

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cefazoline Noridem 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion

Cefazoline Noridem 2 g poudre pour solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1 g de céfazoline (sous forme de céfazoline sodique).

Chaque flacon contient 2 g de céfazoline (sous forme de céfazoline sodique).

Excipient(s) à effet notoire:

Ce médicament contient 2,2 mmol (ou 50,6 mg) de sodium par flacon.

Ce médicament contient 4,4 mmol (ou 101,2 mg) de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

Poudre de couleur blanche à blanc cassé.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cefazoline Noridem est indiqué dans le traitement des infections suivantes, provoquées par des micro-organismes sensibles à la céfazoline :

- infections de la peau et des tissus mous
- infections des os et des articulations.

Administration préventive en chirurgie. Pour les interventions chirurgicales à risque élevé d'infection par des germes anaérobies, p.ex. la chirurgie colorectale, il est recommandé d'associer la Cefazoline Noridem à un médicament approprié actif contre les germes anaérobies.

L'usage de la céfazoline doit être réservé aux cas nécessitant un traitement parentéral.

La sensibilité de l'organisme causal au traitement doit être déterminée (si possible), même si le traitement peut être instauré avant que les résultats soient disponibles.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie et le mode d'administration dépendent du site et de la sévérité de l'infection ainsi que de l'évolution clinique et bactériologique. Il convient de tenir compte des recommandations thérapeutiques locales.

Adultes et adolescents (âgés de plus de 12 ans et pesant ≥ 40 kg)

- Infections causées par des micro-organismes sensibles : 1 à 2 g de céfazoline par jour en deux ou trois prises identiques.
- Infections causées par des micro-organismes modérément sensibles : 3 à 4 g de céfazoline par jour en trois ou quatre prises identiques.

Dans les infections sévères, des doses jusqu'à 6 g par jour peuvent être administrées en trois ou quatre prises identiques (une dose toutes les 6 ou 8 heures).

Recommandations posologiques particulières

Prophylaxie périopératoire

- Pour la prévention d'une infection postopératoire dans le cas d'opérations (potentiellement) contaminées, les doses recommandées sont les suivantes : 1 g de céfazoline à administrer 30 minutes à 1 heure avant le début de l'opération.
- Pour les opérations de longue durée (2 heures ou plus), 0.5 g à 1 g supplémentaire de céfazoline à administrer pendant l'opération.
- La prolongation de l'administration au-delà de l'opération doit être étayée par les recommandations nationales officielles.

Il est important que (1) la dose préopératoire soit administrée peu de temps avant le début de l'intervention (entre 30 minutes et 1 heure), afin que les taux adéquats d'antibiotiques soient atteints dans le sérum et dans les tissus au moment de la première incision ; et que (2) la céfazoline, si nécessaire, soit administrée à intervalles réguliers pendant l'intervention de manière à avoir une concentration suffisamment élevée d'antibiotique aux moments de forte exposition aux micro-organismes.

Patients adultes atteints d'insuffisance rénale

Chez les adultes atteints d'insuffisance rénale, il peut être nécessaire de réduire la dose pour éviter l'accumulation du produit.

Cette dose plus faible peut être déterminée sur la base des concentrations sanguines. Si cela n'est pas possible, la dose peut être déterminée sur la base de la clairance de la créatinine.

Traitement d'entretien par céfazoline chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (mL/min)	Créatinine sérique (mg/dl)	Posologie
≥ 55	≤ 1,5	Dose normale et intervalle normal entre les administrations
35-54	1,6-3,0	Dose normale, toutes les 8 heures
11-34	3,1-4,5	Moitié de la dose normale toutes les 12 heures
≤ 10	≥ 4,6	Moitié de la dose normale toutes les 18 à 24 heures

Chez les patients sous hémodialyse, le schéma d'administration dépend des conditions de dialyse.

Recommandations posologiques chez les adultes

Tableau de reconstitution pour l'injection intramusculaire

Contenu par flacon	Quantité de solvant devant être ajoutée	Concentration approximative
1 g	2,5 mL	330 mg/mL

Tableau de reconstitution pour l'injection intraveineuse

Contenu par flacon	Quantité minimale de solvant devant être ajoutée	Concentration approximative
1 g	4 mL	220 mg/mL

Population pédiatrique :

Infections causées par des micro-organismes sensibles

Une dose de 25 à 50 mg/kg de poids corporel, répartie sur deux à quatre prises identiques par jour, est recommandée (une dose toutes les 6, 8 ou 12 heures).

Infections causées par des micro-organismes modérément sensibles

Une dose maximale de 100 mg/kg de poids corporel, répartie sur trois ou quatre prises identiques, est recommandée (une dose toutes les 6 ou 8 heures).

Prématurés et nourrissons de moins de 1 mois

La sécurité d'utilisation n'ayant pas été établie chez les prématurés et les nourrissons âgés de moins d'un mois, l'utilisation de la Cefazoline Noridem chez ces patients est déconseillée. Voir également rubrique 4.4.

Recommandations posologiques chez les enfants

Injection intraveineuse

Flacon de 1g : Le contenu d'un flacon (1 000 mg de céfazoline) est dissous dans 4 mL d'un solvant compatible (soit une concentration approximative de 220 mg/mL). Le volume correspondant de cette solution à utiliser est indiqué dans le tableau 1 en plus de la dose en mg.

Flacon de 2g : Le contenu d'un flacon (2 000 mg de céfazoline) est dissous dans 10 mL d'un solvant compatible (soit une concentration approximative de 180 mg/mL). Le volume correspondant de cette solution à utiliser est indiqué dans le tableau 2 en plus de la dose en mg

Les solutions de lidocaïne ne doivent pas être administrées par voie intraveineuse.

Tableau 1 : Volumes appropriés pour l'injection intraveineuse et intramusculaire de Cefazoline Noridem 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion chez les patients pédiatriques

Poids corporel	Dosage	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Dose à administrer toutes les 12 heures pour une posologie de 25 mg/kg de poids corporel par jour	Flacon de 1 g	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
		0,29 mL	0,57 mL	0,85 mL	1,14 mL	1,42 mL
Dose à administrer toutes les 8 heures pour une posologie de 25 mg/kg de poids corporel par jour	Flacon de 1 g	42 mg	85 mg	125 mg	167 mg	208 mg
		0,19 mL	0,439 mL	0,57 mL	0,76 mL	0,94 mL
Dose à administrer toutes les 6 heures pour une posologie de 25 mg/kg de poids corporel par jour	Flacon de 1 g	31 mg	62 mg	94 mg	125 mg	156 mg
		0,14 mL	0,28 mL	0,43 mL	0,57 mL	0,71 mL

Dose à administrer toutes les 12 heures pour une posologie de 50 mg/kg de poids corporel par jour	Flacon de 1 g	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
		0,57 mL	1,14 mL	1,7 mL	2,27 mL*	2,84 mL*
Dose à administrer toutes les 8 heures pour une posologie de 50 mg/kg de poids corporel par jour	Flacon de 1 g	83 mg	166 mg	250 mg	333 mg	417 mg
		0,438 mL	0,75 mL	1,14 mL	1,51 mL	1,89 mL
Dose à administrer toutes les 6 heures pour une posologie de 50 mg/kg de poids corporel par jour	Flacon de 1 g	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
		0,29 mL	0,57 mL	0,85 mL	1,14 mL	1,42 mL
Dose à administrer toutes les 8 heures pour une posologie de 100 mg/kg de poids corporel par jour	Flacon de 1 g	167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg
		0,76 mL	1,51 mL	2,27 mL*	3,03 mL*	3,79 mL*
Dose à administrer toutes les 6 heures pour une posologie de 100 mg/kg de poids corporel par jour	Flacon de 1 g	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
		0,57 mL	1,14 mL	1,7 mL	2,27 mL*	2,84 mL*

* Pour l'administration intramusculaire, lorsque le volume calculé de chaque administration individuelle dépasse 2 mL, il est préférable de choisir un schéma posologique avec plus de doses séparées à administrer tout au long de la journée (3 ou 4) ou de répartir le volume à administrer en doses identiques entre deux sites d'injection différents.

Tableau 2 : Volumes appropriés pour l'injection intraveineuse et intramusculaire de Cefazoline Noridem 2 g poudre pour solution injectable/pour perfusion chez les patients pédiatriques

Poids corporel	Dosage	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg
Dose à administrer toutes les 12 heures pour une posologie de 25 mg/kg de poids corporel par jour	Flacon de 2 g	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
		0,35 mL	0,69 mL	1,04 mL	1,39 mL	1,74 mL
Dose à administrer toutes les 8 heures pour une posologie de 25 mg/kg de poids corporel par jour	Flacon de 2 g	42 mg	85 mg	125 mg	167 mg	208 mg
		0,23 mL	0,47 mL	0,69 mL	0,93 mL	1,15 mL
Dose à administrer toutes les 6 heures pour une posologie de 25 mg/kg de	Flacon de 2 g	31 mg	62 mg	94 mg	125 mg	156 mg
		0,17 mL	0,34 mL	0,52 mL	0,69 mL	0,87 mL

poids corporel par jour						
Dose à administrer toutes les 12 heures pour une posologie de 50 mg/kg de poids corporel par jour	Flacon de 2 g	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
		0,69 mL	1,39 mL	2,08 mL	2,78 mL	3,47 mL
Dose à administrer toutes les 8 heures pour une posologie de 50 mg/kg de poids corporel par jour	Flacon de 2 g	83 mg	166 mg	250 mg	333 mg	417 mg
		0,46 mL	0,92 mL	1,39 mL	1,85 mL	2,32 mL
Dose à administrer toutes les 6 heures pour une posologie de 50 mg/kg de poids corporel par jour	Flacon de 2 g	63 mg	125 mg	188 mg	250 mg	313 mg
		0,35 mL	0,69 mL	1,04 mL	1,39 mL	1,74 mL
Dose à administrer toutes les 8 heures pour une posologie de 100 mg/kg de poids corporel par jour	Flacon de 2 g	167 mg	333 mg	500 mg	667 mg	833 mg
		0,93 mL	1,85 mL	2,78 mL	3,7 mL	4,63 mL
Dose à administrer toutes les 6 heures pour une posologie de 100 mg/kg de poids corporel par jour	Flacon de 2 g	125 mg	250 mg	375 mg	500 mg	625 mg
		0,69 mL	1,39 mL	2,08 mL	2,78 mL	3,47 mL

Pour des volumes inférieurs à 1 mL, veuillez utiliser une seringue de 0,5 mL pour une meilleure précision de dosage.

Injection intramusculaire

Le contenu d'un flacon (1 000 mg de céfazoline) est dissout dans 4 mL d'un solvant compatible (soit une concentration approximative de 220 mg/mL) et le volume approprié (comme indiqué dans le tableau 1) est prélevé dans la solution reconstituée et administré par injection intramusculaire.

Pour l'administration chez les enfants de moins de 30 mois, la céfazoline ne doit pas être dissoute dans une solution de lidocaïne (voir rubrique 4.4).

Perfusion intraveineuse

La céfazoline peut être administrée par perfusion intraveineuse, en utilisant la solution reconstituée puis diluée (10 mg/mL) décrite à la rubrique 6.6.

Patients pédiatriques atteints d'insuffisance rénale

Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale (comme les adultes), il peut être nécessaire de réduire la dose pour éviter l'accumulation du produit.

Cette dose plus faible peut être déterminée sur la base des concentrations sanguines. Si cela n'est pas possible, la dose peut être déterminée sur la base de la clairance de la créatinine, conformément aux recommandations suivantes.

Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 40-20 mL/min),

25 % de la posologie journalière normale, à répartir en doses administrées à intervalles de 12 heures, seront suffisants.

Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 20-5 mL/min), 10 % de la posologie journalière normale, à administrer toutes les 24 heures, seront suffisants.

Toutes ces directives s'appliquent après l'administration d'une dose initiale. Voir également rubrique 4.4.

Patients âgés :

Chez les patients âgés dont la fonction rénale est normale, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Mode d'administration

Cefazoline Noridem 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion peut être administré par injection IM profonde, par injection intraveineuse lente, ou par perfusion intraveineuse après dilution.

Cefazoline Noridem 2 g poudre pour solution injectable/pour perfusion peut être administré par injection intraveineuse lente, ou par perfusion intraveineuse après dilution. Les doses uniques supérieures à 1 g doivent être administrées par perfusion intraveineuse.

Le volume et le type de solvant à utiliser pour la reconstitution dépendent du mode d'administration. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Si la lidocaïne est utilisée comme solvant, la solution obtenue ne doit jamais être administrée par voie intraveineuse (voir rubrique 4.3). Les informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit de la lidocaïne doivent être prises en compte.

Durée du traitement

La durée du traitement dépend de la sévérité de l'infection ainsi que de son évolution clinique et bactériologique.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la céfazoline sodique.
- Antécédents d'hypersensibilité grave (p.ex. réaction anaphylactique) à d'autres antibiotiques bêta-lactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes).

Les contre-indications à la lidocaïne doivent être exclues avant l'injection intramusculaire de céfazoline lorsque la solution de lidocaïne est utilisée comme solvant (voir rubrique 4.4). Voir les informations dans le résumé des caractéristiques du produit de la lidocaïne, en particulier les contre-indications. Les solutions de céfazoline contenant de la lidocaïne ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Avant d'instaurer le traitement, il convient de s'assurer que le patient n'a pas présenté d'hypersensibilité antérieure à la suite de l'administration de céphalosporines, de pénicillines ou d'autres substances médicinales. La céfazoline doit être administrée avec prudence chez les patients ayant une tendance aux allergies. Des allergies croisées entre pénicillines et céphalosporines ont été documentées.

Comme avec tous les agents antibactériens de la famille des bêta-lactamines, des réactions d'hypersensibilité graves, y compris avec issue fatale, ont été rarement rapportées. En cas de réaction d'hypersensibilité graves, le traitement par céfazoline doit être arrêté immédiatement et les mesures d'urgence adéquates doivent être initiées. Avant de commencer le traitement, il faut déterminer si le patient a des antécédents de réactions d'hypersensibilité sévères à la céfazoline, à d'autres céphalosporines ou à tout autre type de bêta-lactamines. La prudence doit être de mise si la céfazoline

est administrée à des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité non sévère à d'autres bêtalactamines classées comme non graves.

Colite pseudo-membraneuse associée aux antibiotiques

En cas de diarrhée sévère et persistante, il convient d'envisager la possibilité d'une colite pseudo-membraneuse liée aux antibiotiques. Cette affection peut mettre en jeu le pronostic vital et, par conséquent, le traitement par la céfazoline doit être arrêté immédiatement et un traitement approprié doit être administré ; les agents antipéristaltiques sont contre-indiqués. Voir également la section 4.8 Effets indésirables.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose et/ou la fréquence d'administration doivent être adaptées au degré de dysfonctionnement rénal (voir rubrique 4.2). Bien que la céfazoline provoque rarement un dysfonctionnement rénal, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, en particulier chez les patients gravement malades recevant des doses maximales et chez les patients recevant en même temps des agents potentiellement néphrotoxiques, tels que des aminoglycosides ou des diurétiques puissants (par exemple, le furosémide).

Utilisation intrathécale

Ne pas administrer par voie intrathécale. Des cas d'intoxication grave du système nerveux central (y compris des convulsions) ont été rapportés après l'administration intrathécale de céfazoline.

Résistance bactérienne et surinfections

Un traitement à long terme par la céfazoline peut entraîner l'apparition de bactéries résistantes à la céfazoline. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuelles surinfections. Si celles-ci se produisent, des mesures appropriées doivent être prises.

Troubles de la coagulation

Le traitement par la céfazoline peut exceptionnellement entraîner des troubles de la coagulation. Les facteurs de risque sont la carence en vitamine K chez les patients ou l'effet d'autres mécanismes de coagulation (nutrition parentérale, malnutrition, insuffisance hépatique et rénale, thrombocytopénie). La coagulation sanguine peut également être altérée en cas de maladies associées (hémophilie, ulcères gastriques et duodénaux) susceptibles de provoquer ou d'aggraver des saignements. Il convient donc de surveiller le temps de prothrombine des patients atteints de ces affections. En cas de réduction significative, un supplément de vitamine K (10 mg / semaine) doit être administré.

Hypertension ou insuffisance cardiaque

Chez les patients souffrant d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque, la teneur en sodium de la solution injectable doit être prise en compte.

Utilisation de la lidocaïne :

Si une solution de lidocaïne est utilisée comme solvant, les solutions de céfazoline ne doivent être utilisées que pour une injection intramusculaire. Les contre-indications à la lidocaïne, les mises en garde et les autres renseignements pertinents décrits dans le résumé des caractéristiques du produit de la lidocaïne doivent être pris en considération avant l'emploi (voir la section 4.3).

La solution de lidocaïne ne doit jamais être administrée par voie intraveineuse.

Population pédiatrique

Prématurés et nourrissons de moins d'un mois

La céfazoline ne doit pas être administrée aux prématurés et aux nourrissons de moins d'un mois, car il n'existe pas d'expérience pertinente suffisante à ce jour.

Ce médicament contient 50,6 mg de sodium par flacon (1 000 mg), ce qui équivaut à 2,5 % de l'apport

alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Ce médicament contient 101,2 mg de sodium par flacon (2 000 mg), ce qui équivaut à 5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

A prendre en considération par les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

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

Antibiotiques

Le risque d'effets antagonistes observés *in vitro* avec des antibiotiques à action bactériostatique (par exemple, tétracyclines, sulfamides, érythromycine, chloramphénicol) doit être pris en compte lorsque ces antibiotiques sont administrés en même temps que la céfazoline.

Probénécide

La clairance rénale de la céfazoline est réduite en cas d'administration concomitante de probénécide.

Vitamine K1

Certaines céphalosporines telles que le céfamandole, la céfazoline et le céfotétan peuvent interférer avec le métabolisme de la vitamine K1, en particulier en cas de carence en vitamine K1. Cela peut nécessiter une substitution de la vitamine K1.

Anticoagulants

Dans de très rares cas, les céphalosporines peuvent entraîner des troubles de la coagulation (voir rubrique 4.4). En cas d'administration simultanée avec des doses élevées d'anticoagulants oraux (p.ex. warfarine ou héparine), les paramètres de la coagulation doivent être surveillés. Dans un grand nombre de cas, une augmentation de l'activité anticoagulante orale a été rapportée chez des patients recevant des antibiotiques. L'infection et l'inflammation, l'âge et l'état général du patient sont susceptibles de constituer des facteurs de risque.

Dans ces conditions, il est difficile d'établir le rôle de la maladie infectieuse et de son traitement dans le déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont plus impliquées, notamment les fluoroquinolones, les macrolides, les cyclines, le cotrimoxazole et certaines céphalosporines.

Substances néphrotoxiques

On ne peut exclure que l'effet néphrotoxique des antibiotiques (p.ex. aminosides, colistine, polymyxine B), des produits de contraste iodés, des organoplatines, du méthotrexate à forte dose, de certains médicaments antiviraux (p.ex. aciclovir, foscarnet), de la pentamidine, de la ciclosporine, du tacrolimus et des diurétiques (p.ex. furosémide) soit augmenté.

Lorsque ces médicaments sont administrés avec la céfazoline, la fonction rénale doit être surveillée de près.

Tests de laboratoire

Dans les tests de laboratoire, il peut y avoir une réaction faussement positive pour le glucose urinaire lors de l'utilisation de la solution de Benedict ou de la solution de Fehling chez les patients traités par la céfazoline. La céfazoline n'a aucun effet sur les mesures enzymatiques du glucose dans l'urine.

Le test de Coombs indirect et direct peut également donner des résultats faussement positifs. Cela peut également s'appliquer aux nouveau-nés dont les mères ont reçu des céphalosporines.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction.

La céfazoline ne doit être administrée pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre, qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque, car l'expérience est insuffisante et la céfazoline traverse le placenta.

Il est préférable d'éviter l'utilisation de la céfazoline pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

La céfazoline est excrétée dans le lait maternel à des concentrations très faibles et ne doit donc être utilisée qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque. Si des diarrhées ou une candidose se produisent chez le nourrisson pendant l'allaitement, la mère ne doit pas allaiter son enfant pendant le traitement ou bien le traitement par la céfazoline doit être interrompu.

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité n'a été constaté dans les études animales.

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

La céfazoline n'a aucune influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des effets indésirables pourraient se produire (voir rubrique 4.8) qui peuvent affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

4.8 Effets indésirables

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les fréquences des effets indésirables sont classées comme suit :

très fréquents ($\geq 1/10$),

fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$),

peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$),

rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$),

très rare ($< 1/10\ 000$).

MedDRA Système Classe d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Peu fréquent	Candidose buccale
	Rare	Candidose génitale (moniliaise), vaginite. Comme pour tout antibiotique, une utilisation prolongée peut entraîner une prolifération de bactéries non sensibles. Rhinite
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Une leucopénie, une granulocytopénie, une neutropénie, une thrombocytopénie, une leucocytose, une granulocytose, une monocytose, une lymphocytopénie, une basophilie et une éosinophilie ont été observées dans les numérations sanguines. Ces effets sont rares et réversibles.
	Très rare	Troubles de la coagulation avec saignement ultérieur (voir section 4.4).
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Pyrexie
	Very rare	Choc anaphylactique (gonflement du larynx avec rétrécissement des voies respiratoires, accélération du rythme cardiaque, essoufflement, baisse de la tension artérielle, gonflement de la langue, prurit anal, prurit génital, œdème du visage).
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	Hyperglycémie, hypoglycémie
Affections du système nerveux	Peu fréquent	Crises d'épilepsie (chez les patients souffrant d'un dysfonctionnement rénal et traités avec des doses trop élevées).
	Rare	Vertiges
Affections vasculaires	Peu fréquent	Thrombophlébite
Affections respiratoires,	Rare	Épanchement pleural, dyspnée ou détresse

thoraciques et médiastinales		respiratoire, toux
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée
	Rare	Anorexie
	Très rare	Colite pseudomembraneuse (cette complication doit être traitée immédiatement si la diarrhée est associée à une antibiothérapie).
Affections hépatobiliaires	Rare	Élévation transitoire de l'aspartate aminotransférase, de l'alanine aminotransférase ou de la phosphatase alcaline, de la gamma-glutamyl-transférase, de la bilirubine et/ou de la lactate déshydrogénase, hépatite transitoire et ictère cholestatique transitoire.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée
	Peu fréquent	Érythème, érythème polymorphe, urticaire, œdème de Quincke.
	Rare	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Néphrotoxicité, néphrite interstitielle, néphropathie non définie, protéinurie, élévation transitoire de l'azote uréique du sang (BUN), généralement chez les patients traités en même temps que d'autres agents potentiellement néphrotoxiques.
Affections des organes de reproduction et du sein	Très rare	Prurit vulvo-vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent	Douleur au point d'injection intramusculaire, parfois accompagnée d'une induration
	Rare	Malaise, fatigue, douleur thoracique

Un médecin doit être consulté en cas de diarrhée sévère et persistante pendant ou après le traitement par la céfazoline, car cette diarrhée peut être le symptôme d'une maladie grave (colite pseudomembraneuse) qui doit être traitée immédiatement. Les patients ne doivent en aucun cas prendre des agents antipéristaltiques en automédication (voir section 4.4).

L'utilisation prolongée de céphalosporines peut entraîner une prolifération de bactéries résistantes à la céfazoline, en particulier *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* et *Candida*. Cela peut conduire à des surinfections ou à une colonisation potentielle par des organismes résistants ou des levures (voir section 4.4).

Études

Élévation transitoire des taux d'AST, d'ALT, d'urée sanguine et de phosphatase alcaline sans signe clinique d'atteinte rénale ou hépatique.

Des données animales ont montré que la céfazoline a un effet potentiellement néphrotoxique. Bien que cela n'ait pas été démontré chez l'homme, cette possibilité doit être prise en compte, en particulier chez les patients recevant des doses élevées sur une période prolongée. Des cas rares de néphrite interstitielle et de néphropathie non spécifiée ont été rapportés. Les patients concernés étaient gravement malades et recevaient plusieurs médicaments. Le rôle de la céfazoline dans le développement de la néphrite interstitielle ou d'autres néphropathies n'a pas été établi.

Dans de rares cas, les effets suivants ont été rapportés au cours du traitement :

- Diminution des taux d'hémoglobine et/ou d'hématocrite, anémie, agranulocytose, anémie aplasique, pancytopenie et anémie hémolytique.

Les cas suivants ont été rapportés au cours d'un traitement par certaines céphalosporines :

- Cauchemars, étourdissements, hyperactivité, nervosité ou anxiété, insomnie, somnolence, faiblesse, bouffées vasomotrices, altération de la vision des couleurs, confusion et activité épileptique.

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 via le système national de déclaration :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes de surdosage

Un surdosage peut provoquer des douleurs, des réactions inflammatoires et des phlébites au point d'injection. L'administration parentérale de fortes doses de céphalosporines peut provoquer des étourdissements, des paresthésies et des maux de tête. Après un surdosage en céphalosporines, des convulsions peuvent survenir, en particulier chez les patients souffrant d'une maladie rénale.

À la suite d'un surdosage, les valeurs de laboratoire anormales suivantes peuvent apparaître : augmentation des taux de créatinine, de l'azote uréique sanguin, des enzymes hépatiques et de la bilirubine, test de Coombs positif, thrombocytémie et thrombocytopénie, éosinophilie, leucopénie et allongement du temps de prothrombine.

Traitement du surdosage

En cas de convulsions, l'administration du médicament doit être interrompue immédiatement. Un traitement par des antiépileptiques peut être indiqué. Les fonctions et paramètres vitaux de l'organisme doivent être étroitement surveillés. En cas de surdosage grave, lorsque le patient ne répond plus aux autres traitements, l'hémodialyse avec hémoperfusion peut être efficace, bien que cela n'ait pas été prouvé

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, autres bêtalactamines, céphalosporines de première génération.

Code ATC : J01DB04

Mécanisme d'action

Toutes les céphalosporines (antibiotiques bêta-lactamiques) inhibent la synthèse de la paroi cellulaire et sont des inhibiteurs sélectifs de la synthèse du peptidoglycane. La première étape consiste à lier le médicament aux récepteurs cellulaires (protéines de liaison à la pénicilline).

Après cette liaison, la réaction de transpeptidase est bloquée et la synthèse du peptidoglycane est inhibée. Le peptidoglycane est inhibé. Ce processus conduit à la lyse bactérienne.

Relations entre pharmacocinétique et pharmacodynamique

Pour les céphalosporines, il a été démontré que l'indice pharmacocinétique / pharmacodynamique le plus important en corrélation avec l'efficacité *in vivo* est le pourcentage de l'intervalle entre les administrations (% T) pendant lequel la concentration de substance active libre reste supérieure à la concentration minimale inhibitrice de l'agent pathogène concerné (% T > CMI).

Mécanismes de résistance

Les antibiotiques bêta-lactame contiennent un anneau bêta-lactame qui est essentiel pour l'effet antimicrobien. Si cet anneau est ouvert, il perd son effet antibiotique. Certaines bactéries possèdent des enzymes (bêta-lactamases) capables d'ouvrir cet anneau et deviennent ainsi résistantes à ce type d'antibiotique.

Comme pour toutes les céphalosporines et autres bêta-lactamines, différents mécanismes de résistance peuvent être acquis par des groupes de bactéries : modifications de la cible (protéines de liaison à la pénicilline, PBP), dégradation enzymatique de la structure centrale par les bêta-lactamases et modification de l'accès à la cible. Il existe une résistance croisée entre les céphalosporines et les pénicillines. Les micro-organismes à Gram négatif contenant des bêta-lactamases liées au chromosome inductibles, tels que *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.* et *Providencia spp.*, doivent être considérés comme résistants à la céfazoline malgré une sensibilité in vitro.

Critères d'interprétation des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) pour les antibiogrammes ont été établis par le Comité européen pour les essais de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) pour la céfazoline et sont énumérés ici : https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Sensibilité microbiologique

La prévalence de la résistance acquise de certaines espèces peut varier en fonction de la situation géographique et du moment du test. Il est donc souhaitable d'obtenir une information locale sur la résistance, surtout lors du traitement d'infections graves. Si, en raison de la situation locale en matière de résistance, l'efficacité est douteuse, il convient de demander l'avis d'un expert.

Espèces habituellement sensibles
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méticilline)
Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut constituer un problème
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (sensible à la méticilline) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Organismes intrinsèquement résistants
<i>Citrobacter spp.</i> <i>Enterobacter spp.</i> (<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i>) <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus stuartii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia spp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> , résistant à la méticilline <i>Indole-positive Proteus spp.</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i>

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution

- Administration IM :

En pharmacologie humaine, les taux sériques de céfazoline et la durée d'action après administration intramusculaire sont indiqués dans le tableau suivant.

Dosage (g)	Concentration sérique (µg/mL)					
	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
0.25	15.5	17.0	13.0	5.1	2.5	
0.50	36.2	36.8	37.9	15.5	6.5	3.0
1.0*	60.0	63.8	54.3	29.3	13.2	7.1

*- Moyenne de deux études

- Administration IV :

Lors d'une perfusion IV continue (chez des sujets sains) de céfazoline à une dose de 3,5 mg/kg pendant une heure, suivie d'une dose de 1,5 mg/kg pendant les 2 heures suivantes, des taux sériques d'environ 28 mg/ml ont été observés au cours de la troisième heure.

Les concentrations sériques moyennes obtenues après l'administration IV d'une dose unique de 1 g sont présentées dans le tableau suivant.

Concentration sérique (µg/mL) après administration intraveineuse de 1 g					
5 min	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

La céfazoline a une demi-vie moyenne d'environ 1,8 heure, qui peut augmenter de 15 à 30 heures en cas de dysfonctionnement rénal grave et peut être plus élevée en cas d'anurie.

Les concentrations plasmatiques maximales sont de 63,6 mg/L et 188,4 mg/L, obtenues après 1 à 2 heures de perfusion IV continue à la dose de 1 g. La demi-vie est de 100 minutes.

Lorsque la céfazoline est administrée à des patients sans obstruction des voies biliaires, des concentrations bien supérieures aux taux sériques sont observées dans les tissus de la vésicule biliaire et dans la bile.

La céfazoline traverse facilement la barrière placentaire. Les quantités de céfazoline dans le lait maternel sont faibles.

Le taux de liaison aux protéines est de 85 à 90 % pour le sérum humain dans des conditions physiologiques. La diffusion de la céfazoline dans le liquide céphalo-rachidien est faible.

Biotransformation

La céfazoline n'est pas métabolisée.

Élimination

La céfazoline est principalement excrétée dans l'urine, avec un faible pourcentage dans la bile. Après une injection intramusculaire de 500 mg, 56 % à 89 % de la dose administrée est éliminée par voie rénale dans les six heures et 80 % à presque 100 % dans les 24 heures. Après administration intramusculaire de 500 mg et de 1 g de céfazoline, des concentrations urinaires maximales de plus de 1 000 et de plus de 4 000 µg/ml, respectivement, sont atteintes.

5.3 Données de sécurité préclinique

La céfazoline a une faible toxicité aiguë.

L'administration répétée de céfazoline à des chiens et des rats par différentes voies d'injection pendant 1 à 6 mois n'a pas révélé d'effets significatifs sur les paramètres biochimiques et hématologiques. Une toxicité rénale a été observée après administration de doses répétées chez les lapins, mais pas chez les chiens ou les rats. La céfazoline n'a pas eu d'effet tératogène ou embryotoxique.

Il n'y a pas d'études disponibles sur la mutagénicité et la carcinogénicité.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun.

6.2 Incompatibilités

La céfazoline est incompatible avec les produits suivants : disulfate d'amicacine, amobarbital sodique, acide ascorbique, sulfate de bléomycine, gluceptate de calcium, gluconate de calcium, chlorhydrate de cimétidine, méthanesulfonate sodique de colistine, gluceptate d'érythromycine, sulfate de kanamycine, chlorhydrate d'oxytétracycline, pentobarbital sodique, B-sulfate de polymyxine et chlorhydrate de tétracycline.

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

3 ans.

Après reconstitution/dilution

La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 12 heures à 25 °C et jusqu'à 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution ou dilution, à moins que la méthode d'ouverture, de reconstitution et de dilution ne se déroule dans des conditions aseptiques contrôlées. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation au moment de l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et les durées ne doivent en principe pas dépasser celles mentionnées ci-dessus pour la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution ou dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 15 mL en verre incolore de type III fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle et scellé par une capsule en aluminium avec un couvercle en plastique de type flip-top.

Flacon de 20 mL en verre incolore de type III fermé par un bouchon en caoutchouc bromobutyle et scellé par une capsule en aluminium avec un couvercle en plastique de type flip-top.

Le médicament se présente en boîtes de 1, 10 ou 50 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de la solution

Pour chaque voie d'administration, voir le tableau des volumes devant être ajoutés et des concentrations de la solution, qui peut être utile s'il s'avère nécessaire d'administrer des doses fractionnées.

Injection intramusculaire

Cefazoline Noridem 1 g:

Reconstituer la Cefazoline Noridem 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion avec l'un des solvants compatibles suivants conformément au tableau de dilution ci-dessous :

- eau pour préparations injectables
- solution de glucose à 10 %
- solution de chlorure de sodium à 0,9 %
- solution de chlorhydrate de lidocaïne à 0,5 %.

Bien agiter jusqu'à dissolution complète du contenu du flacon et administrer en injection IM profonde.

Tableau de reconstitution pour l'injection intramusculaire

Contenu par flacon	Quantité de solvant devant être ajoutée	Concentration approximative
1 g	2,5 mL	330 mg/mL

Pour la quantité de solvant devant être ajoutée pour la population pédiatrique, voir rubrique 4.2 - Recommandations posologiques chez les enfants.

Utilisation de la lidocaïne :

Si une solution de lidocaïne est utilisée comme solvant, les solutions de céfazoline ne doivent être utilisées que pour une injection intramusculaire. Les contre-indications à la lidocaïne, les mises en garde et les autres renseignements pertinents décrits dans le résumé des caractéristiques du produit de la lidocaïne doivent être pris en considération avant l'emploi.

La solution de lidocaïne ne doit jamais être administrée par voie intraveineuse.

L'injection IM de céfazoline dissoute dans des solutions utilisant la lidocaïne comme solvant est indiquée chez les enfants âgés de plus de 30 mois.

Cefazoline Noridem 2 g: Ne doit pas être utilisé pour l'administration intramusculaire.

Injection intraveineuse

Reconstituer la Cefazoline Noridem, poudre pour solution injectable/pour perfusion avec l'un des solvants compatibles suivants conformément au tableau de dilution ci-dessous :

- eau pour préparations injectables,
- solution de chlorure de sodium 0,9 %, ou
- solution de glucose à 5 %,
- solution de glucose à 10 %.

Tableau de reconstitution pour l'injection intraveineuse

Contenu par flacon	Quantité minimale de solvant devant être ajoutée	Concentration approximative
1 g	4 mL	220 mg/mL

La céfazoline doit être injectée lentement en trois à cinq minutes. L'injection ne doit en aucun cas durer moins de 3 minutes. La solution peut être injectée directement dans la veine ou dans la tubulure avec laquelle le patient reçoit la solution intraveineuse susmentionnée.

Les doses uniques supérieures à 1 g doivent être administrées en perfusion intraveineuse sur une durée de 30 à 60 minutes.

Recommandations posologiques chez les enfants

Flacon de 1g : Le contenu d'un flacon (1 000 mg de céfazoline) est dissous dans 4 mL d'un solvant compatible (soit une concentration approximative de 220 mg/mL). Le volume correspondant de cette solution à utiliser est indiqué dans le tableau 1 en plus de la dose en mg.

Flacon de 2g : Le contenu d'un flacon (2 000 mg de céfazoline) est dissous dans 10 mL d'un solvant compatible (soit une concentration approximative de 180 mg/mL). Le volume correspondant de cette solution à utiliser est indiqué dans le tableau 2 en plus de la dose en mg.

Pour la quantité de solvant devant être ajoutée pour la population pédiatrique, voir rubrique 4.2 - Recommandations posologiques chez les enfants. Pour des volumes inférieurs à 1 mL, veuillez utiliser une seringue de 0,5 mL pour une meilleure précision de dosage.

Perfusion intraveineuse

Cefazoline Noridem doit d'abord être reconstitué avec l'un des solvants décrits comme étant compatibles pour une injection intraveineuse.

Une dilution supplémentaire doit être faite avec l'un des solvants compatibles suivants conformément au tableau de dilution ci-dessous :

- solution de chlorure de sodium à 0,9 %
- solution de glucose à 5 %
- solution de Ringer
- solution de lactate de Ringer
- eau pour préparations injectables.

Tableau de dilution pour perfusion intraveineuse

Contenu par flacon	Reconstitution	Dilution	Concentration approximative
	Quantité minimale de solvant devant être ajoutée	Quantité de solvant devant être ajoutée	
1 g	4 mL	50 mL -100 mL	20 mg/mL – 10 mg/mL
2 g	8 mL	50 mL -100 mL	40 mg/mL - 20 mg/mL

Pour la Cefazoline 2 g, si des doses plus faibles sont nécessaires, il est recommandé d'utiliser la moitié de la solution reconstituée (environ 4 mL avec 1 g de céfazoline ; à savoir la moitié du contenu du flacon) et d'ajouter un solvant compatible jusqu'à un volume final de 100 mL (concentration obtenue d'environ 10 mg/mL). La quantité requise de cette solution diluée peut alors être administrée au patient sur la durée prescrite.

Les solutions de Cefazoline Noridem contenant de la lidocaïne ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse.

Comme pour tous les médicaments parentéraux, inspecter visuellement la solution reconstituée avant administration pour s'assurer de l'absence de particules et d'une décoloration avant l'administration. Seules des solutions limpides pratiquement exemptes de particules doivent être utilisées.

Le produit reconstitué est à usage unique.

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

Noridem Enterprises Ltd
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
CY-1065 Nicosia
Chypre

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

1 g : BE537946

2 g : BE537955

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

Date de première autorisation : 14/01/2019

Date de dernier renouvellement : 31/10/2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 07/2024

Date d'approbation : 07/2024