

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ETIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Note: Les présents RCP, étiquetage et notice correspondent à la version valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, les autorités compétentes des États membres, en liaison avec l'État membre de référence, mettront à jour les informations sur le produit si nécessaire. Par conséquent, les présents RCP, étiquetage et notice ne représentent pas nécessairement le texte actuel.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1,5 g, poudre pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1 g, poudre et solvant pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre pour solution pour perfusion
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 2 g, poudre pour solution pour perfusion
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1,5 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre pour solution pour perfusion (présentation Monovial)
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion (présentation Monovial)

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[A compléter au niveau national]

<u>Dosage de Zinacef</u>	<u>Quantité de sodium par flacon</u>
250 mg	14 mg
500 mg	28 mg
750 mg	42 mg
1 g	56 mg
1,5 g	83 mg
2 g	111 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

250 mg, 750 mg, 1,5 g, poudre pour solution injectable

Poudre pour solution injectable

[A compléter au niveau national]

250 mg, 500 mg, 750 mg, 1 g, poudre et solvant pour solution injectable

Poudre et solvant pour solution injectable

[A compléter au niveau national]

250 mg, 750 mg, 1,5 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion Poudre pour solution injectable ou pour perfusion

[A compléter au niveau national]

750 mg, 1,5 g, 2 g, poudre pour solution pour perfusion

Poudre pour solution pour perfusion

[A compléter au niveau national]

750 mg, 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion (présentation Monovial)
Poudre pour solution pour perfusion
[A compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zinacef est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et chez l'enfant, y compris chez le nouveau-né (dès la naissance) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

- Pneumonie communautaire acquise.
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique.
- Infections compliquées des voies urinaires, y compris pyélonéphrite.
- Infections des tissus mous : cellulite, érysipèle et infections des plaies.
- Infections intra-abdominales (voir rubrique 4.4).
- Prévention des infections en chirurgie gastro-intestinale (y compris œsophagienne), orthopédique, cardiovasculaire et gynécologique (y compris césarienne).

Dans le traitement et la prévention d'infections avec présence très probable d'organismes anaérobies, la céfuroxime doit être administrée en association à d'autres agents antibactériens appropriés.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Tableau 1 : Adultes et enfants ≥ 40 kg

Indication	Dose à administrer
Pneumonie communautaire acquise et exacerbations aiguës de bronchite chronique	750 mg toutes les 8 heures (en intraveineux ou intramusculaire)
Infections des tissus mous : cellulite, érysipèle et infections des plaies	
Infections intra-abdominales	
Infections compliquées des voies urinaires, y compris pyélonéphrite	1,5 g toutes les 8 heures (en intraveineux ou intramusculaire)
Infections sévères	750 mg toutes les 6 heures (en intraveineux) 1,5 g toutes les 8 heures (en intraveineux)
Prévention des infections en chirurgie gastro-intestinale, gynécologique (y compris césarienne) et orthopédique	1,5 g à l'induction de l'anesthésie, avec ajout possible de deux doses de 750 mg (en intramusculaire) après 8 heures et 16 heures
Prévention des infections en chirurgie cardiovasculaire et chirurgie de l'œsophage.	1,5 g à l'induction de l'anesthésie, suivis de 750 mg (en intramusculaire) toutes les 8 heures pendant 24 heures

Tableau 2 : Enfants < 40 kg

	Nourrissons et petits enfants > 3 semaines et enfants < 40 kg	Nourrissons (de la naissance à 3 semaines)
Pneumonie communautaire acquise	30 à 100 mg/kg/jour (en intraveineux) en 3 ou 4 prises distinctes ; une dose de 60 mg/kg/jour est appropriée pour la plupart des infections	30 à 100 mg/kg/jour (en intraveineux) en 2 ou 3 prises distinctes (voir rubrique 5.2)
Infections compliquées des voies urinaires, y compris pyélonéphrite		
Infections des tissus mous : cellulite, érysipèle et infections des plaies		
Infections intra-abdominales		

Insuffisance rénale

La céfuroxime est principalement éliminée par les reins. Par conséquent, comme pour tous les antibiotiques, il est recommandé de réduire la posologie de Zinacef chez les patients ayant une altération importante de la fonction rénale afin de compenser une excrétion plus lente.

Tableau 3 : Doses recommandées de Zinacef en cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine	T _{1/2} (heures)	Dose (mg)
> 20 ml/min/1,73 m ²	1,7 – 2,6	Il n'est pas nécessaire de réduire la dose standard (750 mg à 1,5 g trois fois par jour)
10 - 20 ml/min/1,73 m ²	4,3 – 6,5	750 mg deux fois par jour
< 10 ml/min/1,73 m ²	14,8 – 22,3	750 mg une fois par jour
Patients sous hémodialyse	3,75	Une dose supplémentaire de 750 mg doit être administrée par voie intraveineuse ou par voie intramusculaire à la fin de chaque dialyse. En plus de l'utilisation parentérale, la céfuroxime sodique peut être incorporée dans le liquide de dialyse péritonéale (habituellement 250 mg par 2 litres de liquide de dialyse).
Patients ayant une insuffisance rénale sous hémodialyse artérioveineuse continue (HAVC) ou hémofiltration à haut débit (HD) en unité de soins intensifs	7,9 – 12,6 (HAVC) 1,6 (HD)	750 mg deux fois par jour. Pour une hémofiltration à faible débit, suivre la posologie recommandée en cas d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

La céfuroxime est principalement éliminée par les reins. Chez les patients ayant un dysfonctionnement de la fonction hépatique, aucun effet sur la pharmacocinétique de la céfuroxime n'est attendu.

Mode d'administration

Zinacef doit être administré par injection intraveineuse sur une durée de 3 à 5 minutes directement dans une veine ou à l'aide d'un goutte-à-goutte ou par perfusion pendant 30 à 60 minutes, ou par injection intramusculaire profonde. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

750 mg, 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion (présentation Monovial)

Pour les instructions de préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

Patients ayant une hypersensibilité connue aux antibiotiques de la famille des céphalosporines.

Antécédents d'hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique) à tout autre type d'agent antibactérien de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Comme avec tous les antibiotiques de type bêta-lactamines, des réactions d'hypersensibilité graves et occasionnellement fatales ont été rapportées. En cas de réactions sévères d'hypersensibilité, le traitement par céfuroxime doit être immédiatement arrêté et des mesures d'urgence adaptées doivent être instaurées.

Avant de commencer le traitement, il est nécessaire de vérifier si le patient a des antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité à la céfuroxime, à d'autres céphalosporines ou à tout autre type de bêta-lactamines. La prudence s'impose en cas d'administration de céfuroxime chez des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité non sévère à d'autres agents de la famille des bêta-lactamines.

Association à des diurétiques puissants ou des aminosides

L'administration de doses élevées de céphalosporines doit être réalisée avec prudence chez les patients recevant de façon concomitante des diurétiques puissants tels que le furosémide ou les aminosides. Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés lors de l'utilisation de ces associations. La fonction rénale doit être surveillée chez les sujets âgés, ainsi que chez ceux présentant une altération préexistante connue de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

Prolifération de micro-organismes non sensibles

L'utilisation de la céfuroxime peut entraîner la prolifération de *Candida*. Une utilisation prolongée peut également entraîner la prolifération d'autres micro-organismes non sensibles (par exemple, entérocoques et *Clostridium difficile*), pouvant nécessiter l'interruption du traitement (voir rubrique 4.8).

Des cas de colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques ont été rapportées avec l'utilisation de la céfuroxime avec une sévérité pouvant aller de légère à menaçant le pronostic vital. Ce diagnostic doit être envisagé chez des patients en cas de survenue de diarrhées pendant ou après l'administration de céfuroxime (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement par céfuroxime et l'administration d'un traitement spécifique pour *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Les médicaments inhibant le péristaltisme intestinal ne doivent pas être administrés.

Infections intra-abdominales

En raison de son spectre d'activité, la céfuroxime n'est pas adaptée au traitement d'infections dues à des bactéries à Gram négatif non fermentaires (voir rubrique 5.1).

Interférence avec les tests diagnostiques

La positivité du test de Coombs associée à l'utilisation de céfuroxime peut interférer avec les tests de compatibilité sanguine (voir rubrique 4.8).

Une légère interférence avec les méthodes basées sur la réduction du cuivre (test de Benedict, de Fehling, Clinitest) peut être observée. Toutefois, ceci ne devrait pas entraîner de résultat faussement positif, comme cela peut se produire avec d'autres céphalosporines.

Etant donné qu'un résultat faussement négatif peut se produire avec les tests utilisant le ferricyanure, il est recommandé d'utiliser la méthode à la glucose oxydase ou à l'hexokinase pour le dosage du taux sanguin/plasmatique de glucose chez les patients recevant de la céfuroxime sodique.

Informations importantes concernant des excipients

La poudre pour solution injectable ou pour perfusion de Zinacef contient du sodium, ceci doit être pris en compte pour les patients suivant un régime contrôlé en sel.

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

La céfuroxime peut entraîner une modification de la flore intestinale, entraînant une diminution de la réabsorption des œstrogènes et donc une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.

La céfuroxime est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. L'utilisation concomitante de probénécide n'est pas recommandée. L'administration concomitante de probénécide prolonge l'excrétion de l'antibiotique et entraîne un pic sérique élevé.

Médicaments potentiellement néphrotoxiques et diurétiques de l'anse

Les traitements par des doses élevées de céphalosporines doivent faire l'objet d'une attention particulière chez les patients prenant des diurétiques puissants (tels que le furosémide) ou des préparations potentiellement néphrotoxiques (telles que les antibiotiques aminosides), car une altération de la fonction rénale par de telles associations ne peut être exclue.

Autres interactions

Détermination des taux sanguin/plasmatique de glucose : veuillez vous référer à la rubrique 4.4.

L'utilisation concomitante d'anticoagulants oraux peut entraîner une augmentation de l'« International Normalized Ratio » - Rapport international normalisé (INR).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de la céfuroxime chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Zinacef ne doit être prescrit chez la femme enceinte que si le bénéfice est supérieur au risque.

Il a été montré que la céfuroxime traverse le placenta et atteint des niveaux thérapeutiques dans le liquide amniotique et le sang du cordon après administration à la mère d'une dose par voie intramusculaire ou intraveineuse.

Allaitement

La céfuroxime est faiblement excrétée dans le lait maternel. La survenue d'effets indésirables aux doses thérapeutiques n'est pas attendue, bien qu'un risque de diarrhée et d'infection fongique des muqueuses ne puisse être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par céfuroxime en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fécondité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de la céfuroxime sodique sur la fécondité chez l'Homme. Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas montré d'effets sur la fécondité.

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

Aucune étude sur les effets de la céfuroxime sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Toutefois, sur la base des effets indésirables connus, la céfuroxime n'est pas susceptible d'affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont la neutropénie, l'éosinophilie, une élévation transitoire des enzymes hépatiques ou de la bilirubine, en particulier chez les patients présentant une maladie hépatique préexistante, bien qu'il n'ait été mis en évidence d'effet délétère sur le foie, et les réactions au site d'injection.

Les catégories de fréquence attribuées aux effets indésirables ci-dessous sont des estimations en raison de l'absence de données appropriées pour le calcul des incidences pour la plupart des effets. De plus, l'incidence des effets indésirables associés à la céfuroxime sodique peut varier en fonction de l'indication.

Des données issues d'essais cliniques ont été utilisées pour déterminer la fréquence des effets indésirables de très fréquents à rares. Les fréquences attribuées à tous les autres effets indésirables (c'est-à-dire ceux survenant à une fréquence < 1/1 000) ont été principalement déterminées sur la base des données recueillies après la commercialisation et correspondent à un taux de notification plutôt qu'à une fréquence réelle.

Les effets indésirables liés au traitement, quel que soit leur grade, sont listés ci-dessous par classe de système d'organe (MedDRA), par fréquence et grade de sévérité. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$, peu fréquent $\geq 1/1 000$ à $< 1/100$; rare $\geq 1/10 000$ à $< 1/1 000$; très rare $< 1/10 000$ et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
<u>Infections et infestations</u>			Prolifération de <i>Candida</i> , prolifération de <i>Clostridium difficile</i>
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>	Neutropénie, éosinophilie, diminution de la concentration en hémoglobine	Leucopénie, test de Coombs positif	Thrombocytopénie, anémie hémolytique
<u>Affections du système immunitaire</u>			Fièvre d'origine médicamenteuse, néphrite interstitielle, anaphylaxie, vascularite cutanée
<u>Affections gastro-intestinales</u>		Troubles gastro-intestinaux	Colite pseudomembraneuse
<u>Affections hépatobiliaires</u>	Elévation transitoire des enzymes hépatiques	Elévation transitoire de la bilirubine	
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>		Eruptions cutanées, urticaire et prurit	Erythème polymorphe, nécrose épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson, oedème angioneurotique

<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>			Elévations de la créatinine sérique, élévations de l'urée sanguine et diminution de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.4).
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	Réactions au site d'injection pouvant inclure douleur et thrombophlébite		
<p><i>Description des effets indésirables sélectionnés</i></p> <p>Les antibiotiques de la classe des céphalosporines ont tendance à être absorbés à la surface des membranes des globules rouges et à réagir avec des anticorps dirigés contre le médicament, conduisant alors à un test de Coombs positif (pouvant interférer avec les tests de compatibilité sanguine) et dans de très rares cas, à une anémie hémolytique.</p> <p>Une élévation transitoire du taux sérique des enzymes hépatiques ou de la bilirubine a été observée et était habituellement réversible.</p> <p>Une douleur au site d'injection intramusculaire est plus susceptible de se produire à des doses élevées. Toutefois, il est peu probable que cela soit une cause d'arrêt du traitement.</p>			

Population pédiatrique

Le profil de sécurité de la céfuroxime sodique chez l'enfant est conforme à celui de l'adulte.

4.9 Surdosage

Un surdosage peut entraîner des séquelles neurologiques, incluant une encéphalopathie, des convulsions et un coma.

Les symptômes d'un surdosage peuvent survenir si la posologie n'est pas réduite de manière appropriée chez des patients ayant une altération de la fonction rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens pour usage systémique, céphalosporines de deuxième génération, code ATC : J01DC02

Mode d'action

La céfuroxime inhibe la synthèse de la paroi bactérienne consécutive à sa fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Cela entraîne l'interruption de la biosynthèse de la paroi cellulaire (peptidoglycanes) de la bactérie, ce qui provoque la lyse et la mort de celle-ci.

Mécanisme de résistance

La résistance bactérienne à la céfuroxime peut être due à un ou plusieurs des mécanismes suivants :

- hydrolyse par des bêta-lactamases ; incluant (mais non limité à) des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et par les enzymes Amp-C pouvant être induites ou subir une dérégulation stable chez certaines espèces bactériennes aérobies à Gram négatif ;
- affinité réduite des protéines de liaison aux pénicillines pour la céfuroxime ;

- imperméabilité de la membrane externe, limitant l'accès de la céfuroxime aux protéines de liaison aux pénicillines dans les bactéries à Gram négatif ;
- pompes d'efflux bactériennes.

Les bactéries ayant une résistance acquise à d'autres céphalosporines injectables sont susceptibles d'être résistantes à la céfuroxime. En fonction du mécanisme de résistance, les bactéries avec une résistance acquise aux pénicillines peuvent présenter une sensibilité réduite ou une résistance à la céfuroxime.

Concentrations critiques de la céfuroxime sodique

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'"European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) sont les suivantes :

Micro-organisme	Valeurs critiques de sensibilité (mg/l)	
	<u>S</u>	<u>R</u>
Entérobactéries ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Remarque ³	Remarque ³
<i>Streptococcus</i> des groupes A, B, C et G	Remarque ⁴	Remarque ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤ 0,5	> 1
<i>Streptococcus</i> (autre)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Valeurs critiques non reliées à une espèce ¹	≤ 4 ⁵	> 8 ⁵

¹ Les valeurs critiques des céphalosporines pour les entérobactéries permettront de détecter tout mécanisme de résistance clinique importante (y compris les BLSE et les enzymes AmpC à médiation plasmidique). Certaines souches produisant des bêta-lactamases sont sensibles ou de sensibilité intermédiaire aux céphalosporines de 3^{ème} ou 4^{ème} génération à ces valeurs critiques et doivent être rapportées comme trouvées, c'est-à-dire que la présence ou l'absence d'une BLSE n'influence pas en soi la catégorisation de la sensibilité. Dans de nombreux cas, la détection et la caractérisation d'une BLSE est recommandée ou obligatoire, à des fins de contrôle des infections.

² La valeur critique fait référence à une dose de 1,5 g x 3 et à *E. coli*, *P. mirabilis* et *Klebsiella* spp. uniquement.

³ La sensibilité des staphylocoques aux céphalosporines est déduite de la sensibilité à la méticilline, excepté pour la ceftazidime, le céfixime et le ceftibutène, pour lesquels il n'existe pas de valeurs critiques et qu'il convient de ne pas utiliser pour des infections à staphylocoques.

⁴ La sensibilité aux bêta-lactamines des streptocoques bêta-hémolytiques des groupes A, B, C et G est déduite de la sensibilité à la pénicilline.

⁵ Les valeurs critiques s'appliquent à une dose intraveineuse journalière de 750 mg x 3 et à une dose élevée d'au moins 1,5 g x 3.

S = sensible, R = résistant

Sensibilité microbiologique

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la zone géographique et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations locales concernant les résistances, en particulier pour le traitement d'infections sévères. L'avis d'un expert peut s'avérer nécessaire lorsque le niveau de prévalence locale de la résistance est connu et que l'intérêt de l'agent dans au moins certains types d'infections, s'avère discutable.

La céfuroxime est habituellement active contre les micro-organismes suivants *in vitro*.

Espèces habituellement sensibles
<u>Aérobies à Gram positif</u> : <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méticilline) \$ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (groupe des viridans)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> : <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Micro-organismes pour lesquels une résistance acquise peut poser un problème
<u>Aérobies à Gram positif</u> : <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> : <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (autre que <i>P. vulgaris</i>) <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.
<u>Anaérobies à Gram positif</u> : <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Anaérobies à Gram négatif</u> : <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Bacteroides</i> spp.
Micro-organismes naturellement résistants
<u>Aérobies à Gram positif</u> : <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> : <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Anaérobies à Gram positif</u> : <i>Clostridium difficile</i>
<u>Anaérobies à Gram négatif</u> : <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Autres</u> : <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

\$ Tous les *S. aureus* résistants à la méticilline sont résistants à la céfuroxime.

In vitro, des effets au moins additifs et occasionnellement synergiques ont été observés entre les activités de la céfuroxime sodique et les aminosides administrés en association.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une injection intramusculaire (IM) de céfuroxime à des volontaires sains, les pics moyens de concentrations sériques variaient de 27 à 35 µg/ml pour une dose de 750 mg et de 33 à 40 µg/ml pour une dose de 1 000 mg, et étaient obtenus entre 30 et 60 minutes après administration. Après des doses intraveineuses (IV) de 750 et 1 500 mg, les concentrations sériques étaient approximativement de 50 et 100 µg/ml, respectivement, à 15 minutes.

Après une administration IM et IV, l'ASC et la C_{max} semblent augmenter de façon linéaire avec l'augmentation de doses uniques dans l'intervalle de 250 à 1 000 mg. Il n'y a eu aucune évidence d'accumulation sérique de céfuroxime chez les volontaires sains après une administration intraveineuse répétée de doses de 1 500 mg toutes les 8 heures.

Distribution

Un taux de liaison aux protéines de 33 à 50 % a été observé, en fonction de la méthodologie utilisée. Le volume de distribution moyen varie entre 9,3 et 15,8 l/1,73 m² après une administration IM ou IV de doses allant de 250 à 1 000 mg. Des concentrations de céfuroxime supérieures aux concentrations minimales inhibitrices pour les organismes pathogènes fréquents peuvent être atteintes dans les amygdales, le tissu sinusal, la muqueuse bronchique, les os, les liquides pleural, articulaire, synovial, interstitiel, la bile, les expectorations/crachats et l'humeur aqueuse. La céfuroxime traverse la barrière hémato-encéphalique en cas d'inflammation des méninges.

Biotransformation

La céfuroxime n'est pas métabolisée.

Élimination

La céfuroxime est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. La demi-vie sérique après une injection intramusculaire ou intraveineuse est d'environ 70 minutes. La quasi totalité de la céfuroxime (de 85 à 90 %) se retrouve dans les urines sous forme inchangée dans les 24 heures suivant l'administration. La majorité de la céfuroxime est excrétée dans les 6 premières heures. La clairance rénale moyenne varie de 114 à 170 ml/min/1,73 m² après une administration IM ou IV de doses allant de 250 à 1 000 mg.

Populations particulières de patients

Sexe

Aucune différence au niveau de la pharmacocinétique de la céfuroxime n'a été observée entre les hommes et les femmes après une injection unique en bolus IV de 1 000 mg de céfuroxime sous forme de sel sodique.

Sujets âgés

Après une administration IM ou IV, l'absorption, la distribution et l'élimination de la céfuroxime chez les sujets âgés sont similaires à celles de patients plus jeunes présentant une fonction rénale équivalente. Les sujets âgés étant plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, la posologie de céfuroxime doit être choisie avec précaution, et une surveillance de la fonction rénale peut s'avérer utile (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

La demi-vie sérique de la céfuroxime s'est avérée considérablement prolongée chez le nouveau-né, en fonction de l'âge gestationnel. Toutefois, chez le nourrisson (âgé de plus de 3 semaines) et chez l'enfant, la demi-vie sérique de 60 à 90 minutes est similaire à celle observée chez l'adulte.

Insuffisance rénale

La céfuroxime est principalement éliminée par les reins. Comme avec tous les antibiotiques de ce type, il est recommandé de réduire la posologie de la céfuroxime afin de compenser une élimination plus lente chez les patients ayant une altération importante de la fonction rénale (à savoir $Cl_{cr} < 20$ ml/minute) (voir rubrique 4.2). La céfuroxime est éliminée efficacement par hémodialyse et par dialyse péritonéale.

Insuffisance hépatique

La céfuroxime étant principalement éliminée par les reins, un dysfonctionnement de la fonction hépatique ne devrait pas modifier la pharmacocinétique de la céfuroxime.

Relation Pharmacocinétique (PK) / Pharmacodynamie (PD)

Dans le cas des céphalosporines, il a été démontré que le principal indice PK/PD en corrélation avec l'efficacité *in vivo* est le pourcentage de l'intervalle d'administration (% T) où la concentration libre reste supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la céfuroxime pour les espèces individuelles ciblées (à savoir, % T > CMI).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et toxicologie des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée ; toutefois, aucune donnée ne suggère un potentiel carcinogène.

Chez le rat, l'activité des gamma glutamyl transpeptidases dans l'urine est inhibée par diverses céphalosporines, toutefois le niveau de l'inhibition est moins élevé avec la céfuroxime. Ceci peut se révéler important au niveau des interférences avec les examens de laboratoire chez l'Homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[A compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[A compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[A compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[A compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la reconstitution

Tableau 4 : Volumes à ajouter et concentrations de solutions, pouvant être utilisés si des doses fractionnées sont nécessaires.

Volumes à ajouter et concentrations de solutions, pouvant être utilisés si des doses fractionnées sont nécessaires			
<u>Taille du flacon</u>		<u>Quantité d'eau à ajouter (ml)</u>	<u>Concentration approximative en céfuroxime (mg/ml)**</u>
250 mg, poudre pour solution injectable			
250 mg	Intramusculaire	1 ml	216
	Intraveineuse	au moins 2 ml	116
500 mg, poudre pour solution injectable			
500 mg	Intramusculaire	2 ml	216
750 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion			
750 mg	Intramusculaire	3 ml	216
	Bolus intraveineux	au moins 6 ml	116
	Perfusion intraveineuse	au moins 6 ml	116
1 g, poudre pour solution injectable			
1 g	Intramusculaire	4 ml	216
	Bolus intraveineux	10 ml	94
1,5 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion			
1,5 g	Intramusculaire	6 ml	216
	Bolus intraveineux	au moins 15 ml	94
	Perfusion intraveineuse	15 ml*	94
2 g, poudre pour solution pour perfusion			
2 g	Perfusion intraveineuse	20 ml	94

* Solution reconstituée à ajouter à 50 ou 100 ml de liquide de perfusion compatible (voir informations sur la compatibilité ci-dessous)

** Le volume résultant de la solution de céfuroxime dans le milieu de reconstitution est augmenté en raison du facteur de déplacement de la substance médicamenteuse, aboutissant aux concentrations listées en mg/ml.

Zinacef 750 mg et 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion (présentation Monovial)

Préparation de la solution pour perfusion intraveineuse

Le contenu du Monovial est ajouté à des poches de perfusion de petit volume contenant du chlorure de sodium pour injection à 0,9 % ou du dextrose pour injection à 5 % ou toute autre solution compatible.

1. Enlever la partie supérieure amovible de l'étiquette puis le capuchon.
2. Insérer l'aiguille du Monovial dans le site d'injection de la poche de perfusion.
3. Pour activer, pousser sur le porte-aiguille en plastique du Monovial dans l'épaule du flacon jusqu'à ce qu'un « clic » se fasse entendre.
4. Tenir l'ensemble verticalement et remplir le flacon aux deux tiers environ en exerçant plusieurs pressions sur la poche.
5. Agiter le flacon pour reconstituer la céfuroxime sodique.
6. Placer le flacon au dessus de la poche puis transférer la céfuroxime sodique reconstituée dans la poche de perfusion en exerçant une pression sur la poche, puis en la relâchant.
7. Répéter les étapes 4 à 6 pour rincer l'intérieur du flacon. Jeter le Monovial vide avec précaution. Vérifier la bonne dissolution de la poudre et que la poche ne présente aucune fuite.

Compatibilité :

1,5 g de céfuroxime sodique reconstitué avec 15 ml d'eau pour préparations injectables peut être ajouté à du métronidazole injection (500 mg/100 ml). Les deux substances restent actives jusqu'à 24 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

1,5 g de céfuroxime sodique est compatible avec de l'azlocilline dosée à 1 g (dans 15 ml) ou à 5 g (dans 50 ml) jusqu'à 24 heures à une température de 4°C ou pendant 6 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

La céfuroxime sodique (5 mg/ml) diluée dans 5 % m/v ou 10 % m/v de xylitol pour injection peut être conservé jusqu'à 24 heures à 25°C.

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

La céfuroxime sodique est compatible avec les liquides de perfusion suivants. Elle conserve toute son efficacité jusqu'à 24 heures à température ambiante dans :

Chlorure de sodium à 0,9 % m/v pour injection BP

Dextrose à 5 % pour injection BP

Chlorure de sodium à 0,18 % m/v avec dextrose à 4 % pour injection BP

Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 % pour injection

Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,45 % pour injection

Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,225 % pour injection

Dextrose à 10 % pour injection

Sucre inverti à 10 % dans de l'eau pour injection

Soluté de Ringer pour injection USP

Soluté de lactate de Ringer pour injection USP

Lactate de sodium pour injection M/6

Lactate de sodium composé pour injection BP (solution de Hartmann).

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

La céfuroxime sodique s'est également avérée compatible pendant 24 heures à température ambiante lorsqu'elle a été mélangée à une perfusion IV contenant :

de l'héparine (10 et 50 unités/ml) dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ; du chlorure de potassium (10 et 40 mEq) dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection.

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

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

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A compléter au niveau national]

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETUI

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1,5 g, poudre pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1 g, poudre et solvant pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre pour solution pour perfusion
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 2 g, poudre pour solution pour perfusion
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1,5 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre pour solution pour perfusion (présentation Monovial)
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion (présentation Monovial)

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

Céfuroxime

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[A compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[A compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[A compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Zinacef 250 mg, 750 mg et 1,5 g, poudre pour solution injectable ;
Zinacef 250 mg, 750 mg et 1,5 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
Voie intramusculaire ou intraveineuse.

Zinacef 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1 g, poudre et solvant pour solution injectable
Voie intramusculaire ou intraveineuse.

Zinacef 750 mg, 1,5 g et 2 g, poudre pour solution pour perfusion
Voie intraveineuse.

Zinnat 750 mg et 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion (présentation Monovial)
Voie intraveineuse.

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

[A compléter au niveau national]

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

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

[Voir annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[A compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE FLACON

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

Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1,5 g, poudre pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre et solvant pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1 g, poudre et solvant pour solution injectable
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre pour solution pour perfusion
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 2 g, poudre pour solution pour perfusion
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1,5 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre pour solution pour perfusion (présentation
Monovial)
Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion (présentation Monovial)

Céfuroxime

Zinacef 250 mg, 750 mg et 1,5 g, poudre pour solution injectable ;
Zinacef 250 mg, 750 mg et 1,5 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion
IM/IV

Zinacef 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1 g, poudre et solvant pour solution injectable
IM/ IV

Zinacef 750 mg, 1,5 g et 2 g, poudre pour solution pour perfusion
IV

Zinnat 750 mg et 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion (présentation Monovial)
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

[A compléter au niveau national]

6. AUTRES

NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre pour solution injectable

Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre pour solution injectable

Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1,5 g, poudre pour solution injectable

Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre et solvant pour solution injectable

Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1 g, poudre et solvant pour solution injectable

Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre pour solution pour perfusion

Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion

Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 2 g, poudre pour solution pour perfusion

Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1,5 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, poudre pour solution pour perfusion (présentation

Monovial)

Zinacef et noms associés (voir Annexe I) 1,5 g, poudre pour solution pour perfusion (présentation Monovial)

Céfuroxime

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier(ère).
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier(ère). Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce que Zinacef et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Zinacef ne vous soit administré
3. Comment Zinacef est-il administré
4. Effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Zinacef
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Zinacef et dans quel cas est-il utilisé ?

Zinacef est un antibiotique utilisé chez l'adulte et l'enfant. Il agit en détruisant les bactéries responsables d'infections. Il appartient à la famille des médicaments appelés *céphalosporines*.

Zinacef est utilisé pour traiter les infections :

- des poumons ou des bronches
- des voies urinaires
- de la peau et des tissus mous
- de l'abdomen

Zinacef est également utilisé :

- pour prévenir les infections au cours d'une intervention chirurgicale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Zinacef ne vous soit administré ?

Zinacef ne doit pas vous être administré :

- si vous êtes allergique (*hypersensible*) à un antibiotique de la famille des céphalosporines ou à l'un des autres composants contenus dans Zinacef.
 - si vous avez déjà eu une réaction allergique sévère (*d'hypersensibilité*) à tout autre type d'antibiotique de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes).
- Informez votre médecin avant de débiter votre traitement par Zinacef si vous pensez être dans l'un de ces cas. Zinacef ne doit pas vous être administré.

Faites attention avec Zinacef

Au cours de votre traitement par Zinacef, vous devez être attentif à la survenue de certains symptômes tels que des réactions allergiques et des troubles gastro-intestinaux tels que des diarrhées. Cela permettra de réduire le risque de problèmes possibles. Voir "Situations nécessitant votre vigilance" à la rubrique 4. Si vous avez eu une réaction allergique à d'autres antibiotiques tels que la pénicilline, vous pouvez être également allergique à Zinacef.

En cas d'analyse de sang ou d'urine

Zinacef peut fausser les résultats des tests pour le contrôle du taux de sucre dans l'urine ou dans le sang, ainsi que d'un test sanguin appelé *test de Coombs*.

Si vous devez subir ces tests :

- Informez la personne effectuant le prélèvement que l'on vous a administré du Zinacef.

Autres médicaments et Zinacef

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Ceci inclut les médicaments obtenus sans ordonnance.

Certains médicaments peuvent modifier le mode d'action de Zinacef ou augmenter la probabilité d'avoir des effets indésirables. Ceux-ci incluent :

- les antibiotiques du groupe des aminosides
 - les diurétiques comme le furosémide
 - le probénécide
 - les anticoagulants oraux
- Informez votre médecin si cela vous concerne. Des contrôles supplémentaires peuvent être nécessaires pour surveiller votre fonction rénale tout au long de votre traitement par Zinacef.

Pilules contraceptives

Zinacef peut réduire l'efficacité de la pilule contraceptive. Si vous prenez une pilule contraceptive pendant votre traitement par Zinacef, vous devez également utiliser une **méthode de contraception mécanique** (telle qu'un préservatif). Demandez conseil à votre médecin.

Grossesse, allaitement et fécondité

Informez votre médecin avant que Zinacef ne vous soit administré :

- si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être, ou si vous envisagez une grossesse
- si vous allaitez.

Votre médecin évaluera le bénéfice d'un traitement par Zinacef par rapport au risque encouru pour votre bébé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines si vous ne vous sentez pas bien.

Informations importantes concernant certains composants de Zinacef

Zinacef contient du sodium. Vous devez en tenir compte si vous suivez un régime contrôlé en sodium.

<u>Dosage de Zinnat</u>	<u>Quantité par flacon</u>
250 mg	14 mg
500 mg	28 mg
750 mg	42 mg
1 g	56 mg
1,5 g	83 mg
2 g	111 mg

3. Comment Zinacef est-il administré

Zinacef est habituellement administré par un médecin ou par un(e) infirmier(ère). Il peut être administré **en goutte-à-goutte** (perfusion intraveineuse) ou en **injection** directement dans une veine ou dans un muscle.

Dose habituelle

Votre médecin décidera de la dose de Zinacef appropriée à votre cas, en fonction : de la sévérité et du type d'infection, selon que vous soyez déjà traité par d'autre(s) antibiotique(s), de votre poids et de votre âge, du bon fonctionnement de vos reins.

Nouveau-nés (0 à 3 semaines)

Pour chaque 1 kg de poids corporel du bébé, il lui sera administré 30 à 100 mg de Zinacef par jour, répartis en deux ou trois prises.

Bébés (plus de 3 semaines) et enfants

Pour chaque 1 kg de poids corporel du bébé ou de l'enfant, il lui sera administré 30 à 100 mg de Zinacef par jour, répartis en trois ou quatre prises.

Adultes et adolescents

750 mg à 1,5 g de Zinacef par jour, répartis en deux, trois ou quatre prises. Dose maximale : 6 g par jour.

Patients souffrant de problèmes rénaux

Si vous souffrez d'un problème rénal, votre médecin pourra adapter votre dose.

→ **Parlez-en à votre médecin** si tel est votre cas.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Situations nécessitant votre vigilance

Un petit nombre de patients traités par Zinacef ont développé des réactions allergiques ou des réactions cutanées potentiellement graves.

Les symptômes de ces réactions incluent :

- **réactions allergiques sévères.** Les signes incluent une **éruption cutanée associant des lésions surélevées et des démangeaisons, un gonflement**, parfois au niveau du visage ou de la bouche, provoquant des **difficultés pour respirer**.
 - **éruption cutanée**, pouvant former des **cloques**, ayant l'apparence de **petites cibles** (petites taches centrales foncées entourées d'une zone plus pâle bordée d'un anneau sombre).
 - **éruption cutanée étendue** avec **cloques** et la **peau qui pèle**. (Ces signes peuvent être ceux d'un *syndrome de Stevens-Johnson* ou d'une *nécrose épidermique toxique*).
 - **infections fongiques** en de rares occasions, des médicaments tels que Zinacef peuvent provoquer une prolifération de levures (*Candida*) dans l'organisme, responsables d'infections fongiques (telles que le muguet). Cet effet indésirable est plus susceptible de survenir au cours d'un traitement par Zinacef sur une longue période.
- ➔ **Contactez immédiatement un médecin ou un(e) infirmier(ère) si vous présentez l'un de ces symptômes.**

Effets indésirables fréquents

Ceux-ci peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 10** :

- douleur au site d'injection, gonflement et rougeur le long d'une veine.
- ➔ **Prévenez votre médecin** si l'un de ces signes ou symptômes vous gêne.

Effets indésirables fréquents pouvant être révélés lors d'une analyse de sang:

- augmentation de substances (*enzymes*) produites par le foie
- modification du nombre de vos globules blancs (*neutropénie* ou *éosinophilie*)
- faible taux de globules rouges (*anémie*)

Effets indésirables peu fréquents

Ceux-ci peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 100** :

- éruption cutanée, démangeaisons, éruption avec boutons (*urticaire*)
 - diarrhées, nausées, douleurs abdominales
- ➔ **Informez votre médecin** si vous présentez l'un de ces symptômes.

Effets indésirables peu fréquents pouvant être révélés lors d'une analyse de sang:

- faible taux de globules blancs (*leucopénie*)
- augmentation du taux de bilirubine (une substance produite par le foie)
- test de Coombs positif.

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables sont survenus chez un très petit nombre de sujets, mais leur fréquence exacte est indéterminée :

- infections fongiques
- température élevée (*fièvre*)
- réactions allergiques
- inflammation du côlon (gros intestin), provoquant des diarrhées habituellement accompagnées de sang et de mucus, douleurs abdominales
- inflammation au niveau des reins et des vaisseaux sanguins
- destruction trop rapide des globules rouges (*anémie hémolytique*).

- éruption cutanée pouvant former des cloques, ayant l'apparence de petites cibles (petites taches centrales sombres entourées d'une zone plus pâle bordée d'un anneau sombre - *érythème polymorphe*).

→ **Informez votre médecin** si vous présentez l'un de ces symptômes.

Effets indésirables pouvant être révélés lors d'une analyse de sang :

- diminution du nombre de plaquettes sanguines (cellules aidant la coagulation du sang - *thrombocytopénie*)
- élévation des taux d'urée et de la créatinine sérique dans le sang.

Si vous présentez un quelconque effet indésirable

→ **Parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.** Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver Zinnat

[A compléter au niveau national]

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois mentionné.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Zinacef

[A compléter au niveau national]

Aspect de Zinacef et contenu de l'emballage extérieur

[A compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[A compléter au niveau national]

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

250 mg, poudre pour solution injectable

Autriche : Curocef

Danemark, Finlande, Grèce, Hongrie, Irlande, Lituanie, Malte, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Espagne, Suède, Royaume-Uni : Zinacef

Italie : Curoxim

France : Zinnat

500 mg, poudre pour solution injectable

Italie : Curoxim

750 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

Austria : Curocef

Belgique, Bulgarie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Portugal, Roumanie, Slovénie, Espagne, Suède, Royaume-Uni : Zinacef

Italie : Curoxim

France : Zinnat

1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

Italie : Curoxim

1,5 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion

Autriche : Curocef

Belgique, Bulgarie, Chypre, République Tchèque, Danemark, Estonie, Finlande, Grèce, Hongrie, Islande, Irlande, Lituanie, Luxembourg, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Roumanie, Slovénie, Espagne, Suède, Royaume-Uni : Zinacef

France : Zinnat

2 g, poudre pour solution pour perfusion

Italie : Curoxim

750 mg, Monovial poudre pour solution pour perfusion

Italie : Curoxim

1,5 g, Monovial poudre pour solution pour perfusion

Belgique, Luxembourg : Zinacef

Italie : Curoxim

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

<-----

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Instructions pour la reconstitution

Volumes à ajouter et concentrations de solution, pouvant être utilisés si des doses fractionnées sont nécessaires.

Volumes à ajouter et concentrations de solution pouvant être utilisés, si des doses fractionnées sont nécessaires			
Taille du flacon		Quantité d'eau à ajouter (ml)	Concentration approximative en céfuroxime (mg/ml)**
250 mg, poudre pour solution injectable			
250 mg	Intramusculaire	1 ml	216
	Intraveineuse	Au moins 2 ml	116
500 mg, poudre pour solution injectable			
500 mg	Intramusculaire	2 ml	216
750 mg, poudre pour solution injectable ou pour perfusion			
750 mg	Intramusculaire	3 ml	216
	Bolus intraveineux	au moins 6 ml	116
	Perfusion intraveineuse	au moins 6 ml	116
1 g, poudre pour solution injectable			

1 g	Intramusculaire Bolus intraveineux	4 ml 10 ml	216 94
1,5 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion			
1,5 g	Intramusculaire Bolus intraveineux Perfusion intraveineuse	6 ml au moins 15 ml 15 ml*	216 94 94
2 g, poudre pour solution pour perfusion			
2 g	Perfusion intraveineuse	20 ml	94

* Solution reconstituée à ajouter à 50 ou 100 ml de liquide de perfusion compatible (voir informations sur la compatibilité ci-dessous)

** Le volume résultant de la solution de céfuroxime dans le milieu de reconstitution est augmenté en raison du facteur de déplacement de la substance médicamenteuse, aboutissant aux concentrations listées en mg/ml.

Zinacef 750 mg et 1 g, poudre pour solution pour perfusion (présentation Monovial)

Préparation de la solution pour perfusion intraveineuse

Le contenu du Monovial est ajouté à des poches de perfusion de petit volume contenant du chlorure de sodium pour injection à 0,9 % ou du dextrose pour injection à 5 % ou toute autre solution compatible.

1. Enlever la partie supérieure amovible de l'étiquette puis le capuchon.
2. Insérer l'aiguille du Monovial dans le site d'injection de la poche de perfusion.
3. Pour activer, pousser le porte-aiguille en plastique du Monovial dans l'épaule du flacon jusqu'à ce qu'un « clic » se fasse entendre.
4. Tenir l'ensemble verticalement et remplir le flacon aux deux tiers environ en exerçant plusieurs pressions sur la poche.
5. Agiter le flacon pour reconstituer la céfuroxime sodique.
6. Placer le flacon au dessus de la poche puis transférer la céfuroxime sodique reconstituée dans la poche de perfusion en exerçant une pression sur la poche, puis en la relâchant.
7. Répéter les étapes 4 à 6 pour rincer l'intérieur du flacon. Jeter le Monovial vide avec précaution. Vérifier la bonne dissolution de la poudre et que la poche ne présente aucune fuite.

Compatibilité :

1,5 g de céfuroxime sodique reconstitué avec 15 ml d'eau pour préparations injectables peut être ajouté à du métronidazole injection (500 mg/100 ml). Les deux substances restent actives jusqu'à 24 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

1,5 g de céfuroxime sodique est compatible avec de l'azlocilline dosée à 1 g (dans 15 ml) ou à 5 g (dans 50 ml) jusqu'à 24 heures à 4°C ou pendant 6 heures à une température ne dépassant pas 25°C.

La céfuroxime sodique (5 mg/ml) diluée dans 5 % m/v ou 10 % m/v de xylitol pour injection peut être conservé jusqu'à 24 heures à 25°C.

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

La céfuroxime sodique est compatible avec les liquides de perfusion suivants. Elle conserve toute son efficacité jusqu'à 24 heures à température ambiante dans :

- Chlorure de sodium à 0,9 % m/v pour injection BP
- Dextrose à 5 % pour injection BP
- Chlorure de sodium à 0,18 % m/v avec dextrose à 4 % pour injection BP
- Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 % pour injection
- Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,45 % pour injection
- Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,225 % pour injection
- Dextrose à 10 % pour injection
- Sucre inverti à 10 % dans de l'eau pour injection
- Soluté de Ringer pour injection USP
- Soluté de lactate de Ringer pour injection USP

Lactate de sodium pour injection M/6

Lactate de sodium composé pour injection BP (solution de Hartmann)

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

La céfuroxime sodique s'est également avérée compatible pendant 24 heures à température ambiante lorsqu'elle a été mélangée à une perfusion IV contenant :

de l'héparine (10 et 50 unités/ml) dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ; du chlorure de potassium (10 et 40 mEq) dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection.