

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NECAXIME 1 g, poudre pour solution injectable (IM - IV)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Céfotaxime 1 g
Sous forme de Céfotaxime sodique

Pour un flacon de poudre.

Excipient: sodium.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable (IM-IV).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du céfotaxime. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

Elles sont limitées:

- aux infections sévères dues aux germes sensibles au céfotaxime, en particulier les septicémies, les endocardites et les méningites, à l'exclusion de celles à *Listeria monocytogenes*;
- à la prophylaxie des résections endoscopiques de prostate.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez les sujets aux fonctions rénales normales

Adultes

- 3 g/jour en moyenne pouvant être portée jusqu'à 12 g selon la sévérité de l'infection.
- Dans les infections urinaires, la posologie de 2 g/jour peut être suffisante.
- Prophylaxie des résections endoscopiques de prostate: 1 g I.V à l'induction anesthésique.
- Méningites: 200 à 300 mg/kg/jour, on ne dispose pas d'éléments d'efficacité ou de tolérance au-delà de 24 g/jour.

Dans la méningite à pneumocoque dans les premières 48 - 72 heures:

- 50 à 75 mg/kg en perfusion veineuse de 20 minutes toutes les 6 heures (soit 200 à 300 mg/kg/jour),
- suivi de 15 mg/kg de vancomycine en perfusion veineuse de 60 minutes (soit 60 mg/kg/jour) en cas de signes de gravité ou en présence de facteurs de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Ce schéma posologique sera poursuivi au-delà des 48 - 72 heures selon la CMI de la souche isolée de pneumocoque.

Enfants, Nourrissons et Nouveau-nés à terme

50 mg/kg/jour en moyenne, à répartir en trois injections par voie I.V., posologie pouvant être portée jusqu'à 200 mg/kg/jour selon la sévérité de l'infection.

Chez le nourrisson de plus de 3 mois et l'enfant:

Dans la méningite à pneumocoque dans les premières 48 - 72 heures:

- 50 à 75 mg/kg en perfusion veineuse de 20 minutes toutes les 6 heures (soit 200 à 300 mg/kg/jour),
- suivi de 15 mg/kg de vancomycine en perfusion veineuse de 60 minutes (soit 60 mg/kg/jour).

Ce schéma posologique sera poursuivi au-delà des 48 - 72 heures selon la CMI de la souche isolée de pneumocoque.

Prématurés

50 mg/kg/jour en deux injections I.V., cette posologie pouvant être portée à 100 mg/kg/jour dans les cas d'infections sévères.

Chez les sujets insuffisants rénaux

· Lorsque la clairance de la créatinine est supérieure à 5 ml/min, la dose unitaire restera identique à celle des sujets à fonction rénale normale. Elle sera diminuée de moitié pour une clairance de la créatinine égale ou inférieure à 5 ml/min.

· Chez les malades adultes sous hémodialyse, une injection intraveineuse de 1 g, effectuée à la fin de chaque séance de dialyse et répétée toutes les 24 heures, apparaît suffisante pour traiter efficacement la plupart des infections.

Mode d'administration

Voie intramusculaire

Injection profonde et en pleine masse musculaire.

Voie intraveineuse

Injection directe ou perfusion de 20 à 60 minutes.

· Recommandations: utiliser la préparation extemporanément.

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 d'emploi

Mises en garde spéciales

· 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:

* l'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients pénicillinosensibles; une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration;

* l'emploi des céphalosporines est à proscrire formellement chez le sujet 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 l'accident anaphylactique possible.

* les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) observées avec ces deux types de substances peuvent être graves et parfois fatales.

· Des diarrhées, graves et persistantes ont été observées lors de l'utilisation d'antibiotiques appartenant à plusieurs familles. Ces épisodes peuvent être symptomatiques d'une colite pseudo-membraneuse qui peut être mortelle et dont le diagnostic repose sur la colonoscopie.

Cet accident, rare avec les céphalosporines, impose l'arrêt immédiat du traitement et la mise en route d'une antibiothérapie spécifique appropriée (vancomycine). L'administration de produits favorisant la stase fécale doit absolument être évitée.

Précautions d'emploi

- Il est prudent de surveiller la fonction rénale au cours du traitement en cas d'association du céfotaxime avec des antibiotiques potentiellement néphrotoxiques (aminosides en particulier) ou des diurétiques type furosémide ou acide étacrynique.
 - En cas d'insuffisance rénale, adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie (voir rubrique 4.2).
 - Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 50,5 mg de sodium soit 2,09 mmol de sodium par gramme de céfotaxime sodique. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
- Examens paracliniques
- Une positivité du test de Coombs a été obtenue en cours de traitement par des céphalosporines. Ceci pourrait également survenir chez les sujets traités par le céfotaxime.
 - Il peut se produire une réaction faussement positive lors de la recherche du glucose dans les urines avec des substances réductrices, mais non lorsqu'on utilise des méthodes spécifiques à la glucose oxydase.

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

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées: il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation du céfotaxime peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin. En effet, les données cliniques, bien qu'en nombre limité, sont rassurantes et les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique du céfotaxime.

Allaitement

Le passage dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique.

Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

- Des réactions anaphylactiques (angio-œdème, bronchospasme, choc anaphylactique...) peuvent survenir rarement.
- Manifestations cutanées: rash, prurit, urticaire. Comme pour d'autres céphalosporines, quelques cas d'éruption bulleuse ont été rapportés (érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell).
- Manifestations digestives: diarrhée, colites pseudo-membraneuses.
- Manifestations hématologiques: éosinophilie, neutropénie, thrombopénie réversibles à l'arrêt du traitement.
- Manifestations hépatiques: élévation transitoire des transaminases (ASAT, ALAT) et des phosphatases alcalines.
- Néphrotoxicité: des altérations de la fonction rénale ont été observées avec des antibiotiques du même groupe, surtout en cas de traitement associé avec les aminosides et les diurétiques puissants. De rares cas de néphrite interstitielle ont été rapportés.
- L'administration de fortes posologies de bêta-lactamines, en particulier chez l'insuffisant rénal, peut entraîner des encéphalopathies métaboliques (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives). Une vigilance particulière doit s'appliquer aux patients traités pour méningite.
- Veinites après injection intraveineuse.

- Douleur au point d'injection intramusculaire.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage avec les bêta-lactamines, risque d'encéphalopathie métabolique réversible.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIBIOTIQUES ANTIBACTERIENS de la famille des bêta-lactamines du groupe des céphalosporines de 3^{ème} génération.

(J: Anti-infectieux) J01DA10

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S ≤ 4 mg/l et R > 32 mg/l

CMI pneumocoque : S ≤ 0,5 mg/l et R > 2 mg/l (voie parentérale)

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
ESPECES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	15 - 35 %
<i>Staphylococcus méti-S</i>	
<i>Streptococcus</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	
Aérobies à Gram négatif	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	20 - 30 %
<i>Branhamella catarrhalis</i>	
<i>Citrobacter freundii</i>	
<i>Citrobacter koseri</i>	20 - 40 %
<i>Enterobacter</i>	
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus</i>	0 - 20 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella</i>	
<i>Morganella morganii</i>	
<i>Neisseria</i> y compris <i>Neisseria meningitidis</i>	
et <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Pasteurella multocida</i>	20 - 30 %
<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Providencia</i>	
<i>Salmonella</i>	
<i>Serratia</i>	
<i>Shigella</i>	
<i>Yersinia</i>	
Catégories	
Anaérobies	
<i>Clostridium perfringens</i>	15 - 20 %
<i>Fusobacterium</i>	

<i>Peptostreptococcus</i> <i>Prevotella</i>	15 - 20 %
ESPÈCES RÉSISTANTES	
Aérobies à Gram positif	
Entérocoques	
<i>Listeria</i>	
<i>Staphylococcus méti-R *</i>	
Aérobies à Gram négatif	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	
<i>Burkholderia cepacia</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
Anaérobies	
<i>Bacteroides fragilis</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

· Concentration sérique

Chez l'adulte

- Après injection de 1 g en I.V. directe, on obtient une concentration supérieure à 100 µg/ml dès la 5^{ème} minute.
- La perfusion de 1 g en 4 heures conduit à un taux sérique en plateau, voisin de 15 µg/ml, à partir de la 2^{ème} heure.
- Après injection de 1 g en I.M., le pic sérique, atteint à la 30^{ème} minute, est voisin de 24 µg/ml.
- Après injection de 500 mg par voie veineuse (en 15 minutes), on obtient une concentration maximale supérieure à 40 µg/ml au bout de 20 minutes.
- Après injection de 500 mg en I.M., on obtient une concentration maximale de 12 µg/ml à la 30^{ème} minute.
- Les concentrations sériques maximales après injection IV de 15 mg/kg de céfotaxime ne varient pas significativement en tenant compte du degré de l'insuffisance rénale.

Chez l'enfant

- Après administration chez l'enfant ou le nourrisson, de 25 mg/kg par voie I.M. ou I.V., les taux sériques sont, respectivement, de 25,3 ± 4,7 µg/ml au bout d'une demi-heure et de 53,3 ± 10,3 µg/ml au bout de 5 minutes.

· Demi-vie d'élimination

Chez l'adulte

Elle est de l'ordre de:

40 mn en I.V.

80 mn en I.M.

La demi-vie d'élimination du céfotaxime est peu modifiée en cas d'insuffisance rénale. Par contre, celle du métabolite désacétyl-céfotaxime devient importante lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 5 ml/mn.

Chez l'enfant

Elle est de l'ordre de 1 h environ par voie I.M. ou I.V.

Elle est environ deux fois plus élevée chez le nouveau-né à terme et jusqu'à 2 à 5 fois plus élevée chez le prématuré.

· Diffusion humorale et tissulaire

- Diffusion dans le liquide d'ascite non infecté de malades cirrhotiques: après injection I.M. de 1 g toutes les 12 heures, les concentrations, variables d'un sujet à l'autre, atteignent leur maximum à la 2^{ème} heure.
 - Une heure après, le taux moyen est de 7,32 µg/ml.
 - Deux heures après, le taux moyen est de 9,97 µg/ml.

- Concentration dans le mucus bronchique: les concentrations les plus élevées sont obtenues à la 3ème heure en I.M. et dès la 2ème heure en I.V.
 - Après 1 g en I.M., le taux moyen est de 1,20 µg/ml.
 - Après 2 g en I.V., le taux moyen est de 2,20 µg/ml.
- Concentrations moyennes maximales dans les crachats:
 - Après 2 g en I.V.: 2,91 ± 2,08 µg/ml (à la 2ème heure).
 - Après 1 g en I.M.: 1,33 ± 0,43 µg/ml (à la 4ème heure).
- ❖ Les taux moyens dans les tissus bronchique et pulmonaire, une heure après une dose de 2 g I.V., ont été respectivement de 7,5 µg/g et de 5,3 µg/g.
Trois heures après la dernière injection I.M. de 1 g (posologie: 1 g x 2/jour), la moyenne des concentrations pulmonaires a été de 17,89 µg/g.
- Pénétration dans le liquide pleural:
 - Chez 6 adultes atteints de pleurésie exsudative recevant 1 g en I.V., les concentrations les plus élevées sont obtenues à la 3ème heure.
 - Une heure après, le taux moyen est de 6,8 ± 4,9 µg/ml.
 - Trois heures après, le taux moyen est de 7,1 ± 3,5 µg/ml.
 - Chez 6 enfants atteints de pleurésie purulente et recevant 25 mg/kg toutes les 6 heures par voie I.V. ou par voie I.M., les concentrations maximales étaient obtenues généralement à la 3ème heure (le taux moyen est de 3 µg/ml après I.M. et 5,5 µg/ml après I.V.) et restaient encore importantes à la 6ème heure (le taux moyen est de 2,5 µg/ml après I.M. et 4,4 µg/ml après I.V.).
- Concentration dans le liquide d'otite:
 - Chez l'enfant recevant 50 mg/kg/jour par voie I.M., la concentration, évaluée 1 heure après l'injection du matin, était d'environ 1 µg/ml, ce taux persiste en plateau pendant plusieurs heures.
 - Après injection I.V., les taux sont de 2 à 3 µg/ml, mais ils diminuent plus rapidement.
 - Lorsque la dose injectée par voie I.M. est de 100 mg/kg/jour, les concentrations sont de 15 à 20 µg/ml.
- Concentration dans le L.C.R.:
 - Chez 4 sujets ayant une méningite, les concentrations ont été de 2,25 à 15,2 µg/ml, 2 heures après administration de 1 ou 2 g par voie veineuse.
 - Chez 13 enfants atteints de méningite bactérienne d'étiologies diverses, on a observé une concentration maximale de l'ordre de 14 µg/ml, 1 ou 2 heures après l'injection d'une dose de 25 ou 50 mg/kg par voie veineuse.
- Concentration dans l'os:
 - Les concentrations, variables selon les individus et la dose utilisée, atteignent 15,4 µg/ml avec une posologie de 2 g I.M. x 3 et 5,4 µg/ml, une heure après une dose unique de 2 g par voie I.V.
- Concentration dans l'humeur aqueuse:
 - Chez les sujets atteints de cataracte, recevant 2 g I.V., les concentrations obtenues, une heure après, sont de 0,265 à 2,30 µg/ml (moyenne: 0,914 µg/ml).
- Concentration dans le tissu prostatique:
 - Après injection I.V. de 2 g chez 26 malades, la concentration dans le tissu prostatique atteint une valeur moyenne de 10,12 µg/g en 30 - 35 minutes et de 22,46 µg/g en 90 minutes.
- Passage dans le lait:
 - 2 à 3 heures après une injection I.V. de 1 g, la concentration moyenne est de 0,35 µg/ml ± 0,09 (extrêmes: 0,25 à 0,52).
 - Après la 6^{ème} heure, ce taux est de 0 à 0,22 µg/ml
- Passage transplacentaire:
 - Après 1 g I.V., les concentrations obtenues sont les suivantes:
 - placenta ≤ 2,45 µg/g;
 - liquide amniotique ≤ 3,3 µg/ml;
 - fœtus:

- sérum $\leq 6,7 \mu\text{g/ml}$,
- rein $\leq 6,3 \mu\text{g/g}$,
- poumon $\leq 2,4 \mu\text{g/g}$,
- L.C.R. $\leq 2,1 \mu\text{g/ml}$.

- La liaison aux protéines est de l'ordre de 20 à 40 pour cent.

Biotransformation

· Il existe dans le sang un dérivé désacétylé dont l'activité varie selon les germes de $\frac{1}{2}$ à $\frac{1}{10}$ de celle du céfotaxime.

· Au moins 20 pour cent de la dose injectée sont retrouvés dans les urines des 24 heures sous forme d'un dérivé désacétylé.

Excrétion

Urinaire

Chez l'adulte

- La concentration urinaire est de l'ordre de $1\ 000 \mu\text{g/ml}$ dans les 6 heures suivant l'injection de 1 g par voie I.M., (élimination de 60 ± 4 pour cent dans les 24 heures).
- Elle est de l'ordre de $1300 \mu\text{g/ml}$ dans les 4 heures suivant l'injection de 1 g par voie I.V. directe (élimination de $64 \pm 1,5$ pour cent dans les 24 heures).
- Elle est de l'ordre de $600 \mu\text{g/ml}$ dans les 4 heures suivant la perfusion veineuse de 1 g en 4 heures (élimination de 50 pour cent dans les 12 heures).
- La concentration urinaire est de l'ordre de $560 \mu\text{g/ml}$ dans les 6 heures suivant l'injection de 500 mg en I.M., avec une élimination dans les 24 heures de 61 ± 6 pour cent.
- Après injection de 500 mg par voie veineuse (en 15 mn), l'élimination dans les 24 heures est de 63 ± 9 pour cent.

Chez l'enfant

- L'excrétion urinaire était chez 38 enfants (de 3 semaines à 12 ans), après une dose de 25 mg/kg en I.V., de $56,3 \pm 7,8$ pour cent de la dose administrée au bout de 6 heures.

Biliaire

- Après injection I.M. de 500 mg toutes les 8 heures, on obtient un taux moyen de l'ordre de $2 \mu\text{g/ml}$ dans la bile hépatique (5 sujets).
- Après injection I.V. de 1 g toutes les 6 heures, on obtient des taux moyens très supérieurs dans la bile vésiculaire ($33,7$ à $49,3 \mu\text{g/ml}$), mais très faibles dans la paroi vésiculaire: $1 \mu\text{g/g}$ (5 sujets).

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sans objet.

6.2. Incompatibilités

Ne jamais mélanger le céfotaxime avec un autre antibiotique dans la même seringue ou la même perfusion.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C .

Après reconstitution, la solution doit être utilisée immédiatement.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre incolore de type III) de 10 ml avec bouchon en caoutchouc (chlorobutyle) serti d'une capsule (aluminium). Boîte de 1 flacon.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation
Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
Nectar Lifescience Limited
S.C.O.38-39, Sector 9-D,
Chandigarh - 160009
India

8. DOSIMETRIE
Sans objet.

9. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES
Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.
Médicament soumis à prescription hospitalière.