

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **ZEVTERA**[®]

Ceftobiprole pour injection

Poudre pour solution, 500 mg de ceftobiprole
sous la forme de 666,6 mg de ceftobiprole médocaril par flacon, Intraveineuse

Code ATC : J01DI (Autres céphalosporines et pénèmes)

Classe thérapeutique : antibiotique

ZEVTERA, indiqué pour le traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont causées par des souches sensibles des microorganismes indiqués ci-dessous chez des patients âgés de 18 ans et plus :

- la pneumonie nosocomiale, à l'exclusion de la pneumonie acquise sous ventilation assistée (PVA), causée par *Staphylococcus aureus* (y compris le SARM), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*;
- la pneumonie non nosocomiale causée par *Staphylococcus aureus* (y compris le SARM), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*.

bénéficie d'une autorisation de mise en marché sans conditions.

AVIR Pharma Inc.

660 Boul. Industriel

Blainville, Québec

J7C 3V4

www.avirpharma.com

Date d'approbation initiale :
30 octobre 2017

Date de révision :
29 avril 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 249222

ZEVTERA est une marque déposée de Basilea Pharmaceutica International AG; utilisée sous licence par AVIR Pharma Inc.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Non applicable	Non applicable
----------------	----------------

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Allaitement.....	11
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	12
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques.....	14

8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	15
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	15
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	15
9.3	Interactions médicament-comportement.....	16
9.4	Interactions médicament-médicament.....	16
9.5	Interactions médicament-aliment.....	16
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	16
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
10.1	Mode d'action	16
10.2	Pharmacodynamie.....	17
10.3	Pharmacocinétique.....	17
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	20
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	21
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		22
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	22
14	ESSAIS CLINIQUES.....	23
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	23
14.2	Résultats de l'étude	25
15	MICROBIOLOGIE.....	28
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		35

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ZEVTERA (ceftobiprole médocaril) est indiqué pour le traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont causées par des souches sensibles des microorganismes indiqués ci-dessous chez des patients âgés de 18 ans et plus :

- la pneumonie nosocomiale, à l'exclusion de la pneumonie acquise sous ventilation assistée (PVA), causée par *Staphylococcus aureus* (y compris le SARM), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae* (veuillez consulter la section 4 « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION »);
- la pneumonie non nosocomiale causée par *Staphylococcus aureus* (y compris le SARM), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Haemophilus influenzae* (veuillez consulter la section 4 « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION »).

Pour limiter le développement de bactéries résistantes aux antibiotiques et maintenir l'efficacité de ZEVTERA et des autres antibactériens, ZEVTERA doit être administré uniquement pour traiter ou prévenir les infections dont on sait ou dont on soupçonne qu'elles ont été causées par une bactérie sensible. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats doivent être pris en compte dans le choix ou la modification du traitement antibactérien. En l'absence de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux peuvent faciliter le choix empirique du traitement.

Des échantillons adéquats doivent être prélevés et soumis à un examen bactériologique pour isoler et déterminer les microorganismes en cause et évaluer leur sensibilité au ceftobiprole. Un traitement empirique par ZEVTERA peut être instauré avant que les résultats de ces tests soient connus. Une fois ces résultats connus, le traitement antimicrobien doit être ajusté (veuillez consulter la section 4 « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION »).

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : Comme l'innocuité et l'efficacité de ZEVTERA n'ont pas encore été établies chez les enfants (patients âgés de moins de 18 ans), l'administration de ZEVTERA n'est pas recommandée dans cette population de patients.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (<65 ans) : Les données des études cliniques indiquent qu'aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf dans les cas d'insuffisance rénale modérée à grave (veuillez consulter la section 4 « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale »).

2 CONTRE-INDICATIONS

ZEVTERA est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE »;
- les patients qui présentent une hypersensibilité aux antibactériens de la classe des céphalosporines;
- les patients qui présentent une hypersensibilité immédiate et grave (comme une réaction anaphylactique) à tout autre type d'agent antibactérien de la classe des bêta-lactamines (p. ex., pénicillines ou carbapénèmes).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) graves et parfois mortelles ont été signalées chez des patients recevant des antibiotiques de la classe des bêta-lactamines. Ces réactions sont plus susceptibles de se manifester chez les personnes ayant des antécédents de sensibilité à de multiples allergènes. Des anaphylaxies, y compris un choc anaphylactique, ont été observées avec ZEVTERA. Avant d'instaurer un traitement par ZEVTERA, il faut se renseigner avec soin pour déterminer si le patient a déjà eu une réaction d'hypersensibilité à d'autres céphalosporines, pénicillines ou allergènes. LES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ (ANAPHYLACTIQUES) AIGUËS GRAVES NÉCESSITENT L'ADOPTION DE MESURES D'URGENCE ADÉQUATES (veuillez consulter la section 7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité »).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La dose de ZEVTERA recommandée est de 500 mg administrés en perfusion de deux heures toutes les huit heures. La durée habituelle du traitement est de 4 à 14 jours dans le cas d'une pneumonie non nosocomiale et de 7 à 14 jours dans le cas d'une pneumonie nosocomiale, en fonction de la gravité de la maladie et de la réponse clinique du patient. Dans le cas d'une pneumonie non nosocomiale, le passage à un antibiotique indiqué administré par voie orale peut être envisagé après au moins trois jours de traitement par le ceftobiprole médocaril administré par voie intraveineuse, en fonction de la réponse clinique du patient.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (c.-à-d. qui présentent une clairance de la créatinine [CL_{CR}] comprise entre 50 et 80 mL/min), aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (CL_{CR} comprise entre 30 et moins de 50

mL/min), la dose de ZEVTERA recommandée est de 500 mg administrés toutes les 12 heures en perfusion de deux heures. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (CL_{CR} inférieure à 30 mL/min), la dose de ZEVTERA recommandée est de 250 mg administrés toutes les 12 heures en perfusion de deux heures. ZEVTERA doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale grave compte tenu des données cliniques limitées dont on dispose et de l'augmentation prévue de l'exposition à ZEVTERA et à son métabolite chez ces patients.

Insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse

Le ceftobiprole médocaril est hémodialysable. La dose recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale nécessitant ou non le recours à une hémodialyse intermittente est de 250 mg administrés en perfusion de deux heures toutes les 24 heures.

Patients présentant une clairance de la créatinine supérieure à 150 mL/min

À l'instauration du traitement, le médecin prescripteur doit évaluer la fonction rénale du patient d'après la clairance de la créatinine exprimée en mL/minute.

Chez les patients qui présentent une clairance de la créatinine supranormale (> 150 mL/min), compte tenu des facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, il est recommandé de prolonger jusqu'à quatre heures la durée de la perfusion.

Insuffisance hépatique

On ne dispose d'aucune donnée sur les patients atteints d'insuffisance hépatique. Cependant, comme le métabolisme hépatique du ceftobiprole est limité et que le médicament est éliminé principalement par les reins, on considère qu'aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

4.3 Reconstitution

Produits parentéraux :

Étape 1. Reconstitution

Tableau 1 – Reconstitution

Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
20 mL	10 mL	10,6 mL	50 mg/mL de ceftobiprole

Il faut ajouter 10 mL d'eau stérile pour injection ou une solution de dextrose à 50 mg/mL (5 %) pour injection dans le flacon et agiter celle-ci vigoureusement jusqu'à dissolution complète, ce qui, dans certains cas, peut prendre jusqu'à 10 minutes. Le volume du concentré obtenu est d'environ 10,6 mL. Il faut laisser se dissiper la mousse qui pourrait s'être formée, puis inspecter visuellement la solution reconstituée pour s'assurer que le produit est dissout et qu'il n'y a aucune particule. Le concentré reconstitué contient 50 mg/mL de ceftobiprole et doit être dilué avant d'être administré. Il est recommandé de diluer immédiatement la solution reconstituée. Cependant, si cela n'est pas possible, la solution reconstituée peut être conservée jusqu'à une heure à la température ambiante et jusqu'à 24 heures au réfrigérateur.

Étape 2. Dilution

Préparation d'une dose de 500 mg de solution de ZEVTERA pour perfusion

Une quantité de 10 mL de solution reconstituée doit être aspirée du flacon et injectée dans un contenant approprié (comme une poche pour perfusion en PVC ou en PE ou un flacon en verre) renfermant 250 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection, de solution de dextrose à 50 mg/mL (5 %) pour injection ou de solution de Ringer-lactate pour injection, pour une concentration finale après dilution de 1,92 mg/mL. La solution pour perfusion doit être tournée doucement à l'envers de 5 à 10 fois pour former une solution homogène. Il faut éviter de l'agiter vigoureusement pour empêcher la formation de mousse. Tout le contenu de la poche pour perfusion doit être perfusé pour administrer une dose de 500 mg de ZEVTERA.

Préparation d'une dose de 250 mg de solution de ZEVTERA pour perfusion destinée aux patients atteints d'insuffisance rénale grave

Une quantité de 5 mL de solution reconstituée doit être aspirée du flacon et injectée dans un contenant approprié (comme une poche pour perfusion en PVC ou en PE ou un flacon en verre) renfermant 125 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection, de solution de dextrose à 50 mg/mL (5 %) pour injection ou de solution de Ringer-lactate pour injection, pour une concentration finale après dilution de 1,92 mg/mL. La solution pour perfusion doit être tournée doucement à l'envers de 5 à 10 fois pour former une solution homogène. Il faut éviter de l'agiter vigoureusement pour empêcher la formation de mousse. Tout le contenu de la poche pour perfusion doit être perfusé pour administrer une dose de 250 mg de ZEVTERA.

La solution pour perfusion doit être claire ou légèrement opalescente et de couleur jaunâtre. Avant d'administrer la solution pour perfusion, il faut l'inspecter visuellement afin de déceler la présence de particules et la jeter si des particules sont visibles.

Mise au rebut

Tout médicament inutilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

4.4 Administration

ZEVTERA doit être reconstitué puis dilué avant d'être administré par perfusion sur une période de deux heures.

Un précipité peut se former lorsqu'on mélange ZEVTERA avec des solutions qui contiennent du calcium dans la même ligne intraveineuse. Par conséquent, ZEVTERA et les solutions contenant du calcium, à l'exception de la solution de Ringer-lactate injectable, ne doivent pas être mélangés ni administrés simultanément dans la même ligne intraveineuse.

5 SURDOSAGE

On ne dispose d'aucun renseignement sur le surdosage de ZEVTERA chez l'humain. La dose quotidienne totale la plus élevée administrée dans les essais de phase I était de 3 g (1 g toutes les huit heures). En cas de surdosage, un traitement symptomatique s'impose. On peut diminuer les concentrations plasmatiques de ceftobiprole par hémodialyse.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Poudre pour solution Chaque flacon contient 500 mg de ceftobiprole (sous la forme de 666,6 mg de ceftobiprole médocaril). Après reconstitution, chaque millilitre de concentré contient 50 mg de ceftobiprole (sous la forme de 66,7 mg de ceftobiprole médocaril).	Acide citrique monohydrate et hydroxyde de sodium

Excipients ayant un effet connu

Chaque flacon de ZEVTERA contient environ 1,3 mmol (29 mg) de sodium. Les excipients sont l'acide citrique monohydrate et l'hydroxyde de sodium.

Forme pharmaceutique

ZEVTERA, poudre pour solution, se présente sous la forme d'un bloc de poudre compactée, d'un bloc de poudre compactée brisé ou d'une poudre de couleur blanche ou jaunâtre à légèrement brunâtre. Le pH de la solution reconstituée se situe entre 4,5 et 5,5.

Nature et composants du contenant

ZEVTERA se présente dans un flacon de verre transparent de type I d'une capacité de 20 mL munie d'une fermeture en caoutchouc butyle gris et d'une capsule en aluminium avec capuchon amovible en plastique bleu.

Une boîte contient 10 flacons.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section 3 « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Généralités

Surinfection par des microorganismes non sensibles

Comme dans le cas des autres antibiotiques, l'administration prolongée de ZEVTERA peut entraîner une prolifération de microorganismes non sensibles, et notamment de champignons. Des mesures adéquates doivent être prises si des signes de surinfection se manifestent pendant le traitement.

Efficacité clinique contre des agents pathogènes particuliers

Sensibilité aux entérobactéries

Comme les autres céphalosporines, le ceftobiprole est sensible à l'hydrolyse provoquée par des entérobactéries, dont bon nombre d'entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), de sérines carbapénémases et de métallo-bêta-lactamases de classe B (entre autres). Par conséquent, les renseignements sur la prévalence des entérobactéries qui produisent des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) doivent être pris en considération au moment de choisir ZEVTERA comme traitement.

Efficacité contre la pneumonie nosocomiale causée par *S. pneumoniae* multirésistant (*S. pneumoniae*/SPMR)

Les données sur l'efficacité clinique étaient très limitées chez les sujets infectés par le SPMR dans l'essai clinique mené auprès de patients atteints de pneumonie nosocomiale non acquise sous ventilation assistée. Par conséquent, le ceftobiprole n'est pas recommandé pour le traitement de la pneumonie nosocomiale causée par cet agent pathogène.

Patients atteints de pneumonie acquise sous ventilation assistée (PVA)

Il n'a pas été démontré que ZEVTERA est efficace dans le traitement des patients atteints de PVA. Il ne faut pas instaurer de traitement par ZEVTERA chez les patients atteints de PVA.

Limites des données cliniques

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de ceftobiprole dans le traitement de pneumonie nosocomiale et dans le traitement de pneumonie non nosocomiale 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.

Risque de formation de précipité avec les solutions contenant du calcium

Un précipité peut se former lorsqu'on mélange ZEVTERA avec des solutions qui contiennent du calcium dans la même ligne intraveineuse. Par conséquent, ZEVTERA et les solutions contenant du calcium, à l'exception de la solution de Ringer-lactate injectable, ne doivent pas être mélangés ni administrés simultanément dans la même ligne intraveineuse.

Administration d'une dose supérieure à celles comprises dans l'éventail des doses recommandées

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'administration de ZEVTERA à des doses plus élevées que la dose recommandée de 500 mg administrée toutes les huit heures.

Patients soumis à un régime à faible teneur en sodium

Ce médicament contient environ 1,3 mmol (29 mg) de sodium par dose. Les patients soumis à un régime à faible teneur en sodium doivent en tenir compte.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets de ZEVTERA sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines n'ont fait l'objet d'aucune étude. Cependant, comme les étourdissements sont un effet indésirable fréquent, il n'est pas recommandé de conduire un véhicule ni d'utiliser des machines pendant le traitement par ZEVTERA.

Endocrinien/métabolisme

Interférence possible avec la recherche de glycosurie

Pendant le traitement par ZEVTERA, on recommande d'utiliser une méthode enzymatique de recherche de glycosurie, car le médicament peut interférer avec les tests qui font appel à la méthode de réduction du cuivre.

Gastro-intestinal

Diarrhée à *Clostridium difficile*

Des cas de colite associée à un agent antibactérien et de colite pseudomembraneuse dont la gravité variait de légère à potentiellement mortelle ont été signalés à la suite de l'administration de ZEVTERA. Ce diagnostic doit être envisagé chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacolon toxique ou de perforation du côlon consécutifs à l'administration d'un agent antibactérien.

Des cas de diarrhée à *Clostridium difficile* (DACD) survenus plus de deux mois après l'administration d'un agent antibactérien ont été signalés.

Le traitement par un agent antibactérien peut altérer la flore normale du côlon et permettre la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* sécrète les toxines A et B qui contribuent à l'apparition de la DACD. La DACD peut être associée à une morbidité et à une mortalité significatives et être réfractaire au traitement antimicrobien. En cas de DACD soupçonnée ou confirmée, les mesures thérapeutiques appropriées doivent être instaurées. Les cas légers de DACD répondent habituellement à l'arrêt du traitement par un agent antibactérien non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, il faut envisager une prise en charge par la prise de liquides et d'électrolytes, d'un supplément de protéines et d'un agent antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Il ne faut pas administrer de médicaments qui inhibent le péristaltisme. Une évaluation chirurgicale doit être faite lorsqu'elle est indiquée sur le plan clinique puisqu'une intervention chirurgicale est parfois nécessaire dans certains cas graves (veuillez consulter la section 8 « EFFETS INDÉSIRABLES »).

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

Comme dans le cas de tous les agents antibactériens de la classe des bêta-lactamines, des réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) graves et parfois mortelles ont été signalées. En cas de réaction d'hypersensibilité grave, il faut cesser immédiatement le traitement par ZEVTERA.

LES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ (ANAPHYLACTIQUES) AIGUËS GRAVES NÉCESSITENT L'ADOPTION DE MESURES D'URGENCE ADÉQUATES.

Avant de commencer le traitement, il faut établir si le patient a des antécédents de réaction d'hypersensibilité grave à ZEVTERA, à d'autres céphalosporines ou à tout autre type de bêta-lactamine. Il faut faire preuve de prudence si l'on administre ZEVTERA à des patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité non grave à d'autres bêta-lactamines.

Neurologique

Patients atteints de troubles convulsifs préexistants

L'administration de ZEVTERA a été associée à des convulsions. Les convulsions se sont produites le plus souvent chez des patients qui présentaient des troubles du SNC ou des troubles convulsifs préexistants

pendant le traitement par ZEVTERA. Par conséquent, la prudence est conseillée lorsqu'on traite ces patients.

Rénal

Il faut mesurer la clairance rénale (CL_{CR}) avant d'administrer le ceftobiprole.

ZEVTERA doit être administré avec prudence aux patients atteints d'insuffisance rénale grave compte tenu des données cliniques limitées dont on dispose et de l'augmentation prévue de l'exposition à ZEVTERA et à son métabolite chez ces patients. L'ajustement posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (CL_{CR} de 30 à moins de 50 mL/min) et chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale ainsi que la prolongation de la durée de perfusion chez les patients qui présentent une clairance de la créatinine supranormale (CL_{CR} supérieure à 150 mL/min) sont traités dans la section 6 « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale ».

Toxicité rénale chez l'animal

Chez l'animal, une toxicité rénale réversible a été observée à des doses élevées de ZEVTERA et a été associée à la formation d'un précipité de matière s'apparentant au médicament dans les tubules distaux. Bien que la signification clinique de cette observation soit inconnue, il est conseillé de corriger l'hypovolémie pour maintenir un débit urinaire normal chez les patients qui reçoivent ZEVTERA.

Interférence possible avec le dosage de la créatinine sérique

On ignore si le ceftobiprole, comme certaines autres céphalosporines, interfère avec le dosage de la créatinine sérique par la méthode au picrate alcalin (réaction de Jaffé), une interférence qui peut mener à l'obtention de résultats erronément élevés. Pendant le traitement par ZEVTERA, il est recommandé d'utiliser une méthode enzymatique de dosage de la créatinine sérique.

Sensibilité/résistance

Prescrire ZEVTERA en l'absence d'infection bactérienne avérée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de procurer un quelconque bienfait au patient et favorise l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée portant sur ZEVTERA n'a été menée chez les femmes enceintes. Les études menées chez l'animal n'ont révélé aucun effet nocif direct ou indirect sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la parturition ou le développement postnatal.

Comme on ne dispose d'aucune donnée sur la grossesse pendant l'exposition au médicament chez l'humain, ZEVTERA ne doit pas être administré durant la grossesse à moins que cela ne soit absolument nécessaire.

7.1.2 Allaitement

Les études menées chez l'animal ont montré que le ceftobiprole et ses métabolites étaient excrétés à de faibles concentrations dans le lait. On ignore si le ceftobiprole est excrété dans le lait chez l'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 compte. La décision de cesser d'allaiter ou

de mettre fin au traitement par ZEVTERA ou de ne pas l'instaurer doit être prise en tenant compte des bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et des bienfaits du traitement pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'utilisation de ZEVTERA n'est pas recommandée chez l'enfant.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf dans les cas d'insuffisance rénale modérée à grave (veuillez consulter la section 4 « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale »).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables du médicament les plus fréquents signalés, chez au moins 2 % des patients traités par ZEVTERA dans les études sur la pneumonie étaient, les suivants : réactions au point de perfusion (6,5 %), hypersensibilité (5,5 %), nausées (4,3 %), diarrhée (4,2 %) et vomissements (3,3 %), hyponatrémie (2,7 %) et phlébite (2,3 %). La majorité (82,4 %) des effets indésirables rapportés variaient de légers à modérés. 10,3 % des sujets recevant le ceftobiprole ont dû mettre fin au traitement à cause d'un effet indésirable comparativement à 7,3 % des sujets recevant un comparateur.

Des effets indésirables moins fréquents, mais plus graves, comme la thrombocytopénie, l'agranulocytose, l'anaphylaxie, la colite associée à *Clostridium difficile*, les convulsions, l'agitation (notamment de l'anxiété, des crises de panique et des cauchemars) et l'insuffisance rénale ont été observées.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables suivants ont été signalés pendant le traitement de la pneumonie non nosocomiale (acquise en communauté) et de la pneumonie nosocomiale dans le cadre d'études cliniques au cours desquelles 310 et 386 sujets, respectivement, ont reçu du ceftobiprole à une dose de 500 mg trois fois par jour (Tableau 3) :

Tableau 3 – Résumé des effets indésirables liés au traitement par classe de système organique et par terme privilégié signalés par au moins 1 % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement dans les études CAP-3001 (pneumonie non nosocomiale) et BAP248/307 (pneumonie nosocomiale)

	Ceftobiprole		Comparateur*	
	Pneumonie non nosocomiale n = 310 (%)	Pneumonie nosocomiale n = 386 (%)	Pneumonie non nosocomiale n = 322 (%)	Pneumonie nosocomiale n = 386 (%)
Troubles de l'appareil digestif				
Nausées	7,1	2,1	2,2	2,1
Vomissements	5,5	1,6	1,6	0,8
Diarrhée	5,5	3,1	4,7	6,5
Troubles hépato-biliaires				
Augmentation du taux d'ALT	1,6	0,8	2,5	1,6
Augmentation du taux d'AST	1,3	0,8	2,2	1,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Hyponatrémie	0,6	4,4	1,2	2,6
Troubles du système nerveux				
Dysgueusie	1,9	1,3	0,3	0
Céphalée	2,6	0,5	1,2	0,5
Étourdissements	1,3	0,3	0,3	0,5
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Éruption cutanée	1,6	0,8	0,3	1,6
Troubles vasculaires				
Phlébite	2,6	2,1	1,6	1,3

* Pneumonie non nosocomiale : ceftriaxone avec ou sans linézolide; pneumonie nosocomiale : ceftazidime / linézolide.

Les effets indésirables du médicament suivants ont été signalés dans l'étude CAP 3001 de 1 à 3 jours après le passage de la préparation pour administration intraveineuse à la préparation pour administration orale de ceftobiprole (n = 166) : diarrhée (1,2 %), nausées (0,6 %), candidose (0,6 %), hypocalcémie (0,6 %), hyponatrémie (0,6 %), étourdissements (0,6 %) et éruption cutanée (0,6 %).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables peu fréquents du médicament observés dans les études sur la pneumonie (< 1 %)

Troubles du sang et du système lymphatique :	leucopénie, anémie, thrombocytose, thrombocytopénie
Troubles de l'appareil digestif :	douleur abdominale, dyspepsie
Troubles généraux et anomalies au point d'administration :	œdème périphérique, pyrexie
Troubles du système immunitaire :	anaphylaxie
Infections et infestations :	Colite à <i>Clostridium difficile</i>
Examens et analyses :	augmentation du taux de LDH, augmentation du taux de phosphatase alcaline, augmentation de la triglycéridémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	hypokaliémie
Troubles du système nerveux :	convulsions, étourdissements
Troubles psychiatriques :	insomnie, agitation (notamment anxiété, crises de panique et cauchemars)
Troubles rénaux et urinaires :	insuffisance rénale
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	dyspnée, asthme
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	prurit

Autres effets indésirables du médicament signalés dans les études sur les infections compliquées de la peau et des tissus mous :

Examens et analyses :	augmentation de la créatininémie, augmentation de la glycémie
Troubles du sang et du système lymphatique :	éosinophilie
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :	spasmes musculaires
Troubles du système nerveux :	somnolence
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	douleur pharyngolaryngée

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Tableau 4 – Résumé des effets indésirables liés au traitement par classe de système organique et par terme privilégié signalés par au moins 1 % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement dans les études CAP-3001 (pneumonie non nosocomiale) et BAP248/307 (pneumonie nosocomiale)

	Ceftobiprole		Comparateur*	
	Pneumonie non nosocomiale (%)	Pneumonie nosocomiale (%)	Pneumonie non nosocomiale (%)	Pneumonie nosocomiale (%)
ALT				
> 3 × LSN et ≤ 5 × LSN	5,1	4,1	5,3	4,3
> 5 × LSN	1,7	2,8	1,3	3,4
AST				
> 3 × LSN et ≤ 5 × LSN	4,5	2,6	4,0	4,1
> 5 × LSN	0,3	2,3	0,7	1,6
Créatinine				
Augmentation d'au moins 50 % par rapport aux valeurs initiales	1,4	8,4	4,1	7,5
Augmentation d'au moins 100 % par rapport aux valeurs initiales	0	2,6	1,0	2,0
Hyponatrémie				
≤ 129 meq/L	1,7	11,4	3,6	9,3
≤ 122 meq/L	0,3	2,5	0,3	2,4

* Pneumonie non nosocomiale : ceftriaxone avec ou sans linézolide; pneumonie nosocomiale : ceftazidime / linézolide.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Troubles du sang et du système lymphatique : agranulocytose

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* ont été menées pour étudier les interactions potentielles au niveau des isoenzymes du CYP. Cependant, comme les concentrations de ceftobiprole utilisées dans ces études étaient limitées par la solubilité, la possibilité d'interactions médicamenteuses avec les isoenzymes du CYP ne peut être écartée.

Les études *in vitro* ont montré que le ceftobiprole inhibe les polypeptides de transport d'anions organiques OATP1B1 et OATP1B3 à une Cl_{50} de 67,6 μ M et de 44,1 μ M, respectivement. ZEVTERA peut augmenter les concentrations des médicaments éliminés par les polypeptides OATP1B1 et OATP1B3, comme les statines (pitavastine, pravastatine, rosuvastatine), le glyburide et le bosentan.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction en termes de risques comportementaux individuels n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune étude d'interactions cliniques n'a été menée. La prudence est conseillée lorsque ZEVTERA est administré avec des médicaments ayant un index thérapeutique étroit.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Séroconversion du test direct à l'antiglobuline (test de Coombs) et risque potentiel d'anémie hémolytique : Un test direct à l'antiglobuline peut donner un résultat positif pendant le traitement par une céphalosporine. Dans les essais cliniques, aucune anémie hémolytique n'a été décelée. Cependant, la possibilité qu'une anémie hémolytique associée au traitement par ZEVTERA se manifeste ne peut être écartée. Cette éventualité doit être explorée chez les patients qui présentent une anémie pendant ou après le traitement par ZEVTERA.

Interférence possible avec la recherche de glycosurie : Pendant le traitement par ZEVTERA, on recommande d'utiliser une méthode enzymatique de recherche de glycosurie, car le médicament peut interférer avec les tests qui font appel à la méthode de réduction du cuivre.

Interférence possible avec le dosage de la créatinine sérique : On ignore si le ceftobiprole, comme certaines autres céphalosporines, interfère avec le dosage de la créatinine sérique par la méthode au picrate alcalin (réaction de Jaffé), une interférence qui peut mener à l'obtention de résultats erronément élevés. Pendant le traitement par ZEVTERA, il est recommandé d'utiliser une méthode enzymatique de dosage de la créatinine sérique.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le ceftobiprole exerce une activité bactéricide en se fixant à d'importantes protéines liant la pénicilline (PLP) chez les espèces sensibles. Dans les bactéries à Gram positif, notamment les bactéries *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline (SARM), le ceftobiprole se fixe à la protéine PLP2a. Le ceftobiprole a montré une activité *in vitro* contre les souches ayant des homologues divergents du gène *mecA* (*mecC* ou *mecALGA251*).

Le ceftobiprole se fixe aussi à la protéine PLP2b dans la bactérie *Streptococcus pneumoniae* (souche de résistance intermédiaire à la pénicilline), à la protéine PLP2x dans la bactérie *S. pneumoniae* (souche résistante à la pénicilline) et à la protéine PLP5 dans la bactérie *Enterococcus faecalis*.

10.2 Pharmacodynamie

L'effet du ceftobiprole sur les sujets en bonne santé a été évalué dans une étude de l'intervalle QT/QTc. Le ceftobiprole n'a eu aucun effet sur la fréquence cardiaque et les autres paramètres électrocardiographiques chez les adultes en santé après l'administration par voie intraveineuse d'une dose thérapeutique (500 mg) et d'une dose supratherapeutique (1 000 mg) uniques.

Des convulsions ont été observées après l'administration directe dans le cerveau chez la souris et seraient attribuables à l'inhibition de la neurotransmission médiée par les récepteurs GABA.

10.3 Pharmacocinétique

Concentrations plasmatiques

Les paramètres pharmacocinétiques moyens de ZEVTERA chez l'adulte pour une dose unique de 500 mg administrée en perfusion de deux heures et pour des doses multiples de 500 mg administrées toutes les huit heures en perfusion de deux heures sont résumés dans le Tableau 5. Les caractéristiques pharmacocinétiques ont été similaires pour l'administration d'une dose unique et pour l'administration de doses multiples chez les sujets adultes en santé.

Tableau 5 - Paramètres pharmacocinétiques moyens (écart type) du ceftobiprole chez des sujets en bonne santé après l'administration par perfusion, sur une période de deux heures, d'une dose unique et de doses multiples (toutes les huit heures) de 500 mg

Paramètre	Dose unique de 500 mg	Doses multiples de 500 mg
C _{max} (µg/mL)	29,2 (5,52)	33,0 (4,83)
ASC _{0-8h} (µg*h/mL)	90,0 (12,4)	102 (11,9)
t _{1/2} (h)	3,1 (0,3)	3,3 (0,3)
V _{ss} (L)	21,7 (3,37)	15,5 (2,33)
CLs (L/h)	4,89 (0,69)	4,98 (0,58)
Quantité dans l'urine (% de la dose)	83,4 % (7,98 %)	–
% fT > CMI = 4 µg/mL toutes les 8 heures	–	84,3 % (8,64 %)

Absorption

ZEVTERA est administré par voie intraveineuse, ce qui lui confère une biodisponibilité de 100 %.

Distribution

Le ceftobiprole se lie de façon minime (16 %) aux protéines plasmatiques et la liaison ne dépend pas de la concentration du médicament. Le volume de distribution à l'état d'équilibre du ceftobiprole (18 litres) se rapproche du volume liquidien extracellulaire chez l'humain.

Métabolisme

La substance active de ZEVTERA est le ceftobiprole médocaril, qui est le promédicament de sa fraction active, le ceftobiprole. La conversion du promédicament, le ceftobiprole médocaril, en sa fraction active, le ceftobiprole, se fait rapidement et est assurée par des estérases plasmatiques non spécifiques. Les concentrations de promédicament sont négligeables et ne sont mesurables dans le plasma et l'urine que pendant la perfusion. Le métabolite issu du clivage du promédicament est le diacétyle, un composé humain endogène.

Le ceftobiprole est métabolisé dans une faible mesure en un métabolite à cycle ouvert microbiologiquement inactif. L'exposition systémique au métabolite à cycle ouvert est considérablement plus faible que l'exposition au ceftobiprole et représente environ 4 % de l'exposition à la molécule mère chez les sujets qui ont une fonction rénale normale.

Des études *in vitro* ont montré que le ceftobiprole est un inhibiteur des transporteurs hépatocytaires d'influx OATP1B1 et OATP1B3, mais qu'il n'est pas un inhibiteur des transporteurs PgP, BCRP, MDR1, MRP2, OAT1, OAT3, OCT1 et OCT2. Le ceftobiprole peut être un faible substrat des transporteurs d'influx OAT1 et OCT2 des cellules des tubules rénaux.

Le ceftobiprole se lie faiblement aux protéines (16 %) et n'est pas un substrat ni un inhibiteur de la PgP. La possibilité que d'autres médicaments interagissent avec le ceftobiprole est minime, puisque seule une petite fraction du ceftobiprole est métabolisée. Par conséquent, aucune interaction médicament-médicament significative ne devrait se produire.

Comme le ceftobiprole n'est pas sécrété par les tubules rénaux et que seule une fraction du médicament est réabsorbée, on ne s'attend à aucune interaction médicament-médicament au niveau du rein.

Élimination

Le ceftobiprole est éliminé sous forme essentiellement inchangée par excrétion rénale, et sa demi-vie est d'environ trois heures. La filtration glomérulaire est le principal mécanisme responsable de l'élimination, et il y a une certaine réabsorption active. Après l'administration d'une dose unique chez l'humain, environ 89 % de la dose administrée se retrouve dans l'urine sous forme de ceftobiprole actif (83 %), de métabolite à cycle ouvert (5 %) et de ceftobiprole médocaril (< 1 %).

Le ceftobiprole présente des caractéristiques pharmacocinétiques linéaires et indépendantes du temps. La C_{max} et l'ASC de ZEVTERA augmentent proportionnellement à la dose dans un intervalle de 125 mg à 1 g. Les concentrations de la substance active atteignent l'état d'équilibre le premier jour de l'administration; l'administration toutes les huit heures n'entraîne aucune accumulation notable chez les sujets qui ont une fonction rénale normale.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : On ne dispose que de données pharmacocinétiques limitées sur le ceftobiprole chez les patients âgés de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées** : Les données pharmacocinétiques dans cette population ont montré que l'âge, en tant que paramètre indépendant, n'a pas d'effet sur les caractéristiques pharmacocinétiques du ceftobiprole. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients âgés qui ont une fonction rénale normale (veuillez consulter la section 6 « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale »).

- **Sexe** : L'exposition systémique au ceftobiprole était plus élevée chez les femmes que chez les hommes (21 % pour la C_{max} et 15 % pour l'ASC); cependant, le % T > CMI était similaire chez les deux sexes. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de procéder à un ajustement posologique fondé sur le sexe du patient.
- **Origine ethnique** : Les analyses pharmacocinétiques de populations (menées sur des populations de race blanche, de race noire et d'autres groupes) et une étude pharmacocinétique menée exclusivement auprès de sujets japonais ont montré que la race n'avait pas d'effet sur les caractéristiques pharmacocinétiques du ceftobiprole. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de procéder à un ajustement posologique fondé sur la race du patient.
- **Insuffisance hépatique** : Les caractéristiques pharmacocinétiques du ceftobiprole chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'ont pas été établies. Comme le métabolisme hépatique du ceftobiprole est limité et que le médicament est excrété sous forme essentiellement inchangée dans l'urine, l'insuffisance hépatique ne devrait pas influencer sur la clairance de ZEVTERA.
- **Insuffisance rénale** : L'estimation de la clairance de la créatinine doit être fondée sur la formule de Cockcroft et Gault qui tient compte du poids corporel réel. Pendant le traitement par le ceftobiprole, il est recommandé d'utiliser une méthode enzymatique de dosage de la créatinine sérique.

Les caractéristiques pharmacocinétiques du ceftobiprole sont semblables chez les volontaires en santé et chez les sujets atteints d'insuffisance rénale (CL_{CR} de 50 à 80 mL/min). L'ASC du ceftobiprole était 2,5 et 3,3 fois plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale modérée (CL_{CR} de 30 à moins de 50 mL/min) et grave (CL_{CR} inférieure à 30 mL/min), respectivement, que chez les sujets en santé qui avaient une fonction rénale normale. Un ajustement posologique est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave (veuillez consulter la section 6 « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale »).

Insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse

Les ASC du ceftobiprole et du métabolite à cycle ouvert microbiologiquement inactif sont considérablement plus élevées chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale qui ont besoin d'une hémodialyse que chez les sujets en santé. Dans une étude où six sujets atteints d'insuffisance rénale terminale sous hémodialyse ont reçu une dose unique de 250 mg de ZEVTERA par perfusion, le ceftobiprole s'est révélé hémodialysable, avec un coefficient d'extraction de 0,7.

Patients présentant une clairance de la créatinine supérieure à 150 mL/min

Chez les sujets présentant une CL_{CR} supérieure à 150 mL/min, la clairance systémique du ceftobiprole (CL_{SS}) était supérieure de 40 % à celle observée chez les sujets ayant une fonction rénale normale (CL_{CR} de 80 à 150 mL/min). Le volume de distribution était supérieur de 30 %. Compte tenu des facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, il est recommandé de prolonger la durée de la perfusion dans cette population.

- **Obésité** : Une étude a été menée chez des sujets atteints d'obésité morbide. Aucun ajustement posologique fondé sur le poids corporel n'est nécessaire.

Relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamie

Comme dans le cas des autres agents antimicrobiens de la classe des bêta-lactamines, il a été démontré que le pourcentage de temps pendant lequel la concentration du médicament est supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) du microorganisme infectieux pendant l'intervalle entre deux doses (% T > MIC) était le paramètre qui présente la meilleure corrélation avec l'efficacité du ceftobiprole.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposage des flacons :

Les flacons doivent être réfrigérés (entre 2 et 8 °C) dans leur boîte d'origine pour qu'elles restent à l'abri de la lumière avant la reconstitution, et elles doivent être gardées dans un endroit sûr hors de la portée et de la vue d'enfants.

Durée de conservation

Flacon de poudre

4 ans

Après la reconstitution

Il a été démontré que la stabilité chimique et physique en cours d'emploi de la solution reconstituée (50 mg/mL) se maintient pendant 1 heure à 25 °C et jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C.

Après la dilution

Les données sur la stabilité chimique et physique en cours d'emploi appuient les temps totaux alloués pour la reconstitution et la perfusion décrits dans le Tableau 6.

Tableau 6 – Temps total alloué pour terminer la reconstitution et la perfusion (y compris la période de perfusion de deux heures)

Diluant pour solution pour perfusion	Solutions pour perfusion entreposées à une température de 25°C		Solutions pour perfusion entreposées à une température comprise entre 2 et 8 °C (réfrigérateur)
	À l'abri de la lumière	PAS à l'abri de la lumière*	À l'abri de la lumière
Solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection	24 heures	8 heures	72 heures
Solution de dextrose à 50 mg/mL (5 %) pour injection	12 heures	8 heures	72 heures
Solution de Ringer-lactate pour injection	24 heures	8 heures	Ne pas réfrigérer

* Ne pas exposer directement à la lumière solaire.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Chaque flacon est à usage unique. ZEVTERA doit être reconstitué puis dilué avant la perfusion (veuillez consulter la section 4 « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION »).

Au plan microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution et de dilution n'exclue le risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, le respect des temps d'entreposage en cours d'emploi et des conditions d'entreposage avant l'emploi incombe à l'utilisateur. La solution reconstituée et la solution pour perfusion ne doivent pas être congelées ni exposées directement à la lumière solaire.

Si la solution pour perfusion est entreposée au réfrigérateur, elle doit être ramenée à la température ambiante avant d'être administrée. Il n'est pas nécessaire de garder la solution pour perfusion à l'abri de la lumière pendant l'administration. La solution pour perfusion doit être préparée et utilisée de la façon indiquée dans la section 4 « POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ».

Pour connaître les conditions d'entreposage du médicament reconstitué ou dilué, veuillez consulter la section 11 « ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT ».

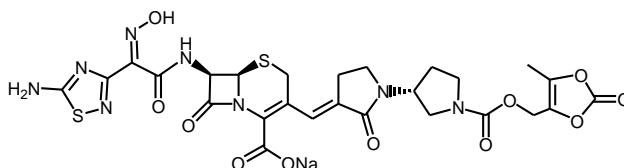
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

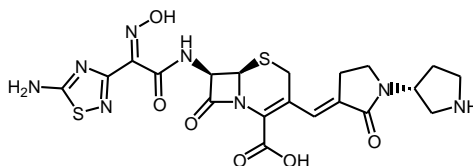
Substance pharmaceutique

- Nom propre : ceftobiprole médocaril
- Nom chimique : Le nom chimique du ceftobiprole médocaril (BAL5788) est sel monosodique de l'acide (6R,7R)-7-[[[(2Z)-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)=(hydroxyimino)acétyl]amino]-3-[(E)-[(3'R)-1'-[[[5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthoxy]carbonyl]-2-oxo[1,3'-bipyrrolidiny-3-ylidène]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique.
- Le nom chimique du principe actif, le ceftobiprole (BAL9141), est acide (6R,7R)-7-[[[(2Z)-(5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)=(hydroxyimino) acétyl]amino]-3-[(E)-[(3'R)-2-oxo-1,3'-bipyrrolidiny-3-ylidène]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique.
- Formule moléculaire et masse moléculaire : La formule moléculaire du promédicament, le ceftobiprole médocaril (BAL5788), est C₂₆H₂₅N₈NaO₁₁S₂. Le poids moléculaire du promédicament ceftobiprole médocaril (BAL5788) est 712,64.
- La formule moléculaire du principe actif, le ceftobiprole (BAL9141), est C₂₀H₂₂N₈O₆S₂. Le poids moléculaire du principe actif, le ceftobiprole (BAL9141), est 534,57.

Formule de structure : *Promédicament – ceftobiprole médocaril (BAL5788) :*



Principe actif – ceftobiprole (BAL9141) :



- Propriétés physicochimiques : Le promédicament ceftobiprole médocaril (BAL5788) est une poudre amorphe jaunâtre soluble dans l'eau. Le ceftobiprole médocaril dosé à 667 mg correspond à 500 mg de ceftobiprole (BAL9141), le principe actif. Il se présente sous forme de poudre lyophilisée stérile qui doit être reconstituée et dissoute dans un diluant approprié avant d'être administré par perfusion intraveineuse. Les ingrédients inactifs sont l'acide citrique monohydrate et l'hydroxyde de sodium.

Caractéristiques du produit :

La fabrication du ceftobiprole pour injection, comprend la filtration stérile de la solution principale de ceftobiprole et le remplissage aseptique de flacons de verre dépyrogéné. Le processus de lyophilisation subséquent permet d'obtenir le médicament final.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Pneumonie nosocomiale

L'étude BAP248/307 était une étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu visant à comparer le ceftobiprole à l'association de linézolide et de ceftazidime et dans laquelle on a examiné l'efficacité et l'innocuité du ceftobiprole chez des sujets atteints de pneumonie nosocomiale, y compris un sous-ensemble (27 %) de patients atteints de PVA.

Populations étudiées

Le pourcentage de sujets de sexe masculin était de 71 % dans le groupe recevant le ceftobiprole et de 62 % dans le groupe recevant le comparateur. Le pourcentage de sujets âgés de 65 ans ou plus était de 46,9 % et, sur le plan de l'origine ethnique des populations étudiées, le pourcentage de sujets asiatiques était de 12,2 % et le pourcentage de sujets de groupes ethniques autres (c. à d. qui n'étaient ni blancs, ni noirs, ni asiatiques) était de 3,6 %.

Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients de l'étude BAP248/307 sur la pneumonie nosocomiale

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
BAP248/307	Étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu Sujets âgés d'au moins 18 ans, atteints de pneumonie nosocomiale, pour lesquels on disposait d'échantillons microbiologiques valables pour la culture et la microscopie et qui présentaient un score APACHE II compris entre ≥ 8 et ≤ 25 .	Ceftobiprole administré à raison de 500 mg toutes les 8 h en perfusion i.v. de 2 h pendant 7 à 14 jours + placebo administré toutes les 12 h en perfusion de 1 h ou linézolide administré à raison de 600 mg toutes les 12 h en perfusion de 1 h + ceftazidime administrée à raison de 2 g toutes les 8 h en perfusion de 2 h pendant 7 à 14 jours. Ajustement de la dose dans les cas d'insuffisance rénale.	n = 781 (ITT)	61 (18 à 98)	H = 521 F = 260

APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ITT = intention de traiter.

Pneumonie non nosocomiale (acquise en communauté)

L'étude CAP3001 était une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu visant à comparer le ceftobiprole à la ceftriaxone avec ou sans linézolide et conçue pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du ceftobiprole chez des adultes atteints de pneumonie non nosocomiale nécessitant une hospitalisation. Le passage du médicament à l'étude administré par voie intraveineuse à un traitement administré par voie orale (céfuroxime axétil administré par voie orale à raison de 500 mg toutes les 12 heures) était permis après un minimum de trois jours de traitement par ceftobiprole administré par voie intraveineuse, chez les sujets qui remplissaient les critères d'amélioration rapide précisés dans le protocole et qui pouvaient obtenir leur congé de l'hôpital.

Population étudiée

Les patients de l'étude CAP3001 devaient avoir reçu un diagnostic de pneumonie non nosocomiale suffisamment grave pour nécessiter une hospitalisation et une antibiothérapie administrée par voie intraveineuse pendant au moins trois jours. Le pourcentage de sujets âgés de 65 ans ou plus était de 35,5 %, le pourcentage de sujets asiatiques était de 21,0 % et le pourcentage de sujets de groupes ethniques autres (c.-à-d. qui n'étaient ni blancs, ni noirs, ni asiatiques) était de 14,2 %.

Tableau 8 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients de l'étude CAP3001 sur la pneumonie non nosocomiale

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
CAP3001	Étude de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu Patients âgés d'au moins 18 ans ayant reçu un diagnostic de pneumonie non nosocomiale nécessitant une hospitalisation et une antibiothérapie administrée par voie intraveineuse pendant au moins 72 heures	Ceftobiprole administré à raison de 500 mg toutes les 8 h en perfusion i.v. de 2 h pendant 7 à 14 jours + placebo administré tous les jours en perfusion de 0,5 h ou ceftriaxone administrée à raison de 2 g tous les jours en perfusion de 0,5 h + placebo administré toutes les 8 h en perfusion de 2 h ou linézolide administré à raison de 600 mg toutes les 12 h en perfusion de 1 h pendant 7 à 14 jours. (Le linézolide ou un placebo étaient ajoutés si le SARM était prévalent dans les isolats de pneumonie non nosocomiale dans l'établissement ou la région ou si la présence de cette bactérie était soupçonnée cliniquement.) Ajustement de la dose dans les cas d'insuffisance rénale	n = 638 (ITT)	55 (18 à 94)	H = 366 F = 272

14.2 Résultats de l'étude

Pneumonie nosocomiale

L'étude a atteint son objectif principal qui consistait à démontrer la non-infériorité du ceftobiprole par rapport à l'association de ceftazidime et de linézolide en ce qui concerne le taux de guérison clinique à la visite de contrôle. Pour les paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité, les résultats dans le groupe recevant le ceftobiprole et dans celui recevant le comparateur étaient similaires.

En ce qui concerne les sujets atteints de pneumonie nosocomiale (à l'exclusion de ceux atteints de PVA), les taux de guérison clinique étaient comparables entre les groupes de traitement : 154/198 (77,8 %) dans le groupe recevant le ceftobiprole et 141/185 (76,2 %) dans le groupe recevant le comparateur. Les taux de guérison clinique chez les sujets atteints de PVA étaient de 20/53 (37,7 %) dans le groupe recevant le ceftobiprole et de 33/59 (55,9 %) dans le groupe recevant le comparateur. Les résultats étaient similaires pour la population cliniquement évaluable et celle analysée selon l'intention de traiter.

Tableau 9 – Principaux résultats de l'étude – sujets atteints de pneumonie nosocomiale (à l'exclusion de ceux atteints de PVA)

	Ceftobiprole		Linézolide / ceftazidime		Diff (%)	IC à 95 % [#]
	N	n (%)	N	n (%)		
Admis / ont terminé l'étude	391	265 (68)	390	269 (69)		
<i>Paramètre d'évaluation primaire</i>						
Guérison clinique à la visite de contrôle						
ITT						
Pneumonie nosocomiale (à l'exclusion de la PVA)	287	171 (59,6)	284	167 (58,8)	(0,8)	(-7,3; 8,8)
Cliniquement évaluable						
Pneumonie nosocomiale (à l'exclusion de la PVA)	198	154 (77,8)	185	141 (76,2)	(1,6)	(-6,9; 10,0)
<i>Paramètres d'évaluation secondaires</i>						
Éradication microbiologique à la visite de contrôle						
Microbiologiquement évaluable						
Pneumonie nosocomiale (à l'exclusion de la PVA)	116	73 (62,9)	120	81 (67,5)	(-4,6)	(-16,7; 7,6)
ITT microbiologique						
Pneumonie nosocomiale (à l'exclusion de la PVA)	179	87 (48,6)	181	97 (53,6)	(-5,0)	(-15,3; 5,3)
Guérison clinique à la visite de contrôle chez les sujets infectés par <i>S. aureus</i> au départ						
Microbiologiquement évaluable						
Pneumonie nosocomiale (à l'exclusion de la PVA)	39	28 (71,8)	49	36 (73,5)	-1,7	(-20,4; 17,1)

	Ceftobiprole		Linézolide / ceftazidime		Diff (%)	IC à 95 % [#]
	N	n (%)	N	n (%)		
ITT microbiologique						
Pneumonie nosocomiale (à l'exclusion de la PVA)	55	29 (52,7)	76	43 (56,6)	-3,9	(-21,1; 13,4)
Récidive clinique à la dernière visite de suivi						
Cliniquement évaluable à la dernière visite de suivi						
Pneumonie nosocomiale (à l'exclusion de la PVA)	135	5 (3,7)	128	4 (3,1)	(0,6)	(-3,8; 5,0)
Mortalité par pneumonie à 30 jours						
ITT						
Pneumonie nosocomiale (à l'exclusion de la PVA)	287	17 (5,9)	284	16 (5,6)	0,3	(-3,5; 4,1)
Mortalité toutes causes confondues à 30 jours						
ITT						
Pneumonie nosocomiale (à l'exclusion de la PVA)	287	48 (16,7)	284	51 (18,0)	-1,2	(-7,4; 5,0)

Pneumonie non nosocomiale (acquise en communauté)

L'étude CAP3001 a atteint son objectif principal qui consistait à démontrer la non-infériorité du ceftobiprole par rapport à la ceftriaxone avec ou sans linézolide.

Tableau 10 – Résultats de l'étude CAP3001 – sujets atteints de pneumonie non nosocomiale : paramètres d'évaluation primaire et secondaires

	Ceftobiprole		Ceftriaxone ± linézolide		Diff (%)	IC à 95 % [*]
	N	n (%)	N	n (%)		
Admis / ont terminé l'étude	314	258 (82)	324	274 (85)		
<i>Paramètre d'évaluation primaire</i>						
Guérison clinique à la visite de contrôle						
ITT	314	240 (76,4)	324	257 (79,3)	(-2,9)	(-9,3; 3,6)
Cliniquement évaluable	231	200 (86,6)	238	208 (87,4)	(-0,8)	(-6,9; 5,3)
<i>Paramètres d'évaluation secondaires</i>						
Éradication microbiologique à la visite de contrôle						
Microbiologiquement évaluable	68	60 (88,2)	76	69 (90,8)	(-2,6)	(-12,6; 7,5)
ITT microbiologique	87	70 (80,5)	97	79 (81,4)	(-1,0)	(-12,4; 10,4)

	Ceftobiprole		Ceftriaxone ± linézolide		Diff (%)	IC à 95 %*
	N	n (%)	N	n (%)		
Guérison clinique à la visite de contrôle chez les sujets ayant un score PSI ≥ 91						
ITT	69	56 (81,2)	72	56 (77,8)	3,4	(-9,9; 16,7)
Cliniquement évaluable	51	46 (90,2)	58	49 (84,5)	5,7	(-6,7; 18,1)
Mortalité par pneumonie à 30 jours						
ITT	314	1 (0,3)	324	3 (0,9)	(-0,6)	(-1,8; 0,6)
Cliniquement évaluable	231	0	238	2 (0,8)	(-0,8)	(-2,0; 0,3)

* L'IC bilatéral à 95 % est fondé sur l'approximation normale de la différence entre les deux proportions.

La gravité de la maladie a été évaluée au moyen du score PSI (classe de risque définie dans l'étude PORT). Vingt-deux pour cent (141/638) des sujets avaient un score PSI égal ou supérieur à 91 et 48 % (307/638) des patients se situaient dans les classes de risque III à V de l'étude PORT. La non-infériorité du ceftobiprole a été démontrée chez ces patients.

Tableau 11 – Résultats de l'étude CAP3001 : analyses pour les classes de risque III à V de l'étude PORT

	Ceftobiprole		Ceftriaxone ± linézolide		Diff (%)	IC à 95 % [#]
	N	n (%)	N	n (%)		
<i>Paramètre d'évaluation primaire – analyses par sous-groupes</i>						
Guérison clinique à la visite de contrôle chez les sujets se situant dans les classes de risque III à V de l'étude PORT						
Classe de risque III, IV ou V de l'étude PORT ITT	157	125 (79,6)	149	117 (78,5)	(1,1)	(-8,0; 10,2)
Classe de risque III, IV ou V de l'étude PORT Cliniquement évaluable	126	109 (86,5)	117	101 (86,3)	(0,2)	(-8,4; 8,8)
<i>Paramètres d'évaluation secondaires – analyses par sous-groupes</i>						
Éradication microbiologique à la visite de contrôle chez les sujets se situant dans les classes de risque III à V de l'étude PORT						
Classe de risque III, IV ou V de l'étude PORT ITT microbiologique	54	43 (79,6)	39	29 (74,4)	(5,3)	(-12,1; 22,7)
Classe de risque III, IV ou V de l'étude PORT Microbiologiquement évaluable	45	39 (86,7)	30	26 (86,7)	0	(-15,7; 15,7)

[#] L'IC bilatéral à 95 % est fondé sur l'approximation normale de la différence entre les deux proportions.

Tableau 12 – Éradication microbiologique et taux de guérison clinique par agent pathogène chez les patients atteints de pneumonie nosocomiale (à l'exclusion de la PVA) et chez les patients atteints de pneumonie non nosocomiale

Agent pathogène*	Pneumonie nosocomiale (à l'exclusion de la PVA) n/N (%)		Pneumonie non nosocomiale n/N (%)	
	Ceftobiprole	Linézolide / ceftazidime	Ceftobiprole	Ceftriaxone (+linézolide)
<i>S. aureus</i> (SASM)				
Éradication microbiologique	15/20 (75)	21/30 (70)	6/6 (100)	6/6 (100)
Guérison clinique	15/20 (75)	24/30 (80)	6/6 (100)	5/6 (83)
<i>S. aureus</i> (SARM)				
Éradication microbiologique	8/19 (42)	10/19 (53)	1/1 (100)	s.o.
Guérison clinique	13/19 (68)	12/19 (63)	1/1 (100)	s.o.
<i>S. pneumoniae</i>				
Éradication microbiologique	7/7 (100)	13/14 (93)	26/28 (93)	33/36 (92)
Guérison clinique	7/7 (100)	13/14 (93)	26/28 (93)	32/36 (89)
<i>H. influenzae</i>				
Éradication microbiologique	s.o.	s.o.	14/16 (88)	19/21 (90)
Guérison clinique	s.o.	s.o.	13/16 (81)	19/21 (90)
<i>E. coli</i>				
Éradication microbiologique	8/14 (57)	7/11 (64)	6/6 (100)	0/1 (0)
Guérison clinique	8/14 (57)	7/11 (64)	6/6 (100)	0/1 (0)
<i>K. pneumoniae</i>				
Éradication microbiologique	10/12 (83)	15/19 (79)	4/5 (80)	7/7 (100)
Guérison clinique	11/12 (92)	15/19 (79)	4/5 (80)	7/7 (100)

15 MICROBIOLOGIE

Mode d'action

Le ceftobiprole exerce une activité bactéricide *in vitro* sur un vaste éventail d'agents pathogènes, notamment les bactéries à Gram positif et à Gram négatif, en se fixant à des protéines importantes liant la pénicilline (PLP), comme la PLP2a qui confère aux staphylocoques une résistance aux bêta-lactamines. Le ceftobiprole résiste à l'hydrolyse par la bêta-lactamase PC1 de classe A de *S. aureus* et est relativement résistante à l'hydrolyse par de nombreuses bêta-lactamases de classe C et de classe A des bactéries à Gram négatif. Comme les céphalosporines à spectre étendu, le ceftobiprole est hydrolysé par les bêta-lactamases à spectre étendu et par les métallobêta-lactamases. La concentration minimale à laquelle 90 % des souches testées sont inhibées (CMI₉₀) contre les staphylocoques résistants à la méthicilline, notamment le SARM des grands clones épidémiques, est égale ou inférieure à 4 µg/mL (CMI de 0,12 à 8,0 µg/mL). Le spectre d'activité du ceftobiprole est

similaire à celui du céfépime et de la ceftazidime contre *P. aeruginosa* et d'autres microorganismes à Gram négatif. Une sélection de la résistance stable ou de haut niveau chez les staphylocoques et les pneumocoques ainsi que chez *Haemophilus influenzae* a été difficile à pratiquer *in vitro*.

Mécanisme de la résistance

Le ceftobiprole est inactif contre les souches d'entérobactéries qui expriment les bêta-lactamases de classe A d'Ambler, en particulier les bêta-lactamases à spectre étendu de type TEM, SHV et CTX-M ainsi que les carbapénémases de type KPC, les bêta-lactamases de classe B d'Ambler et les bêta-lactamases de classe D d'Ambler, particulièrement les variantes de bêta-lactamases à spectre étendu et les carbapénémases (OXA-48). Le ceftobiprole est également inactif contre les souches qui ont un haut niveau d'expression des bêta-lactamases de classe C d'Ambler.

Le ceftobiprole est inactif contre les souches de *P. aeruginosa* qui expriment 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 aussi inactif contre les isolats qui ont des mutations acquises dans les gènes de régulation menant à des niveaux d'expression déréprimés de la bêta-lactamase chromosomique de classe C d'Ambler ou à une surexpression de la pompe d'efflux Mex XY.

Le ceftobiprole est inactif contre les souches d'*Acinetobacter* spp. qui expriment 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) et à la classe D d'Ambler (p. ex., OXA25, OXA-26) ou qui ont des niveaux d'expression déréprimés de la bêta-lactamase chromosomique de classe C d'Ambler.

Liste des microorganismes

Efficacité clinique contre des agents pathogènes particuliers

Il a été démontré que le ceftobiprole est actif contre les bactéries suivantes, à la fois *in vitro* et dans les infections cliniques (veuillez consulter la section 1 « INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE »).

Pneumonie nosocomiale, à l'exclusion de la PVA

Staphylococcus aureus (y compris le SARM)
Streptococcus pneumoniae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae

Pneumonie non nosocomiale

Staphylococcus aureus (y compris le SARM)
Streptococcus pneumoniae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Haemophilus influenzae

Activité antibactérienne contre d'autres agents pathogènes importants

On dispose des données *in vitro* suivantes, **mais leur signification clinique n'a pas été établie**. Les études *in vitro* indiquent que ces agents pathogènes seraient sensibles au ceftobiprole en l'absence de mécanismes de résistance acquis. L'innocuité et l'efficacité du ceftobiprole dans le traitement des infections cliniques causées par ces bactéries n'ont pas été établies dans des essais cliniques adéquats et bien contrôlés.

Acinetobacter spp.
Citrobacter spp.

Enterobacter spp.
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Providencia spp.
Pseudomonas spp.
Serratia spp.

Les données *in vitro* indiquent que les espèces suivantes ne sont pas sensibles au ceftobiprole :

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

Méthodes utilisées pour les épreuves de sensibilité

Lorsqu'ils sont disponibles, les résultats des épreuves de sensibilité *in vitro* des médicaments antimicrobiens utilisés dans les hôpitaux et lieux de pratique locaux devraient être fournis au médecin sous forme de rapports périodiques qui décrivent le profil de sensibilité des agents pathogènes nosocomiaux et non nosocomiaux. Ces rapports devraient l'aider à choisir un médicament antibactérien pour traiter son patient.

Techniques de dilution

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les CMI. Ces CMI fournissent une estimation de la sensibilité des bactéries aux composés antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées au moyen d'une épreuve standardisée (bouillon ou agar). Les valeurs de CMI doivent être interprétées selon les critères énumérés dans le Tableau 13.

Table 13 - Critères d'interprétation des valeurs obtenues lors des épreuves de sensibilité par dilution pour le ceftobiprole

Agent pathogène	Valeurs critiques des CMI (mg/L)		
	Sensible ($\leq S$)	Intermédiaire	Résistant (R >)
<i>Staphylococcus aureus</i> (y compris le SARM)	4	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5	-	-
Entérobactéries	1	2	4

Techniques de diffusion

D'après les analyses de régression de disques pour épreuve de sensibilité antibactérienne chargés de différentes quantités de ceftobiprole, une quantité de 30 μg de ceftobiprole par disque est apparue comme étant optimale pour les tests de diffusion sur disque.

Un rapport avec mention « sensible » indique que l'antimicrobien est susceptible d'inhiber la croissance de l'agent pathogène si, au foyer d'infection, le composé antimicrobien atteint la concentration nécessaire pour inhiber la croissance de l'agent. Un rapport avec mention de sensibilité « intermédiaire » indique que le résultat doit être considéré comme étant équivoque, et il faut reprendre l'épreuve si le microorganisme n'est pas complètement sensible à d'autres médicaments qui peuvent être administrés en situation clinique. Cette catégorie suppose de possibles conditions d'application clinique dans des foyers d'infection où le médicament est physiologiquement concentré. Elle constitue aussi une zone tampon qui permet de prévenir les erreurs d'interprétation importantes causées par des facteurs techniques mineurs non contrôlés. Un rapport avec mention « résistant » indique que l'antimicrobien n'est pas susceptible d'inhiber la croissance de l'agent pathogène même si le composé antimicrobien atteint les concentrations thérapeutiques au foyer d'infection; il faut alors choisir un autre traitement.

Contrôle de la qualité

Les méthodes standardisées d'évaluation de la sensibilité nécessitent l'utilisation de microorganismes témoins pour s'assurer de l'exactitude et de la précision du matériel et des réactifs employés durant l'évaluation et de la qualité des techniques utilisées pour réaliser l'épreuve.

Les gammes des valeurs de contrôle de la qualité pour les CMI et les diamètres de la zone de diffusion sur le disque pour les souches témoins du CLSI utilisées sont présentés dans le tableau ci-dessous. Ces gammes de valeurs ont été approuvées par le CLSI en juin 2005. Les données montrent que les diamètres de la zone de diffusion compris entre 7 et 9 mm pour les tests de diffusion sur disque dans le cas du ceftobiprole englobent au moins 95 % des résultats rapportés. De même, les dilutions comprises entre 3 et 4 log₂ pour les résultats de CMI dans le cas du ceftobiprole englobent presque 100 % des résultats rapportés.

Table 14 - Gammes des valeurs de contrôle de la qualité approuvées par le CLSI pour le ceftobiprole fondées sur les CMI et les méthodes de diffusion sur disque du CLSI

Microorganisme servant au contrôle de la qualité	Concentrations minimales inhibitrices (µg/mL)	Diamètre de la zone de diffusion sur le disque (mm)
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0,12–1	–
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	–	26–34
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	0,06–0,5	–
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,03–0,12	30–36
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	1–4	24–30
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	0,004–0,03	33–39
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	0,12–1	28–36
<i>H. influenzae</i> ATCC 49766	0,015–0,06	30–38

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Le programme d'études de toxicologie appuyant le ceftobiprole médocaril (BAL5788) est décrit brièvement ci-dessous.

Toxicologie générale

Toxicité systémique

Des études portant sur l'administration de doses répétées en perfusion ont été menées chez le rat (4 semaines), le ouistiti (4 semaines) et le chien (2 semaines). Chez le rat, des doses quotidiennes allant jusqu'à 360 mg/kg/jour, administrées sur une période de 4 heures, ont entraîné la formation d'inclusions cytoplasmiques minimales à légères dans les tubules rénaux proximaux (≥ 250 mg/kg/jour) qui n'étaient associées à aucune modification fonctionnelle et qui étaient réversibles après 4 semaines sans traitement. Dans cette étude, la dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 360 mg/kg/jour (12 fois la dose clinique). Chez le ouistiti, des doses quotidiennes allant jusqu'à 200 mg/kg/jour, administrées sur une période de 4 heures, ont entraîné une légère hausse du taux d'azote uréique du sang (AUS) et l'apparition d'un léger pigment brun dans l'épithélium des tubules rénaux distaux (200 mg/kg/jour), deux phénomènes qui étaient réversibles après 4 semaines sans traitement. Chez le ouistiti, la DSENO était de 100 mg/kg/jour (3 fois la dose clinique). Chez le chien, des doses quotidiennes allant jusqu'à 100 mg/kg/jour ont été administrées sur une période de 30 minutes le jour 1, mais elles ont été associées à une légère réaction histaminergique qui s'est atténuée à partir du jour 2 avec l'augmentation de la durée de perfusion de 30 minutes à 2 heures. À la fin du traitement, des gouttelettes éosinophiles ont été observées dans l'épithélium des tubules rénaux à des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour. Chez le chien, la DSENO n'a pas été établie en raison de légères réactions histaminergiques observées à des doses égales ou supérieures à 25 mg/kg/jour (la dose la plus faible administrée).

Des études subséquentes de 13 semaines, où le médicament a été administré en perfusion, ont été menées chez le rat, le ouistiti et le chien. Chez le rat, des cas de mortalité ont été observés à des doses égales ou supérieures à 250 mg/kg/jour en raison d'effets toxiques rénaux caractérisés par la formation d'un précipité de matière s'apparentant au médicament dans la partie distale du néphron; cet effet avait été partiellement réversible à des doses plus faibles après 4 semaines sans traitement. Chez le rat, la DSENO était de 125 mg/kg/jour (4 fois la dose clinique). Chez le ouistiti, des vomissements et une pigmentation réversible des tubules rénaux proximaux ont été observés à des doses égales ou supérieures à 100 mg/kg/jour, ainsi qu'une augmentation des taux plasmatiques d'AST et de LDH à la dose de 200 mg/kg/jour. Chez le ouistiti, la DSENO a été établie à 100 mg/kg/jour chez le mâle et à 50 mg/kg/jour chez la femelle (respectivement 3,3 fois et 1,7 fois la dose clinique). Chez le chien, des doses quotidiennes de 8 et de 32 mg/kg/jour ont été administrées, bien qu'à 32 mg/kg/jour, la canule ne soit pas restée perméable en raison de réactions au point de perfusion, ce qui a entraîné le sacrifice de 5 des 6 chiens, de 4 à 11 semaines après le début de l'étude. Aucune autre observation toxicologique d'importance n'a été faite chez ces animaux. À 8 et à 32 mg/kg/jour, les observations cliniques comprenaient une coloration anormale de l'urine et un rougissement de la peau et des muqueuses (attribué à la libération d'histamine). Chez le chien, la DSENO était de 8 mg/kg/jour (environ 75 % inférieure à la dose clinique).

Cancérogénicité

Aucune étude à vie n'a été menée chez l'animal pour évaluer le pouvoir cancérogène du ceftobiprole.

Génotoxicité

Le pouvoir génotoxique du promédicament ceftobiprole médocaril et de sa composante active, le ceftobiprole (BAL9141), a été étudié *in vitro* et *in vivo*.

Le ceftobiprole médocaril a présenté une activité clastogène dans le test de mutation sur cellules de lymphome de souris à 750 et 500 µg/mL (concentrations cytotoxiques) avec et sans activation métabolique, respectivement, et à 150 µg/mL sans activation métabolique, tandis que le ceftobiprole a provoqué un effet équivoque à 2 000 µg/mL. Dans le test d'aberration chromosomique sur cellules humaines, le ceftobiprole médocaril (mais pas le ceftobiprole) s'est révélé clastogène à des concentrations cytotoxiques; ce pouvoir clastogène est considéré comme étant attribuable au diacétyle, un produit de clivage. Aucune activité génotoxique du ceftobiprole médocaril n'a été observée *in vivo* à des doses égales ou inférieures à 500 mg/kg/jour dans le test de mutation du gène HPRT sur cellules ovariennes de hamster chinois, dans le test *in vivo* du micronoyau sur cellules de moelle osseuse de souris ou dans un test de synthèse d'ADN non programmée.

D'après ces observations, le ceftobiprole médocaril n'est pas susceptible d'être génotoxique chez l'humain.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Tératogénicité / altération de la fertilité

Le ceftobiprole médocaril ne s'est révélé ni tératogène ni embryotoxique chez le rat et le macaque de Buffon après la perfusion de doses allant jusqu'à 360 mg/kg/jour (4 h) et 120 mg/kg/jour (2 h), respectivement, et n'a eu aucun effet sur la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire chez le rat après la perfusion de doses allant jusqu'à 360 mg/kg/jour (4 h). Chez le macaque de Buffon, une diminution de la taille et du taux de survie des portées a été observée à des doses causant des effets toxiques chez la mère. Les études menées chez le rat ont montré que la concentration de ceftobiprole excrété dans le lait des rates correspond à 20 % des concentrations plasmatiques maternelles. Dans une étude de toxicité prénatale et postnatale menée chez des rats auxquels on avait administré du ceftobiprole médocaril en perfusion (4 h), la DSENO chez les mères (génération F0) était de 175 mg/kg (un multiple de 6 de la dose clinique) pour la toxicité maternelle et de 250 mg/kg/jour (un multiple de 8 de la dose clinique) pour la toxicité reproductive. Le développement fonctionnel et physique des générations F1 et F2 était normal dans tous les groupes.

Toxicologie particulière

Autres études

Des réactions au point de perfusion ont été observées dans les études de 13 semaines menées chez les rats et les primates. Ces réactions étaient attribuables à l'irritation physique des veines par le cathéter, à l'obstruction de la circulation sanguine et à la présence de matière fibrineuse, autant de facteurs prédisposants qui rendaient les veines sensibles à l'irritation par le composé, ce qui a fini par entraîner la formation de thrombus et la libération d'embolies. La mortalité constatée dans ces études a été attribuée à des modifications thrombo-emboliques qui ont été observées à des doses égales ou supérieures à 250 mg/kg/jour chez le rat et à des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour chez le ouistiti; la mort a été précédée de convulsions et d'une détérioration générale de l'état physique.

Un potentiel antigénique a été observé chez le cobaye après l'administration de doses égales ou supérieures à 20 mg/kg administrées en bolus intraveineux et de doses de 50 mg/kg administrées par voie sous-cutanée en association avec un adjuvant et chez le chien comme l'a montré la réponse histaminergique observée dans les études de 2 et de 13 semaines.

Aucune hémolyse ni formation de précipité n'a été observée *in vitro* à des concentrations plasmatiques égales ou inférieures à 12,5 mg/mL chez le chien, bien que, chez l'humain, le rat et le ouistiti, une turbidité plasmatique et la formation d'un précipité dans le plasma aient été observées à des concentrations égales ou supérieures à 12,5 mg/mL.

Dans des études d'irritation locale menées chez le lapin mâle, des doses uniques du médicament ont causé une irritation à peine plus importante que celle causée par une solution physiologique lorsqu'elles étaient administrées à raison d'au moins 2 mg/mL par voie périvasculaire et à raison de 10 mg/mL par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Aucun effet n'a été constaté après l'administration intra-artérielle.

Aucune néphrotoxicité spécifique de la céphalosporine n'a été observée chez le lapin, et aucune phototoxicité n'a été observée *in vitro* (ceftobiprole) ou *in vivo* chez le rat.

Toxicité juvénile

On a testé les effets de BAL5788 sur des ratons (administration commençant le jour 1 post-partum) en leur administrant le produit par voie sous-cutanée tous les jours pendant 50 jours. Des signes de toxicité (p. ex., modification du comportement, augmentation du tonus musculaire, troubles de la coordination et retard de développement) étaient observés uniquement à la dose la plus élevée (250 mg/kg), et ces observations étaient complètement ou partiellement réversibles après une période de récupération de 4 semaines. La DSENO était de 100 mg/kg/jour. Des études toxicocinétiques ont montré une diminution de la demi-vie à mesure que l'administration progressait, une diminution de l'exposition et une augmentation de la clairance rénale.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr ZEVTERA®

Ceftobiprole pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre ZEVTERA et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de ZEVTERA.

Mises en garde et précautions importantes

- **Des réactions allergiques (d'hypersensibilité) graves et parfois mortelles ont été signalées chez des patients recevant des antibiotiques de la classe des bêta-lactamines (même classe que celle à laquelle appartient ZEVTERA). Des réactions allergiques ont également été observées chez des patients qui prenaient ZEVTERA. Consultez votre médecin si vous avez déjà eu des réactions allergiques aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres allergènes (veuillez consulter la section Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ZEVTERA?).**

Pour quoi ZEVTERA est-il utilisé?

ZEVTERA sert à traiter les infections bactériennes. Votre médecin vous a prescrit ZEVTERA parce que vous avez une infection pulmonaire grave appelée pneumonie nosocomiale ou pneumonie non nosocomiale.

Les antibactériens, dont ZEVTERA, doivent être utilisés uniquement pour traiter les infections bactériennes. Ils ne servent pas à traiter les infections virales (comme le rhume). C'est votre médecin qui détermine le type d'infection dont vous êtes atteint(e). Même s'il arrive souvent qu'on se sente mieux dès le début du traitement antibactérien, il faut prendre le médicament en suivant à la lettre les directives du médecin et ne pas le partager avec quiconque. L'usage abusif ou inapproprié de ZEVTERA peut favoriser le développement de bactéries qui ne seront pas éliminées par ZEVTERA (résistance). Cela veut dire que vous risquez de rendre ZEVTERA inactif pour vous dans le futur. Ne donnez jamais ZEVTERA à une autre personne.

Comment ZEVTERA agit-il?

ZEVTERA est un médicament antibiotique contenant une substance active, le ceftobiprole, qui appartient à un groupe établi d'antibiotiques appelés « céphalosporines ». ZEVTERA agit en tuant certaines bactéries qui causent de graves infections pulmonaires, y compris celles qui sont devenues résistantes à d'autres médicaments.

Quels sont les ingrédients dans ZEVTERA?

Ingrédient médicinal : ceftobiprole, sous forme de ceftobiprole médocaril

Ingrédients non médicinaux : acide citrique monohydrate, hydroxyde de sodium

ZEVTERA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

ZEVTERA se présente sous la forme d'une poudre pour solution contenue dans des flacons de verre transparent dont chacune renferme 500 mg de ceftobiprole, la substance active. La poudre est transformée en concentré par un médecin ou une infirmière, puis ce concentré est dilué avant d'être administré par voie intraveineuse.

Ne prenez pas ZEVTERA si :

- si vous êtes hypersensible (allergique) à ZEVTERA, à l'acide citrique monohydrate ou à l'hydroxyde de sodium;
- si vous êtes hypersensible aux céphalosporines;
- si vous avez une hypersensibilité immédiate et grave (p. ex., une réaction anaphylactique [réaction allergique grave]) à tout autre type d'antibiotique de la classe des bêta-lactamines, comme les pénicillines ou les carbapénèmes.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ZEVTERA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez d'autres infections. Bien que les antibiotiques, dont ZEVTERA, tuent certaines bactéries, d'autres bactéries ou champignons peuvent continuer de croître de façon exagérée. C'est ce qu'on appelle la prolifération. Votre médecin surveillera chez vous tout signe de prolifération et vous traitera, le cas échéant;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous avez des problèmes rénaux;
- si vous allaitez ou avez l'intention de le faire;
- si vous prenez ou avez pris dernièrement d'autres médicaments, notamment des médicaments sans ordonnance;
- si vous avez moins de 18 ans; ZEVTERA ne doit pas être administré aux enfants ni aux adolescents car on ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de ZEVTERA dans cette population;
- si vous êtes allergique à certains médicaments, et notamment à certains antibiotiques;
- si vous êtes soumis(e) à un régime à faible teneur en sodium;
- si vous avez la diarrhée pendant ou après le traitement par ZEVTERA;
- si vous avez des antécédents de réaction d'hypersensibilité grave à des antibiotiques;
- si vous avez des antécédents de convulsions;
- si vous êtes séropositif au VIH;
- si votre système immunitaire est très affaibli;
- si votre taux de globules blancs est très bas;
- si votre moelle osseuse ne produit pas une quantité suffisante de cellules sanguines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ZEVTERA :

- les statines (pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine), le glyburide et le bosentan

Comment prendre ZEVTERA :

- ZEVTERA vous sera administré par un médecin ou une infirmière.

Dose habituelle chez l'adulte :

Un pharmacien ou un professionnel de la santé préparera le produit pour vous.

La dose recommandée est de 500 mg de ceftobiprole toutes les 8 heures administrés en perfusion dans une veine sur une période de deux heures. Le traitement dure habituellement de 4 à 14 jours dans le cas d'une pneumonie non nosocomiale et de 7 à 14 jours dans le cas d'une pneumonie nosocomiale. C'est votre médecin qui décidera de la durée du traitement. Il vous faudra peut-être une dose plus faible si vous avez des problèmes rénaux.

Surdosage :

On ne dispose d'aucun renseignement sur le surdosage de ZEVTERA.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ZEVTERA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous pensez avoir oublié une dose de ZEVTERA, parlez-en à votre professionnel de la santé le plus rapidement possible.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ZEVTERA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ZEVTERA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé. Veuillez aussi consulter la section 7 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Si vous présentez des symptômes comme une diarrhée grave (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, une douleur ou une sensibilité abdominales, vous avez peut-être une colite à *Clostridium difficile* (inflammation de l'intestin). Si c'est le cas, cessez le traitement par ZEVTERA et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants peuvent se manifester avec la prise de ce médicament. La catégorie de fréquence est fondée sur le nombre de signalements de l'effet secondaire en question, que l'effet ait été causé ou non par le médicament.

Fréquent : peut se manifester chez 1 à 10 % des patients

Céphalée, somnolence

Étourdissements

Anomalie du goût (dysgueusie)

Éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire – communiquez avec votre médecin si ces symptômes persistent.

Nausées (avoir mal au cœur), vomissements – communiquez avec votre médecin si ces symptômes persistent.

Rougeur, douleur ou enflure à l'endroit où l'injection a été donnée – communiquez avec votre médecin si ces symptômes persistent.

Peu fréquent : peut se manifester chez 0,1 à 1 % des patients

Douleur à l'estomac (douleur abdominale), indigestion ou brûlures d'estomac (dyspepsie)

Crampes musculaires

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Enflure subite des lèvres, du visage, de la gorge ou de la langue, éruption cutanée intense et troubles de déglutition ou respiratoires. Ces manifestations peuvent être le signe d'une réaction allergique grave (anaphylaxie) potentiellement mortelle.			✓
Hypersensibilité, notamment un rougissement de la peau		✓	
Diarrhée. Informez votre médecin sans tarder si vous avez la diarrhée.		✓	
Diarrhée qui s'aggrave ou qui persiste, ou selles qui contiennent du sang ou du mucus pendant ou après le traitement par ZEVTERA. Dans cette situation, vous ne devez pas prendre de médicaments qui empêchent ou ralentissent la défécation.			✓
Faible taux de sels minéraux dans votre sang		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Augmentation du taux de certaines enzymes hépatiques dans votre sang		✓	
Infections fongiques dans différentes parties de votre corps	✓		
Convulsions ou crises d'épilepsie			✓
PEU FRÉQUENT			
Augmentation ou diminution temporaires du nombre de certains types de cellules sanguines		✓	
Essoufflement ou difficulté à respirer, asthme			✓
Enflure, en particulier des chevilles ou des jambes		✓	
Problèmes rénaux		✓	
Résultats d'analyses sanguines montrant une augmentation temporaire des taux de triglycérides, de glucose sanguin ou de créatinine		✓	
Résultats d'analyses sanguines montrant une diminution du taux de potassium		✓	
Insomnie et troubles du sommeil qui peuvent comprendre de l'anxiété, des crises d'angoisse et des cauchemars	✓		
<u>Inconnu : fréquence ne pouvant être estimée à partir des données disponibles</u> Diminution plus importante d'un type particulier de globules blancs (agranulocytose)			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage des flacons :

Garder ZEVTERA dans un endroit sûr hors de la portée et de la vue des enfants.

Avant de reconstituer le produit, le professionnel de la santé l'entreposera au réfrigérateur (à une température comprise entre 2 et 8 °C) dans sa boîte d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour en savoir davantage au sujet de ZEVTERA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.avirpharma.com, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-7988.

Même si ces renseignements étaient à jour à la date de la dernière révision indiquée ci-dessous, il se peut que des renseignements plus actuels puissent être obtenus auprès du fabricant.

Le présent dépliant a été rédigé par :

AVIR Pharma Inc.
660 Boul. Industriel
Blainville, Québec
J7C 3V4
www.avirpharma.com

Dernière révision 29 avril 2021

ZEVTERA est une marque déposée de Basilea Pharmaceutica International AG; utilisée sous licence par AVIR Pharma Inc.