

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

4.2. Posologie et mode d'administration

Non modifié

4.3. Contre-indications

Non modifié

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
- La prescription des céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable. L'allergie aux pénicillines étant croisée avec celle aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas:
 - o l'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients pénicillino-sensibles; une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration;
 - o l'emploi des céphalosporines est à proscrire formellement chez les sujets ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines. En cas de doute, la présence du médecin auprès du patient est indispensable à la première administration, afin de traiter une éventuelle réaction anaphylactique.
- Des cas de diarrhée associée à *Clostridium difficile* sont rapportés avec l'utilisation de nombreux antibiotiques, dont AXEPIM®. La sévérité de ces diarrhées peut aller jusqu'à une colite pseudomembraneuse mettant en jeu le pronostic vital. Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez des patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique, puisque des cas ont été observés jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement.
- Cet accident, rare avec les céphalosporines, impose l'arrêt immédiat du traitement et la mise route d'une antibiothérapie spécifique appropriée. Dans ce cas, l'administration de produits favorisant la stase fécale doit absolument être évitée.
- En cas d'insuffisance rénale, pour des clairances de créatinine inférieures ou égales à 50 ml/mn, adapter la posologie (voir rubrique 4.2) pour éviter les répercussions cliniques dues à des taux élevés d'antibiotique.

Sujet âgé: sur les 6400 adultes inclus dans les essais cliniques, 35 % avaient plus de 65 ans et 16 % plus de 75 ans. La distribution du céfépime chez les personnes âgées (> 65 ans) a été étudiée. Chez les sujets aux fonctions rénales normales, aucune adaptation posologique n'est à envisager. Mais, la fonction rénale se dégradant avec l'âge, la posologie doit être adaptée à l'état de la fonction rénale du patient (voir rubrique 5.2).

Il est prudent de surveiller la fonction rénale en cas d'association de céfépime avec des antibiotiques potentiellement néphrotoxiques (aminosides en particulier) ou avec des diurétiques puissants.

- Interférences avec les examens biologiques

- o Une positivité du test de Coombs, sans mise en évidence d'hémolyse, a été décrite chez 18.7% des patients traités par céfépime deux fois par jour.
- o Une réaction faussement positive pouvant se produire lors de la recherche d'une glycosurie, les méthodes de dosage utilisant la glucose-oxydase doivent être de préférence utilisées.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Non modifié

4.6. Grossesse et allaitement

Non modifié

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

Non modifié

4.8. Effets indésirables

- Manifestations hématologiques modérées et transitoires : fréquemment anémie, éosinophilie, allongement du temps de prothrombine et du temps de céphaline activée ; peu fréquemment, leucopénie, neutropénie, thrombopénie. Des cas d'agranulocytose ont été rapportés (incidence indéterminée).
- Manifestations allergiques: peu fréquemment prurit, urticaire et fièvre; très rarement anaphylaxie sévère (choc anaphylactique).
- Manifestations neurologiques : rarement céphalées, paresthésies; très rarement confusion, sensations vertigineuses, convulsions, modification du goût, acouphènes.
Comme avec d'autres bêta-lactamines, de rares cas d'encéphalopathies réversibles (troubles de la vigilance et de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, hallucinations, myoclonies, crises convulsives) ont été rapportés. La plupart des cas sont apparus chez l'insuffisant rénal recevant des posologies supérieures aux doses recommandées, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique 4.9). Généralement, les symptômes de neurotoxicité ont été d'évolution favorable à l'arrêt du traitement et/ou après hémodialyse. Cependant, il y a eu quelques cas d'évolution fatale.
- Manifestations digestives: fréquemment diarrhée; peu fréquemment nausées, vomissements, candidoses buccales; très rarement douleur abdominale, colite en particulier de type pseudomembraneuse, ulcération buccale.
- Manifestations hépatiques : fréquemment, élévation modérée et transitoire des transaminases ALAT et ASAT, des phosphatases alcalines et de la bilirubine totale.
- Manifestations cutanées: fréquemment rash.
- Manifestations rénales : peu fréquemment, augmentation transitoire de l'urémie et/ou de la créatininémie. De rares cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés.
- Autres manifestations rapportées très rarement:
 - o hypotension, vasodilatation,
 - o œdème, arthralgies,
 - o vaginite,
 - o diminution de la phosphorémie.
- Manifestations locales: peu fréquemment phlébite et thrombophlébite après administration IV, douleur et inflammation au point d'injection IM ou IV.

4.9. Surdosage

Des surdosages accidentels pouvant se manifester par des signes d'encéphalopathie (voir rubrique 4.8) ont été observés chez des patients ayant une fonction rénale altérée et recevant des posologies supérieures aux doses recommandées.

En cas de surdosage sévère, particulièrement chez des patients ayant une fonction rénale altérée, les taux sériques du céfépime peuvent être réduits par l'hémodialyse. La dialyse péritonéale n'est d'aucune efficacité.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Non modifié

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du céfépime est linéaire dans l'intervalle de dose 250 mg – 2 g (IV) et 500 mg – 2 g (IM). Elle ne varie pas au cours de la durée du traitement.

Absorption

Après administration IM, la résorption est rapide et complète.

Distribution

Les concentrations plasmatiques moyennes de céfépime observées chez l'adulte de sexe masculin après perfusion IV unique de 30 minutes d'une dose de 250 mg, 500 mg, 1 g et 2 g ou après injection IM unique d'une dose de 500 mg, 1 g et 2 g sont résumées dans le tableau suivant:

Concentrations plasmatiques moyennes de céfépime (µg/ml)

Céfépime dose	0,5 hr	1,0 hr	2,0 hr	4,0 hr	8,0 hr	12,0 hr
250 mg IV	20,1	10,9	5,9	2,6	0,5	0,1
500 mg IV	38,2	21,6	11,6	5	1,4	0,2
1 g IV	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g IV	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
500 mg IM	8,2	12,5	12	6,9	1,9	0,7
1 g IM	14,8	25,9	26,3	16	4,5	1,4
2 g IM	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Les concentrations de céfépime dans les tissus et les liquides biologiques sont décrites dans le tableau suivant:

Concentration moyenne du céfépime dans les tissus et liquides biologiques

Tissus ou liquides	Dose/voie administration	Prélèvement: intervalle de temps moyen (hr)	Concentration moyenne Tissus (µg/g) Liq. Bio (µg/ml)	Concentration plasmatique moyenne (µg/ml)
Urine	500 mg IV 1 g IV 2 g IV	0 - 4* 0 - 4* 0 - 4*	292 926 3120	4,9** 10,5** 20,1**
Bile	2 g IV	9	11,2	9,2
Liquide péritonéal	2 g IV	4,4	18,3	24,8
Liquide interstitiel	2 g IV	1,5	81,4	72,5
Muqueuse bronchique	2 g IV	4,8	24,1	40,4
Appendice	2 g IV	5,7	5,2	17,8
Vésicule biliaire	2 g IV	9,6	8,1	8,5

*Urines prélevées dans l'intervalle 0 - 4 hr après administration.

**Plasma prélevé 4 hr après l'injection.

La distribution tissulaire du céfépime ne varie pas dans l'intervalle de doses 250 mg - 2 g. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est de 18 litres. La demi-vie d'élimination du céfépime est de 2 heures en moyenne. Il n'a pas été observé de phénomène d'accumulation chez les sujets recevant des doses de 2 g IV toutes les 8 heures durant une période de 9 jours. La fixation aux protéines plasmatiques est inférieure à 19 % et est indépendante de la concentration sérique en céfépime. La demi-vie d'élimination est prolongée chez l'insuffisant rénal.

Métabolisme

Le céfépime est peu métabolisé. Il est transformé en N-méthylpyrrolidine N-oxyde qui est excrété dans les urines, correspondant à 7 % de la dose administrée.

Elimination

La clairance totale moyenne est de 120 ml/mn. La clairance rénale moyenne du céfépime est de 110 ml/mn, son élimination s'effectue pratiquement exclusivement par voie rénale, essentiellement par filtration

glomérulaire. 85 % de la dose administrée sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines. Après administration d'une dose de 500 mg par voie IV, les concentrations de céfépime ne sont pas détectables au-delà de 12 heures dans le plasma et 16 heures dans les urines.

La concentration moyenne urinaire, dans l'intervalle 12 - 16 heures après l'injection est de 17,8 µg/ml. Après administration de 1 ou 2 g par voie IV, les concentrations urinaires moyennes sont respectivement de 26,5 et 28,8 µg/ml dans l'intervalle 12 - 24 heures.

Les taux plasmatiques ne sont plus détectables après 24 heures.

Sujet âgé: la distribution du céfépime chez les personnes âgées (> 65 ans) a été étudiée. Chez les sujets aux fonctions rénales normales, aucune adaptation posologique n'est à envisager. Chez les sujets insuffisants rénaux (filtration glomérulaire < 50 ml/min), la posologie devra être adaptée pour compenser un plus faible taux d'élimination rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4). Des cas d'encéphalopathies réversibles ont été rapportés, la plupart des cas étant apparus chez l'insuffisant rénal recevant des posologies supérieures aux doses recommandées, en particulier chez le sujet âgé (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Nourrisson de plus de 2 mois/enfant: la cinétique du céfépime n'est pas modifiée chez le nourrisson de plus de 2 mois ou l'enfant.

Insuffisant hépatique: la cinétique du céfépime n'est pas modifiée chez le sujet insuffisant hépatique recevant une dose unique de 1 g. Par conséquent, une adaptation de posologie n'est pas nécessaire.

Insuffisant rénal: les études menées chez des sujets présentant des degrés variés d'insuffisance rénale ont démontré un allongement significatif de la durée de demi-vie d'élimination. Il existe une relation linéaire entre la clairance individuelle et la clairance à la créatinine chez des sujets présentant une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.2). La demi-vie moyenne d'élimination chez les patients dialysés (hémodialyse ou dialyse péritonéale ambulatoire continue) est de 13 - 17 heures.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Non modifié

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Non modifié

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

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Non modifié

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Non modifié

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

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

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

Non modifié

13. NUMERO DE LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non modifié

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
--

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires
--

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Non modifié

Encadré

Non modifié

Sommaire notice

Non modifié

1. QU'EST-CE QUE AXEPIM 0,5 g, poudre pour usage parentéral ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

Indications thérapeutiques

Non modifié.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER AXEPIM 0,5 g, poudre pour usage parentéral?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

Contre-indications

Non modifié

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Non modifié

Interactions avec d'autres médicaments

Non modifié

Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Non modifié

Sportifs

Non modifié.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Non modifié.

Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

3. COMMENT UTILISER AXEPIM 0,5 g, poudre pour usage parentéral ?

Instructions pour un bon usage

Non modifié

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Non modifié

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Non modifié

Risque de syndrome de sevrage

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, AXEPIM 0,5 g, poudre pour usage parentéral est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

- Modifications modérées et passagères au niveau du sang: fréquemment quantité excessive ou taux anormalement bas de certains globules blancs, modification de la coagulation; peu fréquemment chute du nombre de certains globules blancs, taux anormalement bas des plaquettes ; chute importante du nombre de certains globules blancs à une fréquence indéterminée.
- Manifestations allergiques: peu fréquemment démangeaisons, urticaire et fièvre; très rarement réactions généralisées sévères (malaise brutal avec chute de la pression artérielle).
- Manifestations neurologiques: rarement maux de tête, sensation de picotement, de fourmillement; très rarement confusion, sensation de vertiges, convulsions, modification du goût, sifflements, bourdonnements.
De rares cas de troubles de la vigilance et de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, hallucinations, mouvements anormaux, convulsions sont apparus le plus souvent lors d'administration de trop fortes posologies chez des patients insuffisants rénaux, en particulier chez des sujets âgés.
- Manifestations digestives: fréquemment diarrhée; peu fréquemment nausées, vomissements, infection de la bouche due à certains champignons microscopiques (candidose); très rarement douleur abdominale (ventre), inflammation de l'intestin (colite) pouvant être associée à une diarrhée et des douleurs, ulcères dans la bouche.
- Manifestations au niveau du foie: fréquemment élévation modérée et passagère de certaines enzymes du foie.
- Manifestations cutanées: fréquemment éruption cutanée étendue (rash).
- Manifestations rénales : peu fréquemment, augmentation transitoire de marqueurs de la fonction rénale (urée et/ou créatinine dans le sang) ; rare cas de dysfonctionnements sévères du rein.
- Autres manifestations rapportées très rarement:
 - o hypotension, vasodilatation,
 - o œdème, douleurs des articulations,
 - o inflammation du vagin,
 - o diminution du taux du phosphore dans le sang.
- Manifestations locales: peu fréquemment inflammation due à un caillot qui obstrue une veine après administration par voie intra-veineuse (phlébite), douleur et inflammation au point d'injection.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER AXEPIM 0,5 g, poudre pour usage parentéral ?

Non modifié

Date de péremption

Non modifié

Conditions de conservation

Non modifié

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Non modifié

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Non modifié

Forme pharmaceutique et contenu

Non modifié

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Non modifié

Date d'approbation de la notice

Non modifié

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié