

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zinnat 250 mg comprimés pelliculés  
Zinnat 500 mg comprimés pelliculés  
Zinnat 250 mg/5 ml granulés pour suspension buvable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zinnat 250 mg comprimés pelliculés  
Chaque comprimé contient 250 mg de céfuroxime (sous forme de céfuroxime axétil).

Zinnat 500 mg comprimés pelliculés  
Chaque comprimé contient 500 mg de céfuroxime (sous forme de céfuroxime axétil).

Zinnat 250 mg/5 ml granulés pour suspension buvable  
5 ml contiennent 250 mg de céfuroxime (équivalent à 300 mg de céfuroxime axétil).

#### Excipient(s) à effet notoire :

Zinnat 250 mg comprimés pelliculés  
Chaque comprimé contient 0,00203 mg de benzoate de sodium (E211).  
Chaque comprimé contient 0,07 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E 218) et 0,06 mg de parahydroxybenzoate de propyle (E216).

Zinnat 500 mg comprimés pelliculés  
Chaque comprimé contient 0,00506 mg de benzoate de sodium (E211).  
Chaque comprimé contient 0,18 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et 0,15 mg de parahydroxybenzoate de propyle (E216).

Zinnat 250 mg/5 ml granulés pour suspension buvable  
Contient 0,045 g d'aspartam (E951), 2,3 g de saccharose et 4,6 mg d'alcool benzylique (E1519) par dose de 5 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

250 mg, 500 mg, comprimés pelliculés  
Comprimé pelliculé (comprimé)

250 mg/5 ml, granulés pour suspension buvable  
Granulés pour suspension buvable

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Zinnat est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 3 mois (voir rubriques 4.4 et 5.1).

- Angine et pharyngite aiguës à streptocoque.
- Sinusite bactérienne aiguë.
- Otite moyenne aiguë.
- Exacerbations aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive.
- Cystite.
- Pyélonéphrite.
- Infections non compliquées de la peau et des tissus mous.
- Traitement de la maladie de Lyme à un stade précoce.

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

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

La durée habituelle du traitement est de sept jours (peut varier de cinq à dix jours). La posologie de céfuroxime sélectionnée pour traiter chaque infection doit prendre en compte :

- Les pathogènes attendus et leur sensibilité au céfuroxime axétil
- La sévérité et le site de l'infection
- L'âge, le poids et la fonction rénale du patient ; comme indiqué ci-dessous.

La durée du traitement doit être déterminée en fonction du type d'infection et de la réponse du patient et ne doit généralement pas être plus longue que recommandé.

*Tableau 1 : Adultes et enfants (≥ 40 kg)*

<b>Indication</b>	<b>Posologie</b>
Angine et pharyngite aiguës, sinusite bactérienne aiguë	250 mg deux fois par jour
Otite moyenne aiguë	500 mg deux fois par jour
Exacerbations aiguës de bronchopneumopathie chronique obstructive	500 mg deux fois par jour
Cystite	250 mg deux fois par jour
Pyélonéphrite	250 mg deux fois par jour
Infections non compliquées de la peau et des tissus mous	250 mg deux fois par jour
Maladie de Lyme	500 mg deux fois par jour pendant 14 jours (peut varier de 10 à 21 jours)

*Tableau 2 : Enfants (< 40 kg) (voir également Tableau 3 et 4)*

<b>Indication</b>	<b>Posologie</b>
Angine et pharyngite aiguës	10 mg/kg deux fois par jour, jusqu'à un maximum de 250 mg deux fois par jour
Otite moyenne aiguë	15 mg/kg deux fois par jour, jusqu'à un maximum de 250 mg deux fois par jour
Sinusite bactérienne aiguë	10 mg/kg deux fois par jour, jusqu'à un maximum de 250 mg deux fois par jour
Cystite	15 mg/kg deux fois par jour, jusqu'à un maximum de 250 mg deux fois par jour
Pyélonéphrite	15 mg/kg deux fois par jour, jusqu'à un maximum de 250 mg deux fois par jour pendant

	10 à 14 jours
Infections non compliquées de la peau et des tissus mous	15 mg/kg deux fois par jour, jusqu'à un maximum de 250 mg deux fois par jour
Maladie de Lyme	15 mg/kg deux fois par jour, jusqu'à un maximum de 250 mg deux fois par jour pendant 14 jours (de 10 à 21 jours)

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de Zinnat chez les enfants âgés de moins de 3 mois.

Chez les bambins (âgés de plus de 3 mois) et les enfants ayant un poids corporel de moins de 40 kg, il est préférable d'ajuster la posologie en fonction du poids.

Les comprimés de céfuroxime axétil et les granulés de céfuroxime axétil pour suspension buvable ne sont pas bioéquivalents et ne sont pas substituables sur une base milligramme par milligramme (voir rubrique 5.2).

Les deux tableaux ci-dessous, subdivisés par poids corporel, servent de guide pour simplifier l'administration, par exemple à l'aide de la cuillère-mesure de 5 ml pour la suspension multi-doses de 250 mg/5 ml, si fournie.

*Tableau 3 : Posologie de 10 mg/kg pour les enfants âgés de 3 mois ou plus, pesant < 40 kg*

Poids (kg)	Dose (en mg) deux fois par jour	Volume par prise (ml)
		<b>250 mg/5 ml</b>
4 à 6	40 à 60	-
6 à 12,5	60 à 125	-
12,5 à 25	125 à 250	2,5 à 5
Plus de 25	250	5

*Tableau 4 : Posologie de 15 mg/kg pour les enfants âgés de 3 mois ou plus, pesant < 40 kg*

Poids (kg)	Dose (en mg) deux fois par jour	Volume par prise (ml)
		<b>250 mg/5 ml</b>
4 à 6	60 à 90	-
6 à 12	90 à 180	2,5 à 5
12 à 16	180 à 240	5
Plus de 16	250	5

Pour améliorer l'observance du traitement et la précision de l'administration chez les très jeunes enfants, une seringue graduée peut être fournie avec un flacon multi-doses.

Si nécessaire, la seringue graduée peut également être utilisée chez les enfants plus âgés (veuillez-vous référer aux tableaux d'administration ci-dessous).

Pour administrer 10 mg/kg en utilisant la suspension 250 mg/5 ml chez un enfant pesant « W » kg, la quantité de ml de suspension nécessaire sera de  $(10 \times W \times 5)/250$ .

Dans les tableaux ci-dessous se trouvent quelques exemples de doses calculées pour la seringue pédiatrique graduée exprimées en ml ou mg sur la base du poids corporel de l'enfant en kg.

*Tableau 5. 10 mg/kg/dose (seringue pédiatrique graduée)*

		<b>Volume de suspension reconstituée par dose (ml)</b>
<b>Poids de l'enfant (kg)</b>	<b>Dose (en mg) deux fois par jour</b>	<b>Dose de 250 mg/5 ml deux fois par jour</b>
4	40	0,8
6	60	1,2
8	80	1,6
10	100	2,0
12	120	2,4
14	140	2,8

Pour administrer 15 mg/kg en utilisant la suspension 250 mg/5 ml chez un enfant pesant « W » kg, la quantité de ml de suspension nécessaire sera de  $(15 \times W \times 5)/250$ .

Dans le tableau ci-dessous se trouvent quelques exemples de doses calculées pour la seringue pédiatrique graduée exprimées en ml ou mg sur la base du poids corporel de l'enfant en kg

Tableau 6. 15 mg/kg/dose (seringue pédiatrique graduée).

		<b>Volume de suspension reconstituée par dose (ml)</b>
<b>Poids de l'enfant (kg)</b>	<b>Dose (en mg) deux fois/jour</b>	<b>Dose de 250 mg/5 ml deux fois par jour</b>
4	60	1,2
6	90	1,8
8	120	2,4
10	150	3,0
12	180	3,6
14	210	4,2

#### *Insuffisance rénale*

La sécurité et l'efficacité du céfuroxime axétil chez les patients ayant une insuffisance rénale n'ont pas été établies. Le céfuroxime est principalement éliminé par les reins. Chez les patients ayant une altération importante de la fonction rénale, il est recommandé de réduire la posologie de céfuroxime afin de compenser une excrétion plus lente. Le céfuroxime est éliminé efficacement par dialyse.

Tableau 7 : Doses recommandées de Zinnat en cas d'insuffisance rénale

<b>Clairance de la créatinine</b>	<b>T<sub>1/2</sub> (heures)</b>	<b>Doses recommandées</b>
$\geq 30$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,4 - 2,4	Aucun ajustement de la posologie nécessaire (dose standard de 125 mg à 500 mg administrée deux fois par jour)
10 à 29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	4,6	Dose individuelle standard administrée toutes les 24 heures
< 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	16,8	Dose individuelle standard administrée toutes les 48 heures
Pendant l'hémodialyse	2 - 4	Une seule dose standard individuelle supplémentaire doit être administrée à la fin de chaque séance de dialyse

### *Insuffisance hépatique*

Aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Le céfuroxime étant principalement éliminé par les reins, un dysfonctionnement de la fonction hépatique ne devrait pas modifier la pharmacocinétique du céfuroxime.

### Mode d'administration

Comprimés pelliculés à 250 mg, 500 mg

Voie orale.

Pour une absorption optimale, les comprimés de Zinnat doivent être pris après un apport alimentaire.

Les comprimés de Zinnat ne doivent pas être écrasés et ne sont, par conséquent, pas adaptés au traitement des patients ne pouvant pas avaler des comprimés. Chez l'enfant, la forme suspension buvable de Zinnat peut être utilisée.

Granulés pour suspension buvable à 250 mg/5 ml

Voie orale.

Pour une absorption optimale, la suspension de céfuroxime axétil doit être prise avec des aliments.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Selon la posologie, il existe d'autres présentations disponibles.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité au céfuroxime ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients ayant une hypersensibilité connue aux antibiotiques de la famille des céphalosporines.

Antécédents d'hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique) à tout autre type d'agent antibactérien de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes).

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

### Réactions d'hypersensibilité

Les patients ayant déjà présenté une réaction allergique à des pénicillines ou à d'autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines doivent faire l'objet d'une attention particulière en raison d'un risque de sensibilité croisée. Comme avec tous les antibiotiques de type bêta-lactamines, des réactions d'hypersensibilité graves et occasionnellement fatales ont été rapportées. Des cas de réactions d'hypersensibilité ayant évolué vers un syndrome de Kounis (artériospasme coronarien allergique aigu pouvant entraîner un infarctus du myocarde) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). En cas de réactions sévères d'hypersensibilité, le traitement par céfuroxime doit être immédiatement arrêté et des mesures d'urgence adaptées doivent être instaurées.

Avant de commencer le traitement, il est nécessaire de vérifier si le patient a des antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité au céfuroxime, à d'autres céphalosporines ou à tout autre type de bêta-lactamines. La prudence s'impose en cas d'administration de céfuroxime chez des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité non sévère à d'autres agents de la famille des bêta-lactamines.

### Réactions indésirables cutanées sévères (SCARS)

Réactions indésirables cutanées sévères comprenant : Syndrome de Stevens-Johnson (SJS), syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique (NET)) et réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner le décès, ont été rapportées en lien avec un traitement par céfuroxime (voir rubrique 4.8).

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et être étroitement surveillés pour détecter toute réaction cutanée. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, la céfuroxime doit être immédiatement arrêtée et un traitement alternatif doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un Syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Lyell ou DRESS avec l'utilisation de la céfuroxime, le traitement avec de la céfuroxime ne devra jamais être repris chez ce patient.

#### Réaction de Jarisch-Herxheimer

La réaction de Jarisch-Herxheimer a été observée à la suite d'un traitement par le céfuroxime axétil de la maladie de Lyme. Cette réaction résulte directement de l'activité bactéricide du céfuroxime axétil sur la bactérie responsable de la maladie de Lyme, le spirochète *Borrelia burgdorferi*. Il convient de rassurer les patients en les informant qu'il s'agit d'une conséquence fréquente et habituellement spontanément résolutive d'un traitement par antibiotique de la maladie de Lyme (voir rubrique 4.8).

#### Prolifération de micro-organismes non sensibles

Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation du céfuroxime axétil peut entraîner la prolifération de *Candida*. Une utilisation prolongée peut également entraîner la prolifération d'autres micro-organismes non sensibles (par exemple, entérocoques et *Clostridioides difficile*), pouvant nécessiter l'interruption du traitement (voir rubrique 4.8).

Des cas de colite pseudomembraneuse associée à une antibiothérapie ont été rapportés avec presque tous les agents antibactériens, y compris le céfuroxime avec une sévérité pouvant aller de légère à menaçant le pronostic vital. Ce diagnostic doit être envisagé chez les patients en cas de survenue de diarrhées pendant ou après l'administration de céfuroxime (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement par céfuroxime et l'administration d'un traitement spécifique pour *Clostridioides difficile* doivent être envisagés. Les médicaments inhibant le péristaltisme intestinal ne doivent pas être administrés (voir rubrique 4.8).

#### Interférence avec les tests diagnostiques

La positivité du test de Coombs associé à l'utilisation de céfuroxime peut interférer avec les tests de compatibilité sanguine (voir rubrique 4.8).

Etant donné qu'un résultat faussement négatif peut se produire lors des tests utilisant le ferricyanure, il est recommandé d'utiliser la méthode à la glucose oxydase ou à l'hexokinase pour le dosage du taux sanguin/plasmatique de glucose chez les patients recevant du céfuroxime axétil.

#### Informations importantes concernant des excipients

##### *Comprimés pelliculés à 250 mg, 500 mg*

Ce médicament contient 0,00203 mg de benzoate de sodium par comprimé à 250 mg.

Ce médicament contient 0,00506 mg de benzoate de sodium par comprimé à 500 mg.

Les comprimés de Zinnat contiennent des parabènes (parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et parahydroxybenzoate de propyle (E216)) pouvant entraîner des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

##### *Granulés pour suspension buvable à 250 mg/5 ml*

La teneur en aspartam (E951) est de 0,045 g par dose de 5 ml. L'aspartam est une source de phénylalanine et doit donc être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de phénylcétonurie. La teneur en saccharose est de 2,3 g par dose de 5 ml. Les patients souffrant de maladies héréditaires rares telles que l'intolérance au fructose, la malabsorption du glucose et du galactose et le déficit en sucrase-isomaltase ne devraient pas prendre ce médicament.

La teneur en alcool benzylique (E1519) est de 4,6 mg par dose de 5 ml. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. L'alcool benzylique doit être administré avec prudence chez les patients en insuffisance rénale ou hépatique, ou chez les patientes enceintes ou allaitantes à cause du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique). L'administration de grands volumes d'alcool benzylique doit se faire avec prudence et uniquement si nécessaire, en particulier chez les sujets en insuffisance hépatique ou rénale à cause du risque d'accumulation. De plus, l'administration de la suspension de céfuroxime axétil pendant plus d'une semaine chez les jeunes enfants (âgés de moins de 3 ans) doit être évitée à cause du risque d'accumulation, sauf si nécessaire cliniquement.

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

Les médicaments réduisant l'acidité gastrique peuvent entraîner une diminution de la biodisponibilité du céfuroxime axétil, comparée à celle observée à jeun, et ont tendance à annuler l'amélioration de l'absorption obtenue après la prise de nourriture.

Le céfuroxime est éliminé par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. L'utilisation concomitante de probénécide n'est pas recommandée. L'administration concomitante de probénécide augmente significativement le pic de concentration, l'aire sous la courbe des concentrations sériques en fonction du temps et la demi-vie d'élimination du céfuroxime.

L'utilisation concomitante d'anticoagulants oraux peut entraîner une augmentation de l'INR (« International Normalized Ratio » - Rapport international normalisé).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Les données sur l'utilisation du céfuroxime chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement post-natal. Zinnat ne doit être prescrit chez la femme enceinte que si le bénéfice est supérieur au risque.

##### Allaitement

Le céfuroxime est faiblement excrété dans le lait maternel. La survenue d'effets indésirables aux doses thérapeutiques n'est pas attendue bien qu'un risque de diarrhée et d'infection fongique des muqueuses ne puisse être exclu. Ces effets indésirables peuvent nécessiter l'arrêt de l'allaitement. La possibilité d'une sensibilisation doit être prise en compte. L'utilisation du céfuroxime au cours de l'allaitement ne doit être envisagé qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par un médecin.

##### Fertilité

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Toutefois, ce médicament pouvant provoquer des sensations vertigineuses, il convient de

recommander aux patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont la prolifération de *Candida*, l'éosinophilie, les céphalées, les sensations vertigineuses, les troubles gastro-intestinaux et l'élévation transitoire des enzymes hépatiques.

Les catégories de fréquence attribuées aux effets indésirables ci-dessous sont, pour la plupart des effets, des estimations en raison de l'absence de données appropriées (par exemple, issues d'études cliniques contrôlées versus placebo) pour le calcul des incidences. De plus, l'incidence des effets indésirables associés au céfuroxime axétil peut varier en fonction de l'indication.

Des données issues d'études cliniques à grande échelle ont été utilisées pour déterminer la fréquence des effets indésirables de très fréquents à rares. Les fréquences attribuées à tous les autres effets indésirables (c'est-à-dire ceux survenant à une fréquence < 1/10 000) ont été principalement déterminées sur la base des données recueillies après la commercialisation et correspondent à un taux de notification plutôt qu'à une fréquence réelle. Les données issues d'essais contrôlés versus placebo n'étaient pas disponibles. Lorsque les incidences ont été calculées à partir de données issues d'essais cliniques, elles étaient basées sur les effets indésirables pour lesquels un lien de causalité avec le médicament a été suspecté (sur la base de l'évaluation par l'investigateur). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables liés au traitement, quel que soit leur grade, sont listés ci-dessous par classe de système d'organe (MedDRA), par fréquence et par grade de sévérité. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$ , < 1/10) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ , < 1/100) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1\ 000) ; très rare (< 1/10\ 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
<u>Infections et infestations</u>	Prolifération de <i>Candida</i>		Prolifération de <i>Clostridioïdes difficile</i>
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>	Eosinophilie	Test de Coombs positif, thrombocytopénie, leucopénie (parfois sévères)	Anémie hémolytique
<u>Affections cardiaques</u>			Syndrome de Kounis
<u>Affections du système immunitaire</u>			Fièvre d'origine médicamenteuse, maladie sérique, anaphylaxie, réaction de Jarisch-Herxheimer
<u>Affections du système nerveux</u>	Céphalées, sensations vertigineuses		
<u>Affections gastro-intestinales</u>	Diarrhées, nausées, douleurs abdominales	Vomissements	Colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4)
<u>Affections hépatobiliaires</u>	Elévation transitoire du taux des enzymes		Ictère (essentiellement ictère cholestatique),



	hépatiques		hépatite
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>		Eruptions cutanées	Urticaire, prurit, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (nécrolyse exanthématique) ( <i>voir Affections du système immunitaire</i> ), œdème angioneurotique, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
<p><i>Description des effets indésirables sélectionnés</i></p> <p>Les antibiotiques de la classe des céphalosporines ont tendance à être absorbés à la surface des membranes des globules rouges et à réagir avec des anticorps dirigés contre le médicament, conduisant alors à un test de Coombs positif (pouvant interférer avec les tests de compatibilité sanguine) et dans de très rares cas, à une anémie hémolytique.</p> <p>Une élévation transitoire, habituellement réversible, du taux sérique des enzymes hépatiques a été observée.</p>			

#### *Population pédiatrique*

Le profil de sécurité du céfuroxime axétil chez l'enfant est conforme à celui de l'adulte.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Belgique	Luxembourg
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97 B-1000 BRUXELLES Madou Site internet: <a href="http://www.notifieruneffetindesirable.be">www.notifieruneffetindesirable.be</a> e-mail: <a href="mailto:adr@afmps.be">adr@afmps.be</a>	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : <a href="http://www.guichet.lu/pharmacovigilance">www.guichet.lu/pharmacovigilance</a>

#### **4.9 Surdosage**

Un surdosage peut entraîner des séquelles neurologiques, incluant une encéphalopathie, des convulsions et un coma. Les symptômes d'un surdosage peuvent survenir si la posologie n'est pas réduite de manière appropriée chez des patients ayant une altération de la fonction rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les taux sériques de céfuroxime peuvent être réduits par hémodialyse et par dialyse péritonéale.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

## 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, céphalosporines de deuxième génération, code ATC : J01DC02.

### Mécanisme d'action

Le céfuroxime axétil est hydrolysé par des enzymes estérases en un antibiotique actif, le céfuroxime. Le céfuroxime inhibe la synthèse de la paroi bactérienne suite à sa fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Cela entraîne l'interruption de la biosynthèse de la paroi cellulaire (peptidoglycanes) de la bactérie, ce qui provoque la lyse et la mort de celle-ci.

### *Mécanisme de résistance*

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

- hydrolyse par des bêta-lactamases ; incluant (mais non limité à) des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et par les enzymes AmpC pouvant être induites ou subir une dérégulation stable chez certaines espèces bactériennes aérobies à Gram négatif ;
- affinité réduite des protéines de liaison aux pénicillines pour le céfuroxime ;
- imperméabilité de la membrane externe, limitant l'accès du céfuroxime aux protéines de liaison aux pénicillines dans les bactéries à Gram négatif ;
- pompes d'efflux bactériennes.

Les bactéries ayant une résistance acquise à d'autres céphalosporines injectables sont susceptibles d'être résistantes au céfuroxime.

En fonction du mécanisme de résistance, les bactéries avec une résistance acquise aux pénicillines peuvent présenter une sensibilité réduite ou une résistance au céfuroxime.

### *Concentrations critiques du céfuroxime axétil*

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) version 13, valable à partir du 1<sup>er</sup> janvier 2023, sont les suivantes :

Micro-organisme	Valeurs critiques de sensibilité (mg/L)	
	<u>S</u> ≤	<u>R</u> >
<i>Enterobacterales</i> <sup>1, 2</sup>	8	8
<i>Staphylococcus</i> spp.	Remarque <sup>3</sup>	Remarque <sup>3</sup>
<i>Streptococcus</i> des groupes A, B, C et G	Remarque <sup>4</sup>	Remarque <sup>4</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,25	0,25
<i>Haemophilus influenzae</i>	0,001	1
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0,001	4

<sup>1</sup> Les valeurs critiques des céphalosporines pour les *Enterobacterales* permettront de détecter tout mécanisme de résistance clinique importante (y compris les BLSE et les enzymes AmpC à médiation plasmidique). Certains isolats produisant des bêta-lactamases sont sensibles aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération à ces valeurs critiques et doivent être déclarés comme testés, c'est-à-dire que la présence ou l'absence d'une BLSE n'influence pas en soi la catégorisation de la sensibilité. La détection et la caractérisation d'une BLSE sont recommandées pour la santé publique et à des fins de contrôle des infections.

<sup>2</sup> Infections du tractus urinaire (ITU) non compliquées uniquement, *E. coli*, *Klebsiella* spp. (à l'exception de *K. aerogenes*), *Raoultella* spp. et *P. mirabilis*.

<sup>3</sup> La sensibilité des staphylocoques aux céphalosporines est déduite de la sensibilité à la céfoxitine, excepté pour le céfixime, la ceftazidime, la ceftazidime-avibactam, le ceftibutène et le ceftolozane-

tazobactam, pour lesquels il n'existe pas de valeurs critiques et qu'il convient de ne pas utiliser pour des infections à staphylocoques. Pour les antibactériens administrés par voie orale, il faut s'assurer d'une exposition suffisante au site de l'infection. Si le céfotaxime et la ceftriaxone sont déclarés pour les staphylocoques sensibles à la méthicilline, ils doivent être déclarés comme « sensible, augmentation de l'exposition » (I). Certains *S. aureus* résistants à la méthicilline sont sensibles à la ceftaroline et au ceftobiprole.

<sup>4</sup> La sensibilité aux céphalosporines des groupes de streptocoques A, B, C et G est déduite de la sensibilité à la benzylpénicilline.

S = sensible, schéma posologique standard ; I = sensible, augmentation de l'exposition ; R = résistant

### Sensibilité microbiologique

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la zone géographique et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations locales concernant les résistances, en particulier pour le traitement d'infections sévères. L'avis d'un expert peut s'avérer nécessaire lorsque le niveau de prévalence locale de la résistance est tel que l'intérêt du céfuroxime axétil au moins dans certains types d'infections s'avère discutable.

Le céfuroxime est habituellement actif contre les micro-organismes suivants *in vitro*.

<b>Espèces habituellement sensibles</b>
<u>Aérobies à Gram positif :</u> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)* <i>Staphylocoque à coagulase négative</i> (sensible à la méthicilline) <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Aérobies à Gram négatif :</u> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<u>Spirochètes :</u> <i>Borrelia burgdorferi</i>
<b>Micro-organismes pour lesquels une résistance acquise peut poser un problème</b>
<u>Aérobies à Gram positif :</u> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<u>Aérobies à Gram négatif :</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. (autre que <i>P. vulgaris</i> ) <i>Providencia</i> spp.
<u>Anaérobies à Gram positif :</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium</i> spp.
<u>Anaérobies à Gram négatif :</u> <i>Fusobacterium</i> spp.

<i>Bacteroides</i> spp.
<b>Micro-organismes naturellement résistants</b>
<u>Aérobies à Gram positif :</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i>
<u>Aérobies à Gram négatif :</u> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Campylobacter</i> spp. <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Anaérobies à Gram négatif :</u> <i>Bacteroides fragilis</i>
<u>Autres :</u> <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella</i> spp.

\* Tous les *S. aureus* résistants à la méticilline sont résistants au céfuroxime.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après une administration orale, le céfuroxime axétil est absorbé dans le tractus gastro-intestinal et rapidement hydrolysé dans la muqueuse intestinale et le sang pour ensuite libérer le céfuroxime dans la circulation sanguine. L'absorption est optimale lors d'une administration rapidement après un repas.

Après administration de comprimés de céfuroxime axétil, les taux des pics sériques (2,1 mcg/ml pour une dose de 125 mg, 4,1 mcg/ml pour une dose de 250 mg, 7,0 mcg/ml pour une dose de 500 mg et 13,6 mcg/ml pour une dose de 1 000 mg) sont obtenus environ 2 à 3 heures après la prise avec de la nourriture. La vitesse d'absorption du céfuroxime sous forme de suspension est réduite par rapport aux comprimés, ce qui induit des pics sériques plus faibles et plus tardifs ainsi qu'une biodisponibilité systémique réduite (de 4 à 17 % inférieure). La suspension buvable de céfuroxime axétil n'était pas bioéquivalente aux comprimés de céfuroxime axétil chez l'adulte sain et n'est donc pas substituable sur une base milligramme par milligramme (voir rubrique 4.2). La pharmacocinétique du céfuroxime est linéaire dans l'intervalle posologique oral de 125 à 1 000 mg. Aucune accumulation de céfuroxime n'est apparue après une administration orale répétée de doses allant de 250 à 500 mg.

### Distribution

En fonction de la méthodologie utilisée, un taux de liaison aux protéines de 33 à 50 % a été observé. Après administration d'une dose unique de céfuroxime axétil sous forme d'un comprimé de 500 mg chez 12 volontaires sains, le volume apparent de distribution était de 50 l (coefficient de variation (CV) % = 28 %). Des concentrations de céfuroxime supérieures aux concentrations minimales inhibitrices pour les organismes pathogènes fréquents peuvent être atteintes dans les amygdales, le tissu sinusal, la muqueuse bronchique, les os, les liquides pleural, articulaire, synovial, interstitiel, la bile, les expectorations/crachats et l'humeur aqueuse. Le céfuroxime traverse la barrière hémato-encéphalique en cas d'inflammation des méninges.

### Biotransformation

Le céfuroxime n'est pas métabolisé.

### Elimination

La demi-vie sérique se situe entre 1 et 1,5 heure. Le céfuroxime est éliminé par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. La clairance rénale est d'environ 125 à 148 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### Populations particulières de patients

#### *Sexe*

Aucune différence au niveau de la pharmacocinétique du céfuroxime n'a été observée entre les hommes et les femmes.

#### *Sujets âgés*

Aucune précaution particulière n'est nécessaire chez les patients âgés ayant une fonction rénale normale à des posologies allant jusqu'à la posologie maximale normale de 1 g par jour. Les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée. Par conséquent, la posologie doit être adaptée selon la fonction rénale du sujet âgé (voir rubrique 4.2).

#### *Population pédiatrique*

Chez le nourrisson (âgé > 3 mois) et chez l'enfant, la pharmacocinétique du céfuroxime est similaire à celle observée chez l'adulte.

Aucun essai clinique sur l'utilisation du céfuroxime axétil chez l'enfant de moins de 3 mois n'est disponible.

#### *Insuffisance rénale*

La sécurité et l'efficacité du céfuroxime axétil chez des patients ayant une insuffisance rénale n'ont pas été établies. Le céfuroxime est principalement excrété par les reins. Par conséquent, comme avec tous les antibiotiques de ce type, il est recommandé de réduire la posologie de céfuroxime afin de compenser une élimination plus lente chez les patients ayant une altération importante de la fonction rénale (à savoir Cl<sub>cr</sub> < 30 ml/minute) (voir rubrique 4.2). Le céfuroxime est éliminé efficacement par dialyse.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance de la fonction hépatique n'est disponible. Le céfuroxime étant principalement éliminé par les reins, un dysfonctionnement hépatique ne devrait pas modifier la pharmacocinétique du céfuroxime.

#### *Relation(s) pharmacocinétique/pharmacodynamique*

Dans le cas des céphalosporines, il a été démontré que le principal indice PK/PD en corrélation avec l'efficacité *in vivo* est le pourcentage de l'intervalle d'administration (% T) où la concentration libre reste supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) du céfuroxime pour les espèces individuelles ciblées (à savoir, % T > CMI).

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et toxicologie des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée ; toutefois, aucune donnée ne suggère un potentiel carcinogène.

Chez le rat, l'activité des gamma glutamyl transpeptidases dans l'urine est inhibée par diverses céphalosporines, toutefois le niveau de l'inhibition est moins élevé avec le céfuroxime. Ceci peut se révéler important au niveau des interférences dans les examens de laboratoire chez l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Zinnat comprimés :

Cellulose microcristalline

Laurilsulfate de sodium

Croscarmellose sodique

Huile végétale hydrogénée

Silice colloïdale anhydre

Hypromellose

Propylèneglycol

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)

Parahydroxybenzoate de propyle (E216)

Opaspray blanc M-1-7120J [contenant du dioxyde de titane (E171) et du benzoate de sodium (E211)]

#### Zinnat 250 mg/5 ml granulés pour suspension buvable :

Aspartam (E951)

Gomme xanthane

Acésulfame potassique (E950)

Povidone K30

Acide stéarique

Saccharose

Arôme tutti frutti (contient de l'alcool benzylique (E1519))

Eau purifiée

### **6.2 Incompatibilités**

On a rapporté un test de Coombs positif lors d'un traitement par céphalosporines – ce phénomène peut interférer avec les tests de compatibilité sanguine.

### **6.3 Durée de conservation**

Zinnat comprimés

36 mois

Zinnat 250 mg/5 ml granules pour suspension buvable

La durée de conservation de la suspension de Zinnat avant reconstitution est de 24 mois, à partir de la date de fabrication. La suspension reconstituée peut être conservée jusqu'à 10 jours au réfrigérateur, entre 2 et 8 °C.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Zinnat comprimés en plaquettes :

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

Zinnat 250 mg/5 ml granulés pour suspension buvable :  
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.  
Pour les conditions de conservation après reconstitution de Zinnat suspension buvable, voir rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

### Comprimés

Plaquettes en aluminium recouvertes d'une membrane en aluminium.  
Présentations : 6, 10, 12, 14, 16, 20, 24 et 50.

### Zinnat 250 mg/5 ml granulés pour suspension buvable

#### *Flacons multi-doses :*

Zinnat Suspension se présente sous la forme de granulés secs, de couleur blanche à blanc cassé, au goût tutti-frutti. Après reconstitution selon les instructions, 5 ml de suspension contiennent l'équivalent de 250 mg de céfuroxime (sous forme de céfuroxime axétil).

Présentations : flacons en verre ambré Ph. Eur. Type III avec un opercule thermosoudé contenant 50 ml, 60 ml, 70 ml ou 100 ml de suspension à 250 mg/5 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Granulés pour suspension buvable à 250 mg/5 ml

### Instructions concernant la reconstitution/l'administration

Agiter vigoureusement le flacon avant de prendre le médicament.

La suspension reconstituée peut être conservée jusqu'à 10 jours au réfrigérateur, entre 2 et 8°C.

Si souhaité, la suspension de Zinnat en flacon multi-doses peut être diluée à nouveau dans des jus de fruits froids ou dans des boissons lactées froides, mais doit alors être prise immédiatement.

### **Veillez noter que le temps nécessaire à la préparation de la suspension de Zinnat avant l'administration de la première dose prendra plus d'une heure. Cela comprend le temps nécessaire à la suspension pour « s'établir » dans le réfrigérateur.**

1. Agiter le flacon pour disperser le contenu. Tous les granulés doivent être mobiles dans le flacon. Enlever le bouchon du flacon et l'opercule thermosoudé. Si ce dernier est endommagé ou absent, le flacon devra être retourné au pharmacien.
2. Ajouter la quantité totale d'eau froide tel qu'indiqué sur l'étiquette ou jusqu'à la ligne repère indiquée sur le gobelet doseur (si fourni). Si l'eau a été bouillie au préalable, il faut attendre qu'elle soit à température ambiante avant de procéder au mélange. Ne pas mélanger Zinnat granulés pour suspension buvable avec des liquides chauds ou bouillants. Il faut utiliser de l'eau froide pour éviter que la suspension ne devienne trop épaisse.
3. Verser la quantité totale d'eau froide dans le flacon. Remettre le bouchon du flacon. Garder le flacon en position verticale afin que l'eau imbibe totalement les granulés ; ceci devrait prendre environ une minute.
4. Retourner le flacon et agiter bien (pendant au moins 15 secondes) jusqu'à ce que tous les granulés se soient mélangés à l'eau.

5. Remettre le flacon à l'endroit et agiter bien pendant au moins 1 minute jusqu'à ce que tous les granulés se soient mélangés à l'eau.

Placer immédiatement la suspension buvable de Zinnat au réfrigérateur, entre 2°C et 8°C (ne pas congeler), et laisser-la reposer au moins une heure avant de prendre la première dose. La suspension reconstituée doit être réfrigérée à tout moment ; lorsque réfrigérée entre 2°C et 8°C, la suspension reconstituée peut se conserver jusqu'à 10 jours.

Toujours bien agiter le flacon avant de prendre le médicament. Une seringue graduée est fournie pour l'administration de chaque dose.

#### Instructions pour l'utilisation de la seringue-doseuse (si fournie)

1. Enlever le bouchon du flacon et insérer l'ensemble seringue-adaptateur dans le goulot du flacon. Appuyer complètement jusqu'à ce que l'adaptateur soit solidement ajusté au goulot. Retourner le flacon et la seringue.
2. Tirer le piston de la seringue jusqu'à ce que le bord du piston s'aligne sur la graduation correspondant à la dose nécessaire.
3. Remettre le flacon et la seringue en position verticale à l'endroit. Tout en maintenant la seringue et le piston afin de s'assurer que ce dernier reste en position, retirer la seringue du flacon, en laissant l'adaptateur en plastique dans le goulot du flacon.
4. Placer l'extrémité de la seringue dans la bouche du patient assis en position verticale, tout en la positionnant vers l'intérieur de la joue.
5. Repousser lentement le piston de la seringue pour libérer le médicament en prenant garde à ce que le patient ne s'étouffe pas. NE PAS projeter un jet de suspension dans la bouche.
6. Après avoir administré la dose, remettre le bouchon du flacon sans enlever l'adaptateur en plastique. Démontez la seringue et lavez-la soigneusement à l'eau claire. Les laisser sécher naturellement.

La suspension reconstituée ou les granulés ne doivent pas être mélangés à des liquides chauds.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

#### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Belgique :	
Zinnat 250 mg comprimés pelliculés	BE 151121
Zinnat 500 mg comprimés pelliculés	BE 154585
Zinnat 250 mg/5 ml granulés pour suspension buvable	BE 198195

Luxembourg :	
Zinnat 250 mg comprimés pelliculés :	2002106750
Numéro national : 1*10 cpr. ss blist.: 0154301	
1*6 cpr. ss blist.: 0876274	
1*12 cpr. ss blist.: 0876288	
1*14 cpr. ss blist.: 0876291	
1*16 cpr. ss blist.: 0876307	
1*20 cpr. ss blist.: 0876311	



1\*24 cpr. ss blist.: 0876324  
1\*50 cpr. ss blist.: 0876338

Zinnat 500 mg comprimés pelliculés : 2002106751  
Numéro national : 1\*10 cpr. ss blist.: 0157771  
1\*20 cpr. ss blist.: 0274974  
1\*6 cpr. ss blist.: 0876341  
1\*12 cpr. ss blist.: 0876355  
1\*14 cpr. ss blist.: 0876369  
1\*16 cpr. ss blist.: 0876372  
1\*24 cpr. ss blist : 0876386  
1\*50 cpr. ss blist : 0876405

Zinnat 250 mg/5 ml granulés pour suspension buvable : 2002106755  
Numéro national : 1\*1 flacon 100 ml : 0238804  
1\*1 flacon 50 ml : 0776279  
1\*1 flacon 60 ml : 0874171  
1\*1 flacon 70 ml: 0874185

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

Zinnat 250 mg comprimés pelliculés 22/3/1990  
Zinnat 500 mg comprimés pelliculés 29/5/1991  
Zinnat 250 mg/5 ml granulés pour suspension buvable 23/12/1998

Date de dernier renouvellement : 14/10/2002

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

09/2023

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.