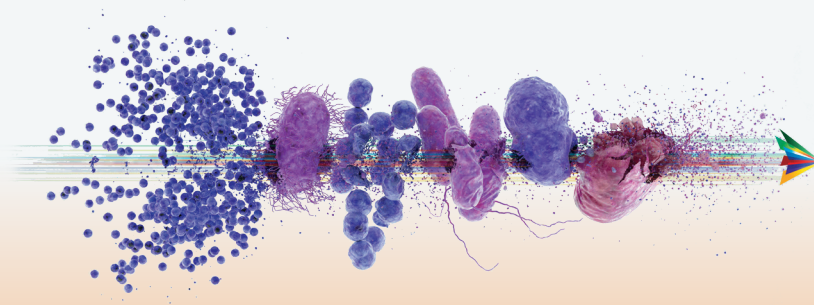




MABELIO[®] 500 mg, poudre pour solution à diluer pour solution pour perfusion

Traitement des infections suivantes chez les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes:

- ▶ Pneumonies nosocomiales (PN), à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)

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

Toute prescription d'antibiotique a un impact sur les résistances bactériennes.

Elle doit être justifiée.

** Staphylococcus spp. résistants à la méticilline, Enterobacter Sp., Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus faecalis, Acinetobacter baumannii*

Indication...

RECOMMANDATION : SFAR ET SRLF (2018)³

Antibiothérapie documentée	Pneumonie précoce <u>Sans</u> choc septique <u>Sans</u> risque de bactérie multirésistante (BMR)	Pneumonie précoce <u>Avec</u> choc septique <u>Sans</u> risque de bactérie multirésistante (BMR)	Pneumonie tardive ou Présence de facteurs de risque de bacilles à Gram négatif non fermentant**
Classe thérapeutique	β-lactamine, <u>inactive</u> sur <i>P. aeruginosa</i> (p.ex. amoxicilline/ acide clavulanique ou C3G) Si allergie au β-lactamine : lévofloxacine	β-lactamine, <u>inactive</u> sur <i>P. aeruginosa</i> (p.ex. amoxicilline/ acide clavulanique ou C3G) + Aminoglycoside* (p.ex. gentamicine) ou Fluoroquinolone (p.ex. ofloxacine) Si allergie au β-lactamine : lévofloxacine + gentamicine	β-lactamine, <u>active</u> sur <i>P. aeruginosa</i> (p.ex. ceftazidime ou céfépime ou pipéraciline-tazobactam ; et si risque de BLSE imipenem-cilastatine ou méropénème) + Aminoglycoside* (p.ex. amikacine) ou Fluoroquinolone (p.ex. ciprofloxacine) Si allergie au β-lactamine : aztréonam + clindamycine
		Toute présentation, présence d'un facteur de risque de SARM*** Ajouter un agent actif sur SARM (p.ex. vancomycine ou linézolide)	

* Favoriser l'utilisation d'aminoglycosides plutôt que de fluoroquinolones pour limiter l'émergence des bactéries multi-résistantes.

** Facteurs de risque pour bacilles Gram négatif non-fermentant : antibiothérapie au cours des 90 jours précédents, séjour hospitalier antérieur de plus de 5 jours, nécessité d'épuration extra-rénale lors du diagnostic de pneumonie, choc septique, syndrome de détresse respiratoire aiguë.

*** Facteurs de risque de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) : prévalence locale élevée de SARM, colonisation récente du patient à SARM, lésion cutanée chronique, dialyse chronique C3G, céphalosporine de 3ème génération ; BLSE, β-lactamase à spectre étendu ; SARM, *Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline.

...Indication



INDICATION¹

Mabelio® est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez les nouveau-nés à terme, les nourrissons, les enfants, les adolescents et les adultes :

- ▶ **Pneumonies nosocomiales (PN)**, à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)

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

PLACE DANS LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE²

- ▶ **Dans le traitement des pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique**, la place de Mabelio® est à l'heure actuelle difficile à préciser du fait de la documentation insuffisante de son efficacité clinique.

Dans l'indication de l'AMM, Mabelio® serait plus particulièrement réservé aux patients requérant un traitement par voie intra-veineuse, en cas d'infections à bactéries multi-résistantes (*Staphylococcus aureus méti-R*, *Streptococcus pneumoniae péni-R*) sensibles au ceftobiprole et lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique ou lorsque les autres alternatives thérapeutiques ne peuvent être utilisées.

Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière.

Avis de la Commission
de la Transparence du 21 février 2018²

Mode d'action

MÉCANISME D'ACTION^{1,2}

- ▶ **Antibiotique bactéricide** de la famille des céphalosporines.
- ▶ **Capacité de liaison** à d'importantes protéines de liaison à la pénicilline (PLP) chez les espèces sensibles^{1,2,4-6} :
- ▶ Le ceftobiprole a présenté une activité *in vitro* contre des souches ayant l'homologue mecA divergent (*mecC* ou *mecALGA251*).
- ▶ **Faible capacité à provoquer des résistances :**
Dans une étude de passage en série réalisée avec des inoculums élevés d'une souche de SARM (*S. aureus* 745), l'exposition au ceftobiprole n'a augmenté la CMI que de deux fois et la résistance n'a pas été maintenue après ré-isolement.
Après 50 passages en série à des concentrations sous-inhibitrices, le ceftobiprole a sélectionné sept clones avec une augmentation de la CMI de quatre fois et trois clones avec une augmentation de 2 fois la CMI ; un seul clone a montré l'augmentation maximale de la CMI de 8 mg/L.⁶

Souches bactériennes	PLP de liaison du ceftobiprole	Capacité de liaison et affinité pour d'importantes PLP
<i>Staphylococcus aureus</i> (incl. SARM)	1,2,2a,3,4	 Spectre d'activité élargi Gram+ et Gram- Activité bactéricide Faible capacité à provoquer des résistances
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1a,1b,2x,2a,2b,3	
<i>Escherichia coli</i>	1a,1b,2,3,4,6	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1a,1b,2,3,4	
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	

Spectre d'activité...



SPECTRE D'ACTIVITÉ¹²

Mabelio® présente une activité sur :

► les bactéries Gram-positives :

- *Staphylococcus aureus* dont les souches résistantes à la méticilline ou SARM,
- *Streptococcus spp.*,
- *Streptococcus pneumoniae* dont les souches résistantes aux pénicillines et à la ceftriaxone.

► les bactéries Gram-négatives :

- *Escherichia coli*,
- *Klebsiella pneumoniae*,
- *Pseudomonas aeruginosa*,
- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus parainfluenzae*

Mabelio® n'est pas actif sur les bactéries Gram-négatives productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et les carbapénémases.

Activité antibactérienne sur d'autres bactéries pathogènes considérées pertinentes* : *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*.

*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.

Spectre d'activité...



CONCENTRATIONS CRITIQUES^{1,2,711}

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

Germes	Seuil de CMI (mg/L)			
	Sensible ($\leq S$)	Resistant ($R >$)	ZIT	(T)ECOFF
<i>Staphylococcus aureus</i> (y compris SARM)	2	2	2	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	0,5	-	0,06
<i>Enterobacteries</i>	0,25	0,25	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IE ^a	IE ^a	-	8
Breakpoint non-spécifique à l'espèce	4	4	-	-
IE, preuves insuffisantes ; CMI, concentration minimale inhibitrice ; ZIT, Zone d'Incertitude Technique ; ECOFF, Epidemiological cut-off values ; (T)ECOFF, tentative ECOFF ; SARM, <i>Staphylococcus Aureus</i> Résistants à la Mécilline				

Lorsque le breakpoint pour une espèce n'est pas disponible, le breakpoint PK/PD est utilisé.⁷

Spectre d'activité...



DONNÉES ECOFF¹¹

Epidemiological cut-off values (ECOFF) établis par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) pour différentes espèces de Staphylocoques à coagulase négative, selon les distributions des CMI pour le Ceftobiprole (Janvier 2023) :

Espèce	(T)ECOFF	Intervalle de confiance
<i>Staphylococcus capitis</i>	(0,25)**	0,25-1
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0,5-1
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Données insuffisantes*	-
<i>Staphylococcus hominis</i>	0,5	0,25-2
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	2	0,25-2
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	(2)**	0,5-4
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	0,25-4

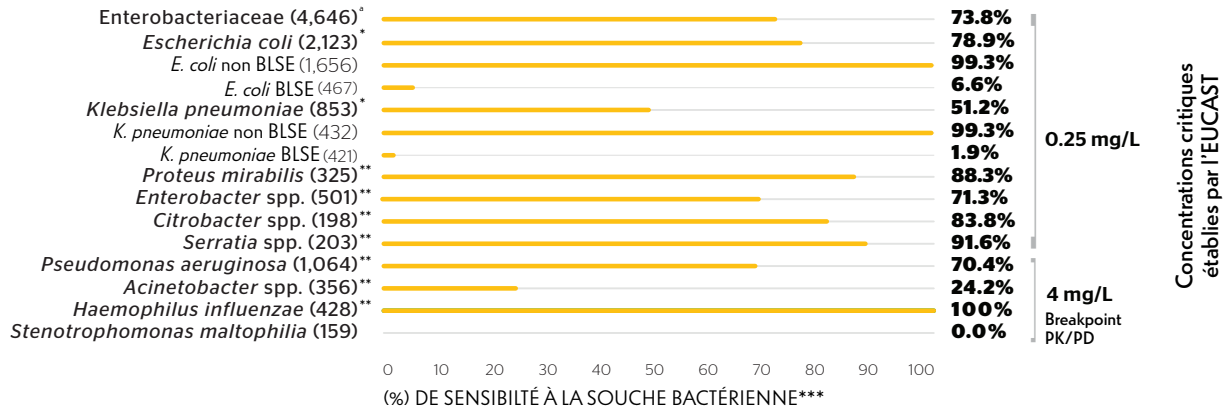
* Un chevauchement important entre les types sauvages et non sauvages a rendu l'identification d'un ECOFF incertain.

** Les parenthèses indiquent qu'il s'agit d'un ECOFF provisoire en raison de distributions acceptables <5

Spectre d'activité...



Activité *in vitro* de Mabelio® contre les bactéries Gram-négatives (données EU-SENTRY 2015)¹²



*L'efficacité de Mabelio® a été démontrée dans des études cliniques vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes chez des patients présentant des pneumonies nosocomiales (sans inclure la Pneumonies acquises sous ventilation mécanique) et de pneumonies communautaires, celles-ci étant sensibles *in vitro* à Mabelio®¹

**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 à Mabelio® en l'absence de mécanisme de résistance acquis.¹

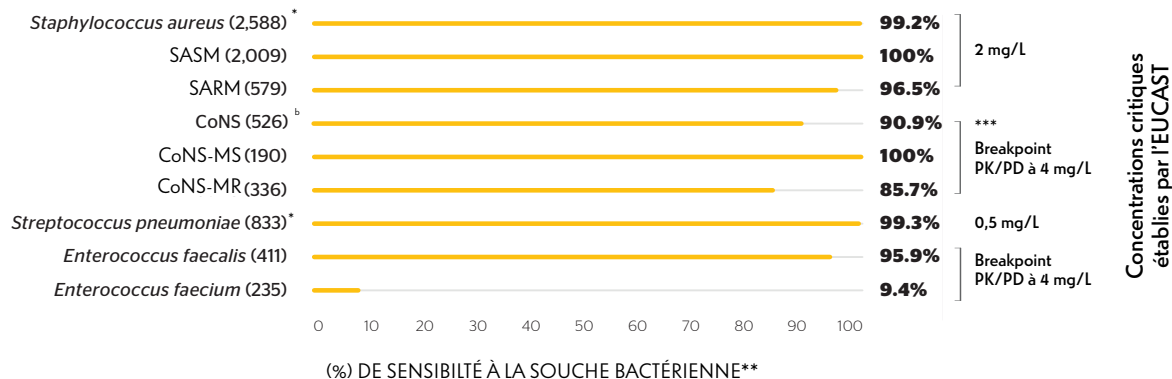
***La sensibilité est définie selon les limites EUCAST ; si aucune valeur limite n'est définie pour une espèce, la valeur PK/PD cible est utilisée. Pour les limites complètes d'EUCAST, veuillez vous référer au résumé des caractéristiques du produit.

*Inclus : *Citrobacter amalonaticus* (4), *C. amalonaticus/farmeri* (1), *C. braakii* (7), *C. freundii* (72), *C. freundii species complex* (22), *C. koseri* (89), *C. werkmanii* (2), *C. youngae* (1), *Enterobacter aerogenes* (108), *E. asburiae* (13), *E. cancerogenus* (2), *E. cloacae* (269), *E. cloacae species complex* (105), *E. gergoviae* (3), *E. radicincitans* (1), *Escherichia coli* (2,123), *E. hermannii* (1), *E. vulneris* (1), *Hafnia alvei* (24), *Klebsiella oxytoca* (188), *K. pneumoniae* (853), *K. variicola* (7), *Morganella morganii* (133), *Pantoea agglomerans* (4), *Proteus mirabilis* (325), *P. penneri* (3), *P. vulgaris* (40), *Providencia rettgeri* (14), *P. stuartii* (15), *Raoultella ornithinolytica* (3), *R. planticola* (3), *Serratia liquefaciens* (11), *S. marcescens* (192), *unspiciated Cedecea* (1), *unspiciated Pantoea* (2), *unspiciated Raoultella* (4)

Spectre d'activité...



Activité *in vitro* de Mabelio® contre les bactéries Gram-positives (données EU-SENTRY 2015)¹²



*L'efficacité de Mabelio® a été démontrée dans des études cliniques vis-à-vis des bactéries pathogènes suivantes chez des patients présentant des pneumonies nosocomiales (sans inclure la Pneumonies acquises sous ventilation mécanique) et de pneumonies communautaires, celles-ci étant sensibles *in vitro* à Mabelio®¹

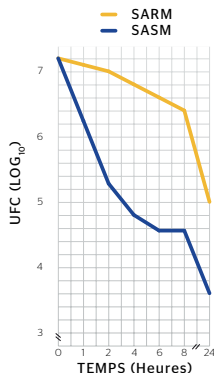
**La sensibilité est définie selon les limites EUCAST ; si aucune valeur limite n'est définie pour une espèce, la valeur PK/PD cible est utilisée. Pour les limites complètes d'EUCAST, veuillez vous référer au résumé des caractéristiques du produit.

*** Le breakpoint pour les CoNS n'est pas disponible, le breakpoint PK/PD est utilisé (voir données ECOFF page 7).

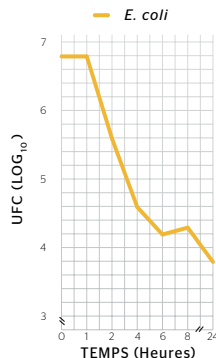
^b Inclus : *Staphylococcus auricularis* (1), *S. capitis* (29), *S. caprae* (1), *S. cohnii* (1), *S. epidermidis* (277), *S. haemolyticus* (87), *S. hominis* (60), *S. intermedius* (1), *S. lugdunensis* (38), *S. pasteurii* (2), *S. pettenkoferi* (1), *S. saprophyticus* (7), *S. schleiferi* (1), *S. simulans* (6), *S. warneri* (14).

...Spectre d'activité

*Staphylococcus aureus**⁸



*Escherichia coli**⁸



Une activité bactéricide y compris sur des souches résistantes à la méticilline⁸

La bactéricidie est définie comme une réduction $\geq 3\text{-log}_{10}$ des UFC/ml en l'espace de 24 heures.

*Des SASM/SARM et des souches tests d'*E. coli* mises en culture pendant la nuit ont été cultivées dans 30 ml de gélose Mueller-Hinton et diluées dans un milieu frais pour obtenir un inoculum de 10^6 UFC/ml ou plus. Le médicament a été ajouté soit avec l'inoculum soit à des intervalles de 1,5 heure (phase logarithmique précoce) et 3 heures (phase logarithmique). La concentration de médicament utilisée était égale à 2 fois la CMI du germe correspondant. 10 microlitres d'aliquote des dilutions correspondantes ont été étalés sur une gélose Mueller-Hinton et les colonies ont été comptées après une durée d'incubation de 24 heures. Pour tester si des clones résistants étaient sélectionnés, la CMI des cultures ayant présenté une croissance après 24 heures a été déterminée.

Pharmacocinétique



PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES¹

► Une pharmacocinétique linéaire et indépendante du temps :

- Augmentation de $C_{\max}$ et ASC proportionnellement à la dose, entre 125 mg et 1 000 mg
- Obtention d'une concentration de substance active à l'équilibre dès J1
- Pas d'accumulation significative chez les sujets à fonction rénale normale

► Concentrations plasmatiques^{1,7} :

- 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
$C_{\max}$ (µg/ml)	29,2 (5,52)	33,0 (4,83)
$C_{\min}$ (µg/ml)	3,06 (0,482)	3,34 (0,739)
ASC _{8h} (µg.h/ml)	90,0 (12,4)	102 (11,9)
$t_{1/2}$ (heures)	3,1 (0,3)	3,3 (0,3)
CL (L/h)	4,89 (0,69)	4,98 (0,58)

ASC, Aire sous la courbe ; CL, Clearance ; $C_{\max}$, Concentration maximale ; $C_{\min}$, Concentration minimale ; $T_{1/2}$, Temps de demi-vie

► Distribution :

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

► Métabolisme :

- Prodrogue : ceftobiprole médocaril sodique
- Transformation rapide en groupement actif par des estérases plasmatiques non spécifiques
- Concentrations négligeables de la prodrogue uniquement mesurables dans le plasma et les urines pendant la perfusion

► Élimination :

- Élimination sous forme inchangée par les reins, $t_{1/2}$ ~3 heures
- Mécanisme prédominant de l'élimination = filtration glomérulaire
- Après une seule dose chez l'adulte sain : ~89 % de la dose administrée est retrouvée dans les urines sous forme de ceftobiprole actif (83 %), de métabolite à anneau ouvert (5 %) et de ceftobiprole médocaril (<1 %)

Posologie...



POSOLOGIE¹

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

Tableau 1 : Posologie chez les patients adultes et pédiatriques ayant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère (à savoir avec clairance à la créatinine $[Cl_C] \geq 50$ mL/min)

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

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

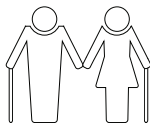
^aVoir rubrique reconstitution et dilution

Posologie...



POSOLOGIE¹

Pas d'adaptation posologique chez les patients vulnérables
et/ou avec les comorbidités suivantes



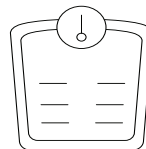
PATIENTS ÂGÉS

Aucun ajustement posologique nécessaire sauf en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère.



INSUFFISANCE HÉPATIQUE

Aucun ajustement posologique nécessaire.
Métabolisme hépatique mineur.



POIDS/IMC

Aucun ajustement posologique nécessaire en fonction du poids/
IMC

IMC, Indice de Masse Corporelle ; IV, Intraveineux ; Cl_{Cr}, Clairance de la Créatinine.

Posologie...



ADAPTATION POSOLOGIQUE¹

► Insuffisance rénale et néphropathie terminale nécessitant une dialyse et patients ayant une clairance de la créatinine supra-normale

Mabelio® est principalement excrété par le rein. 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/min.

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

Chez les patients adultes et pédiatriques présentant une insuffisance rénale modérée (Cl_{Cr} de 30 à < 50 ml/min), les patients adultes et pédiatriques présentant une insuffisance rénale sévère (Cl_{Cr} 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 ci dessous. Il n'y a pas suffisamment d'information pour recommander des ajustements posologiques chez les patients pédiatriques atteints de néphropathie terminale (NTND).

Groupe d'âge	Clairance à la créatinine, Cl_{Cr} (mL/min) ^a	Dose de Ceftobiprole	Durée de la perfusion (heures)/ Fréquence	Concentration de la solution pour perfusion ^c
Adultes	Supra-normale : > 150	500 mg	4 h de perfusion/ toutes les 8 heures	2 mg/mL
	Insuffisance rénale légère : 50 à < 80	Aucun ajustement posologique nécessaire		
	Insuffisance rénale modérée : 30 à < 50	500 mg	2 h de perfusion/ toutes les 12 heures	2 mg/mL
	Insuffisance rénale sévère * : 10 à < 30	250 mg		
	Néphropathie terminale dont hémodialyse ^b	250 mg	2 h de perfusion/ toutes les 24 heures	

* Mabelio® doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

^a Calculé en mL/min/1,73 m² à l'aide de la formule de Schwartz pour les patients pédiatriques. La Cl_{Cr} doit être étroitement surveillée et la dose ajustée en fonction de l'évolution de la fonction rénale; ^b Le médocaril sodique de ceftobiprole est hémodialysable ; Mabelio® devrait donc être administré après hémodialyse les jours d'hémodialyse; ^c Voir la rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation (6.6) du RCP

...Posologie



ADAPTATION POSOLOGIQUE¹

Groupe d'âge	Clairance à la créatinine, Cl_{Cr} (mL/min) ^a	Dose de Ceftobiprole	Durée de la perfusion (heures)/ Fréquence	Concentration de la solution pour perfusion ^c
Adolescents de 12 à < 18 ans	30 à < 50	7.5 mg/kg	2 h de perfusion/ toutes les 12 heures	2 mg/mL
	10 à < 30	7.5 mg/kg ^c		
Enfants de 6 à < 12 ans	30 à < 50	7.5 mg/kg	2 h de perfusion/ toutes les 12 heures	4 mg/mL
	10 à < 30	7.5 mg/kg ^b	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	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	

^a Calculé en mL/min/1,73 m² à l'aide de la formule de Schwartz pour les patients pédiatriques. La Cl_{Cr} doit être étroitement surveillée et la dose ajustée en fonction de l'évolution de la fonction rénale; ^b Jusqu'à une dose maximale de 250 mg; ^c Voir la rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation (6.6) du RCP

Reconstitution



Mabelio® doit être reconstitué
puis dilué avant l'administration*

ÉTAPE 1 : RECONSTITUTION¹

- ▶ Chaque flacon est à **usage unique**.

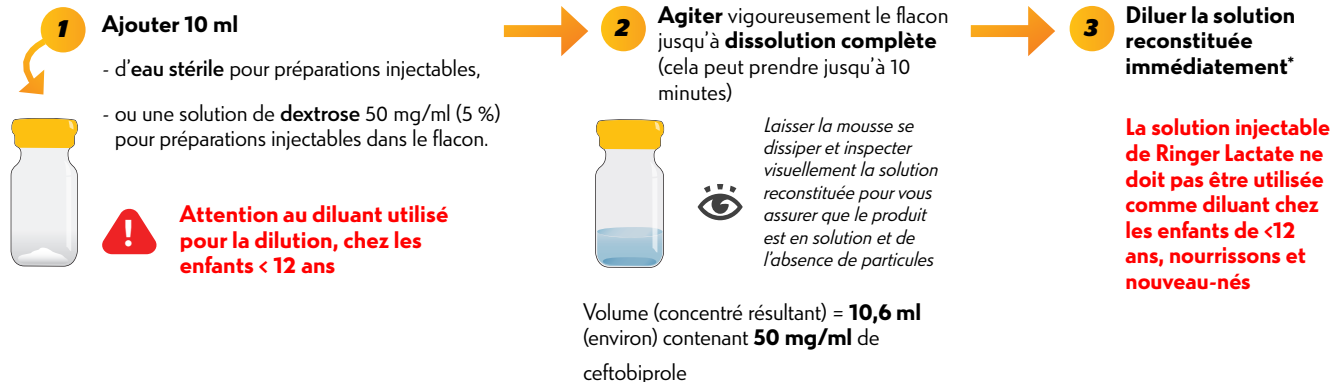
- ▶ Pour les **patients adultes et pédiatriques ≥ 12 ans** qui ont besoin d'une perfusion de ceftobiprole à la concentration de **2 mg/ml**, la poudre lyophilisée doit être reconstituée avec
 - 10 ml d'eau stérile pour préparations injectables
 - soit 10 ml de solution injectable de dextrose 50 mg/ml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

- ▶ Pour les **patients pédiatriques < 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 %).

¹Si 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.
IV, Intraveineux

Reconstitution

ÉTAPE 1: RECONSTITUTION¹



¹Si 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.
IV, Intraveineux

Dilution

ÉTAPE 2 : DILUTION (SOLUTION POUR PERFUSION)¹

Utilisation chez les patients adultes et pédiatriques ≥ 12 ans

► *Pour préparation d'une dose de Mabelio® 500mg de solution pour perfusion (2 mg/ml de ceftobiprole)*



1

**Prélever
10 ml de
la solution
restituée**

2

**Injecter dans un récipient adapté*
contenant 250 ml de solution
injectable à base de :**

- chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %),
- ou solution de dextrose 50 mg/ml (5 %),
- ou solution de Ringer lactate

3

Retourner délicatement
la solution pour perfusion (5
à 10 fois) pour obtenir une
solution homogène.



**Eviter d'agiter
vigoureusement** pour éviter
la formation de mousse

4

**Perfusion de
la poche à
perfusion***

*Avant l'administration, une
inspection visuelle doit être
réalisée, en vue de déceler
d'éventuelles particules :*

- La solution doit être limpide
ou légèrement opalescente et
jaunâtre
- La solution doit être éliminée
s'il y a présence de particules

*par exemple, poches à perfusion en PVC ou PE, flacons en verre. 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®

► *Pour préparation d'une dose de Mabelio® 250mg de solution pour perfusion pour les patients en insuffisance rénale sévère :*

Étape 1 : prélever 5 ml de la solution reconstituée dans le flacon et, **étape 2**, l'injecter dans un récipient adapté* contenant 125 ml de solution de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) pour préparations injectables, ou de solution de dextrose 50 mg/ml (5 %) pour préparations injectables ou de solution de Ringer lactate pour préparations injectables. Puis continuer par les étapes 3 et 4 comme ci dessus.

Dilution



ÉTAPE 2 : DILUTION (SOLUTION POUR PERFUSION)¹

Utilisation chez les patients pédiatriques < 12 ans

► Pour préparation de Mabelio®, solution pour perfusion à une concentration de 4 mg/ml de ceftobiprole

Pour rappel:

- **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 %).

Ne pas diluer avec une solution de Ringer Lactate chez les patients < 12 ans.

10 ml doivent être prélevés d'un récipient pour perfusion* 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 posologie).

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 rubrique du RCP 6.6 : Précautions particulières d'élimination et de manipulation). 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 posologie).

*par exemple, poches à perfusion en PVC ou PE, flacons en verre

Administration



ADMINISTRATION^I

- ▶ Par perfusion IV sur une période de 2 heures.
- ▶ Il n'est pas nécessaire de maintenir la solution pour perfusion à l'abri de la lumière pendant l'administration
- ▶ Mabelio® **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. Ne pas diluer avec une solution de Ringer Lactate chez les patients < 12 ans.**
- ▶ Mabelio® ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception des solutés mentionnés précédemment.
- ▶ 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.



Avant l'administration, une **inspection visuelle** doit être réalisée en vue de détecter d'éventuelles particules :

- ▶ La solution doit être limpide ou légèrement opalescente et jaunâtre.
- ▶ La solution doit être éliminée s'il y a présence de particules.

IV, Intraveineux ; ppi, pour préparations injectables.

Conservation

CONSERVATION¹

► Flacon de poudre :

- Au **réfrigérateur** (entre 2°C et 8°C),
- dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière,
- pendant une durée maximale de **4 ans**.



► Solutions diluées :

Utilisation chez l'adulte et les enfants $\geq$ 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 posologie)

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 %), ou Eau pour préparations injectables	Solution injectable de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %)	24h	8h	96h
	Solution injectable de dextrose 50 mg/ml (5 %)	12h	8h	96h
	Solution injectable de Ringer lactate	24h	8h	Ne pas réfrigérer

Il est recommandé d'utiliser le produit **immédiatement** après reconstitution & dilution.

ÉLIMINATION¹

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

► Solution reconstituée (50 mg/ml) :

- 1 heure à 25°C,
- jusqu'à 24 heures entre 2°C et 8°C.



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 posologie)

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

Efficacité clinique chez l'adulte...



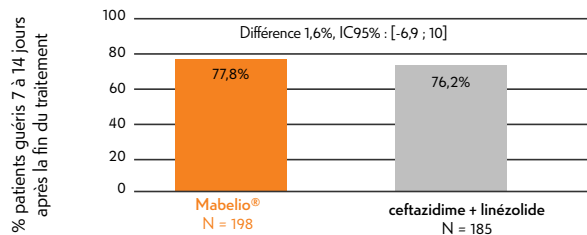
EFFICACITÉ CLINIQUE DANS LES PNEUMONIES NOSOCOMIALES CHEZ L'ADULTE^{*129}

Méthodologie de l'étude

- ▶ Étude de non-infériorité de phase III, randomisée, en double aveugle vs ceftazidime + linézolide, réalisée sur une population de 781 patients (391 dans le groupe Mabelio® vs 390 patients dans le groupe ceftazidime + linézolide).
- ▶ Critère principal : Pourcentage de guérison clinique à la visite de contrôle (7 à 14 jours après la fin du traitement) dans la population cliniquement évaluable et en intention de traiter.
- ▶ Évaluation clinique avant et après le traitement comportait l'examen des signes cliniques liés à la pneumonie (foyer auscultatoire, toux, expectoration, fièvre ou hypothermie).
- ▶ Mabelio® était considéré comme non-inférieur au comparateur si la borne inférieure de IC95 % de la différence entre les pourcentages de succès clinique du ceftobiprole et du traitement comparateur était supérieure à -15 %.

Non-infériorité de Mabelio® vs ceftazidime + linézolide
démontrée chez les patients avec une pneumonie nosocomiale non associée à la ventilation mécanique

Taux de guérison clinique (Critère principal)^{2,9} (population cliniquement évaluable)



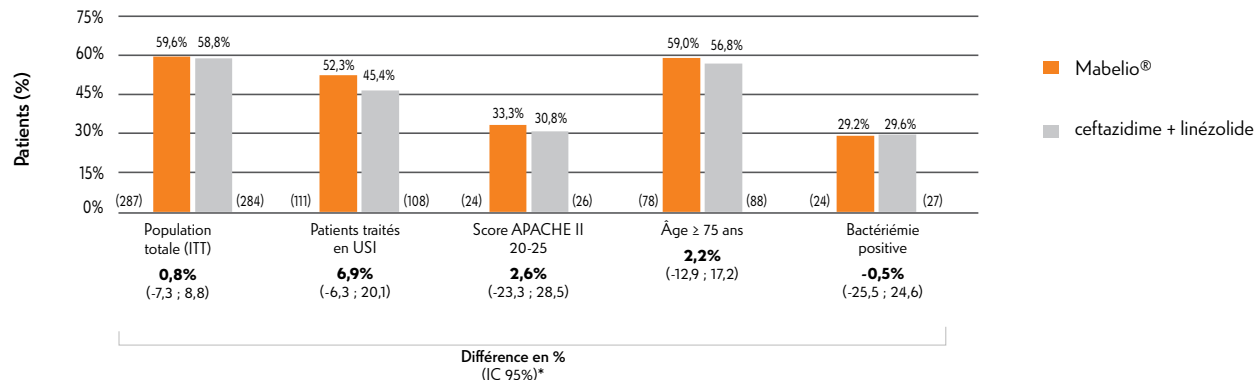
* à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique.

...Efficacité clinique chez l'adulte



Efficacité sur le taux de guérison clinique à la visite de contrôle^{2,9} (Critère principal)

► Analyse en sous-groupe¹⁰



* Différence en proportion entre les traitements Mabelio® et ceftazidime/linéazolid

ITT, Intention de traiter ; APACHE, Acute Physiology Score and Chronic Health Evaluation II ; USI, unité de soins intensifs ; CI, Intervalle de confiance

Tolérance de l'étude chez l'adulte



Tolérance de l'étude²

Résultats de tolérance analysés pour l'ensemble de la population ITT à l'exception de 9 patients n'ayant pas reçu au moins une dose de traitement :

	Mabelio® (N = 386)	ceftazidime + linézolide (N = 386)
Effets indésirables	77 %	78 %
Effets indésirables considérés comme liés au traitement	25 %	25 %
Arrêts de traitement pour effets indésirables	14 %	10 %
Troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées)	7 %	10 %
Hyponatrémie	4 %	3 %
Hypokaliémie	2 %	1 %
Thrombose veineuse	2 %	1 %
Rash cutanés	1 %	2 %
Candidoses orales	2 %	1 %
Arrêts de traitement pour effets indésirables considérés comme liés au traitement	4 %	4 %
Pourcentage de décès	23 %	22 %
Pourcentage de décès imputés au traitement	1 %	1 %

Dans le sous-groupe de patients « pneumonie nosocomiale non associée à la ventilation mécanique », les résultats de tolérance étaient comparables à ceux obtenus dans la population totale de l'étude en termes d'EI, d'EI graves et d'arrêts de traitement pour EI.

ITT, Intention de traiter ; EI, Effet Indésirable.

Résumé du profil de tolérance¹

- ▶ Dans les études cliniques thérapeutiques, 1 668 sujets ont reçu Mabelio® :
 - 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.
- ▶ El les plus fréquents survenant chez ≥ 3 % des patients traités par Mabelio® :
 - nausées, vomissements, diarrhée, réactions au site de perfusion, hypersensibilité (y compris urticaire, rash prurigineux et hypersensibilité médicamenteuse) et dysgueusie.
- ▶ El moins fréquemment rapportés mais plus graves :
 - thrombocytopénie, agranulocytose, anaphylaxie, colites à *Clostridioides difficile*, convulsions, agitation (y compris anxiété, crises de panique et cauchemars) et insuffisance rénale.

Effets indésirables



Tableau des effets indésirables¹

Fréquence	Systèmes d'organes	Évènements indésirables
Fréquent (1/100 à < 1/10)	Infections et infestations	Infection fongique (y compris infections fongiques vulvo-vaginales, buccales et cutanées)
	Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité (y compris urticaire, éruption prurigineuse et hypersensibilité médicamenteuse)
	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyponatrémie
	Affections du système nerveux	Dysgueusie, céphalée, étourdissements, somnolence
	Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissement, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie
	Affections hépatobiliaires	Élévation des enzymes hépatiques (y compris ASAT, ALAT, LDH et phosphatase alcaline)
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rash (y compris éruption maculaire, papuleuse, maculo-papuleuse et généralisée), prurit
Peu fréquent (1/1 000 à < 1/100)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site de perfusion
	Infections et infestations	Colite à <i>Clostridioides difficile</i> (y compris des colites pseudomembraneuses)
	Affections hématologiques et du système lymphatique	Éosinophilie, leucopénie, anémie, thrombocytose, thrombocytopénie
	Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactiques
	Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie
	Affections psychiatriques	Insomnie, agitation (y compris anxiété, crises de panique et cauchemars)
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée, douleur pharyngo-laryngée, asthme
	Affections musculo-squelettiques et systémiques	Spasmes musculaires
	Affections du rein et des voies urinaires	Insuffisance rénale (y compris des interactions potentielles avec des médicaments néphrotiques)
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème périphérique
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)	Investigations	Élévation de la triglycéridémie, élévation de la créatinémie, élévation de la glycémie
	Affections du système nerveux	Convulsions (y compris convulsions, épilepsie, convulsions tonico-cloniques généralisées, épilepsie myoclonique, myoclonie, épisodes à type convulsif et état épileptiques)
	Affections hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose
	Investigations	Test direct de Coombs positif (voir rubrique 4.4)

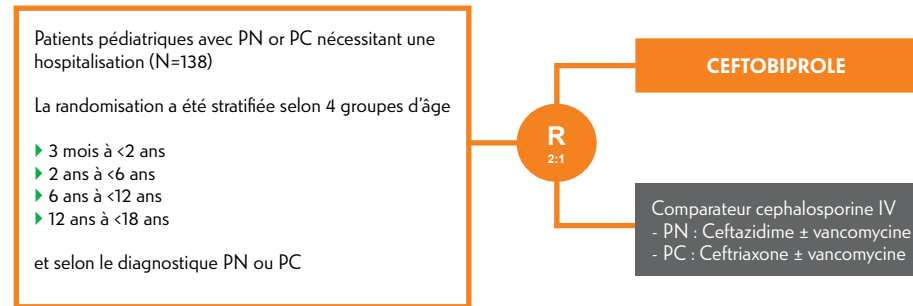
Tolérance dans la population pédiatrique (3 mois à 18 ans)

TOLÉRANCE DANS LES PNEUMONIES NOSOCOMIALES ET COMMUNAUTAIRES DANS LA POPULATION PEDIATRIQUE DE 3 MOIS À 18 ANS ²³

Méthodologie de l'étude

Etude multicentrique de phase III, randomisée en double aveugle, chez des patients pédiatriques âgés de 3 mois à < 18 ans chez qui a été diagnostiqué une pneumonie nosocomiale (PN) ou une pneumonie communautaire (PC) nécessitant une hospitalisation et un traitement par antibiotiques IV. Les patients ont été randomisés dans chaque groupe afin de recevoir soit le ceftobiprole, soit l'antibiotique de comparaison, une céphalosporine IV standard.

- ▶ Ceftazidime +/- vancomycine pour les patients atteints de PN
- ▶ Ceftriaxone +/- vancomycine pour les patients atteints de PC



Administration IV toutes les 8 heures, dose et durée de perfusion adaptées à l'âge :

- ▶ 3 mois à < 2 ans : 20 mg/kg administrés en 4 heures
- ▶ 2 à < 6 ans : 20 mg/kg en 2 heures
- ▶ 6 à < 12 ans : 15 mg/kg sur 2 heures
- ▶ 12 à < 18 ans : 10 mg/kg sur 2 heures

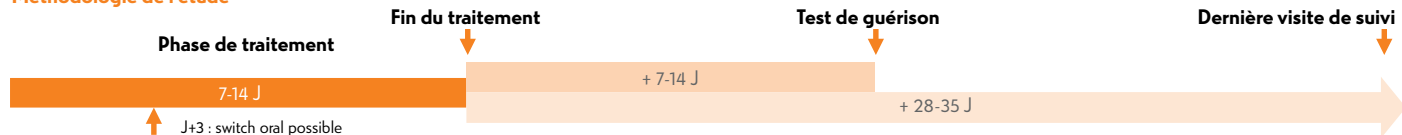
- Ceftazidime : 50 mg/kg IV administrés toutes les 8 heures, jusqu'à une dose maximale de 6 g/j
- Ceftriaxone : 50-80 mg/kg IV administrés en une seule perfusion de 30 minutes, jusqu'à une dose maximale de 2 g/j.
- Vancomycine : 10-15 mg/kg de vancomycine administrés toutes les 6 heures en cas de SARM confirmé ou suspecté
- L'amikacine, la gentamicine ou la tobramycine peuvent être ajoutées en cas d'infection confirmée ou suspectée par *P. aeruginosa*.

Tolérance dans la population pédiatrique (3 mois à 18 ans)



TOLÉRANCE DANS LES PNEUMONIES NOSOCOMIALES ET COMMUNAUTAIRES DANS LA POPULATION PEDIATRIQUE DE 3 MOIS À 18 ANS ²³

Méthodologie de l'étude



Administration IV de ceftobiprole ou d'un comparateur approprié, une céphalosporine standard IV. Après 23 jours de traitement, les patients qui répondaient aux critères d'amélioration clinique **pouvaient passer à un antibiotique oral pour compléter 27 jours de traitement.**

Une évaluation lors de la dernière visite de suivi 28-35 jours après la fin de traitement pour surveiller la rechute de la pneumonie et la tolérance.

Critère principal :

Analyse des effets indésirables (EI) évalués au cours de chacun des 3 premiers jours de traitement, et lors des visites de fin de traitement, de test de guérison et de la dernière visite de suivi. Les événements indésirables ont également été évalués pendant toute la période durant laquelle les patients ont reçu le traitement IV

Critères secondaires :

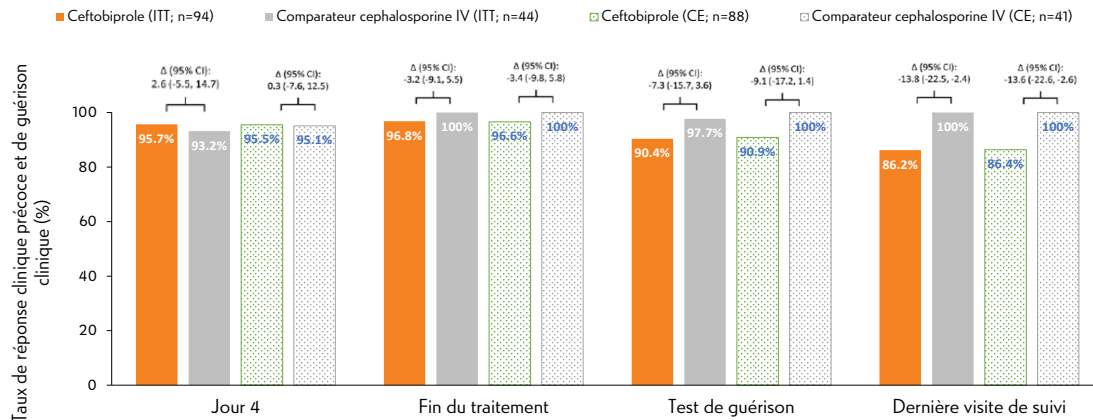
- ▶ Réponse clinique précoce au jour 4
- ▶ Taux de guérison clinique aux visites de fin de traitement, test de guérison et lors de la dernière visite de suivi
- ▶ Taux de rechute clinique et microbiologique lors de la dernière visite de suivi
- ▶ Durée de l'hospitalisation
- ▶ Taux d'éradication microbiologique au moment de la visite au centre de traitement.
- ▶ Durée du traitement antibiotique IV
- ▶ Délai avant le changement d'antibiotique oral

IV, Intraveineux

Tolérance dans la population pédiatrique (3 mois à 18 ans)



EFFICACITÉ CLINIQUE DANS LES PNEUMONIES NOSOCOMIALES ET COMMUNAUTAIRES DANS LA POPULATION PEDIATRIQUE DE 3 MOIS À 18 ANS ²³



ITT, Intention de traiter ; CE, Cliniquement évaluable

Tolérance dans la population pédiatrique (3 mois à 18 ans)



DONNÉES DE SÉCURITÉ DANS LA POPULATION PÉDIATRIQUE DE 3 MOIS À 18 ANS ²³

Patients avec ≥ 1 EI, n (%)	Pendant la thérapie IV		Durée totale de l'étude*	
	Ceftobiprole N = 94	Comparateur cephalosporine IV N = 44	Ceftobiprole N = 94	Comparateur cephalosporine IV N = 44
Total EI	19 (20,2 %)	8 (18,2 %)	30 (31,9 %)	13 (29,5 %)
EI liés au traitement	8 (8,5 %)	0	9 (9,6 %)	0
EI sévères	1 (1,1 %)	0	3 (3,2 %)	0
EI sévères liés au traitement	0	0	0	0
EI graves	2 (2,1 %)	0	7 (7,4 %)	2 (4,5 %)
EI graves liés au traitement	1 (1,1 %)	0	1 (1,1 %)	0
EI conduisant à l'arrêt du traitement	4 (4,3 %)	0	4 (4,3 %)	0
EI conduisant à la mort	0	0	0	0
EI survenant chez ≥3% de l'un ou l'autre groupe de traitement à tout moment de l'étude.				
Vomissement	4 (4,3 %)	1 (2,3 %)	7 (7,4 %)	1 (2,3 %)
Diarrhée	1 (1,1 %)	4 (9,1 %)	2 (2,1 %)	4 (9,1 %)
Infection virale	2 (2,1 %)	1 (2,3 %)	4 (4,3 %)	1 (2,3 %)
Céphalée	3 (3,2 %)	0	3 (3,2 %)	
Pneumonies	1 (1,1 %)	0	3 (3,2 %)	
Bronchite	0	0	0	2 (4,5 %)

Il a été démontré que le ceftobiprole est bien toléré chez cette population pédiatrique atteinte de PC ou de PN nécessitant une hospitalisation.

*Jusqu'à la dernière visite de suivi.

EI, Effet Indésirable ; IV, Intraveineux ; SOC, standard-of-care ; PC, Pneumonie communautaire ; PN, Pneumonie nosocomiale

Tolérance dans la population pédiatrique (< 3mois)



DONNÉES DE SÉCURITÉ POUR UNE INJECTION UNIQUE DE MABELIO®, DE LA NAISSANCE À <3 MOIS ²⁴

Méthodologie de l'étude

- ▶ Etude de phase 1 multicentrique, ouverte, à dose unique, menée pour évaluer la pharmacocinétique et l'innocuité du ceftobiprole chez les nouveau-nés et les nourrissons âgés de 3 mois maximum sous traitement par antibiotiques systémiques.
- ▶ 45 sujets, stratifiés en fonction de l'âge gestationnel (AG) et de l'âge postnatal, devaient être recrutés dans 3 cohortes séquentielles :
 - (1) les nourrissons nés à terme (AG ≥ 37 semaines),
 - (2) les nourrissons ayant un AG de 33 à 36 semaines,
 - (3) les nourrissons ayant un AG de 28 à 32 semaines
- ▶ En raison de la lenteur du recrutement, l'étude s'est terminée après l'inscription de la cohorte des enfants nés à terme (**soit 15 patients**) et sans qu'aucun sujet prématuré ne soit inscrit.
- ▶ Tous les sujets ont reçu une **dose unique de ceftobiprole** par voie intraveineuse de **7,5 mg/kg administrée en 4 heures**.

Tolérance dans la population pédiatrique (< 3mois)



DONNÉES DE SÉCURITÉ POUR UNE INJECTION UNIQUE DE MABELIO®, DE LA NAISSANCE À <3 MOIS ²⁴

Patients avec ≥ 1 EI, n (%)	Ceftobiprole N = 15
Total EI	6 (40,0 %)
EI liés au traitement	0
EI sévères	1 (6,7 %)
EI sévères liés au traitement	0
EI graves	2 (13,3 %)
EI graves liés au traitement	0
EI conduisant à l'arrêt du traitement	0
EI conduisant à la mort	0
Six EI signalés, chacun par un patient	
Hernie du diaphragme	1 (6,7 %)
Infarctus cérébral	1 (6,7 %)
Dépendance aux drogues (méthadone)	1 (6,7 %)
Dermatite fessière	2 (13,3 %)
Érythème	1 (6,7 %)

Il a été démontré que le ceftobiprole est également bien toléré chez les patients pédiatriques < 3 mois

Mise en garde & Précautions d'emploi...



POPULATIONS PARTICULIÈRES¹

► 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'1 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 < 50 kg.

► Grossesse

Mabelio® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si cela est strictement nécessaire.

► Allaitement

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.

CONTRE-INDICATIONS¹

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Hypersensibilité aux antibiotiques de la classes des céphalosporines.
- Hypersensibilité immédiate et sévère (p.ex. réaction anaphylactique) à tout autre antibiotique de la famille des bêta-lactamines (p.ex. pénicillines ou carbapénèmes).

MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI¹

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.
- Nécessité d'établir les **antécédents de réactions d'hypersensibilité sévères avant traitement.**

Administration supérieure à la dose recommandée

- **Pas d'expérience clinique** avec des doses de Mabelio® > 500 mg administrée toutes les 8 heures. **En cas de surdosage**, un traitement symptomatique doit être administré. Les concentrations plasmatiques de ceftobiprole peuvent être réduites par hémodialyse.

Patients présentant un trouble épileptique préexistant

- Des convulsions ont été associées avec l'utilisation de Mabelio®, le plus souvent survenues pendant un traitement par Mabelio® chez des patients présentant des **troubles préexistants du SNC/épileptiques.**

...Mise en garde & Précautions d'emploi...



Diarrhée associée à *Clostridioides difficile*

- ▶ Cas de colites pouvant varier d'une forme légère à jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital ont été rapportés avec l'utilisation de Mabelio®. Ce diagnostic doit être envisagé chez les patients présentant une diarrhée pendant ou après l'administration de Mabelio®.
- ▶ En cas de colites, l'arrêt du traitement par Mabelio® et l'administration d'un traitement spécifique de *Clostridioides difficile* doivent être envisagés.

Surinfection avec des organismes non sensibles

- ▶ L'utilisation de Mabelio® peut entraîner une croissance d'organismes non sensibles, dont les champignons.

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.
- ▶ 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

- ▶ En raison d'une précipitation, 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.

Limites des données cliniques :

- ▶ Aucune donnée 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 ayant une neutropénie, les patients immunodéprimés, et chez les patients ayant une myélosuppression n'est disponible. Une attention particulière devra être portée lors de l'utilisation chez ces patients.

Patients atteints de pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM)

- ▶ Efficacité non démontrée dans le traitement des patients atteints de PAVM. Mabelio® ne doit pas être initié chez les patients atteints de PAVM. Mabelio® doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de PN qui vont nécessiter ultérieurement une ventilation.

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).
- ▶ La prévalence des *Enterobacteries* produisant des BLSE doit être prise en compte au moment de choisir Mabelio® comme traitement.

...Mise en garde & Précautions d'emploi



INTERFÉRENCES¹

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 le traitement par Mabelio® doivent faire l'objet d'investigations en ce sens.

Interférence éventuelle :

Dosage de la créatinine sérique

- ▶ Aucune donnée concernant l'interférence du ceftobiprole avec le dosage de la créatinine sérique au picrate alcalin (réaction de Jaffé).
- ▶ Avec Mabelio®, la mesure de la créatinine sérique par une méthode enzymatique est recommandée.

Test de glucose urinaire

- ▶ Avec Mabelio®, la mesure de la glycosurie par une méthode enzymatique est recommandée.
- ▶ Ce médicament contient environ 1,3 mmol (29 mg) de sodium par dose.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES¹

- ▶ La potentialité d'interactions médicamenteuses avec le CYP ne peut être exclue.
- ▶ Inhibition de l'OATP1B1 et l'OATP1B3 par le ceftobiprole (IC50 de 67,6 μ M et 44,1 μ M).
- ▶ Mabelio® peut augmenter les concentrations de médicaments éliminés via l'OATP1B1 et l'OATP1B3, tels que les statines, le glyburide et le bosentan.
- ▶ La prudence est requise en cas d'administration concomitante de Mabelio® avec des médicaments à index thérapeutique étroit.

Bibliographie



1. Résumé des caractéristiques du produit Mabelio®.
2. Avis de la Commission de la Transparence. 21 février 2018.
3. Leone M, *et al.* Brief summary of French guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of hospital acquired pneumonia in ICU. *Ann. Intensive Care* 2018(8):104.
4. Dauner DG, *et al.* Ceftobiprole: A novel, broad-spectrum cephalosporin with activity against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Am J Health-Syst Pharm* 2010; 67(15) 983-993.
5. Davies TA, *et al.* Binding of ceftobiprole and comparators to the penicillin-binding proteins of *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(7):2621-4.
6. Syed Y, *et al.* Ceftobiprole Medocaril: A Review of Its Use in Patients with Hospital- or Community-Acquired Pneumonia. *Drugs* 2014;74:1523-1542.
7. EUCAST (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing). Ceftobiprole: Rationale for EUCAST clinical breakpoints, version 1.0. Mars 2016.
8. Hebeisen P, *et al.* *In vitro* and *in vivo* properties of Ro 63-9141, a novel broadspectrum cephalosporin with activity against methicillin resistant staphylococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; 45(3):825-836.
9. Awad SS, *et al.* A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril vs ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 2014; 59(1): 51-61.
10. Rapport d'étude final BAP248/307: pages 412-414. Etude retenue lors de l'évaluation de l'AMM.
11. https://mic.eucast.org/search/?search%5Bmethod%5D=mic&search%5Bantibiotic%5D=54&search%5Bspecies%5D=-1&search%5Bdisk_content%5D=-1&search%5Blimit%5D=50 (dernière consultation : janvier 2023)
12. Pfaller MA, *et al.* *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2018;91(1):77-84
13. Abbanat D, *et al.* Evaluation of the *in vitro* activities of ceftobiprole and comparators in staphylococcal colony or microtitre plate biofilm assays. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(1):32-39.
14. Torres A, *et al.* Pharmacokinetics and dosing of ceftobiprole medocaril for the treatment of hospital- and community-acquired pneumonia in different patient populations. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55(12):1507-1520.
15. Bäckström T, *et al.* Effect of ceftobiprole on the normal human intestinal microflora. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(6):537-541.
16. Crapis M, *et al.* Ceftobiprole and pneumonia in adults admitted to the emergency department is it time to assess a new therapeutic algorithm? *Journal of Chemotherapy* 2020-Sep EO.
17. Giacobbe D, *et al.* Ceftobiprole: drug evaluation and place in therapy. *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2019;17 689-698.
18. Farrell DJ, *et al.* Ceftobiprole activity against over 60,000 clinical bacterial pathogens isolated in Europe, Turkey, and Israel from 2005 to 2010. *AAC*. 2014; 58(7):3882.
19. Karlowsky JA, *et al.* *In vitro* activity of ceftaroline against gram-positive and gram-negative pathogens isolated from patients in Canadian hospitals in 2009. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(6):2837-46.
20. Pankuch GA, *et al.* Susceptibilities of 200 penicillin-susceptible and -resistant pneumococci to piperacillin, piperacillin-tazobactam, ticarcillin, ticarcillin-clavulanate, ampicillin, ampicillin-sulbactam, ceftazidime, and ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38(12):2905-7.
21. Sader HS, *et al.* Antimicrobial Activity of Ceftazidime-Avibactam against Gram-Negative Bacteria Isolated from Patients Hospitalized with Pneumonia in U.S. Medical Centers, 2011 to 2015. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(4). pii: e02083-16.
22. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie - Recommandations 2022.
23. Bosheva M, *et al.* A Phase 3, Randomized, Investigator-blinded Trial Comparing Ceftobiprole With a Standard-of-care Cephalosporin, With or Without Vancomycin, for the Treatment of Pneumonia in Pediatric Patients *Pediatric Infectious Disease Journal* 2021; 40:e222-9.
24. Rubino CM, *et al.* Pharmacokinetics and Safety of Ceftobiprole in Pediatric Patients *Pediatric Infectious Disease Journal* 2021, 40:997-1003.

Permet de réduire le nombre d'agents¹⁶

- ▶ Simplification du traitement par rapport aux thérapies combinées, comme ceftazidime + linézolide ^{2,8,18-21}

Un traitement simple¹

- ▶ T_{1/2} = 3,3h
- ▶ Schéma d'administration 3 flacons de 500 mg/24h en perfusion IV de 2h chez l'adulte
- ▶ Pas d'adaptation posologique sauf si altération de la fonction rénale

Efficacité démontrée

- ▶ Bactéricidie rapide⁸
- ▶ Efficacité clinique constatée dès le 4^{ème} jour^{9,17}
- ▶ Activité sur le biofilm¹³

Profil de tolérance connu¹⁶

- ▶ Moins d'impact sur la flore intestinale^{9,14,15}

Spectre étendu unique couvrant les bactéries à Gram négatives et positives¹¹²

- ▶ Activité sur *Pseudomonas aeruginosa* (> 70 %)
- ▶ Activité sur les entérobactéries non-BLSE (>70%) (breakpoint = 0,25)
- ▶ Activité sur *Enterococcus Faecalis* (> 95 %)
 - ▶ Seule céphalosporine active sur *E. faecalis*²²
- ▶ Activité sur *SASM*, *SARM*, *Staph. Coagulase-negative*



Envie d'en savoir plus ?



Pour obtenir plus d'informations sur les produits anti-infectieux d'ADVANS PHARMA, visitez le site : www.advanzdigitalhub.com

Pour commander **Mabelio®** :

- * E-mail : advanzpharma@arvato-scs.com
- * Tél. : 08 05 63 67 38 (Dom-Tom : 01 70 71 27 07)
- * Fax : 08 05 63 67 39 (Dom-Tom : 01 70 71 27 06)

Pour une information complète sur MABELIO®, se reporter aux mentions légales accessibles en scannant le QR code ci-contre ou directement sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament à votre Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

EXPLOITANT : Correvio, 15 rue du bicentenaire, 92800 Puteaux.

Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable à l'adresse suivante : chartevm@advanzpharma.com.

CORREVIO, une filiale d'ADVANS PHARMA, s'engage à respecter la Charte de l'information promotionnelle et le Référentiel de Certification. Le Responsable Régional est à la disposition du professionnel de santé pour lui présenter et lui remettre les règles de déontologie et pour répondre à ses questions.

Toutes les informations et données personnelles que vous acceptez d'échanger avec nous seront protégées and maintenues confidentielles conformément à notre politique sur la protection des données accessible ici : <https://www.advanzpharma.com/privacy-policy> et la réglementation locale applicable. Les données personnelles collectées seront traitées pour les besoins de l'organisation et de la conduite des activités des visiteurs médicaux et des MSL, ainsi que pour la gestion des interactions avec les professionnels de santé. Ces données sont traitées sur la base de l'intérêt légitime de Correvio dans la commercialisation et l'amélioration de ses produits, ou sur la base de la nécessité d'exécuter le contrat que vous avez conclu avec Correvio le cas échéant. Elles pourront être partagées avec les autorités de santé. Vous bénéficiez d'un droit d'accès aux informations qui vous concernent, ainsi que de droits divers tels que décrits dans notre politique sur la protection des données. Pour exercer l'un de ces droits, veuillez adresser votre demande à l'adresse suivante : info-eu@advanzpharma.com. Des informations supplémentaires peuvent être obtenues auprès du département d'information médicale de CORREVIO, Tel : 01 77 68 89 17, Email : medicalinformation@advanzpharma.com

