

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Céfuroxime sodique
Quantité correspondant en céfuroxime..... 750 mg
Pour un flacon de poudre

Contient 40,6 mg de sodium par flacon.

Pas d'excipients.

Solvant : eau stérile pour injection (10ml)

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable (IM., IV.).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

RIPAXIL 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

L'ensemble de l'information relative aux posologies des spécialités RIPAXIL par voie IV ou IM est mentionné dans cette rubrique. Il importe de toujours se référer à l'information pertinente en fonction de la dose et de la voie d'administration utilisés.

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 RIPAXIL chez les patients ayant une insuffisance rénale importante afin de compenser une élimination plus lente.

Tableau 3 : Doses recommandées de RIPAXIL 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 une altération de la fonction hépatique, aucun effet sur la pharmacocinétique de la céfuroxime n'est attendu.

Mode d'administration

RIPAXIL 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. Les injections intramusculaires doivent être effectuées dans un muscle relativement volumineux et à une dose maximale de 750 mg sur un même site. Pour des doses supérieures à 1,5 g, l'administration doit se faire par voie intraveineuse.

Pour les instructions concernant la reconstitution 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 la famille des bêta-lactamines, des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été rapportées. En cas de survenue 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 antibiotiques de la famille des céphalosporines ou à des 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 antibiotiques de la famille des bêta-lactamines.

Association à des diurétiques puissants ou des aminosides

Les doses élevées de céphalosporines doivent être administrées 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 les patients ayant des antécédents connus d'insuffisance 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, avec une sévérité pouvant aller de légère à menaçant le pronostic vital, ont été rapportés avec l'utilisation de la céfuroxime. Ce diagnostic doit être envisagé chez des patients présentant des diarrhées pendant ou après un traitement par la céfuroxime (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement par céfuroxime et l'administration d'un traitement spécifique contre *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 pour le 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 observée à la suite de l'utilisation de la 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 RIPAXIL contient du sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

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 est déconseillée. 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

En raison d'une possible altération de la fonction rénale en cas d'association, les doses élevées de céphalosporines doivent être administrées avec prudence chez les patients traités par des diurétiques puissants (tels que le furosémide) ou des médicaments potentiellement néphrotoxiques (tels que les aminosides).

Autres interactions

Détermination des taux sanguin/plasmatique de glucose : se 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. 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). RIPAXIL 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. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par céfuroxime doit être prise en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

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

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, il est peu probable que la céfuroxime affecte 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 de l'incidence de la plupart des effets indésirables. 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 < 1/10 000) ont été principalement déterminées sur la base des données recueillies depuis 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, par fréquence et par 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 système d'organe	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			Prolifération de <i>Candida</i> , prolifération de <i>Clostridium difficile</i>
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie, éosinophilie, diminution de la concentration en hémoglobine	Leucopénie, test de Coombs positif	Thrombocytopénie, anémie hémolytique
Affections du système immunitaire			Fièvre d'origine médicamenteuse, néphrite interstitielle, anaphylaxie, vascularite cutanée
Affections gastro-intestinales		Troubles gastro-intestinaux	Colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4)
Affections hépatobiliaires	Elévation transitoire des enzymes hépatiques	Elévation transitoire de la bilirubine	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruptions cutanées, urticaire et prurit	Erythème polymorphe, nécrose épidermique toxique et syndrome de

			Stevens-Johnson, œdème angioneurotique
Affections du rein et des voies urinaires			Elévations de la créatinine sérique, élévations de l'urée sanguine et diminution de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.4).
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection pouvant inclure douleur et thrombophlébite		
<i>Description des effets indésirables sélectionnés</i> 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. Une élévation transitoire du taux sérique des enzymes hépatiques ou de la bilirubine a été observée et était habituellement réversible. 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.			

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

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

Mécanisme 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)	
	Sensible	Résistant
Entérobactéries ¹	≤ 8 ²	> 8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Remarque ³	Remarque ³
<i>Streptococcus</i> 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 associé à un effet important sur le plan clinique (y compris les BLSE et les enzymes AmpC à médiation plasmidique). Certaines souches produisant des bêta-lactamases sont caractérisés comme sensibles ou intermédiaires aux céphalosporines de 3^{ème} ou 4^{ème} génération et doivent être rapportées comme telles, c'est-à-dire que la présence ou l'absence d'une BLSE n'interfère pas sur la catégorisation de l'isolat clinique. Dans de nombreux cas, la détection et la caractérisation d'une BLSE est recommandée ou obligatoire pour des objectifs de contrôle des infections (épidémiologie, mesures d'hygiène...).

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 des streptocoques des groupes A, B, C et G aux céphalosporines est déduite de la sensibilité à la benzylpénicilline.

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.

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>
<u>Aérobies à Gram négatif :</u> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Espèces inconstamment sensibles
<u>Aérobies à Gram positif :</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (groupe des viridans)
<u>Aérobies à Gram négatif :</u> <i>Citrobacter</i> spp. n'incluant pas <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. n'incluant pas <i>E. aerogenes</i> et <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. n'incluant pas <i>P. penneri</i> et <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.
Espèces naturellement résistantes
<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>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</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 voire 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 ne semble y avoir aucune 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 fréquemment en cause 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 diminution de la fonction rénale, 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 insuffisance 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, une altération 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

Sans objet.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'étude d'incompatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

2 ans avant reconstitution.

Après ouverture/reconstitution : le produit doit être utilisé immédiatement ou conservé, pas plus de 24h, à une température comprise entre +2 et +8°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans un endroit sec en dessous de 30°C. Protéger de la lumière
Tenir hors de portée et de la vue des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

750 mg de poudre en flacon (verre). Boîte de 1.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions pour la reconstitution

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

Volumes à ajouter et concentrations pouvant être utilisés si des doses fractionnées sont nécessaires				
Taille du flacon	Voie d'administration	Forme	Quantité d'eau pour préparations injectables à ajouter (ml)	Concentration approximative en céfuroxime (mg/ml)*
750 mg	Intramusculaire	Suspension	3 ml	216
	Bolus intraveineux	Solution	au moins 6 ml	116

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

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

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

IMEX PHARMA

Rose Belle Building, Unit 3
Rose Belle Business Park
Mauritius

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

18/04/2018

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I