mg deux fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquents survenant chez ≥ 3 % des patients traités par MABELIO ont été les nausées, vomissements, diarrhée, réactions au site de perfusion, hypersensibilité (y compris urticaire, rash prurigineux et hypersensibilité médicamenteuse) et dysgueusie. Les effets indésirables moins fréquemment rapportés mais plus graves incluent la thrombocytopénie, l'agranulocytose, l'anaphylaxie, les colites à *Clostridium difficile*, les convulsions, l'agitation (y compris anxiété, crises de panique et cauchemars) et l'insuffisance rénale.

#### Population pédiatrique

Au cours d'une étude clinique thérapeutique sur des patients pédiatriques atteints de pneumonie communautaire ou nosocomiale, 94 sujets âgés de 3 mois à 17 ans ont reçu MABELIO. Dans deux autres études cliniques, 64 sujets âgés de 3 mois à 17 ans et 15 sujets âgés de 0 (naissance) à < 3 mois ont reçu une dose unique de MABELIO. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité chez les patients pédiatriques était semblable à celui observé dans la population adulte.

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours du traitement et du suivi, à des fréquences correspondant à : très fréquent (1/10), fréquent (1/100 à < 1/10), peu fréquent (1/1 000 à < 1/100), rare (1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

#### **Effets indésirables rapportés dans les études cliniques et depuis la commercialisation**

| Classe de systèmes d'organes                                  | Fréquence              | Événements indésirables                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Infections et infestations</i>                             | Fréquent               | Infection fongique (y compris infections fongiques vulvo-vaginales, buccales et cutanées)                                                                                   |
|                                                               | Peu fréquent           | Colite à <i>Clostridium difficile</i> (y compris des colites pseudomembraneuses)                                                                                            |
| <i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>    | Peu fréquent           | Éosinophilie, leucopénie, anémie, thrombocytose, thrombocytopénie                                                                                                           |
|                                                               | Fréquence indéterminée | Agranulocytose                                                                                                                                                              |
| <i>Affections du système immunitaire</i>                      | Fréquent               | Réactions d'hypersensibilité (y compris urticaire, éruption prurigineuse et hypersensibilité médicamenteuse)                                                                |
|                                                               | Peu fréquent           | Réactions anaphylactiques                                                                                                                                                   |
| <i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>             | Fréquent               | Hyponatrémie                                                                                                                                                                |
|                                                               | Peu fréquent           | Hypokaliémie                                                                                                                                                                |
| <i>Affections psychiatriques</i>                              | Peu fréquent           | Insomnie, agitation (y compris anxiété, crises de panique et cauchemars)                                                                                                    |
| <i>Affections du système nerveux</i>                          | Fréquent               | Dysgueusie, céphalée, étourdissements, somnolence                                                                                                                           |
|                                                               | Peu fréquent           | Convulsions (y compris convulsions, épilepsie, convulsions tonico-cloniques généralisées, épilepsie myoclonique, myoclonie, épisodes à type convulsif et état épileptiques) |
| <i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i> | Peu fréquent           | Dyspnée, douleur pharyngo-laryngée, asthme                                                                                                                                  |

| Classe de systèmes d'organes                            | Fréquence              | Événements indésirables                                                                         |
|---------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Affections gastro-intestinales                          | Fréquent               | Nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie                                  |
| Affections hépatobiliaires                              | Fréquent               | Élévation des enzymes hépatiques (y compris ASAT, ALAT, LDH et phosphatase alcaline)            |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané           | Fréquent               | Rash (y compris éruption maculaire, papuleuse, maculo-papuleuse et généralisée), prurit         |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques         | Peu fréquent           | Spasmes musculaires                                                                             |
| Affections du rein et des voies urinaires               | Peu fréquent           | Insuffisance rénale (y compris des interactions potentielles avec des médicaments néphrotiques) |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquent               | Réactions au site de perfusion                                                                  |
|                                                         | Peu fréquent           | Cedème périphérique                                                                             |
| Investigations                                          | Peu fréquent           | Élévation de la triglycéridémie, élévation de la créatinémie, élévation de la glycémie          |
|                                                         | Fréquence indéterminée | Test direct de Coombs positif                                                                   |

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

#### 4.9 Surdosage

Aucune information n'est disponible concernant le surdosage avec MABELIO chez l'Homme. La dose totale la plus élevée administrée dans les essais de phase I était de 3 g (1 g toutes les 8 heures). Tout surdosage doit faire l'objet d'un traitement symptomatique. Les concentrations plasmatiques de ceftobiprole peuvent être réduites par hémodialyse.

### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres céphalosporines, code ATC : J01DI01.

##### Mécanisme d'action

Le ceftobiprole exerce son activité bactéricide en se liant à d'importantes protéines liant la pénicilline (PLP) chez les espèces sensibles. Chez les bactéries à Gram positif, dont *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), le ceftobiprole se lie à PBP2a. Le ceftobiprole a présenté une activité *in vitro* contre des souches ayant l'homologue *mecA* divergent (*mecC* ou *mecALGA251*). Le ceftobiprole se lie également à PBP2b chez *Streptococcus pneumoniae* (intermédiaire à la pénicilline), à PBP2x chez *S. pneumoniae* (résistant à la pénicilline) et à PBP5 chez *Enterococcus faecalis*.

##### Mécanismes de résistance

Le ceftobiprole n'est pas actif sur les souches d'Enterobacteries exprimant les  $\beta$ -lactamases de classe A d'Ambler, en particulier les bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) de type TEM, SHV et CTX-M et les carbapénémases de type KPC, les  $\beta$ -lactamases de classe B et les  $\beta$ -lactamases de classe D d'Ambler, en particulier les variants BLSE et les carbapénémases (OXA-48). Le ceftobiprole est également inactif sur les souches ayant des niveaux d'expression de  $\beta$ -lactamases de classe C d'Ambler élevés. Le ceftobiprole est inactif vis-à-vis des souches de *P. aeruginosa* exprimant les enzymes appartenant à la classe A d'Ambler (p.ex., PSE-1), à la classe B d'Ambler (p.ex., IMP-1, VIM-1, VIM-2) et à la classe D d'Ambler (p.ex., OXA-10). Il est également inactif sur les isolats ayant acquis des mutations dans les gènes de régulation menant

à des niveaux d'expression déréprimés des  $\beta$ -lactamases de classe C d'Ambler chromosomiques, ou à une surexpression de la pompe d'efflux Mex XY. Le ceftobiprole est inactif vis-à-vis des souches d'*Acinetobacter spp.* exprimant les enzymes appartenant à la classe A d'Ambler (p.ex., VEB-1), à la classe B d'Ambler (p.ex., IMP-1, IMP-4), à la classe D d'Ambler (p.ex., OXA-25, OXA-26), ou ayant des niveaux d'expression déréprimés des  $\beta$ -lactamases de classe C d'Ambler chromosomiques.

#### Concentrations critiques

Les seuils de concentration minimale inhibitrice (CMI) établis par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivants :

| Germes                                                     | Seuils de CMI (mg/l) |                 |
|------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------|
|                                                            | Sensible ( $\leq$ S) | Résistant (R >) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (y compris SARM)              | 2                    | 2               |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                            | 0.5                  | 0.5             |
| Enterobactéries                                            | 0.25                 | 0.25            |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                              | IE <sup>a</sup>      | IE <sup>a</sup> |
| Concentrations critiques non liées à l'espèce <sup>b</sup> | 4                    | 4               |

<sup>a</sup> «IE» : Preuves insuffisantes

<sup>b</sup> Basées sur l'objectif PK/PD pour les bactéries à Gram négatif

#### Relation PK/PD

Comme pour d'autres antibactériens de la famille des bêta-lactamines, le pourcentage de temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie entre deux administrations (%T > CMI), est le paramètre le plus prédictif de l'efficacité du ceftobiprole.

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

L'efficacité a été démontrée dans des études cliniques vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes chez des patients présentant des PN (sans inclure la PAVM) et des PC, celles-ci étant sensibles *in vitro* au ceftobiprole :

- *Staphylococcus aureus* (y compris SARM)
- *Streptococcus pneumoniae* (y compris *Streptococcus pneumoniae* multi-résistant)
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*

#### Activité antibactérienne sur d'autres bactéries pathogènes considérées pertinentes

L'efficacité clinique n'a pas été établie vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes, bien que des études *in vitro* suggèrent qu'elles devraient être sensibles au ceftobiprole en l'absence de mécanisme de résistance acquis :

- *Acinetobacter spp.*
- *Citrobacter spp.*
- *Enterobacter spp.*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Morganella morganii*
- *Proteus mirabilis*
- *Providencia spp.*
- *Pseudomonas spp.*
- *Serratia spp.*

Des données *in vitro* montrent que les espèces suivantes ne sont pas sensibles au ceftobiprole :

- *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*
- *Burkholderia cepacia complex*
- *Mycoplasma pneumoniae*
- Mycobactéries
- *Nocardia spp.*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

## Informations issues d'études cliniques

### Pneumonies nosocomiales

MABELIO a démontré une efficacité dans une étude de phase III randomisée, contrôlée, menée chez des patients ayant une PN. La non infériorité entre MABELIO et le groupe comparateur n'a pas pu être démontrée chez les patients ayant une PAVM (c.-à-d. patients développant une pneumonie > 48 heures après l'initiation d'une ventilation mécanique). Les taux de guérison clinique chez les patients ayant une PAVM étaient de 37,7 % dans le groupe MABELIO (20 patients sur 53), et de 55,9 % dans le groupe ceftazidime plus linézolide (33 patients sur 59). Voir également rubriques 4.1 et 4.4.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Concentrations plasmatiques

La valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques de MABELIO chez l'adulte sain pour une seule dose de 500 mg administrée en perfusion de deux heures, et pour plusieurs doses de 500 mg administrées toutes les 8 heures sous forme de perfusions de 2 heures, est présentée dans le tableau 1 (voir rubrique 4.2). Les caractéristiques pharmacocinétiques étaient similaires pour l'administration d'une seule dose et de plusieurs doses.

### Valeur moyenne (écart-type) des paramètres pharmacocinétiques de MABELIO chez l'adulte sain.

| Paramètre                 | Une seule dose de 500 mg administrée en perfusion de 120 minutes | Plusieurs doses de 500 mg administrées toutes les 8 heures, en perfusion de 120 minutes |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| C <sub>max</sub> (µg/ml)  | 29,2 (5,52)                                                      | 33,0 (4,83)                                                                             |
| AUC (µg·h/ml)             | 90,0 (12,4)                                                      | 102 (11,9)                                                                              |
| t <sub>1/2</sub> (heures) | 3,1 (0,3)                                                        | 3,3 (0,3)                                                                               |
| CL (l/h)                  | 4,89 (0,69)                                                      | 4,98 (0,58)                                                                             |

### Distribution

Le ceftobiprole se lie faiblement aux protéines plasmatiques (16 %) et la liaison est indépendante de la concentration. Le volume de distribution à l'état d'équilibre du ceftobiprole (18 litres) se rapproche du volume de liquide extracellulaire chez l'adulte sain.

### Métabolisme

La substance active de MABELIO est le ceftobiprole médocaril sodique qui est la prodrogue de la partie active du ceftobiprole. La transformation de la prodrogue ceftobiprole médocaril sodique en groupement actif ceftobiprole est rapide et est induite par des estérases plasmatiques non spécifiques. Les concentrations de la prodrogue sont négligeables et sont uniquement mesurables dans le plasma et les urines pendant la perfusion. Le métabolite résultant du clivage de la prodrogue est le diacétyl qui est un composé endogène humain.

Il a été observé une faible métabolisation du ceftobiprole en un métabolite à anneau ouvert, celui-ci étant microbiologiquement inactif. L'exposition systémique du métabolite à anneau ouvert était considérablement plus faible que celle pour le ceftobiprole, représentant environ 4 % de l'exposition parente chez les sujets à fonction rénale normale. Les études *in vitro* ont montré que le ceftobiprole était un inhibiteur des transporteurs hépatocytaires OATP1B1 et OATP1B3, mais qu'il n'était pas un inhibiteur du PgP, BCRP, MDR1, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1 ou OCT2. Le ceftobiprole est potentiellement un faible substrat des transporteurs de cellules tubulaires rénales OAT1 et OCT2.

La liaison du ceftobiprole aux protéines est faible (16 %) et le ceftobiprole n'est pas un inhibiteur ou un substrat de la P-gp. Le potentiel d'interactions du ceftobiprole avec d'autres médicaments est faible puisque seule une petite fraction du ceftobiprole est métabolisée. Par conséquent, aucune interaction médicamenteuse significative n'est attendue (voir rubrique 4.5). Comme le ceftobiprole ne fait pas l'objet d'une sécrétion tubulaire et que seule une petite fraction est réabsorbée, aucune interaction médicamenteuse rénale n'est attendue.

### Élimination

Le ceftobiprole est éliminé principalement sous forme inchangée par les reins, avec une demi-vie d'environ 3 heures. Le mécanisme prédominant responsable de l'élimination est la filtration glomérulaire, avec une partie

de réabsorption active. Après l'administration d'une seule dose chez l'adulte sain, environ 89 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines sous la forme de ceftobiprole actif (83 %), de métabolite à anneau ouvert (5 %) et de ceftobiprole médocaril (< 1 %).

### Linéarité/non linéarité

Le ceftobiprole présente une pharmacocinétique linéaire et indépendante du temps. La C<sub>max</sub> et l'ASC de MABELIO augmentent proportionnellement à la dose, entre 125 mg et 1 g. Les concentrations de substance active à l'état d'équilibre sont obtenues dès le premier jour d'administration ; aucune accumulation significative n'intervient avec une administration toutes les 8 heures chez des sujets à fonction rénale normale.

### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Comme pour d'autres antibactériens de la famille des bêta-lactamines, le pourcentage de temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie entre deux administrations (% T > CMI), est le paramètre le plus prédictif de l'efficacité du ceftobiprole dans les études pharmacocinétiques/pharmacodynamiques précliniques et les études cliniques.

### Populations particulières

#### Insuffisance rénale

L'estimation de la clairance de la créatinine doit se baser sur la formule de Cockcroft-Gault à l'aide du poids corporel réel chez les patients adultes et la formule Schwartz chez les patients pédiatriques. Pendant le traitement par ceftobiprole, il est recommandé d'utiliser une méthode enzymatique pour mesurer la créatinine sérique (voir rubrique 4.4). La pharmacocinétique du ceftobiprole est similaire chez les adultes sains et les sujets présentant une insuffisance rénale légère (ClCr de 50 à 80 ml/min). L'ASC du ceftobiprole était 2,5 et 3,3 fois supérieure chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à < 50 ml/min) et sévère (ClCr < 30 ml/min), respectivement, par rapport aux adultes sains ayant une fonction rénale normale. Un ajustement posologique est recommandé chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique 4.2). Les recommandations posologiques chez les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les enfants et les adolescents sont basées sur une modélisation pharmacocinétique.

#### Insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse

Les ASC du ceftobiprole et du métabolite à anneau ouvert microbiologiquement inactif sont significativement plus élevées chez les patients adultes en insuffisance rénale terminale qui nécessitent une hémodialyse, que chez les adultes sains. Dans une étude où six sujets adultes en insuffisance rénale terminale sous hémodialyse ont reçu une seule dose de 250 mg de MABELIO par perfusion intraveineuse, le ceftobiprole s'est montré hémodialysable avec un rapport d'extraction de 0,7 (voir rubrique 4.2).

Il n'existe pas suffisamment d'information pour recommander un ajustement posologique chez les patients pédiatriques atteints avec une de ClCr < 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou une de néphropathie terminale nécessitant une dialyse.

#### Patients ayant une clairance de la créatinine > 150 mL/min

La clairance systémique du ceftobiprole (CL<sub>SS</sub>) était supérieure de 40 % chez les adultes ayant une ClCr > 150 mL/min, comparativement aux sujets ayant une fonction rénale normale (Cl<sub>G</sub> = 80-150 mL/min). Le volume de distribution était supérieur de 30 %. Dans cette population, d'après les considérations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques, l'allongement de la durée de la perfusion est recommandé (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du ceftobiprole chez les patients ayant une insuffisance hépatique n'a pas été établie. Comme le ceftobiprole fait l'objet d'un métabolisme hépatique mineur et est éliminé essentiellement sous forme inchangée dans les urines, la clairance de MABELIO ne devrait pas être affectée par l'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

### Patients âgés

Les données pharmacocinétiques populationnelles ont montré que l'âge en tant que paramètre indépendant n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique du ceftobiprole. L'ajustement posologique n'est pas jugé nécessaire chez les sujets âgés à fonction rénale normale (voir rubrique 4.2).

### Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques de la population ont montré que la maturation du taux de filtration glomérulaire a un effet sur la pharmacocinétique du ceftobiprole chez les patients pédiatriques âgés d'un an et moins. Des ajustements de dose sont nécessaires pour les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les enfants et les adolescents dont le poids corporel est inférieur à 50 kg (voir la rubrique 4.2).

### Concentrations plasmatiques dans la population pédiatrique

Les expositions moyennes à MABELIO chez les sujets pédiatriques ayant une fonction rénale normale fondées sur la modélisation pharmacocinétique de la population sont résumées ci-dessous (voir la rubrique 4.2) et sont semblables aux expositions moyennes observées chez les adultes.

### Paramètres pharmacocinétiques moyens (écart-type) de MABELIO chez les sujets pédiatriques prévus à partir de la modélisation pharmacocinétique de la population

| Groupe d'âge         | Schéma posologique                   | C <sub>max</sub> (µg/mL) | AUC (h·µg/mL) |
|----------------------|--------------------------------------|--------------------------|---------------|
| Naissance à < 3 mois | 15 mg/kg toutes les 12h <sup>a</sup> | 31,1 (7,05)              | 298 (66,4)    |
| 3 mois à < 2 ans     | 15 mg/kg toutes les 8h               | 30,3 (5,32)              | 278 (69,9)    |
| 2 ans à < 6 ans      | 15 mg/kg toutes les 8h               | 30,8 (4,98)              | 266 (55,3)    |
| 6 ans à < 12 ans     | 15 mg/kg toutes les 8h               | 35,2 (5,94)              | 312 (68,7)    |
| 12 ans à < 18 ans    | 10 mg/kg toutes les 8h               | 26,6 (4,92)              | 245 (56,9)    |
| Adultes              | 500 mg toutes les 8h                 | 33,0 (4,83)              | 306 (35,7)    |

<sup>a</sup> Patients dont le poids corporel est inférieur à 4 kg ayant reçu 10 mg/kg toutes les 12h, en perfusion de 2 h.

### Sexe

L'exposition systémique au ceftobiprole était plus élevée chez les femmes adultes que chez les hommes adultes (21 % pour la C<sub>max</sub> et 15 % pour l'ASC) ; toutefois, le % T > CMI était similaire chez les hommes et les femmes. Par conséquent, les ajustements posologiques basés sur le sexe ne sont pas jugés nécessaires.

### Origine ethnique

Les analyses pharmacocinétiques populationnelles (incluant des patients de type caucasien, d'origine ethnique noire et d'autres groupes) et une étude pharmacocinétique dédiée menée chez des adultes japonais en bonne santé n'ont montré aucun effet de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique du ceftobiprole. Par conséquent, les ajustements posologiques basés sur l'origine ethnique ne sont pas jugés nécessaires.

### Poids corporel

Une étude a été menée chez des sujets présentant une obésité morbide. Aucun ajustement posologique basé sur le poids corporel n'est requis.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Une toxicité rénale réversible dans les tubules distaux due à une précipitation du médicament métabolisé, a été observée avec des doses élevées uniquement chez de petits animaux, tels des rats et des marmousets, et après administration en bolus. Aucune toxicité rénale n'a été observée chez les animaux à des concentrations urinaires jusqu'à 12 fois plus élevées que celles observées à dose thérapeutique chez l'Homme. Des convulsions ont été observées après l'administration d'une seule dose et de plusieurs doses à raison d'expositions au moins 6 fois supérieures à l'exposition humaine, d'après la C<sub>max</sub>. Une irritation du site de perfusion entraînant la formation d'un thrombus a été observée chez des petits animaux (rats et marmousets) mais pas chez les chiens. Dans une étude sur le développement prénatal et post-natal réalisée chez des

rats, la taille de la progéniture et la survie jusqu'à 4 jours en post-partum étaient réduites avec des doses materno-toxiques. La pertinence de tous ces résultats chez l'Homme n'est pas connue.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Acide citrique monohydraté, hydroxyde de sodium.

### 6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception des solutés mentionnés dans la rubrique 6.6. Ce médicament ne doit pas être mélangé ni administré simultanément avec des solutions contenant du calcium (à l'exception de la solution de Ringer lactate pour préparations injectables). Voir rubriques 4.2, 4.4 et 6.6. Ce médicament ne doit pas être perfusé simultanément selon une administration en Y avec les agents suivants : Aciclovir sodique, sulfate d'amikacine, chlorhydrate d'amiodarone, amphotéricine B (colloïdale), gluconate de calcium, acétate de caspofungine, ciprofloxacine, bésylate de cisatracurium, diazépam, chlorhydrate de diltiazem, chlorhydrate de diphenhydramine, chlorhydrate de dobutamine, chlorhydrate de dopamine, ésoméprazole sodique, famotidine, filgrastim, sulfate de gentamicine, halopéridol lactate, chlorhydrate d'hydromorphone, chlorhydrate d'hydroxyzine, insuline humaine traditionnelle, insuline lispro, chlorhydrate de labétalol, lévofloxacine, chlorhydrate de lidocaïne, sulfate de magnésium, chlorhydrate de mépéridine, chlorhydrate de métoclopramide, chlorhydrate de midazolam, milrinone lactate, sulfate de morphine, chlorhydrate de moxifloxacine, chlorhydrate d'ondansétron, pantoprazole sodique, phosphates de potassium, chlorhydrate de prométhazine, chlorhydrate de rémifentanyl, phosphates de sodium, sulfate de tobramycine.

### 6.3 Durée de conservation

Flacon de poudre :

4 ans.

Après reconstitution :

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée (50 mg/ml) a été démontrée pendant 1 heure à 25 °C et jusqu'à 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

Après dilution :

Les données de stabilité physico-chimique justifient les durées totales de reconstitution et de perfusion de 2 mg/ml ou 4 mg/ml de solution reconstituée de ceftobiprole et sont mentionnées dans les tableaux ci-dessous :

Utilisation chez l'adulte et les enfants ≥ à 12 ans (2 mg/mL de ceftobiprole) : Durée totale de la reconstitution et de la perfusion (incluant la période de perfusion de 2 heures, voir rubrique 4.2)

| Diluant de la solution reconstituée                                                        | Diluant de la solution pour perfusion                     | Solutions pour perfusion conservées à 25 °C |                            | Solutions pour perfusion conservées entre 2°C et 8°C |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                                                            |                                                           | À l'abri de la lumière                      | PAS à l'abri de la lumière | À l'abri de la lumière                               |
| Solution injectable de dextrose 50 mg/ml (5 %),<br>ou<br>Eau pour préparations injectables | Solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) | 24 heures                                   | 8 heures                   | 96 heures                                            |
|                                                                                            | Solution injectable de dextrose 50 mg/ml (5 %)            | 12 heures                                   | 8 heures                   | 96 heures                                            |
|                                                                                            | Solution injectable de Ringer lactate                     | 24 heures                                   | 8 heures                   | Ne pas réfrigérer                                    |

Utilisation chez les enfants < 12 ans, les nourrissons et les nouveau-nés (4 mg/mL de ceftobiprole) : Durée totale de reconstitution et de perfusion (y compris la période de perfusion, voir la rubrique 4.2)

| Diluant de la solution reconstituée            | Diluant de la solution pour perfusion                     | Solutions pour perfusion conservées à 25 °C | Solutions pour perfusion conservées entre 2°C et 8°C |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                |                                                           | PAS à l'abri de la lumière                  | À l'abri de la lumière                               |
| Solution injectable de dextrose 50 mg/ml (5 %) | Solution injectable de dextrose 50 mg/ml (5 %)            | 12 heures                                   | 24 heures                                            |
| Eau pour préparations injectables              | Solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) | 8 heures                                    | 8 heures                                             |

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution/dilution n'exclue le risque de contamination microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur. Les solutions reconstituées et pour perfusion ne doivent pas être congelées ou exposées à la lumière directe du soleil. Si la solution pour perfusion est conservée au réfrigérateur, elle doit être équilibrée à température ambiante avant d'être administrée. Il n'est pas nécessaire de maintenir la solution pour perfusion à l'abri de la lumière pendant l'administration. La solution pour perfusion doit être préparée et utilisée comme indiqué dans la rubrique 6.6.

#### 6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 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/ou dilution, voir la rubrique 6.3.

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

Flacons en verre transparent de type I de 20 ml munis d'un bouchon en élastomère butyle gris et d'une capsule en aluminium pourvue d'une bague amovible en plastique bleu.  
Boîte de 10 flacons.

#### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Chaque flacon est à usage unique.  
MABELIO doit être reconstitué puis dilué avant la perfusion.

#### étape 1. Reconstitution

Pour les patients adultes et les enfants ≥ 12 ans qui ont besoin d'une perfusion de ceftobiprole à la concentration de 2 mg/mL, la poudre lyophilisée doit être reconstituée avec 10 ml d'eau stérile pour préparations injectables ou une solution injectable de dextrose 50 mg/ml (5 %).

Pour les enfants < 12 ans qui ont besoin d'une perfusion avec une concentration de ceftobiprole de 4 mg/mL, la poudre lyophilisée doit être reconstituée avec 10 ml d'une solution injectable de dextrose 50 mg/ml (5 %) pour préparations injectables, si la dilution supplémentaire est réalisée avec le même solvant (c.-à-d. une solution injectable de dextrose de 50 mg/mL (5 %)), soit avec 10 mL d'eau pour préparations injectables, si la dilution supplémentaire est réalisée avec du chlorure de sodium en solution injectable à 9 mg/mL (0,9 %) (voir les tableaux de la rubrique 6.3).

Agiter vigoureusement le flacon jusqu'à dissolution complète, ce qui peut parfois prendre jusqu'à 10 minutes. Le volume du concentré résultant est d'environ 10,6 ml. Laisser la mousse se dissiper et inspecter visuellement la solution reconstituée pour vous assurer que le produit est en solution et de l'absence de particules. Le concentré reconstitué contient 50 mg/ml de ceftobiprole (ce qui correspond à 66,7 mg/ml de ceftobiprole médocaril sodique) et doit être dilué avant l'administration. Il est recommandé de diluer la solution reconstituée immédiatement. Cependant, si cela n'est pas possible, la solution reconstituée peut être conservée à température ambiante pendant un maximum d'une heure ou au réfrigérateur pendant un maximum de 24 heures.

#### étape 2. Dilution (solution pour perfusion)

Utilisation chez l'adulte et l'enfant ≥ 12 ans

Préparation d'une dose de MABELIO 500 mg de solution pour perfusion (2 mg/ml de ceftobiprole)

Prélever 10 ml de la solution reconstituée dans le flacon et l'injecter dans un récipient adapté (par ex., poches à perfusion en PVC ou PE, flacons en verre) contenant 250 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou de solution injectable de dextrose 50 mg/ml (5 %) ou de solution injectable de Ringer lactate. Retourner délicatement la solution pour perfusion 5 à 10 fois pour former une solution homogène. Éviter d'agiter vigoureusement pour éviter la formation de mousse. Chez l'adulte, l'intégralité de la poche à perfusion doit être perfusée pour administrer une dose de 500 mg de MABELIO. Chez les patients pédiatriques ≥ 12 ans, le volume à administrer est équivalent à la dose calculée en mg/kg, mais ne dépasse pas un maximum de 500 mg de MABELIO (voir la rubrique 4.2)

Préparation d'une dose de MABELIO 250 mg de solution pour perfusion pour les patients adultes présentant une insuffisance rénale sévère

Prélever 5 ml de la solution reconstituée dans le flacon et l'injecter dans un récipient adapté (par ex., poches à perfusion en PVC ou PE, flacons en verre) contenant 125 ml de solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %), ou de solution injectable de dextrose 50 mg/ml (5 %) ou de solution injectable de Ringer lactate. Retourner délicatement la solution pour perfusion 5 à 10 fois pour former une solution homogène. Éviter d'agiter vigoureusement pour éviter la formation de mousse. L'intégralité de la poche à perfusion doit être perfusée pour administrer une dose de 250 mg de MABELIO.

Utilisation chez les patients pédiatriques < 12 ans

Préparation de MABELIO, solution pour perfusion à une concentration de 4 mg/mL de ceftobiprole.

Administration par poches pour perfusion, flacons ou seringues :  
La solution reconstituée préparée avec 10 mL de solution injectable de dextrose 50 mg/mL (5 %) doit être diluée avec le même solvant (c.-à-d. une solution injectable de dextrose 50 mg/mL (5 %)). La solution reconstituée préparée avec 10 mL d'eau pour préparations injectables doit être diluée avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

10 ml doivent être prélevés d'un récipient pour perfusion (p. ex., poche pour perfusion en PVC ou en PE, flacon en verre) contenant 125 ml de solvant et remplacés par 10 ml de la solution reconstituée prélevée du flacon. Retourner délicatement la solution pour perfusion 5 à 10 fois pour former une solution homogène. Éviter d'agiter vigoureusement pour éviter la formation de mousse. Le volume à administrer est équivalent à la dose calculée en mg/kg, mais ne dépasse pas un maximum de 500 mg de MABELIO (voir la section 4).

Pour une administration avec une seringue de 50 mL si la dose calculée ne dépasse pas 200 mg, 4 mL de la solution reconstituée (équivalent à 200 mg de ceftobiprole) préparée avec une solution injectable de dextrose 50 mg/mL (5 %) doivent être prélevés du flacon et dilués avec 46 ml du solvant pour perfusion approprié (voir la section 6.3). Retourner délicatement la solution pour perfusion 5 à 10 fois pour former une solution homogène. Éviter d'agiter vigoureusement pour éviter la formation de mousse. Le volume à administrer est équivalent à la dose calculée en mg/kg, mais ne dépasse pas un maximum de 500 mg de MABELIO (voir la rubrique 4.2).

Aspect de la solution diluée

La solution doit être limpide ou légèrement opalescente et jaunâtre. La solution pour perfusion doit faire l'objet d'une inspection visuelle en vue de déceler d'éventuelles particules avant l'administration, et d'éliminer la solution s'il y a présence de particules. Des informations détaillées sur les délais de reconstitution, de dilution et de perfusion sont fournies dans la rubrique 6.3.

Élimination

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 ET  
EXPLOITANT**

CORREVIO  
15 RUE DU BICENTENAIRE  
92800 PUTEAUX

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

34009 277 316 6 2 : 10 flacon(s) en verre de 20 ml.

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

03 Avril 2014

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

19 Septembre 2022

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PRÉPARATION DES  
RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. Agrément aux collectivités pour l'indication « Traitement chez l'adulte des pneumonies nosocomiales, à l'exclusion des pneumonies sous ventilation mécanique » (JO du 29 Septembre 2014).

Contact Information médicale et pharmacovigilance :

01 77 68 89 17 ou [medicalinformation@advanzpharma.com](mailto:medicalinformation@advanzpharma.com)

Mentions légales-Septembre 2022