

1.5 PRODUCT INFORMATION

1.5.1 Prescribing information (Summary of products characteristics)

1. Nom du médicament

Céfotaxime sodique pour injection 1000mg

2. Composition qualitative et quantitative

Sr.No .	Matériaux	Allégation sur l'étiquette (mg)	spécification	Dépassements (en %)	Standard par Poids par flacon (en mg)	Réanalyser pour l'inclusion
1.	Céfotaxime sodique Stérile	1000	USP	N / A	1180 MG	Ingrédient pharmaceutique actif

3. Forme pharmaceutique

Poudre pour solution injectable ou pour perfusion.

Une poudre cristalline blanc cassé à jaune pâle, remplie dans un flacon en verre transparent de 20 ml,

4. Données cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Il faut tenir compte des recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des agents antibactériens. Le céfotaxime sodique est indiqué pour le traitement des infections sévères suivantes lorsque celles-ci sont connues ou considérées comme très probablement dues à des organismes sensibles au céfotaxime .

- Infections des voies respiratoires inférieures
- Infections des reins et des voies urinaires
- Infections de la peau et des tissus mous
- Infections génitales causées par des gonocoques, en particulier lorsque la pénicilline a échoué ou ne convient pas
- Infections intra-abdominales (y compris péritonite)
- Lyme- borréliose (en particulier les stades II et III)
- Méningite aiguë en cas de micro-organismes à Gram négatif en association avec un autre antibiotique approprié

MODULE I	ADMINISTRATIVE	
Confidential document (ORI/TEX-01)	Cefotaxime For Injection USP 1000 mg	Page 13 of 39

- Sepsis en cas de microorganisme Gram négatif en association avec un autre antibiotique approprié
 - Endocardite en cas de microorganisme Gram négatif en association avec un autre antibiotique approprié
- Peri prophylaxie -operative dans les procédures chirurgicales telles que le cancer colorectal, gastro - intestinal, de la prostate, uro - génital et gynécologique chirurgie chez les patients qui ont un risque certain de post-opératoires infections. Le céfotaxime doit être utilisé en association avec un autre antibiotique pouvant fournir une couverture anaérobie dans le traitement des infections intra-abdominales. Le céfotaxime doit être utilisé en association avec un aminoside dans le traitement des infections causées par Pseudomonas.

La protection est mieux assurée en atteignant des concentrations tissulaires locales adéquates au moment où la contamination est susceptible de se produire.

L'administration doit généralement être interrompue dans les 24 heures, car la poursuite de l'utilisation d'un antibiotique dans la majorité des interventions chirurgicales ne réduit pas l'incidence des infections ultérieures.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le céfotaxime sodique peut être administré par voie intraveineuse, par injection ou perfusion en bolus, ou par voie intramusculaire. La posologie, la voie et la fréquence d'administration doivent être déterminées par la gravité de l'infection, la sensibilité des organismes responsables et l'état du patient. Le traitement peut être initié avant que les résultats des tests de sensibilité ne soient connus.

Le clinicien doit consulter les protocoles publiés pour obtenir des informations sur les schémas posologiques dans des conditions spécifiques telles que la gonorrhée , les infections à Pseudomonas et les infections du SNC.

La posologie et le type d'administration dépendent de la gravité de l'infection, de la sensibilité de la bactérie et de l'état du patient.

La durée du traitement dépend de l'évolution de la maladie. En règle générale, le céfotaxime est administré pendant 3 à 4 jours supplémentaires après amélioration / régression des symptômes.

Les adultes et les enfants de plus de 12 ans reçoivent en général 1 g de céfotaxime toutes les 12 heures. Dans les cas graves, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 12 g. Des doses quotidiennes allant jusqu'à 6 g peuvent être divisées en au moins deux administrations individuelles à des intervalles de 12 heures. Des doses quotidiennes plus élevées doivent être divisées en au moins 3 à 4 administrations individuelles à des intervalles de 8 ou 6 heures respectivement.

Le tableau suivant peut servir de guide pour les dosages:

MODULE I	ADMINISTRATIVE	
Confidential document (ORI/TEX-01)	Cefotaxime For Injection USP 1000 mg	Page 14 of 39

Type d'infection	Céfotaxime à dose unique	Intervalle de dose	Dose quotidienne de céfotaxime
Infections typiques, dans lesquelles la sensibilité est démontrée et la bactérie est prouvée ou suspectée	1 g	12 heures	2 g
Infections, dans lesquelles diverses bactéries avec une sensibilité élevée à moyenne sont démontrées ou suspectées	2 g	12 heures	4 g
Maladie bactérienne imprécise qui ne peut être localisée et où le patient est gravement malade	2 à 3 g	8 heures jusqu'à 6 h jusqu'à 6 h	6 grammes jusqu'à 8 g jusqu'à 12 g

Pour le traitement de la gonorrhée chez l'adulte, 1 flacon de Céfotaxime sodique pour injection 500 mg administré en une seule administration.

Dans la plupart des cas, en raison de bactéries infectieuses moins sensibles, une augmentation peut être nécessaire, c'est-à-dire 1 g de céfotaxime. Un examen de la syphilis doit être effectué avant de commencer le traitement.

Prophylaxie périopératoire

Pour péri infection -operative prophylaxie l'administration d'une dose unique de 1 à 2 g céfotaxime 30 à 60 minutes avant l'opération est recommandée. Un autre antibiotique pour couvrir les organismes anaérobies est nécessaire. Une dose répétée est nécessaire si la durée de l'opération dépasse 90 minutes.

Recommandations de doses spéciales

Borréliose de Lyme : une dose quotidienne de 6 g de céfotaxime (durée de 14 à 21 jours). La dose quotidienne était généralement administrée divisée en 3 parties (2 g de céfotaxime 3 fois par jour).

Les nourrissons et les enfants jusqu'à 12 ans reçoivent 50 à 100 mg de céfotaxime selon la gravité de l'infection (jusqu'à 150 mg) par kilogramme de poids corporel par jour, répartis en doses égales, administrées à des intervalles de 12 (jusqu'à 6) heures. Dans certains cas, en particulier dans les situations mettant la vie en danger, il peut être nécessaire d'augmenter la dose quotidienne à 200 mg de céfotaxime par kilogramme de poids corporel.

Chez les nouveau-nés et les nourrissons, les doses de 50 mg de céfotaxime par kilogramme de poids corporel et par jour ne doivent pas être dépassées en raison de la clairance rénale incomplète.

En cas de situations potentiellement mortelles, il peut être nécessaire d'augmenter la dose quotidienne.

Dans ces situations, le tableau suivant est recommandé.

Âge	Dose quotidienne de céfotaxime	
MODULE I	ADMINISTRATIVE	
Confidential document (ORI/TEX-01)	Cefotaxime For Injection USP 1000 mg	Page 15 of 39

0 à 7 jours	50 mg / kg toutes les 12 heures IV
7 jours - 1 mois	50 mg / kg toutes les 8 heures IV
> 1 mois	75 mg / kg toutes les 8 heures IV

Il n'est pas nécessaire de faire la distinction entre les nourrissons prématurés et les nourrissons d'âge gestationnel normal.

Posologie en cas d'insuffisance rénale

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 20 ml / minute, la dose d'entretien est réduite de moitié par rapport à la dose normale. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 5 ml / minute, une réduction de la dose d'entretien à 1 g de céfotaxime (divisée en 2 administrations individuelles à 12 heures d'intervalle) semble appropriée. Les recommandations énoncées sont basées sur des expériences avec des adultes.

Depuis céfotaxime est dans une large mesure éliminée par hémodialyse, une dose supplémentaire doit être administrée à des patients qui sont dialysés, après la procédure de dialyse.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients dont la fonction est normale.

Autres conseils

Teneur en électrolytes des solutions injectables: Le céfotaxime étant disponible sous forme de sel de sodium, la teneur en sodium par dose doit être prise en compte dans le cadre de la thérapie globale et avec des vérifications spéciales de l'équilibre.

Base de calcul : 1 g de céfotaxime (équivalent à 1,04 g de céfotaxime sodique) doit être calculé comme 48 mg de sodium équivalent à 2,1 mmol de sodium.

Posologie et mode d'administration

Injection intraveineuse

Pour IV, Cefotaxime sodique pour injection 500 mg est dissous dans au moins 2 ml d'eau pour préparations injectables, Cefotaxime sodique pour injection 1 g dans au moins 4 ml et ensuite injecté directement dans la veine pendant 3 à 5 minutes ou après le clampage du tube de perfusion dans l'extrémité distale du tube.

Au cours de la surveillance post-commercialisation, une arythmie potentiellement mortelle a été rapportée chez un très petit nombre de patients ayant reçu une administration intraveineuse rapide de céfotaxime via un cathéter veineux central.

Infusion

MODULE I	ADMINISTRATIVE	
Confidential document (ORI/TEX-01)	Cefotaxime For Injection USP 1000 mg	Page 16 of 39

Pour une brève perfusion, 2 g de Céfotaxime sodique pour injection sont dissous dans 100 ml de solution isotonique de chlorure de sodium ou de glucose, puis perfusés par voie intraveineuse en 50 à 60 minutes. Une autre solution de perfusion compatible peut également être utilisée pour la solution.

Injection intramusculaire

Pour injection intramusculaire. Le céfotaxime sodique pour injection 500 mg est dissous dans 2 ml et le céfotaxime sodique pour injection 1 g dans 4 ml d'eau pour préparations injectables, respectivement. Ensuite, l'injection doit avoir lieu profondément dans le muscle fessier. La douleur lors de l'injection IM peut être évitée en dissolvant 500 mg de céfotaxime sodique pour injection dans 2 ml ou de céfotaxime sodique pour injection 1 g dans 4 ml de solution de lidocaïne à 1%. Une injection intravasculaire est à éviter dans ce cas, car avec l'administration intravasculaire la lidocaïne peut entraîner des troubles, une tachycardie, des troubles de la conduction cardiaque ainsi que des vomissements et des crampes. Le céfotaxime reconstitué avec de la lidocaïne ne doit pas être administré aux nourrissons de moins de 30 mois.

Il est recommandé de ne pas injecter plus de 4 ml unilatéralement. Si la dose quotidienne dépasse 2 g de Céfotaxime ou si Cefotaxime est injecté plus de deux fois par jour, la voie IV est recommandée.

Thérapie combinée

Le traitement d'association de Cefotaxime avec des aminosides est indiqué sans antibiogramme en cas d'infections sévères menaçant le pronostic vital. La fonction rénale doit être surveillée dans une telle utilisation combinée. Le céfotaxime et les aminosides ne doivent pas être mélangés dans la même seringue ou le même liquide de perfusion.

En cas d'infection par *Pseudomonas aeruginosa*, une association avec d'autres antibiotiques efficaces contre *Pseudomonas* peut également être indiquée.

Pour la prophylaxie des infections (péri-operative prophylaxie dans les procédures chirurgicales telles que le cancer colorectal, gastro-intestinal, de la prostate, urogénital, obstétricale et gynécologique chirurgie) chez les patients fragilisés défense des mécanismes, la combinaison peut également être indiquée avec d'autres antibiotiques appropriés.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité connue ou suspectée au céfotaxime ou à d'autres céphalosporines. Des réactions allergiques croisées peuvent exister entre les pénicillines et les céphalosporines (voir rubrique 4.4).

Le céfotaxime constitué de lidocaïne injectable BP ne doit jamais être utilisé:

- par voie intraveineuse
- chez les nourrissons de moins de 30 mois
- chez les sujets ayant des antécédents d'hypersensibilité à la lidocaïne ou à d'autres anesthésiques locaux de type amide

MODULE I	ADMINISTRATIVE	
Confidential document (ORI/TEX-01)	Cefotaxime For Injection USP 1000 mg	Page 17 of 39

- chez les patients ayant un bloc cardiaque non stimulé
- chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque sévère.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation du céfotaxime, en particulier si elle est prolongée, peut entraîner une prolifération d'organismes non sensibles. Une évaluation répétée de l'état du patient est essentielle. En cas de surinfection pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Réactions anaphylactiques

Le céfotaxime doit être utilisé avec prudence chez les personnes ayant des antécédents d'allergies ou d'asthme.

Une enquête préliminaire sur l'hypersensibilité à la pénicilline et aux autres antibiotiques β -lactamines est nécessaire avant de prescrire des céphalosporines car une allergie croisée survient dans 5 à 10% des cas. L'utilisation de céphalosporines doit être entreprise avec une extrême prudence chez les sujets sensibles à la pénicilline.

Les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) survenant avec les deux types d'antibiotiques peuvent être graves et parfois mortelles (voir rubriques 4.3 et 4.8). En cas de réaction d'hypersensibilité, le traitement doit être arrêté.

L'utilisation du céfotaxime est strictement contre-indiquée chez les sujets ayant des antécédents d'hypersensibilité de type immédiat aux céphalosporines.

Réactions bulleuses graves

Des cas de réactions cutanées bulleuses graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson ou la nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés avec le céfotaxime (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être avisés de contacter leur médecin immédiatement avant de poursuivre le traitement en cas de survenue de réactions cutanées et / ou muqueuses.

Maladie associée à *Clostridium difficile* (p. Ex. Colite pseudomembraneuse)

La diarrhée, en particulier si elle est sévère et / ou persistante, survenant pendant le traitement ou dans les premières semaines suivant le traitement, peut être symptomatique de la maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD). La gravité de la CDAD peut varier de légère à potentiellement mortelle, la forme la plus grave étant la colite pseudomembraneuse.

Le diagnostic de cette affection rare mais potentiellement mortelle peut être confirmé par endoscopie et / ou histologie. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée pendant ou après l'administration de céfotaxime.

Si un diagnostic de colite pseudomembraneuse est suspecté, le céfotaxime doit être arrêté immédiatement et une antibiothérapie spécifique appropriée doit être instaurée sans délai.

MODULE I	ADMINISTRATIVE	
Confidential document (ORI/TEX-01)	Cefotaxime For Injection USP 1000 mg	Page 18 of 39

La maladie associée à *Clostridium difficile* peut être favorisée par la stase fécale . Les médicaments qui inhibent le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

Réactions hématologiques

Une leucopénie, une neutropénie et plus rarement une agranulocytose peuvent se développer pendant le traitement par céfotaxime , en particulier s'il est administré sur de longues périodes. Pour les traitements d'une durée supérieure à 7 à 10 jours, le nombre de globules blancs dans le sang doit être surveillé et le traitement arrêté en cas de neutropénie .

Des cas d' éosinophilie et de thrombopénie, rapidement réversibles à l'arrêt du traitement, ont été rapportés. Des cas d' anémie hémolytique ont également été rapportés (voir rubrique 4.8).

Patients souffrant d'insuffisance rénale

La posologie doit être modifiée en fonction de la clairance de la créatinine calculée.

La prudence est de rigueur si le céfotaxime est administré avec des aminosides ou d'autres médicaments néphrotoxiques (voir rubrique 4.5). La fonction rénale doit être surveillée chez ces patients, les personnes âgées et celles présentant une insuffisance rénale préexistante.

Neurotoxicité

Des doses élevées d' antibiotiques bêta- lactamines, y compris le céfotaxime , en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, peuvent entraîner une encéphalopathie (par exemple altération de la conscience, mouvements anormaux et convulsions) (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être avisés de contacter leur médecin immédiatement avant de poursuivre le traitement si de telles réactions se produisent.

Précautions d'administration

Au cours de la surveillance post-commercialisation, une arythmie potentiellement mortelle a été rapportée chez un très petit nombre de patients ayant reçu une administration intraveineuse rapide de céfotaxime via un cathéter veineux central. L'heure recommandée pour l'injection ou la perfusion doit être respectée (voir rubrique 4.2).

Voir rubrique 4.3 pour les contre-indications des formulations reconstituées avec de la lidocaïne .

Effets sur les tests de laboratoire

Comme avec les autres céphalosporines , un test de Coombs positif a été trouvé chez certains patients traités par céfotaxime . Ce phénomène peut interférer avec l'appariement croisé du sang.

Un test de glucose urinaire avec des agents réducteurs non spécifiques peut donner des résultats faussement positifs. Ce phénomène n'est pas observé lorsqu'une méthode spécifique à la glucose-oxydase est utilisée.

Apport de sodium

MODULE I	ADMINISTRATIVE	
Confidential document (ORI/TEX-01)	Cefotaxime For Injection USP 1000 mg	Page 19 of 39

La teneur en sodium de ce produit (48,2 mg / g) doit être prise en compte lors de la prescription à des patients nécessitant une restriction sodique.

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

Céfotaxime / autres antibiotiques

Dans la mesure du possible, le céfotaxime ne doit pas être associé à des substances ayant une action bactériostatique (par exemple tétracycline, érythromycine, chloramphénicol ou sulfamides), car un effet antagoniste a été observé en ce qui concerne l'effet antibactérien in vitro. Un effet synergique peut résulter de la combinaison avec des aminosides .

Un risque accru d'oto - et de néphrotoxicité a été rapporté lorsque le céfotaxime a été utilisé en concomitance avec des céphalosporines ou des aminosides . Un ajustement de la dose peut être nécessaire et la fonction rénale doit être surveillée (voir 4.2 Posologie).

Céfotaxime / Probénécide

L'administration simultanée de probénécide conduit à des concentrations plasmatiques plus élevées et plus prolongées de céfotaxime en interférant avec le transfert tubulaire rénal, retardant ainsi l'excrétion.

Céfotaxime / Médicaments potentiellement néphrotoxiques et diurétiques de l'anse.

En association avec des médicaments potentiellement néphrotoxiques (tels que, par exemple, les antibiotiques aminosides , la polymyxine B et la colistine) et avec des diurétiques puissants (par exemple le furosémide), la fonction rénale doit être surveillée (voir rubrique 4.4), car la néphrotoxicité des substances citées peut être accentué.

Influence sur les tests de diagnostic de laboratoire

Des faux positifs peuvent survenir dans le test de Coombs dans de rares cas au cours du traitement par céfotaxime .

Dans les déterminations du glucose dans l'urine et le sang, des résultats faux positifs ou faux négatifs peuvent également être obtenus, selon la méthode; ceux-ci peuvent être évités par l'utilisation de méthodes enzymatiques.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité du céfotaxime n'a pas été établie chez la femme enceinte. Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction. Il n'existe cependant aucune étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte.

Le céfotaxime traverse le placenta humain. Par conséquent, Cefotaxime ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu l'emporte sur les risques potentiels.

Lactation

MODULE I	ADMINISTRATIVE	
Confidential document (ORI/TEX-01)	Cefotaxime For Injection USP 1000 mg	Page 20 of 39

Le céfotaxime est excrété dans le lait maternel à de faibles concentrations. L'utilisation pendant l'allaitement peut conduire chez le nourrisson à un effet sur la flore intestinale physiologique avec diarrhée, colonisation par des champignons de type levure et peut également conduire à une sensibilisation du nourrisson. Par conséquent, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

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

Il n'y a aucune preuve que le céfotaxime altère l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Des doses élevées de céfotaxime, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, peuvent provoquer une encéphalopathie (par exemple altération de la conscience, mouvements anormaux et convulsions) (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être avisés de ne pas conduire ou utiliser de machines si de tels symptômes apparaissent.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables du céfotaxime sodique sont survenus relativement rarement et ont généralement été légers et transitoires.

Classe de système d'organe	Très fréquent (≥1 / 10)	Fréquent (≥1 / 100 à <1/10)	Peu fréquent (≥1 / 1 000 à <1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à <1/1 000)	Très rare (<1/10 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) *
Infections et infestation						Surinfection (voir rubrique 4.4)
Troubles sanguins et du système lymphatique			Leucopénie, éosinophilie, thrombocytopénie			Neutropénie, agranulocytose (voir rubrique 4.4), anémie hémolytique
Troubles du système immunitaire			De Herxheimer réaction			Réactions anaphylactiques, angio-œdème, bronchospasme, choc anaphylactique

MODULE I	ADMINISTRATIVE	
Confidential document (ORI/TEX-01)	Cefotaxime For Injection USP 1000 mg	Page 21 of 39

Troubles du système nerveux			Convulsions (voir rubrique 4.4)			Céphalées, étourdissements, encéphalopathie (par exemple altération de la conscience, mouvements anormaux) (voir rubrique 4.4)
Troubles cardiaques						Arythmie suite à une perfusion bolus rapide via un cathéter veineux central
Problèmes gastro-intestinaux			La diarrhée			Nausées, vomissements, douleurs abdominales, colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4)
Troubles hépatobiliaires			Augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, LDH, gamma GT et / ou phosphatase alcaline) et / ou de la bilirubine			Hépatite * (parfois avec jaunisse)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané			Éruption cutanée, prurit , urticaire			Érythème polymorphe , syndrome de Stevens-Johnson , nécrolyse épidermique toxique (voir rubrique 4.4)
Troubles rénaux et urinaires			Diminution de la fonction rénale / augmentation de la créatinine (en particulier en cas de coprescription avec des aminosides)			Néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'injection	Douleur au site d'injection		Fièvre Réactions inflammatoires au site d'injection, y			Réactions systémiques à la lidocaïne (si reconstituée avec de la lidocaïne)

MODULE I	ADMINISTRATIVE	
Confidential document (ORI/TEX-01)	Cefotaxime For Injection USP 1000 mg	Page 22 of 39

site d'administration			compris phlébite, thrombophlébite			
--------------------------	--	--	--------------------------------------	--	--	--

* expérience post-marketing

De Herxheimer réaction

Pour le traitement de la borréliose, une réaction de Jarisch-Herxheimer peut se développer au cours des premiers jours de traitement. La survenue d'un ou plusieurs des symptômes suivants a été rapportée après plusieurs semaines de traitement de la borréliose : éruption cutanée, démangeaisons, fièvre, leucopénie, augmentation des enzymes hépatiques, difficulté à respirer, inconfort articulaire.

Troubles hépatobiliaires

Une augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT et / ou phosphatase alcaline) et / ou de la bilirubine a été observée. Ces anomalies biologiques peuvent rarement dépasser le double de la limite supérieure de la plage normale et provoquer un schéma de lésion hépatique, généralement cholestatique et le plus souvent asymptomatique.

4.9 Surdosage

Symptômes de surdosage

L'intoxication au sens strict du terme n'est pas connue chez l'homme. Les symptômes de surdosage peuvent correspondre en grande partie au profil des effets secondaires. Avec certains schémas de risque et avec l'administration de doses très élevées, il existe un risque d'encéphalopathie réversible, de conditions d'excitation du système nerveux central, de myoclonie et de crampe, comme cela a été décrit pour d'autres bêta-lactamines. Le risque d'apparition de ces effets indésirables est augmenté chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, une épilepsie et une méningite.

Mesures d'urgence

En cas de surdosage, le céfotaxime doit être arrêté et un traitement de soutien doit être instauré, qui comprend des mesures visant à accélérer l'élimination et le traitement symptomatique des effets indésirables, par exemple les convulsions.

Les crampes initiées par le médicament peuvent être traitées avec du diazépam ou du phénobarbital, mais pas avec de la phénytoïne. En cas de réactions anaphylactiques, les mesures d'urgence habituelles doivent être prises, de préférence avec les premières indications.

Aucun antidote spécifique n'existe. Les taux plasmatiques de céfotaxime peuvent être réduits par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

MODULE I	ADMINISTRATIVE	
Confidential document (ORI/TEX-01)	Cefotaxime For Injection USP 1000 mg	Page 23 of 39

Classification ATC

Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques bêta- lactamines , céphalosporines .

Code ATC: J01D D01

Mode d'action

Le céfotaxime exerce son action en se liant à une ou plusieurs des protéines de liaison à la pénicilline (PBP) qui à son tour inhibe l' étape finale de transpeptidation de la synthèse du peptidoglycane dans les parois cellulaires bactériennes, inhibant ainsi la synthèse de la paroi cellulaire.

Mécanismes de résistance

La résistance au céfotaxime peut être due à un ou plusieurs des mécanismes suivants:

- production de bêta- lactamases à spectre étendu (BLSE)
- induction et / ou expression constitutive des bêta- lactamases AmpC
- perméabilité réduite de la membrane externe
- mécanismes de pompe à efflux.
- Modification des enzymes cibles (PBP modifiés)

Plusieurs de ces mécanismes peuvent coexister dans une seule bactérie.

Relation PK / PD

L'efficacité dépend principalement du temps au-dessus de la concentration minimale inhibitrice de céfotaxime pour le ou les pathogènes à traiter (T / CMI).

Points d'arrêt:

Les valeurs critiques actuelles de la CMI utilisées pour interpréter les données de sensibilité au céfotaxime sont indiquées ci-dessous.

CMI clinique du Comité européen sur les tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) (V1.1, 31/03/2006)

	Sensible (<) / Résistant (>)
<i>Entérobactéries</i> ²	1/2
<i>Pseudomonas</i>	-

MODULE I	ADMINISTRATIVE	
Confidential document (ORI/TEX-01)	Cefotaxime For Injection USP 1000 mg	Page 24 of 39

<i>Acinetobacter</i>	-
<i>Staphylocoque</i> ³	Remarque ³
<i>Entérocoque</i>	-
<i>Streptocoque A, B, C, G</i>	0,5 / 0,5 ⁴
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,5 / 2 ⁴
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,12 / 0,12 ⁴
<i>Moraxella Catarrhalis</i>	
<i>Neisseria gonorrhea</i>	0,12 / 0,12 ⁴
<i>Neisseria meningitidis</i>	0,12 / 0,12 ⁴
<i>Gram négatif, anaérobies</i>	-
Points critiques non liés à l'espèce ¹ S ≤ / > R	1/2

1. Les valeurs critiques non liées à l'espèce ont été déterminées principalement sur la base des données PK / PD et sont indépendantes des distributions de CMI d'espèces spécifiques. Ils sont destinés à être utilisés uniquement pour les espèces qui n'ont pas reçu de seuil critique spécifique à l'espèce et non pour les espèces pour lesquelles les tests de sensibilité ne sont pas recommandés (marqués par - ou IE dans le tableau).

2. Les seuils critiques des céphalosporines pour les entérobactéries détecteront la résistance médiée par la plupart des BLSE et d'autres bêta- lactamases cliniquement importantes chez les entérobactéries . Cependant, certaines souches productrices de BLSE peuvent sembler sensibles ou intermédiaires à ces points de rupture. Les laboratoires peuvent souhaiter utiliser un test qui détecte spécifiquement la présence de BLSE.

3. La sensibilité des staphylocoques aux céphalosporines est déduite de la sensibilité à la méthicilline (à l'exception de la ceftazidime qui ne doit pas être utilisée pour les infections à staphylocoques).

4. Les souches avec des valeurs de CMI supérieures au seuil critique S / I sont très rares ou non encore signalées. Les tests d'identification et de sensibilité aux antimicrobiens sur un tel isolat doivent être répétés et si le résultat est confirmé, l'isolat doit être envoyé à un laboratoire de référence. Jusqu'à ce qu'il y ait des preuves concernant la réponse clinique pour les isolats confirmés avec une CMI supérieure au seuil de résistance actuel (en italique), ils doivent être déclarés résistants.

MODULE I	ADMINISTRATIVE	
Confidential document (ORI/TEX-01)	Cefotaxime For Injection USP 1000 mg	Page 25 of 39

- = Les tests de sensibilité ne sont pas recommandés car l'espèce est une mauvaise cible pour le traitement avec le médicament.

IE = Il n'y a pas suffisamment de preuves que l'espèce en question est une bonne cible pour le traitement avec le médicament.

RD = document de justification répertoriant les données utilisées par EUCAST pour déterminer les points de rupture.

Espèces communément sensibles

Aérobies à Gram positif
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline) ^ *
Streptocoques du groupe A (y compris <i>Streptococcus pyogenes</i>) *
Streptocoques du groupe B
Streptocoques β -hémolytiques (groupes C, F, G)
Streptocoques du groupe Viridans
Aérobies à Gram négatif
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *
<i>Neisseria meningitides</i> *
<i>Proteus</i> spp. *
<i>Providencia</i> spp. *
<i>Yersinia enterocolitica</i>
Anaérobies
<i>Clostridium</i> spp. (pas <i>Clostridium difficile</i>)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium</i> spp.
Autres
Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut être un problème

MODULE I	ADMINISTRATIVE	
Confidential document (ORI/TEX-01)	Cefotaxime For Injection USP 1000 mg	Page 26 of 39

<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Citrobacter</i> spp *
<i>Enterobacter</i> spp *
<i>Klebsiella</i> spp *
<i>Escherichia coli</i> *
<i>Serratia</i> spp
<i>Morganella morganii</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
<u>Organismes intrinsèquement résistants</u>
Aérobies à Gram positif
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria</i> spp.
Aérobies à Gram négatif
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Pseudomonas</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaérobies
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium difficile</i>
<u>Autres</u>
<i>Chlamydiae</i>
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>

* L'efficacité clinique a été démontrée pour les isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées.

^ Les staphylocoques résistants à la méthicilline (oxacilline) (SARM) sont toujours résistants au céfotaxime .

MODULE I	ADMINISTRATIVE	
Confidential document (ORI/TEX-01)	Cefotaxime For Injection USP 1000 mg	Page 27 of 39

Streptococcus pneumoniae résistant à la pénicilline présente un degré variable de résistance aux céphalosporines telles que le céfotaxime .

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après un bolus intraveineux de 1000 mg, les concentrations plasmatiques maximales moyennes de céfotaxime se situent généralement entre 81 et 102 microgrammes / ml. Des doses de 500 mg et 2000 mg produisent des concentrations plasmatiques de 38 et 200 microgrammes / ml, respectivement. Il n'y a pas d'accumulation après l'administration de 1000 mg par voie intraveineuse ou de 500 mg par voie intramusculaire pendant 10 ou 14 jours.

Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre du céfotaxime est de 21,6 litres / 1,73 m² après une perfusion intraveineuse de 1 g de 30 minutes.

Les concentrations de céfotaxime (généralement déterminées par un dosage non sélectif) ont été étudiées dans une large gamme de tissus et de liquides du corps humain. Les concentrations de liquide céphalo-rachidien sont faibles lorsque les méninges ne sont pas enflammées, mais se situent entre 3 et 30 microgrammes / ml chez les enfants atteints de méningite. Le céfotaxime passe généralement la barrière hémato-encéphalique à des niveaux supérieurs à la CMI des agents pathogènes sensibles communs lorsque les méninges sont enflammées. Les concentrations (0,2-5,4 microgrammes / ml), inhibitrices pour la plupart des bactéries à Gram négatif, sont atteintes dans les expectorations purulentes, les sécrétions bronchiques et le liquide pleural après des doses de 1 ou 2 g. Les concentrations susceptibles d'être efficaces contre les organismes les plus sensibles sont également atteintes dans les organes reproducteurs féminins, les épanchements d' otite moyenne , le tissu prostatique, le liquide interstitiel, le tissu rénal, le liquide péritonéal et la paroi de la vésicule biliaire, après les doses thérapeutiques habituelles. Des concentrations élevées de céfotaxime et de désacétyl-céfotaxime sont atteintes dans la bile.

Le céfotaxime est partiellement métabolisé avant son excrétion. Le principal métabolite est le produit microbiologiquement actif, le désacétyl-céfotaxime . La majeure partie d'une dose de céfotaxime est excrétée dans l'urine à environ 60% sous forme inchangée et 24% supplémentaires sous forme de désacétyl-céfotaxime . La clairance plasmatique est comprise entre 260 et 390 ml / minute et la clairance rénale entre 145 et 217 ml / minute.

Après administration intraveineuse de céfotaxime à des adultes en bonne santé, la demi-vie d'élimination du composé d'origine est de 0,9 à 1,14 heure et celle du métabolite désacétyl d' environ 1,3 heure.

Chez les nouveau-nés, la pharmacocinétique est influencée par l'âge gestationnel et chronologique, la demi-vie étant prolongée chez les nouveau-nés prématurés et de faible poids à la naissance du même âge.

MODULE I	ADMINISTRATIVE	
Confidential document (ORI/TEX-01)	Cefotaxime For Injection USP 1000 mg	Page 28 of 39

En cas de dysfonctionnement rénal sévère, la demi-vie d'élimination du céfotaxime lui-même est augmentée au minimum à environ 2,5 heures, tandis que celle du désacétyl-céfotaxime est augmentée à environ 10 heures. La récupération urinaire totale du céfotaxime et de son principal métabolite diminue avec la diminution de la fonction rénale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur qui s'ajoutent aux données déjà fournies dans d'autres sections de ce Résumé des Caractéristiques du Produit.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Rien

6.2 Incompatibilités

Aucun connu

6.3 Durée de conservation

32 mois

6.4 Précautions particulières de stockage

Conserver dans un endroit frais et sec à moins de 25 ° C. Protéger de la lumière. Ne pas retirer du carton avant utilisation. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement après la préparation.

6.5 Nature et contenu du récipient

Flacon transparent de 20 ml de type III et 10 ml USP SWFI avec notice

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Après reconstitution: le céfotaxime sodique est compatible avec les diluants suivants:

Eau pour injections

Chlorure de sodium 0,9%

Dextrose 5 et 10%

La solution de Ringer

Solution Ringer-Lactate

Lignocaïne 1% (seules des solutions fraîchement préparées doivent être utilisées)

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2 ° C et 8 ° C. Cependant, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

7. INSCRIT

Nom du titulaire:

ORISON PHARMACEUTIQUES

MODULE I	ADMINISTRATIVE	
Confidential document (ORI/TEX-01)	Cefotaxime For Injection USP 1000 mg	Page 29 of 39

Adresse du bureau :

Village: Rampur Jattan , Trilokpur Road, Kala Amb
Distt .: Sirmour (HP) - 173030

8. FABRICANT**Nom du fabricant:**

ORISON PHARMACEUTIQUES

Adresse du fabricant:

Village: Rampur Jattan , Trilokpur Road, Kala Amb
Distt .: Sirmour (HP) - 173030

9. DATE DE RÉVISION DU TEXTE

Nouvelle autorisation

MODULE I	ADMINISTRATIVE	
Confidential document (ORI/TEX-01)	Cefotaxime For Injection USP 1000 mg	Page 30 of 39