

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

ZINNAT 750 mg Poudre pour solution injectable

Cefuroxime sodique

1. DENOMINATION

ZINNAT 750 mg, poudre pour solution injectable (I.M. – I.V.)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITE

- Flacon de poudre

Cefuroxime sodique

Quantité correspondant en Céfuroxime.....750 mg

Pour un flacon

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La céfuroxime est une céphalosporine antibiotique bactéricide qui est résistant à la plupart des bêta-lactamases et est active contre un large éventail d'organismes gram positif et gram négatif.

Elle est indiquée dans le traitement des infections dont l'agent infectieux n'a pas encore été identifié ou lorsque l'infection est causée par des bactéries sensibles.

Les infections prises en compte sont :

- Les infections respiratoires : bronchite aiguë et chronique, bronchectasies infectées, pneumonie bactérienne, abcès pulmonaire et infections pulmonaires post-opératoires.
- Les infections ORL : sinusite, amygdalite, pharyngite et otite moyenne.
- Les infections du tractus urinaire : pyélonéphrite aiguë et chronique, cystite et bactériurie asymptomatique.
- Les infections cutanées : cellulite, érysipèle et infections de plaies.
- Les infections osseuses et articulaires : ostéomyélite et arthrite septique.
- Les infections obstétriques et gynécologiques : maladies inflammatoires pelviennes.
- Les infections à gonorrhée en particulier lorsque la pénicilline n'est pas indiquée.
- Les autres infections : septicémie, méningite et péritonite.
- Prophylaxie des infections en chirurgie abdominale, pelvienne, orthopédique, cardiaque, pulmonaire, œsophagienne et vasculaire où le risque d'infection est accru.

De manière générale, la céfuroxime sodique est efficace seule, mais le cas échéant, elle peut être utilisée en combinaison avec un antibiotique aminoglycoside ou en association avec le métronidazole (par voie orale, anale ou parentérale), en particulier pour la prophylaxie lors de chirurgies du colon ou gynécologiques.

La céfuroxime est également disponible sous forme d'ester axétil en administration par voie orale. Cela permet l'utilisation de la thérapie séquentielle avec le même antibiotique, quand un changement de la voie parentérale à la thérapie orale est cliniquement indiqué. Quand cela est approprié, la céfuroxime sodique (forme injectable) est efficace lorsqu'elle est utilisée avant le traitement par voie orale (céfuroxime axétil) dans le traitement de la pneumonie et des exacerbations aiguës de bronchite chronique.

4.2 Posologie et mode d'administration

La céfuroxime sodique est administrée par injection intraveineuse ou intramusculaire.

La céfuroxime est également disponible sous forme d'ester axétil pour une administration par voie orale. Ceci permet qu'un traitement parentéral avec la céfuroxime soit suivie d'un traitement par voie orale dans des situations où un changement de voie parentérale à orale est cliniquement indiquée.

Recommandations générales

- Adultes

De nombreuses infections répondent à une injection intra-musculaire ou intra-veineuse de 750 mg de céfuroxime sodique 3 fois par jour.

Pour les infections de sévérité plus importante, la dose doit être augmentée jusqu'à 1,5 g de céfuroxime sodique 3 fois par jour en injection intra-veineuse.

La fréquence d'administration peut être ramenée à 6 heures si nécessaire, afin d'avoir des doses quotidiennes totales de 3 à 6 g. Lorsque cela est cliniquement indiqué, certaines infections répondent à l'injection intra-musculaire ou intra-veineuse de 750 mg ou 1,5 g de céfuroxime sodique 2 fois par jour suivi d'un traitement par voie orale avec Zinnat formes orales.

- Nourrissons et enfants

30 à 100 mg / kg / jour en 3 ou 4 prises.

Une dose de 60 mg / kg / jour est approprié pour la plupart des infections.

- Nouveau-nés

30 à 100 mg / kg / jour en 2 ou 3 prises. (cf. Pharmacocinétique).

Blennorragie

- Adultes

1,5 g en une seule dose (2 x 750 mg en injection I.M. sur des sites différents, par exemple, sur chaque fesse).

Méningite

La céfuroxime sodique est adaptée pour le seul traitement de la méningite bactérienne due à des souches sensibles.

- Adultes

3 g en intraveineuse toutes les 8h.

- **Les nourrissons et les enfants**

150 à 250 mg / kg / jour en en I.V. en 3 ou 4 doses fractionnées.

- **Les nouveau-nés**

La posologie doit être de 100 mg / kg / jour en I.V.

PROPHYLAXIE

- **Adultes**

La dose usuelle est de 1,5 g donnée en I.V. avec l'induction de l'anesthésie pour les opérations abdominales, pelviennes et orthopédiques. Cela peut être complété par 2 fois 750 mg en I.M. 8 et 16 h plus tard.

Dans les opérations cardiaques, pulmonaires, de l'œsophage et vasculaire, la dose usuelle est de 1,5 g en I.V. donnée avec l'induction de l'anesthésie, à continuer avec une dose de 750 mg en I.M. 3 fois par jour pendant 24 à 48h.

Dans une arthroplastie totale, 1,5 g de poudre de céfuroxime peuvent être mélangées à sec à chaque paquet de ciment polymère de méthacrylate de méthyle avant l'ajout du monomère liquide.

Thérapie séquentielle

- **Adultes**

La durée de la thérapie parentérale et orale est déterminée par la gravité de l'infection et par l'état clinique du patient.

Pneumonie : 1,5 g de céfuroxime sodique 3 fois par jour ou 2 fois par jour (par voie intraveineuse ou intramusculaire) pendant 48 à 72 h, puis 500 mg de céfuroxime axétil (Zinnat formes orales) 2 fois par jour (par voie orale) pendant 7 à 10 jours.

Les exacerbations aiguës de bronchites chroniques : 750 mg de céfuroxime sodique 3 fois par jour ou 2 fois par jour (par voie intraveineuse ou intramusculaire) pendant 48 à 72 h, puis 500 mg de céfuroxime axétil (Zinnat formes orales) 2 fois par jour (par voie orale) pendant 5 à 10 jours.

Insuffisance rénale

La céfuroxime est excrétée par les reins. Par conséquent, comme avec tous les antibiotiques, chez les patients ayant une fonction rénale altérée de façon importante, il est recommandé de réduire la dose de céfuroxime sodique pour compenser sa lente élimination.

Il n'est pas nécessaire de réduire la dose standard (750 mg à 1,5 g - 3 fois par jour) pour une clairance de la créatinine supérieure à 20 ml / min.

Chez les adultes présentant une insuffisance importante (clairance de la créatinine de 10 à 20 ml / min) 750 mg deux fois par jour est recommandée et pour une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml / min) 750 mg une fois par jour est suffisant.

Pour les patients hémodialysés, une nouvelle dose de 750 mg par voie intraveineuse ou intramusculaire devra être donnée à la fin de chaque dialyse. En plus de l'usage parentéral, la céfuroxime peut être incorporé dans le liquide de dialyse péritonéale (généralement 250 mg pour deux litres de liquide de dialyse).

Pour les patients insuffisants rénaux en hémodialyse artério-veineuse continue ou en hémofiltration à haut flux dans les unités de soins intensifs, la dose appropriée est de 750 mg deux fois par jour. Pour l'hémofiltration à faible flux, suivre la posologie recommandée pour une fonction rénale altérée.

4.3 Contre indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas d'allergie aux antibiotiques du groupe des céphalosporines

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières

Une attention particulière doit être portée aux patients ayant déjà eu une réaction allergique à la pénicilline ou à d'autres bêta-lactamines.

Les céphalosporines à dose élevée doivent être administrées avec prudence chez les patients recevant un traitement concomitant par des diurétiques puissants tels que le furosémide ou les aminoglycosides puisque des cas d'insuffisances rénales ont été rapportés avec ces combinaisons. La fonction rénale doit être surveillée chez ces patients, ainsi que chez les personnes âgées et les personnes présentant une insuffisance rénale pré-existante (voir Posologie et mode d'administration).

Comme avec d'autres schémas thérapeutiques utilisés dans le traitement de la méningite, une perte auditive légère à modérée a été rapportée chez quelques patients pédiatriques traités par la céfuroxime sodique. La persistance de cultures LCR positives d' *Haemophilus influenzae* de 18 à 36 h a également été noté après injection de céfuroxime sodique, ainsi qu'avec d'autres traitements antibiotiques ; cependant la pertinence clinique de ce phénomène est inconnue.

De même qu'avec d'autres antibiotiques, l'utilisation de céfuroxime peut entraîner la prolifération de *Candida*. L'utilisation prolongée de céfuroxime peut également entraîner la prolifération d'autres organismes non-sensibles (par exemple, les entérocoques et le *Clostridium difficile*), ce qui peut nécessiter l'interruption du traitement.

Avec un schéma thérapeutique séquentiel, le moment du changement de traitement de la voie injectable à la voie orale est déterminé par la gravité de l'infection, par l'état clinique du patient et par la sensibilité des agents pathogènes en cause. S'il n'y a pas d'amélioration clinique au cours des 72h, le traitement par la voie parentérale doit être poursuivi.

Se référer aux mentions légales du médicament avant d'initier un traitement séquentiel par la céfuroxime axétil.

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

Comme avec d'autres antibiotiques, la céfuroxime peut affecter la flore intestinale, entraînant une réduction de la réabsorption des œstrogènes et une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.

La céfuroxime sodique n'interfère pas dans les tests enzymatiques de glycosurie.

Une légère interférence sur les tests utilisant les méthodes de réduction au cuivre (test de Bénédicte, liqueur de Fehling, Clinitest) peut être observée. Toutefois, cela ne devrait pas conduire à des résultats faux-positifs, comme on peut en avoir avec certaines autres céphalosporines.

Il est recommandé d'utiliser soit le test à la glucose oxydase soit les méthodes à l'hexokinase pour déterminer le taux de glucose sanguin et plasmatique chez les patients recevant la céfuroxime sodique.

Cet antibiotique n'interfère pas dans le dosage au picrate alcalin de la créatinine.

4.6 Grossesse - Allaitement :

Grossesse :

Il n'existe aucune preuve expérimentale d'effets embryopathiques ou tératogènes attribuables à la céfuroxime, mais comme avec tous les médicaments, elle doit être administrée avec prudence pendant les premiers mois de grossesse.

Allaitement :

La céfuroxime est excrétée dans le lait maternel, et par conséquent il convient de se montrer prudent lorsque la céfuroxime sodique est administrée à une mère qui allaite.

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

Aucune donnée.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont très rares (<1 / 10 000) et sont généralement légers et transitoires.

Les catégories de fréquences attribuées aux effets indésirables ci-dessous sont des estimations puisque que pour la plupart des réactions, des données appropriées pour calculer l'incidence ne sont pas disponibles. De plus, l'incidence des effets indésirables associés à la céfuroxime sodique peut varier en fonction de l'indication.

Les données des essais cliniques ont été utilisées pour déterminer la fréquence des effets indésirables très courants à rares. Les fréquences assignées à tous les autres effets indésirables (c'est à dire ceux qui se produisent à une fréquence < 1 / 1000) ont été principalement déterminées grâce aux données post-marketing et représentent un taux de déclaration plutôt qu'une fréquence réelle.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences :

- très fréquent $\geq 1 / 10$
- fréquent $\geq 1 / 100$ et $< 1 / 10$
- peu fréquent $\geq 1 / 1000$ et $< 1 / 100$
- rare $\geq 1 / 10\ 000$ et $< 1 / 1000$
- très rare $< 1 / 10\ 000$.

Infections

Rare Candida prolifération.

Troubles hématologiques et troubles du système lymphatique

Fréquent	Neutropénie, éosinophilie.
Peu fréquent	Leucopénie, diminution de la concentration en hémoglobine, test de Coombs positif.
Rare	Thrombocytopénie.
Très rare	Anémie hémolytique.

Les céphalosporines ont tendance à être absorbées à la surface des membranes des globules rouges et à réagir avec des anticorps dirigés contre le médicament ce qui entraîne un test de Coombs positif (qui peut interférer avec l'épreuve de compatibilité sanguine croisée) et très rarement une anémie hémolytique.

Troubles du système immunitaire

Les réactions d'hypersensibilité comprennent :

Peu fréquent	Eruption cutanée, urticaire et prurit.
Rare	Fièvre médicamenteuse.

Très rare Néphrite interstitielle, anaphylaxie, vascularite cutanée.

Voir aussi les troubles de la peau et des tissus sous-cutanés et les troubles rénaux et urinaires.

Troubles gastro-intestinaux

Peu fréquent Perturbation gastro-intestinale.
Très rare Colite pseudomembraneuse.

Troubles hépato-biliaires

Fréquent Augmentation transitoire des enzymes hépatiques.
Peu fréquent Augmentation transitoire de la bilirubine.

Les augmentations transitoires des enzymes hépatiques ou de la bilirubine se produisent particulièrement chez les patients présentant une maladie hépatique préexistante, mais il n'existe aucune preuve d'atteintes du foie.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Très rare Erythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens Johnson.

Voir aussi les troubles du système immunitaire.

Troubles rénaux et urinaires

Très rare Augmentation de la créatinine sérique, augmentation de l'urée sanguine et diminution de la clairance de la créatinine (voir Mises en garde spéciales et précautions particulières)

Voir aussi les troubles du système immunitaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent Réactions au site d'injection incluant la douleur et la thrombophlébite

La douleur au site d'administration pour les injections intramusculaires est plus fréquente aux doses les plus élevées. Cependant, cette douleur est peu fréquemment la cause de l'arrêt du traitement.

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Le surdosage en céphalosporine peut provoquer une irritation cérébrale aboutissant à des convulsions.

Traitement

Les taux sériques en céfuroxime peuvent être réduits par hémodialyse ou par dialyse péritonéale.

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

ANTIBIOTIQUES ANTIBACTERIENS de la famille des bêta-lactamines du groupe des céphalosporines de deuxième génération
(J : Anti-infectieux)

5.1 Propriétés pharmacodynamiques :

Mécanisme d'action

La céfuroxime est un agent antibactérien bien caractérisé et efficace qui possède une activité bactéricide contre une large gamme de pathogènes courants, y compris les souches productrices de bêta-lactamase.

La céfuroxime a une bonne stabilité face aux bêta-lactamases bactériennes, et est par conséquent, active contre de nombreuses souches résistantes à l'ampicilline ou à l'amoxicilline.

L'action bactéricide de la céfuroxime résulte de l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne par liaison à des protéines cibles essentielles.

Spectre d'activité antibactérienne :

La céfuroxime est généralement active in vitro contre les organismes suivants :

Bactéries aérobies à Gram négatif :

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Proteus mirabilis

Providencia spp.

Providencia rettgeri

Haemophilus influenzae (y compris les souches résistantes à l'ampicilline)

Haemophilus parainfluenzae (y compris les souches résistantes à l'ampicilline)

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae (y compris les souches productrices et non-productrices de pénicillinase)

Neisseria meningitidis

Salmonella spp.

Bactéries aérobies à Gram positif :

Staphylococcus aureus et *Staphylococcus epidermidis* (y compris les souches productrices de pénicillinase mais à l'exclusion des souches résistantes à la méthicilline)

Streptococcus pyogenes (et d'autres streptocoques bêta-hémolytiques)

Streptococcus pneumoniae

Streptocoques du groupe B (*Streptococcus agalactiae*)

Streptococcus mitis (groupe viridans)

Bordetella pertussis

Bactéries anaérobies :

Cocci à Gram positif et Gram-négatif (y compris les espèces *Peptococcus* et *Peptostreptococcus*)

Bacilles à Gram positif (y compris la plupart des espèces *Clostridium*) et les bacilles à Gram négatif (y compris les espèces *Bacteroides* et *Fusobacterium*)

Propionibacterium spp.

Autres organismes :

Borrelia burgdorferi.

Les organismes suivants ne sont pas sensibles à la céfuroxime :

Clostridium difficile

Pseudomonas spp.

Campylobacter spp.

Acinetobacter calcoaceticus

Listeria monocytogenes

Souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline

Souches de *Staphylococcus epidermidis* résistantes à la méthicilline.

Legionella spp.

Certaines souches des genres suivants ne sont pas sensibles à la céfuroxime :

Enterococcus faecalis

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Enterobacter spp.

Citrobacter spp.

Serratia spp.

Bacteroides fragilis

In vitro, l'activité de la céfuroxime sodique et des aminoglycosides en association s'est montrée au moins additive avec des preuves ponctuelles de synergie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les niveaux maximum de céfuroxime sont atteints dans les 30 à 45 minutes après administration intramusculaire.

Distribution

La liaison aux protéines varie entre 33 et 50% selon la méthodologie utilisée.

Des concentrations de céfuroxime supérieures aux niveaux inhibiteurs minimum pour les agents pathogènes courants peuvent être atteintes dans les os, le liquide synovial et l'humeur aqueuse. La céfuroxime traverse la barrière hémato-encéphalique en cas d'inflammation des méninges.

Métabolisme

La céfuroxime n'est pas métabolisée et est excrétée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

Élimination

La demi-vie sérique après injection intramusculaire ou intraveineuse est d'environ 70 minutes.

Dans les premières semaines de vie, la demi-vie sérique de la céfuroxime peut être de trois à cinq fois supérieure à celle d'un adulte.

L'administration concomitante de probénécide prolonge la durée de l'excrétion de l'antibiotique et entraîne une élévation du niveau sérique maximum.

Il y a une élimination presque complète (85 à 90%) de la céfuroxime sous forme inchangée dans les urines, dans les 24 heures suivant l'administration. La majeure partie est excrétée dans les 6 premières heures.

Les taux sériques de céfuroxime sont réduits par dialyse.

6 DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Durée de conservation

Poudre pour solution injectable avant dilution : 2 ans à 25°C

Après dilution : les suspensions de céfuroxime sodique pour injection intramusculaire et les solutions aqueuses pour injection intraveineuse directe conservent leur activité pendant 5 h si elles sont conservées en dessous de 25°C et pendant 48 h au réfrigérateur.

6.2 Précautions particulières de conservation

Conserver à l'abri de la lumière.

Des augmentations de couleur des solutions et des suspensions de céfuroxime sodique peuvent apparaître au cours du stockage.

6.3 Nature et contenant du récipient

750mg de poudre en flacon (verre), boîte de 1

6.4 Incompatibilités

La céfuroxime sodique ne devra pas être mélangée dans une seringue contenant des antibiotiques aminoglycosides.

Le pH de la solution de bicarbonate de sodium injectable BP à 2,74% p/v affecte considérablement la couleur de la préparation ainsi cette solution n'est pas recommandée pour la dilution de la céfuroxime sodique. Cependant, si nécessaire, pour les patients recevant du bicarbonate de sodium injectable par perfusion, la céfuroxime sodique peut être introduit dans le tube de perfusion.

6.5 Mode d'emploi, instruction concernant la manipulation

Voie intramusculaire :

Ajouter 3 ml d'eau pour préparations injectables à 750 mg de céfuroxime sodique.
Agiter doucement pour obtenir une suspension opaque.

Voie intraveineuse :

Dissoudre la céfuroxime sodique dans l'eau pour préparations injectables en utilisant au moins 6 ml pour 750 mg ou 15 ml pour 1,5 g.

Compatibilité :

1,5 g de céfuroxime sodique reconstituée avec 15 ml d'eau pour préparations injectables peuvent être ajoutés à une solution injectable de métronidazole (500 mg/100 ml) et tous deux conservent leur activité jusqu'à 24 h en dessous de 25°C.

1,5 g de céfuroxime sodique est compatible avec l'azlocilline 1 g (dans 15 ml) ou 5 g (dans 50 ml) et la solution peut être conservée au maximum 24h à 4°C ou 6h en dessous de 25°C.

La céfuroxime sodique (5 mg/ml) dans une solution injectable de xylitol à 5% p/v ou à 10% p/v peut être conservée jusqu'à 24h à 25°C.

La céfuroxime sodique est compatible avec des solutions aqueuses contenant jusqu'à 1% de chlorhydrate de lidocaïne.

La céfuroxime sodique est compatible avec les solutés de perfusion intraveineux les plus couramment utilisés. La solution reconstituée conservera son activité pour un maximum de 24 heures à température ambiante dans :

Une solution injectable de chlorure de sodium BP à 0,9% p/v
Une solution injectable de dextrose BP à 5%
Une solution injectable de chlorure de sodium à 0,18% p / v et de dextrose BP à 4%
Une solution injectable de dextrose à 5% et de chlorure de sodium à 0,9%
Une solution injectable de dextrose à 5% et de chlorure de sodium à 0,45%
Une solution injectable de dextrose à 5% et de chlorure de sodium à 0,225%
Une solution injectable de dextrose à 10%
Une solution de sucre inverti à 10% dans de l'eau pour injection
Une solution Ringer pour injection USP
Une solution Ringer Lactate pour injection
Une solution injectable de lactate de sodium M/6
Une solution injectable de lactate de sodium composé BP (solution de Hartmann).

La stabilité de la céfuroxime sodique dans une solution injectable de chlorure de sodium BP à 0,9% p / v et dans une solution injectable de dextrose à 5% n'est pas affectée par la présence de phosphate de sodium d'hydrocortisone.

La céfuroxime sodique a également été jugée compatible pour 24 h à température ambiante dans une perfusion intraveineuse avec : l'héparine (10 et 50 unités/ml) dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9% ; le chlorure de potassium (10 et 40 mEqL) dans une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9%.

7 CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

8 NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

Laboratoire GlaxoSmithKline - 100, route de Versailles. 78163Marly-le-Roi cedex

Fabriqué par :

GlaxoSmithKline S.p.A – Via Fleming, n°2 – 37135 VERONE – Italie

REPRÉSENTANT LOCAL :

GlaxoSmithKline

Francophone West and Central Africa

01 BP 8111 Abidjan 01 – Côte d'Ivoire

Tél : (225) 22 40 02 50 / 51

Fax : (225) 22 40 02 53 / 54

Version Numéro 28

Date: 04 Janvier 2007