

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cefazoline Viatris 1 g poudre pour solution injectable ou pour perfusion  
Cefazoline Viatris 2 g poudre pour solution injectable ou pour perfusion

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cefazoline Viatris 1 g contient 1 g de céfazoline sous forme de céfazoline sodique.  
Cefazoline Viatris 2 g contient 2 g de céfazoline sous forme de céfazoline sodique.

Excipients à effet notoire :

Chaque flacon de Cefazoline Viatris 1 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion contient 48,30 mg de sodium.

Chaque flacon de Cefazoline Viatris 2 g, poudre pour solution injectable ou pour perfusion contient 96,60 mg de sodium.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre de couleur blanche à blanc cassé pour solution injectable ou pour perfusion.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Cefazoline Viatris est indiqué dans le traitement des infections graves suivantes, provoquées par des souches sensibles des micro-organismes mentionnés ci-après :

- Infections des voies respiratoires.  
N.B. La pénicilline G injectable est considérée comme le médicament de choix pour le traitement et la prévention des infections streptococciques, y compris la prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu secondaire à ces infections. Le Cefazoline Viatris est efficace dans les infections streptococciques du rhinopharynx ; toutefois, les données manquent à l'heure actuelle qui permettraient d'établir l'efficacité du Cefazoline Viatris dans la prévention du rhumatisme articulaire aigu secondaire à ces infections.
- Infections des voies génito-urinaires.
- Infections de la peau et des tissus mous.
- Infections des voies biliaires.
- Infections des os et des articulations.
- Septicémie.
- Endocardite.

En cas d'usage thérapeutique, la sensibilité du germe doit être déterminée. Le traitement peut être instauré avant que les résultats ne soient disponibles. Si les résultats indiquent que l'agent pathogène est résistant, un autre traitement approprié sera instauré.

Le Cefazoline Viatris, comme les autres céphalosporines de 1<sup>re</sup> génération, n'est pas indiqué en cas d'infection du système nerveux central.

### **Administration préventive en chirurgie :**

L'administration préventive de Cefazoline Viatris (préopératoire, périopératoire et postopératoire) peut réduire l'incidence de certaines infections postopératoires chez les patients subissant des interventions chirurgicales classifiées comme contaminées ou

potentiellement contaminées (p.ex. hystérectomie vaginale, cholécystectomie chez les patients à haut risque tels ceux âgés de plus de 70 ans ayant une cholécystite aiguë, un ictère obstructif ou des lithiases biliaires).

L'administration périopératoire de Cefazoline Viatris peut aussi être efficace chez les patients pour lesquels une infection postopératoire au site de l'intervention représente un risque grave (ex. chirurgie cardiaque et orthopédique).

L'administration préventive de Cefazoline Viatris devrait normalement être interrompue 24 heures après l'intervention. En cas d'intervention suite à laquelle la survenue d'une infection serait particulièrement grave (comme p.ex. en cas de chirurgie cardiaque ou orthopédique), l'administration du Cefazoline Viatris pourrait se prolonger 3 jours au-delà de l'intervention.

En cas de signes d'infection, les prélèvements adéquats devraient être mis en culture de manière à permettre l'identification du pathogène et l'instauration de la thérapie adéquate. Se référer à la rubrique "Posologie et mode d'administration".

L'usage de la céfazoline doit être réservé aux cas nécessitant un traitement intraveineux ou intramusculaire.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

La posologie dépend de la sensibilité du micro-organisme et de la sévérité de la maladie.

#### **Adultes :**

- Pour les infections dues aux micro-organismes Gram positifs très sensibles, la dose habituelle chez l'adulte est de 1 à 2 g/jour en deux ou trois prises identiques.
- Pour les infections dues aux micro-organismes Gram positifs moins sensibles et aux micro-organismes Gram négatifs, la dose habituelle est de 3 à 4 g/jour en trois ou quatre prises identiques. La céfazoline a été administrée à des doses allant jusqu'à un maximum de 6 g/jour pour des infections très sévères, telles qu'une endocardite.

Chez les adultes dont la fonction rénale est altérée, 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 du BUN et/ou de la clairance de la créatinine. Après une dose initiale de 500 mg, les directives suivantes peuvent être appliquées pour la dose d'entretien.

Traitement d'entretien par céfazoline en cas de diminution de la fonction rénale.

Fonction rénale	BUN (mg%)	Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose		Demi-vie sérique (heures)
			Infections à Gram positifs	Infections à Gram négatifs	
Altération légère	20-34	70-40	250-500 mg toutes les 8 h	500 mg-1 g toutes les 8 h	3-5
Altération modérée	35-49	40-20	125-250 mg toutes les 12 h	250-600 mg toutes les 12 h	6-12
Altération sévère	50-75	20-5	75-150 mg toutes les 24 h	150-400 mg toutes les 24 h	15-30

Voir aussi rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».

#### *Prophylaxie périopératoire*

Pour la prévention d'une infection postopératoire dans le cas d'opérations (potentiellement) contaminées, les doses recommandées sont les suivantes :

- a) 1 gramme à administrer par voie intraveineuse 30 minutes à 1 heure avant le début de l'opération.
- b) Pour les opérations de longue durée (2 heures ou plus), 500 mg à 1 gramme à administrer par voie intraveineuse pendant l'opération (adapter l'administration en fonction de la durée de l'intervention).
- c) 500 mg à 1 gramme à administrer par voie intraveineuse toutes les 6-8 heures pendant les 24 heures qui suivent l'intervention.

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.

Le traitement préventif par céfazoline doit être raisonnablement arrêté dans les 24 heures qui suivent la fin de l'opération. Dans le cas d'opérations où l'apparition d'infections est assortie d'un danger particulièrement grand (opération à cœur ouvert ou arthroplastie prothétique), le traitement prophylactique par céfazoline doit se poursuivre 3 à 5 jours après la fin de l'intervention.

#### **Patients pédiatriques :**

Pour les infections dues aux micro-organismes Gram positifs très sensibles, une dose de 25 à 50 mg/kg de poids corporel, répartie sur 2 à 4 prises par jour, est efficace. Pour les infections dues aux micro-organismes Gram positifs moins sensibles et aux micro-organismes Gram négatifs, la posologie maximale recommandée est de 100 mg/kg de poids corporel, à répartir en 3 ou 4 doses identiques.

Chez les enfants dont la fonction rénale est altérée, 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 posologie peut se calculer sur la base de la clairance de la créatinine, conformément aux directives suivantes.

Chez les enfants ayant des troubles modérés de la fonction rénale (clairance de la créatinine entre 40 et 20 ml/min), 25 % de la posologie journalière normale, à répartir en doses administrées à intervalles de 12 heures, sera suffisante.

Chez les enfants ayant des troubles sévères de la fonction rénale (clairance de la créatinine entre 20 et 5 ml/min), 10 % de la posologie journalière normale, à administrer toutes les 24 heures, sera suffisante.

Toutes ces directives s'appliquent après l'administration d'une dose initiale. Voir aussi rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

#### **Nourrissons :**

La sécurité d'utilisation n'ayant pas été établie chez les prématurés et les nourrissons âgés de moins d'un mois, l'utilisation de céfazoline chez ces patients est déconseillée. Voir aussi rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.

#### **Préparation d'une dose pédiatrique :**

Ajoutez 4 ml de solvant dans un flacon de 1 g. Dilution = 225 mg/ml.

Poids en kg	25 mg/kg/jour en 3 doses		25 mg/kg/jour en 4 doses	
	Dose en mg	Volume en ml	Dose en mg	Volume en ml

	toutes les 8 h	nécessaire	toutes les 6 h	nécessaire
5	42	0,2	31	0,15
10	85	0,4	62	0,3
15	125	0,5	94	0,4
20	167	0,7	125	0,5
25	208	0,9	156	0,7
<b>Poids en kg</b>	<b>50 mg/kg/jour en 3 doses</b>		<b>50 mg/kg/jour en 4 doses</b>	
	Dose en mg toutes les 8 h	Volume en ml nécessaire	Dose en mg toutes les 6 h	Volume en ml nécessaire
5	83	0,4	63	0,3
10	166	0,7	125	0,6
15	250	1,1	188	0,8
20	333	1,5	250	1,1
25	417	1,9	313	1,4

**Patients âgés :**

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients âgés qui ont une fonction rénale normale.

**Durée du traitement :**

La durée du traitement dépend de l'évolution de la maladie. Conformément au principe général de toute antibiothérapie, le traitement par céfazoline doit se poursuivre jusqu'à disparition de la fièvre pendant 2 ou 3 jours au moins ou jusqu'à élimination prouvée de la cause.

**Mode d'administration**

La céfazoline peut être administrée par voie tant intramusculaire qu'intraveineuse.

**Injection intramusculaire :**

Dissoudre la poudre avec de l'eau stérile pour préparations injectables, une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou une solution de lidocaïne à 0,5 %, conformément au tableau de dilution ci-dessous. Bien agiter jusqu'à dissolution complète. La solution reconstituée doit être limpide et exempte de particules visibles.

La céfazoline doit être injectée dans une grande masse musculaire.

**Administration intraveineuse :**

La céfazoline peut être administrée par voie intraveineuse directe, soit sous la forme d'une perfusion continue, soit sous la forme d'une perfusion intermittente.

La dose journalière totale est la même que pour l'administration intramusculaire.

Dissoudre la poudre avec de l'eau stérile pour préparations injectables ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, conformément au tableau de dilution ci-dessous, pour obtenir une solution primaire. Vérifier que la solution reconstituée est limpide et qu'il n'y a pas de particules visibles.

**Perfusion continue et intermittente :**

La céfazoline peut être administrée en même temps qu'un traitement intraveineux existant, soit dans le flacon principal, soit dans le flacon de perfusion secondaire.

Diluer la solution primaire de céfazoline dans 50 à 100 ml d'eau pour préparations injectables ou dans l'une des solutions intraveineuses suivantes :

- solution de chlorure de sodium à 0,9 % ;

- solution aqueuse de dextrose à 5 % ou 10 % ;
- solution de dextrose à 5 % dans du lactate de Ringer ;
- lactate de Ringer ;
- sucre inverti à 5 % ou 10 % dans de l'eau pour préparations injectables ;
- solution de Ringer.

*Injection intraveineuse directe :*

Diluer la solution primaire de céfazoline dans 5 à 10 ml d'eau pour préparations injectables et injecter lentement pendant 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.

N.B. Les doses uniques supérieures à 1 g doivent être administrées sur une durée de trente à soixante minutes.

La solution doit être inspectée visuellement avant l'administration à la recherche de particules ou d'une coloration anormale. La solution doit être utilisée uniquement si elle est claire et exempte de particules.

Tableau de dilution :

Contenu du flacon	Solvant à ajouter	Volume moyen obtenu	Concentration moyenne
1 g	2,5 ml	3,0 ml	333 mg/ml
2 g	5 ml	6,0 ml	333 mg/ml

#### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la céfazoline ou à d'autres céphalosporines.
- Graves réactions d'hypersensibilité lors d'une administration antérieure de pénicillines ou de tout autre type de bêtalactamines.
- Pour l'administration à des enfants âgés de moins de 1 an, la céfazoline ne doit pas être dissoute dans une solution de lidocaïne.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

**Si le solvant utilisé contient du chlorhydrate de lidocaïne, Cefazoline Viatris ne doit pas être administré par voie intraveineuse.**

**Si un anesthésique local tel que la lidocaïne est ajouté au solvant, les injections doivent être faites lentement et avec une aspiration initiale afin de réduire le risque d'injection intravasculaire de l'anesthésique local. Le chlorhydrate de lidocaïne doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité aux médicaments.**

##### Hypersensibilité

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par céfazoline. Le syndrome de Kounis a été défini comme un ensemble de symptômes cardiovasculaires secondaires à une réaction allergique ou d'hypersensibilité associée à la vasoconstriction des artères coronaires et pouvant potentiellement provoquer un infarctus du myocarde.

- Avant d'initier un traitement par céfazoline, il convient de s'enquérir soigneusement de tout antécédent de réactions d'hypersensibilité aux céphalosporines ou aux pénicillines. Les céphalosporines ne doivent pas s'utiliser chez les patients connus pour présenter des réactions d'hypersensibilité immédiate aux céphalosporines. En cas de doute, un

médecin doit être présent lors de la première administration afin de pouvoir traiter les éventuelles réactions anaphylactiques.

Il existe une allergie croisée entre les pénicillines et les céphalosporines.

- Si le patient développe une réaction allergique suite à l'utilisation de céfazoline, l'administration du médicament doit être interrompue et un traitement adéquat doit être instauré.
- Bien que la céfazoline provoque rarement des troubles de la fonction rénale, il est conseillé de surveiller la fonction rénale, surtout chez les patients gravement malades qui reçoivent les doses maximales et chez les patients qui reçoivent simultanément d'autres agents potentiellement néphrotoxiques, tels que des aminosides ou des diurétiques puissants (p.ex. furosémide ou acide étacrynique). Les patients qui ont une mauvaise fonction rénale peuvent présenter des concentrations d'antibiotiques plus élevées et plus prolongées.  
De ce fait, la dose journalière totale de céfazoline doit être réduite conformément au schéma posologique repris à la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration. Ceci s'applique aussi aux patients à diurèse faible en conséquence d'une mauvaise fonction rénale.
- Une colite pseudomembraneuse peut survenir pendant l'utilisation d'antibiotiques. Dès lors, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui développent des diarrhées pendant une antibiothérapie. Le cas échéant, les mesures adaptées doivent être prises. Voir aussi rubrique 4.8 Effets indésirables.
- L'administration prolongée de céfazoline peut entraîner une surprolifération de micro-organismes non sensibles ; il est donc primordial de surveiller le patient en permanence. Les mesures adéquates doivent être prises en cas de surinfection durant le traitement.
- L'administration intrathécale est déconseillée. Une grave intoxication du système nerveux central a été signalée après une administration intrathécale de céfazoline, induisant notamment des convulsions.
- La sécurité d'utilisation n'ayant pas été établie chez les prématurés et les nourrissons âgés de moins d'un mois, l'utilisation de céfazoline chez ces patients est déconseillée. Voir aussi rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration.
- Des troubles de la coagulation se produisent de manière exceptionnelle durant le traitement par céfazoline. Les patients à risque sont les patients qui présentent des facteurs de risque qui induisent une carence en vitamine K ou qui influencent d'autres mécanismes de coagulation (nutrition parentérale, sous-nutrition, insuffisance hépatique et rénale, thrombocytopénie). La coagulation peut également être perturbée en cas d'affections associées (p.ex. hémophilie, ulcère gastroduodéal) susceptibles de provoquer ou d'aggraver des hémorragies. Le temps de prothrombine doit dès lors être surveillé chez les patients qui souffrent de ce type d'affections. Si celui-ci est réduit, il est indiqué de prévoir une supplémentation en vitamine K (10 mg/semaine).
- Hypertension ou insuffisance cardiaque. Chez les patients hypertendus ou insuffisants cardiaques, il faut tenir compte de la quantité de sodium présente dans la solution injectable (48,30 mg pour 1 g de céfazoline, 96,60 mg pour 2 g de céfazoline).

#### Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 48,30 mg de sodium par gramme, ce qui équivaut à 2,4% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

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

##### **Associations contre-indiquées :**

###### Antibiotiques :

L'administration concomitante d'antibiotiques bactériostatiques peut antagoniser l'action de la céfazoline.

##### **Associations déconseillées :**

Probénécide :

En cas de prise simultanée, le probénécide réduit la clairance rénale de la céfazoline.

**Associations requérant la prudence :**

Vitamine K1 :

Certaines céphalosporines, comme le céfamandole, la céfazoline et le céfotétan, peuvent inhiber le métabolisme intrahépatique de la vitamine K1 et provoquer une hypothyrombinémie, surtout en cas de carence en vitamine K1. Cette action peut nécessiter une augmentation des doses de 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 ou d'héparine, les facteurs de coagulation doivent être contrôlés.

Agents néphrotoxiques :

Le risque de manifestations néphrotoxiques est aggravé par l'administration concomitante d'agents néphrotoxiques tels que les aminosides (p.ex. gentamicine), les polymyxines, l'acide étacrynique, le furosémide et les diurétiques puissants. Dans ce cas, il convient de surveiller la fonction rénale.

Tests de laboratoire :

Pendant le traitement par céphalosporines, les tests de Coombs peuvent donner des résultats positifs. Ceci s'applique aussi aux patients qui reçoivent de la céfazoline.

Le dosage de la glycosurie au moyen de tests utilisant le réactif de Benedict ou la solution de Fehling peut produire des résultats faux-positifs chez les patients sous céfazoline. La céfazoline n'a aucune influence sur les dosages enzymatiques du glucose urinaire.

Contraceptifs oraux :

La céfazoline peut éventuellement avoir une influence négative sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux. Il est dès lors conseillé d'utiliser des contraceptifs non hormonaux en supplément.

**4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Grossesse

La grande expérience acquise lors de l'utilisation de céphalosporines de première génération durant la grossesse ne fournit aucun indice d'effet délétère sur la grossesse ou sur la santé du fœtus/nouveau-né. Les données concernant l'utilisation de céfazoline pendant la grossesse ne sont pas suffisantes pour évaluer son éventuelle toxicité. La céfazoline passe à travers la barrière placentaire. Les recherches expérimentales menées sur des animaux n'ont pas montré de tératogénicité, ni d'autre toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, l'utilisation de céfazoline est déconseillée pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue.

Allaitement

La céfazoline passe en très faibles quantités dans le lait maternel. Aux doses thérapeutiques, aucun effet n'est toutefois attendu sur le nouveau-né. La céfazoline peut être utilisée pendant l'allaitement.

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**

Aucun effet n'a été constaté sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Cependant, la survenue d'effets indésirables susceptibles d'exercer un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir aussi rubrique 4.8) est toujours possible.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors de l'utilisation de Cefazoline Viartis. La fréquence des effets indésirables est définie selon la convention MedDRA :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )

Très rare ( $< 1/10000$ )

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Classes de systèmes d'organes selon MedDRA	Fréquence	Effets indésirables pertinents
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		
	Rare	Leucocytose, granulocytose, monocytose, lymphocytopenie, basophilie, éosinophilie, granulocytopenie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopenie. Ces effets sont réversibles.
	Très rare	Troubles de la coagulation et hémorragies consécutives à ces troubles. Les sujets à risque sont les patients qui présentent une carence en vitamine K ou d'autres facteurs susceptibles d'induire des troubles de la coagulation (alimentation artificielle, sous-alimentation, altération de la fonction hépatique et rénale, thrombocytopenie), et les patients qui souffrent d'affections susceptibles de provoquer ou d'aggraver des hémorragies (p.ex. hémophilie, ulcères gastroduodénaux).
<b>Hypersensibilité</b>		
	Peu fréquent	Exanthème, érythème, érythème polymorphe exsudatif, urticaire, perméabilité locale réversible des vaisseaux sanguins, des muqueuses ou des articulations (œdème angioneurotique), fièvre médicamenteuse, pneumonie ou pneumopathie interstitielle.
	Rare	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).
	Très rare	Prurit anal, prurit génital, œdème facial, gonflement de la langue, gonflement du larynx avec rétrécissement des voies aériennes, fréquence cardiaque accélérée, essoufflement, baisse de tension, choc anaphylactique.
<b>Affections cardiaques</b>		

	Fréquence indéterminée	Syndrome de Kounis
<b>Infections et infestations</b>		
	Peu fréquent	Candidose buccale (en cas d'utilisation prolongée).
	Rare	Candidose génitale, vaginite.
<b>Affections hépatobiliaires</b>		
	Rare	Élévation temporaire des concentrations sériques d'ASAT, ALAT, gamma-GT, bilirubine et/ou LDH et des phosphatases alcalines, hépatite passagère, ictère cholestatique passager.
<b>Affections du système nerveux</b>		
	Peu fréquent	Convulsions (chez les patients insuffisants rénaux qui recevaient des doses élevées inadéquates).
	Rare	Étourdissements, malaise général, fatigue.
<b>Affections gastro-intestinales</b>		
	Rare	Diarrhées, nausées, anorexie, vomissements (ces symptômes disparaissent souvent pendant ou après le traitement).
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		
	Rare	Élévation temporaire de l'azote uréique du sang (BUN), protéinurie, néphrite interstitielle, néphropathies non précisées, néphrotoxicité, généralement chez des patients traités simultanément par d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques.
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		
	Fréquent	Douleur au site d'injection intramusculaire, parfois avec induration.
	Peu fréquent	Une thrombophlébite peut se produire en cas d'administration intraveineuse.
<b>Autres effets indésirables</b>		
	Rare	Douleur thoracique, épanchement pleural, dyspnée ou détresse respiratoire, toux, rhinite, élévation ou diminution de la glycémie.

En cas de diarrhées sévères et persistantes pendant ou après un traitement par céfazoline, il y a lieu de consulter un médecin ; les diarrhées pourraient être le symptôme d'une maladie grave (colite pseudomembraneuse), à traiter immédiatement. Le patient doit s'abstenir de prendre de lui-même des antipéristaltiques.

L'utilisation prolongée de céphalosporines peut entraîner une surprolifération de micro-organismes non sensibles, principalement *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas*, *Entérocoques* ou *Candida*.

## Investigations

- Élévation transitoire des SGOT, SGPT, urée sanguine et phosphatases alcalines, sans signes cliniques de lésions rénales ou hépatiques.

Les données animales ont démontré un potentiel de néphrotoxicité associé à la céfazoline. Bien que ce potentiel n'ait pas été prouvé chez l'homme, cette possibilité doit malgré tout être envisagée, surtout chez les patients qui reçoivent de fortes doses pendant de longues périodes. Une néphrite interstitielle et des néphropathies non précisées ont été signalées dans de rares cas. Les patients concernés étaient gravement malades et polymédiqués. Le rôle joué par la céfazoline dans le développement d'une néphrite interstitielle et d'autres néphropathies n'a pas encore été établi.

Lors de l'utilisation de quelques céphalosporines, on a signalé des cas rares de :

Diminution du taux d'hémoglobine et/ou de l'hématocrite, anémie, agranulocytose, anémie aplasique, pancytopenie et anémie hémolytique.

Les effets indésirables suivants ont été déclarés pendant un traitement par certaines céphalosporines :

Cauchemars, vertiges, hyperactivité, nervosité ou anxiété, insomnie, somnolence, faiblesse, bouffées de chaleur, altération de la vision des couleurs, confusion et activité épileptogène.

## **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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Surdosage**

### **Symptômes**

Les symptômes d'un surdosage peuvent consister en douleur, inflammation et phlébite au site d'injection. L'administration parentérale de doses inhabituellement élevées de céphalosporines peut provoquer étourdissements, paresthésies et céphalées. Un surdosage de certaines céphalosporines peut être suivi de l'apparition de convulsions, en particulier chez les patients avec diminution de la fonction rénale, chez qui une accumulation est possible.

Après un surdosage, il se peut que les concentrations de créatinine, BUN, enzymes hépatiques et bilirubine soient augmentées et il existe un risque de test de Coombs positif, de thrombocytose, de thrombocytopenie, d'éosinophilie, de leucopénie et d'allongement du temps de prothrombine.

### **Traitement d'un surdosage**

La survenue de convulsions requiert l'arrêt immédiat de l'administration de céfazoline. Un traitement anticonvulsivant doit être instauré, tandis que la ventilation et la perfusion doivent être assistées. Les fonctions vitales doivent être surveillées de près. L'association d'une hémodialyse et d'une hémoperfusion peut être envisagée en cas de surdosage sévère, en particulier chez les insuffisants rénaux, si le traitement plus conservateur n'est pas efficace. Il n'existe cependant aucune donnée permettant d'étayer ce traitement.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Bêtalactamines, céphalosporines de première génération, Code ATC : J01DB04

#### *Mécanisme d'action*

Toutes les céphalosporines ( $\beta$ -lactamines) inhibent la production de la paroi cellulaire et sont des inhibiteurs sélectifs de la synthèse des peptidoglycanes. La première étape du mécanisme d'action est la liaison du médicament aux récepteurs cellulaires (protéines de liaison aux pénicillines). Après cette liaison, la réaction de la transpeptidase est inhibée, ce qui bloque la synthèse des peptidoglycanes. Ce processus entraîne la bactériolyse.

#### *Mécanismes de résistance*

Les  $\beta$ -lactamines contiennent un 'cycle bêtalactame' essentiel à leur activité antimicrobienne. La rupture de ce cycle fait perdre à l'antibiotique son efficacité. Or, différentes bactéries possèdent des enzymes (bêtalactamases) capables de rompre ce cycle, ce qui les rend résistantes à ce type d'antibiotiques.

Comme pour toutes les céphalosporines et autres bêtalactamines, les mécanismes de résistance acquis diffèrent d'un groupe de bactéries à l'autre et comprennent : modifications des sites de liaison (protéines de liaison aux pénicillines, PLP), dégradation enzymatique du site de liaison par bêtalactamases et modification de l'accès au site de liaison. Des résistances croisées existent entre les céphalosporines et les pénicillines. Les micro-organismes à Gram négatif qui contiennent des bêtalactamases chromosomiques inductibles, comme *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Citrobacter spp* et *Providentia spp*, doivent être considérés comme résistants à la céfazoline, malgré une sensibilité *in vitro*.

#### Seuils des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen des antibiogrammes (EUCAST) pour la céfazoline et sont énumérés ci-dessous:

<[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)>

La prévalence des résistances peut varier géographiquement et dans le temps pour les micro-organismes sélectionnés et il est souhaitable de consulter les informations locales concernant les résistances, en particulier lors du traitement d'infections sévères. Si nécessaire, l'avis d'un spécialiste doit être demandé, en particulier lorsque la prévalence locale de la résistance atteint un tel degré que l'utilisation du médicament contre au moins plusieurs types d'infections est incertaine.

La sensibilité de *Staphylococcus* est dérivée de la sensibilité à la méthicilline.

<b>ESPÈCES SENSIBLES</b>
<b>Gram positif</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (sensible à la méthicilline)
<b>ESPÈCES POUR LESQUELLES UNE RÉSISTANCE ACQUISE PEUT CONSTITUER UN PROBLÈME</b>
<i>Haemophilus Influenzae</i> <sup>+</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Streptocoques $\beta$ -hémolytiques des groupes A, B, C et G

<i>Streptococcus Pneumonia</i>
<b>MICRO-ORGANISMES RÉSISTANTS</b>
<i>Citrobacter spp</i>
<i>Enterobacter spp (Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes)</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus stuartii</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia</i>
<i>Staphylococcus (résistants à la méthicilline)</i>
<i>Proteus (Indol positif)</i>
<i>Enterobacteriaceae spp (Klebsiella pneumoniae)</i>
<i>Enterobacteriaceae spp (Proteus mirabilis)</i>

Certaines souches d'une espèce mentionnée peuvent être plus ou moins sensibles au médicament que ce qui est indiqué pour la majorité de ces souches. C'est pourquoi il est conseillé d'effectuer des tests de sensibilité.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration i.m. de 500 mg, un taux sérique maximum de 20-40 µg/ml est atteint après une heure environ. Après l'administration de 1 g, on a obtenu des maxima de 37-63 µg/ml. Dans une étude (chez des adultes sains) portant sur la perfusion intraveineuse continue de céfazoline à des doses de 3,5 mg/kg pendant une heure (environ 250 mg), puis de 1,5 mg/kg pendant les deux heures suivantes (environ 100 mg), une concentration sérique stable d'environ 28 µg/ml a été démontrée pendant la troisième heure. Le tableau suivant affiche les concentrations sériques moyennes de céfazoline après une injection intraveineuse d'une dose unique de 1 g.

### Concentrations sériques après 1 g i.v. (µg/ml)

5 min	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

### Distribution

Le taux de liaison de la céfazoline aux protéines est de 70 % à 86 %. Le volume de distribution tourne autour de 11 l/1,73m<sup>2</sup>. Lorsque la céfazoline est administrée à des patients qui ne présentent aucune obstruction des voies biliaires, les concentrations biliaires mesurées 90 à 120 minutes après l'administration sont généralement supérieures aux concentrations sériques. En présence d'une obstruction, en revanche, les concentrations biliaires sont nettement inférieures aux concentrations sériques. Chez les patients sans inflammation des méninges, les concentrations de céfazoline dans le liquide céphalo-rachidien varient de 0 à 0,4 µg/ml après l'administration de doses thérapeutiques. La céfazoline passe facilement à travers la membrane synoviale enflammée, et les concentrations atteintes dans l'articulation sont comparables aux concentrations sériques.

### Élimination

La demi-vie sérique est d'environ 1h35. La céfazoline est éliminée dans l'urine sous forme biologiquement active. Sur une dose intramusculaire de 500 mg, un pourcentage de 56-89 % est éliminé au cours des six premières heures et un pourcentage de 80 à près de 100 % est éliminé dans les 24 heures. Après administration intramusculaire de 500 mg et 1 g, les concentrations urinaires atteintes peuvent aller de 500 à 4000 µg/ml.

La céfazoline est principalement éliminée du sérum par filtration glomérulaire : la clairance rénale se monte à 65 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

La céfazoline a une faible toxicité aiguë. Après administration répétée, une néphrotoxicité a été observée chez le lapin, mais pas chez le rat, ni chez le chien.

La céfazoline n'a pas eu d'effet tératogène ou d'autre effet toxique sur la reproduction chez le rat, la souris et le lapin.

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

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Néant.

### 6.2 Incompatibilités

La céfazoline sodique est incompatible avec les produits suivants :

Disulfate d'amicacine, acide ascorbique, sulfate de bléomycine, gluceptate de calcium, gluconate de calcium, chlorhydrate de cimétidine, méthanesulfonate de colistine, gluceptate d'érythromycine, sulfate de kanamycine, amobarbital sodique, pentobarbital sodique, chlorhydrate d'oxytétracycline, B-sulfate de polymyxine, chlorhydrate de tétracycline.

Le mélange extemporané avec d'autres antibiotiques y compris les aminoglycosides n'est pas recommandé. Il est toujours conseillé de consulter les manuels de référence lors du mélange de l'antibiotique injectable avec d'autres agents parentéraux.

### 6.3 Durée de conservation

36 mois

#### Conservation après reconstitution/dilution

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution ou dilution, à moins que la méthode d'ouverture, de dilution et de reconstitution 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.

La stabilité chimique et physique a été prouvée pour

- la solution reconstituée dans l'eau pour injection : 24 heures à 25°C et 48 heures à 2-8°C
- les solutions diluées dans des solutions pour perfusion (chlorure de sodium 0,9%, glucose 5%, Ringer-lactate et Ringer) : 24 heures à 25°C et 96 heures à 2-8°C

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Poudre : Pas de précautions particulières de conservation.

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

Poudre en flacon de verre.

Cefazoline Viatris 1 g : Boîtes de 1, 10, 20, 40, 60, 80 ou 100 flacons de 10 ml (verre de type 3 avec un bouchon de chlorobutyl avec capsule en aluminium) ou de 15 ml (verre de type 3 avec un bouchon de chlorobutyl, garni d'une membrane en polytétrafluoroéthylène (PTFE) et recouvert d'une capsule en aluminium).

Cefazoline Viatris 2 g : Boîtes de 1, 10, 20, 40, 60, 80 ou 100 flacons de 20 ml (verre de type 1 avec un bouchon de chlorobutyl avec capsule en aluminium ou verre de type 3 avec un bouchon de chlorobutyl, garni d'une membrane en polytétrafluoroéthylène (PTFE) et recouvert d'une capsule en aluminium).

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

### Reconstitution :

#### Injection intramusculaire :

Dissoudre la poudre avec de l'eau stérile pour préparations injectables, une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou une solution de lidocaïne à 0,5 %, conformément au tableau de dilution ci-dessous. Bien agiter jusqu'à dissolution complète. La solution reconstituée doit être limpide et exempte de particules visibles.

La céfazoline doit être injectée dans une grande masse musculaire.

#### Administration intraveineuse :

La céfazoline peut être administrée par voie intraveineuse directe, soit sous la forme d'une perfusion continue, soit sous la forme d'une perfusion intermittente.

La dose journalière totale est la même que pour l'administration intramusculaire.

Dissoudre la poudre avec de l'eau stérile pour préparations injectables ou une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, conformément au tableau de dilution ci-dessous, pour obtenir une solution primaire. Vérifier que la solution reconstituée est limpide et qu'il n'y a pas de particules visibles.

#### Perfusion continue et intermittente :

La céfazoline peut être administrée en même temps qu'un traitement intraveineux existant, soit dans le flacon principal, soit dans le flacon de perfusion secondaire.

Diluer la solution primaire de céfazoline dans 50 à 100 ml d'eau pour préparations injectables ou dans l'une des solutions intraveineuses suivantes :

- solution de chlorure de sodium à 0,9 % ;
- solution aqueuse de dextrose à 5 % ou 10 % ;
- solution de dextrose à 5 % dans du lactate de Ringer ;
- lactate de Ringer ;
- sucre inverti à 5 % ou 10 % dans de l'eau pour préparations injectables ;
- solution de Ringer.

#### Injection intraveineuse directe :

Diluer la solution primaire de céfazoline dans 5 à 10 ml d'eau pour préparations injectables et injecter lentement pendant 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.

N.B. Les doses uniques supérieures à 1 g doivent être administrées sur une durée de trente à soixante minutes.

La solution doit être inspectée visuellement avant l'administration à la recherche de particules ou d'une coloration anormale. La solution doit être utilisée uniquement si elle est claire et exempte de particules.

Tableau de dilution :

Contenu du flacon	Solvant à ajouter	Volume moyen obtenu	Concentration moyenne
1 g	2,5 ml	3,0 ml	333 mg/ml
2 g	5 ml	6,0 ml	333 mg/ml

**Précautions particulières d'élimination :**

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**

Viatrix GX  
Terhulpssteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

Cefazoline Viatrix 1 g poudre pour solution injectable ou pour perfusion : BE319785  
Cefazoline Viatrix 2 g poudre pour solution injectable ou pour perfusion : BE319794

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 07/07/2008  
Date de dernier renouvellement : 13/02/2015

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

02/2026  
Date d'approbation du texte : 03/2026.