

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cefazoline Sandoz 1 g poudre pour solution injectable

Cefazoline Sandoz 2 g poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cefazoline Sandoz 1 g poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 1,048 g de céfazoline sodique (équivalent à 1,0 g de céfazoline)

Excipient à effet notoire :

La teneur en sodium de chaque flacon est de 2,2 mmol (50,6 mg).

Cefazoline Sandoz 2 g poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 2,096 g de céfazoline sodique (équivalent à 2,0 g de céfazoline)

Excipient à effet notoire :

La teneur en sodium de chaque flacon est de 4,4 mmol (101,2 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La céfazoline est indiquée pour le traitement des infections suivantes chez les adultes et enfants de plus d'1 mois (voir rubriques 4.2 et 4.4), causées par des micro-organismes sensibles à la céfazoline (voir rubrique 5.1) :

- Infections des voies respiratoires inférieures : exacerbation bactérienne aiguë d'une bronchite chronique, pneumonie
- Infections des voies urinaires : pyélonéphrite aiguë
- Infections de la peau et des tissus mous
- Endocardite
- Prophylaxie péri-opératoire : l'administration périopératoire de céfazoline peut diminuer l'incidence des infections postopératoires en chirurgie contaminée ou potentiellement contaminée.
- Traitement des patients atteints d'une bactériémie survenant en association, ou que l'on soupçonne d'être associée, avec l'une des infections susmentionnées.

Il convient de tester, dans la mesure du possible, la sensibilité au traitement de l'organisme responsable de l'infection, bien que le traitement puisse être instauré avant d'obtenir les résultats de ces tests.

Il faudra tenir compte des recommandations officielles (ex. : recommandations nationales) relatives à l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie dépend de la sensibilité des pathogènes et de la sévérité de la maladie.

Adultes

La posologie habituelle chez les adultes est présentée dans le tableau suivant :

Type d'infection	Dose	Fréquence	Dose journalière totale
Infections légères (provoquées par des organismes à Gram positif)	500 mg	toutes les 8 heures	1,5 g
	1 g	toutes les 12 heures	2 g
Infections non compliquées des voies urinaires	1 g	toutes les 12 heures	2 g
Infections modérées à sévères (provoquées par des organismes à Gram négatif)	1 g	toutes les 6 à 8 heures	3 à 4 g
Infections menaçant le pronostic vital	1 à 1,5 g	toutes les 6 heures	4 à 6 g

Dans de rares cas, des doses allant jusqu'à 12 g ont été administrées.

Chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale, le schéma posologique suivant doit être respecté :

Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m ²)	Créatinine sérique (mg/100 ml)	Dose journalière totale	Intervalle entre deux administrations
≥ 55	≤ 1,5	dose habituelle	inchangé
35 – 54	1,6 – 3,0	dose habituelle	intervalles d'au moins 8 heures
11 – 34	3,1 – 4,5	moitié de la dose habituelle	intervalles de 12 heures
≤ 10	≥ 4,6	moitié de la dose habituelle	intervalles de 18 à 24 heures

Chez les patients sous hémodialyse, le schéma posologique dépend des conditions de la dialyse.

Dans le cadre d'une utilisation périopératoire pour prévenir des infections, les doses dépendent du type et de la durée de l'intervention chirurgicale. Les doses suivantes sont recommandées :

30 minutes à 1 heure avant l'intervention chirurgicale, une dose initiale de 1 à 2 g est administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Pour des interventions chirurgicales plus longues (2 heures ou plus), une autre dose de 500 mg à 1 g est administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire pendant l'intervention. La posologie et le moment de l'administration dépendent du type et de la durée de l'intervention chirurgicale.

Suite à l'intervention, une dose allant de 500 mg à 1 g est administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire à des intervalles de 6 à 8 heures, pendant 24 heures.

Si des infections potentielles sont susceptibles d'être très dangereuses pour le patient (ex. : après une chirurgie cardiaque ou une chirurgie orthopédique majeure telle qu'une prothèse articulaire totale), il est conseillé de continuer à administrer le médicament après l'intervention chirurgicale pendant 24 à 48 heures.

Patients âgés

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

Population pédiatrique (âgée de plus d'un mois)

Une dose journalière totale de 25 à 50 mg/kg de poids corporel, répartie de manière uniforme en 3 à 4 doses séparées, est efficace contre la plupart des infections légères à modérées.

Pour les infections sévères, la dose journalière totale peut être portée à 100 mg/kg de poids corporel.

Recommandations posologiques pour les nourrissons, les jeunes enfants et les enfants (valeurs indicatives)

Poids corporel	25 mg/kg par jour, en 3 prises		25 mg/kg par jour, en 4 prises	
	Dosage et intervalle entre deux administrations d'environ 8 heures	volume à prélever à une concentration de 125 mg/ml	Dosage et intervalle entre deux administrations d'environ 6 heures	volume à prélever à une concentration de 125 mg/ml
4,5 kg	40 mg	0,35 ml	30 mg	0,25 ml
9,0 kg	75 mg	0,6 ml	55 mg	0,45 ml
13,5 kg	115 mg	0,9 ml	85 mg	0,7 ml
18,0 kg	150 mg	1,2 ml	115 mg	0,9 ml
22,5 kg	190 mg	1,5 ml	140 mg	1,1 ml

Poids corporel	50 mg/kg par jour, en 3 prises		50 mg/kg par jour, en 4 prises	
	Intervalle de dosage entre deux administrations d'environ 8 heures	volume à prélever à une concentration de 225 mg/ml	intervalle de dosage entre deux administrations d'environ 6 heures	volume à prélever à une concentration de 225 mg/ml
4,5 kg	75 mg	0,35 ml	55 mg	0,25 ml
9,0 kg	150 mg	0,7 ml	110 mg	0,5 ml
13,5 kg	225 mg	1,0 ml	170 mg	0,75 ml
18,0 kg	300 mg	1,35 ml	225 mg	1,0 ml
22,5 kg	375 mg	1,7 ml	285 mg	1,25 ml

Nourrissons : La sécurité d'emploi chez les nourrissons n'a pas été établie (voir rubrique 4.4).
L'utilisation de la céfazoline chez les patients pédiatriques de moins d'1 mois n'est pas recommandée.

Enfants atteints d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m ²)	Dose de céfazoline (mg/kg)	Intervalle entre les doses (h)
> 50	7 (jusqu'à 500 mg/dose)	6 à 8
25 – 50	7	12
10 – 25	7	24 à 36
< 10	7	48 à 72

Les enfants sous hémodialyse reçoivent 7 mg/kg de poids corporel au début du traitement. Comme les taux sériques de céfazoline chutent de 35 % à 65 % pendant la dialyse, une dose de 3 à 4 mg/kg de poids corporel est administrée entre les séances de dialyse (intervalle de dialyse = 72 heures).

Durée du traitement

La durée du traitement dépend de l'évolution de la maladie. Conformément aux principes généraux d'antibiothérapie, le traitement par céfazoline doit être poursuivi pendant au moins 2 à 3 jours jusqu'à disparition de la fièvre ou jusqu'à ce qu'il soit prouvé que l'agent responsable a été éradiqué.

Mode d'administration

La solution prête à l'emploi est administrée par injection intramusculaire profonde ou par voie intraveineuse.

Voir également rubrique 6.6.

Administration intramusculaire

Pour l'administration i.m., le médicament doit être dissous dans une solution de lidocaïne à 0,5 %.

Les doses intramusculaires (maximum 1 g) doivent être injectées dans une masse musculaire importante.

L'administration i.m. ne doit être utilisée que pour des infections non compliquées.

Reconstituer avec une solution de lidocaïne à 0,5 % conformément au tableau de dilution suivant :

Taille du flacon	Quantité de diluant
500 mg	2 ml
1 g	4 ml

Administration intraveineuse

Les solutions pour injections i.v. sont préparées en dissolvant la substance sèche dans de l'eau pour injection ou dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Utiliser au moins 4 ml du diluant pour chaque gramme de substance sèche.

Injection intraveineuse directe

On peut administrer jusqu'à une dose de 1 g de céfazoline en injection i.v. lente (3 à 5 minutes) directement dans une veine ou dans la tubulure.

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

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à d'autres céphalosporines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Antécédent de réaction d'hypersensibilité immédiate et/ou sévère à une pénicilline ou à tout autre type de bêta-lactame.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- 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.

- Des réactions cutanées indésirables graves (*Severe cutaneous adverse reactions* (SCAR)) :

Des réactions cutanées indésirables graves (SCAR), y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET : également connu sous le nom de syndrome de Lyell), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), l'érythème polymorphe (EM) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), qui

pourraient mettre la vie en danger ou être mortelles, ont été signalées après la commercialisation en association avec le traitement par céfazoline.

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes de réactions cutanées.

En cas de signes et symptômes évoquant ces réactions, la céfazoline doit être arrêtée immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé. Si le patient a développé un SSJ, une NET, une PEAG ou une DRESS avec l'utilisation de la céfazoline, le traitement par la céfazoline ne doit pas être repris et doit être définitivement arrêté.

Réactions d'hypersensibilité

- Une prudence particulière s'impose chez les patients présentant une diathèse allergique, avec asthme bronchique ou rhume des foins. Avant d'administrer de la céfazoline, il faut rechercher des réactions d'hypersensibilité antérieures à d'autres bêtalactamines (pénicillines ou céphalosporines).
- Chez les patients qui développent des réactions allergiques, il faut arrêter l'administration du médicament et instaurer un traitement symptomatique approprié. Il faut également tenir compte de la possibilité d'allergie croisée à d'autres céphalosporines et d'une éventuelle allergie croisée aux pénicillines. En cas d'hypersensibilité connue à la pénicilline, une allergie croisée aux autres bêtalactamines telles que les céphalosporines doit être prise en compte.
- Des réactions d'hypersensibilité graves et occasionnellement fatales (anaphylaxie) ont été rapportées chez des patients traités par bêtalactamines (voir rubrique 4.8). Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les sujets présentant une histoire d'hypersensibilité aux bêta-lactamines. En cas de fonction rénale gravement altérée avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 55 ml/min, on peut s'attendre à une accumulation de la céfazoline, et donc la dose doit être réduite en conséquence ou l'intervalle entre les doses étendu (voir rubrique 4.2). Bien que la céfazoline provoque rarement des altérations de la fonction rénale, il est recommandé d'examiner la fonction rénale, en particulier chez les patients gravement malades, auxquels on administre des quantités maximales, et chez les patients auxquels on administre simultanément d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques, tels que des aminoglycosides ou des diurétiques puissants (par ex. du furosémide).
- Exceptionnellement, la coagulation sanguine peut être altérée pendant un traitement par céfazoline. Les patients à risque sont ceux qui présentent des facteurs de risque induisant une déficience en vitamine K ou affectant d'autres mécanismes de la coagulation (alimentation parentérale, déficiences nutritionnelles, diminution de la fonction hépatique et rénale, thrombocytopénie). La coagulation sanguine peut aussi être perturbée en cas de maladies associées (par ex., hémophilie, ulcères gastriques et duodénaux) induisant ou aggravant les hémorragies. Dès lors, les lectures du temps de Quick doivent être surveillées chez les patients qui consultent avec ces maladies. Si elles sont réduites, des suppléments de vitamine K (10 mg/semaine) doivent être administrés.

Prolifération de micro-organismes non sensibles

Colite pseudo-membraneuse liée aux antibiotiques

- Des cas de colite associée aux antibiotiques ont été rapportés pour presque tous les antibiotiques, la gravité allant de modérée à menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Il convient donc d'être attentif à ce diagnostic lorsque des patients développent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique. Dans le cas d'une colite associée à un antibiotique, la céfazoline doit être arrêtée immédiatement, un médecin consulté et un traitement approprié doit être instauré. Les antipéristaltiques sont contre-indiqués dans ce cas. Dans le cadre d'une utilisation prolongée de céfazoline, on peut perdre le contrôle des pathogènes non sensibles. Dès lors, une surveillance étroite des patients est essentielle. Si une surinfection survenait pendant le traitement, il y aurait lieu de prendre des mesures appropriées.

Traitement à long terme ou à forte dose

- Un contrôle régulier des fonctions des systèmes organiques, notamment la fonction rénale, la fonction hépatique et la fonction hématopoïétique, est recommandé pendant un traitement à long terme ou à forte dose. Une augmentation des enzymes hépatiques et des changements des cellules sanguines ont été signalés (voir rubrique 4.8).

- Chez les patients hypertendus et chez ceux présentant une insuffisance cardiaque, la teneur en sodium des solutions injectables doit être gardée à l'esprit (48 mg par gramme de céfazoline).
- Population pédiatrique
La céfazoline ne doit pas être administrée à des prématurés et des nouveau-nés jusqu'à l'âge de 1 mois, parce qu'on ne dispose pas de données et que la sécurité d'emploi n'a pas été établie.

Usage intrathécal

Ne convient pas pour une administration intrathécale. Des intoxications graves du système nerveux central (notamment des convulsions) ont été signalées suite à l'usage intrathécal de la céfazoline.

La céfazoline n'est pas appropriée pour le traitement de la méningite en raison de sa faible pénétration dans le liquide céphalo-rachidien (LCR).

Tests de laboratoire

Les tests de laboratoire utilisés pour les concentrations urinaires de glucose peuvent donner des résultats faussement positifs s'ils sont basés sur la solution de Benedict, la solution de Fehling ou les comprimés de Clinitest®. Néanmoins, la céfazoline n'affecte pas les tests de la glycosurie basés sur les enzymes. Tant le test de Coombs indirect que le test de Coombs direct peuvent également donner des résultats faussement positifs, par ex., chez les nouveau-nés dont la mère a reçu des céphalosporines.

Cefazoline Sandoz contient du sodium

1 g : Ce médicament contient 50,6 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2,5% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

2 g : Ce médicament contient 101,2 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 5,1% 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

L'administration simultanée est contre-indiquée

Antibiotiques

La céfazoline ne doit pas être utilisée avec des antibiotiques à mode d'action bactériostatique (par ex., les tétracyclines, les sulfamides, l'érythromycine, le chloramphénicol), parce qu'on a observé des effets antagonistes dans des tests *in vitro*.

L'administration concomitante est non recommandée

Probenécide

La clairance rénale de la céfazoline est réduite lorsque du probénécide est administré en parallèle.

Précautions

Vitamine K1

Certaines céphalosporines telles que le céfamandol, la céfazoline et le céfotétan, peuvent provoquer une interférence dans le métabolisme de la vitamine K1, en particulier en cas de déficience en vitamine K1. Cela peut nécessiter une supplémentation en vitamine K1.

Anticoagulants

Dans de très rares cas, les céphalosporines peuvent induire des troubles de la coagulation sanguine (voir rubrique 4.4). Si des anticoagulants oraux ou de l'héparine fortement dosée sont utilisés simultanément, les paramètres de la coagulation doivent être suivis.

Agents néphrotoxiques

On ne peut exclure une augmentation de l'effet néphrotoxique d'antibiotiques (par ex., les aminosides, la colistine, la polymyxine B) et de diurétiques (par ex., le furosémide). Les paramètres rénaux doivent être soigneusement monitorés lorsque ce médicament est administré en concomitance avec la céfazoline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'expérience acquise jusqu'à présent concernant l'utilisation de la céfazoline pendant la grossesse chez l'être humain est insuffisante ; dès lors, elle ne doit être utilisée pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, qu'après avoir soigneusement évalué le rapport bénéfice-risque. La céfazoline traverse le placenta.

Allaitement

La céfazoline est excrétée dans le lait en faible concentration. Chez les nourrissons nourris au sein, la céfazoline peut induire une sensibilisation, ainsi que des modifications de la flore intestinale et une infection à Candida. Dans ces cas, l'allaitement doit être arrêté pendant le traitement.

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

Aucune étude sur les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été menée. Toutefois, il peut y avoir des effets secondaires (par ex., réactions allergiques, vertiges), qui peuvent affecter votre aptitude à conduire et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

La signification des fréquences citées est la suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent (de $\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent (de $\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare (de $\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			Rhinite		Une utilisation prolongée ou répétée peut induire une surinfection ou une colonisation par des bactéries résistantes ou des levures (muguet buccal, moniliase vaginale)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, neutropénie, leucopénie, éosinophilie, agranulocytose, anémie hémolytique, granulocytose, leucocytose, monocytose, lymphocytopénie, basophilie	Troubles de la coagulation sanguine, hémorragie*		
Affections du système immunitaire	Réactions cutanées allergiques	Réactions d'hypersensibilité sévères telles		Choc anaphylactique potentiellement	

	telles qu'érythème, urticaire et prurit	qu'œdème angioneurotique et fièvre médicamenteuse		létal **	
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Hyperglycémie, hypoglycémie		
Affections du système nerveux			Vertiges		Céphalée, vertige, paresthésie, agitation du système nerveux central, myoclonie, convulsions [§]
Affections cardiaques					Syndrome de Kounis
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Épanchement pleural, dyspnée ou détresse respiratoire, toux		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit, flatulence, douleur abdominale				Colite pseudo-membraneuse ⁺
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Érythème multiforme, angio-œdème	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson		
Affections hépatobiliaires		Augmentation légère et transitoire de l'AST, de l'ALT et de la phosphatase alcaline	Élévation temporaire de la gamma-GT, de la bilirubine et/ou de la LDH	Hépatite et jaunisse cholestatique réversibles	
Affections du rein et des voies urinaires			Néphrite interstitielle et autres pathologies rénales [§]		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Phlébite, thrombophlébite	Malaise, fatigue, douleur thoracique		

* Les patients à risque pour ces effets sont ceux qui présentent un manque de vitamine K ou d'autres facteurs entraînant des troubles de la coagulation sanguine, et les patients atteints de maladies qui induisent ou intensifient les saignements.

** Qui peut nécessiter des soins intensifs immédiats.

§ En particulier en cas de surdosage ou de posologie non amendée en cas d'insuffisance rénale.

Dans la plupart des cas, les symptômes ne sont que légers et disparaissent souvent pendant ou après le traitement.

+ Dans les cas de diarrhée grave et persistante pendant ou après le traitement par céfazoline, un médecin doit être consulté parce que cela pourrait être le symptôme d'une maladie grave (colite pseudomembraneuse) à traiter immédiatement (par ex., avec 250 mg de vancomycine orale 4 fois par jour). Les patients doivent s'abstenir de toute automédication avec des médicaments inhibant le péristaltisme.

\$ Surtout chez les patients dans un état critique qui reçoivent des médicaments additionnels.

En cas de diarrhée grave ou persistante pendant ou après le traitement par la céfazoline, il convient de consulter un médecin car il pourrait s'agir des symptômes d'une maladie grave (colite pseudomembraneuse), qui doit être traitée immédiatement. Les patients doivent s'abstenir de toute automédication au moyen de médicaments inhibant le péristaltisme (voir rubrique 4.4). Un usage prolongé d'une céphalosporine peut entraîner la surcroissance de bactéries résistant à la céfazoline, en particulier Enterobacter, Citrobacter, Pseudomonas, Enterococci ou Candida.

Études

Augmentation transitoire de la SGOT, de la SGPT, de l'urée sanguine et de la phosphatase alcaline sans signe clinique d'affection rénale ou hépatique. Les données animales ont montré qu'il existe une néphrotoxicité potentielle avec la céfazoline. Bien que non démontrée chez l'humain, cette possibilité doit toutefois être envisagée, en particulier chez les patients recevant de hautes doses sur de longues périodes. De rares cas de néphrites intestinales et des néphropathies indéfinies ont été rapportés. Les patients affectés étaient gravement malades et recevaient plusieurs médicaments. Le rôle de la céfazoline dans le développement d'une néphrite interstitielle et d'autres néphropathies n'a pas été établi.

Dans de rares cas, ont été rapportés :

Réduction de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite, anémie, anémie aplasique, pancytopenie et anémie hémolytique.

Les cas suivants ont été rapportés pendant le traitement avec certaines céphalosporines :

Cauchemars, vertiges, hyperactivité, nervosité ou anxiété, insomnie, somnolence, faiblesse, bouffées de chaleur, trouble de la perception 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 l'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 d'un surdosage

Un surdosage peut provoquer une douleur, des réactions inflammatoires et une phlébite à l'endroit de l'injection. Si elles sont administrées à doses parentérales très élevées, les céphalosporines peuvent induire des vertiges, des paresthésies, des excitations du système nerveux central, des myoclonies et des céphalées. Plus particulièrement chez les patients atteints de maladie rénale, un surdosage en céphalosporines peut provoquer des convulsions.

Un surdosage peut être associé aux anomalies suivantes au niveau des tests de laboratoire : augmentation de la créatinine, du BUN, des enzymes hépatiques et de la bilirubine ; test de Coombs positif ; thrombocytose et thrombocytopenie, éosinophilie, leucopénie, ainsi qu'allongement du temps de prothrombine.

Traitement du surdosage

En cas de crises, l'administration du médicament doit être immédiatement interrompue. Des antiépileptiques peuvent être appropriés. Les fonctions vitales du corps et les paramètres vitaux doivent être surveillés de près. En cas de surdosage sévère, et particulièrement chez les patients présentant une lésion rénale, une hémodialyse combinée à une hémoperfusion peut s'avérer bénéfique si le patient ne répond pas à d'autres traitements. Toutefois, on ne dispose pas de données étayant cette intervention. La dialyse péritonéale n'est pas efficace.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres bêtalactamines, céphalosporines de première génération

Code ATC : J01DB04

Mécanisme d'action :

L'activité bactéricide de la céfazoline résulte de l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne (pendant la période de croissance) induite par une inhibition des protéines liant la pénicilline (PLP) comme les transpeptidases.

Relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamie :

L'importance de l'activité bactéricide dépend de la durée pendant laquelle le taux sérique dépasse la concentration minimale inhibitrice (CMI) du pathogène.

Mécanismes de résistance :

Une résistance à la céfazoline peut être due aux mécanismes suivants :

- une inactivation par les β -lactamases. La céfazoline présente une importante stabilité vis-à-vis des pénicillinases des bactéries à Gram positif, mais seulement une stabilité mineure vis-à-vis de nombreuses β -lactamases codées par des plasmides, par ex., les β -lactamases à large spectre (BLLS), ou de β -lactamases codées par des chromosomes du type AmpC.
- une affinité réduite des PLP pour la céfazoline. La résistance acquise des pneumocoques et autres streptocoques est due à des modifications de PLP préexistantes résultant d'un processus de mutation. À la différence de ceci, qui concerne le staphylocoque méticillino-(oxacillino)-résistant, la création d'une PLP additionnelle présentant une affinité réduite vis-à-vis de la céfazoline est responsable de la résistance.
- une pénétration inadéquate de la céfazoline à travers la membrane cellulaire externe des bactéries à Gram négatif, si bien que l'inhibition des PLP est insuffisante.
- la présence d'un mécanisme de transport (pompes d'efflux) capable de transporter activement la céfazoline à l'extérieur de la cellule.

Il existe une résistance croisée partielle ou complète entre la céfazoline et les autres pénicillines et céphalosporines.

Valeurs limites des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) pour la céfazoline et sont répertoriés ici : https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

La prévalence de la résistance acquise de certaines espèces peut varier géographiquement et dans le temps et il est souhaitable d'obtenir une information locale sur la résistance, surtout lors du traitement d'infections graves. Il convient de demander au besoin un avis d'expert lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent peut être, du moins dans certaines infections, mise en doute.

Espèces habituellement sensibles
<i>Aérobies à Gram positif</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méticilline) [°]
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> [°]
<i>Streptococcus agalactiae</i> [°]
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i> [°]
<i>Aérobies à Gram négatif</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
Espèces susceptibles de poser un problème de résistance acquise
<i>Aérobies à Gram positif</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ^³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Staphylococcus pneumoniae</i> (sensibilité intermédiaire à la pénicilline)
<i>Aérobies à Gram négatif</i>
<i>Escherichia coli</i> [%]
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i> ^{+%}
<i>Klebsiella pneumoniae</i> [%]
<i>Proteus mirabilis</i> [%]
Espèces à résistance naturelle
<i>Aérobies à Gram positif</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (résistant à la méticilline)
<i>Staphylococcus pneumoniae</i> (résistant à la pénicilline)
<i>Aérobies à Gram négatif</i>
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Legionella</i> spp.
<i>Morganella morganii</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Espèces anaérobies
<i>Bacteroides fragilis</i>
Autres
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

[°] Les données de la littérature, les manuels de référence et les directives thérapeutiques étayent la sensibilité.

⁺ Le taux de résistance est > 50 % dans au moins une région.

^³ Le taux de résistance est < 10 % dans la zone de la communauté.

[%] Les souches productrices de BLSE sont toujours résistantes.

Autres informations :

Streptococcus pneumoniae résistant à la pénicilline présente une résistance croisée aux céphalosporines telles que la céfazoline.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La céfazoline s'administre par voie parentérale. Les taux sériques maximum après injection i.m. sont atteints après 30 à 75 minutes.

Concentration sérique (µg/ml) après administration intramusculaire

Dose	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
500 mg	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	3
1 g	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

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

Environ 65 à 92 % de la céfazoline sont liés aux protéines plasmatiques. La céfazoline pénètre très bien dans les tissus, notamment le muscle squelettique, le tissu myocardique, le tissu osseux, la bile et le tissu vésiculaire, l'endomètre et le tissu vaginal. La céfazoline traverse la barrière placentaire et est également excrétée dans le lait. La diffusion dans le liquide céphalo-rachidien et le liquide aqueux n'est pas suffisante.

La céfazoline n'est pas métabolisée. La majeure partie de la dose administrée subit une filtration glomérulaire et est éliminée dans l'urine sous une forme microbiologiquement active. Une partie plus faible est excrétée par la bile. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 2 heures ; chez les patients insuffisants rénaux, ce temps peut être plus long.

5.3 Données de sécurité préclinique

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. Quelques études ont révélé des signes de neurotoxicité.

Après injection intramusculaire, la céfazoline est mal tolérée au niveau du site d'injection.

Pendant les études menées chez des lapins, le rein a semblé être l'organe cible ; cela n'a pas été le cas chez les rats et les chiens.

La céfazoline n'a pas présenté d'activité tératogène et n'a pas affecté les fonctions reproductives générales. On ne dispose pas d'études concernant la mutagénicité et la carcinogénicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun

6.2 Incompatibilités

La céfazoline est incompatible avec le disulfate d'amikacine, l'amobarbital sodique, l'acide ascorbique, le sulfate de bléomycine, le glucoheptonate de calcium, le gluconate de calcium, le chlorhydrate de cimétidine, le méthanesulfonate sodique de colistine, le glucoheptonate d'érythromycine, le sulfate de kanamycine, le chlorhydrate d'oxytétracycline, le pentobarbital sodique, le sulfate de polymyxine B, le chlorhydrate de tétracycline.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après reconstitution :

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les durées de conservation en cours d'utilisation et les conditions de conservation préalables à l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent en principe pas dépasser 24 heures à une température de 2 à 8 °C, à moins que la reconstitution n'ait eu lieu dans des conditions contrôlées et validées d'asepsie.

6.4 Précautions particulières de conservation

Poudre pour solution injectable : À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

Solution reconstituée : A conserver à une température de 2°C à 8°C. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cefazoline Sandoz 1 g poudre pour solution injectable

Nature

Flacons de 15 ml en verre incolore de type III et bouchons en caoutchouc isobutène-isoprène halogéné avec sceau de sertissage amovible (flip-off).

Cefazoline Sandoz 2 g poudre pour solution injectable

Nature

Flacons de 30 ml en verre incolore de type III et bouchons en caoutchouc isobutène-isoprène halogéné avec sceau de sertissage amovible (flip-off).

Contenu

Emballages individuels pour 1 flacon

Emballages hospitaliers pour 5/10/25/50/100 flacons

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les solutions pour injections i.v. sont préparées en dissolvant la substance sèche dans de l'eau pour injection ou dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Utiliser au moins 4 ml de diluant pour chaque gramme de substance sèche.

Les doses intramusculaires doivent être injectées dans une masse musculaire importante. Pour l'administration i.m., le médicament doit être dissous dans une solution de lidocaïne à 0,5 %. Dissoudre 500 mg de la substance sèche dans 2 ml du diluant, et 1 g de la substance sèche dans 4 ml du diluant.

N'utiliser que des solutions fraîchement préparées, limpides et incolores. Ne prélever qu'une seule dose. Toute solution non utilisée doit être jetée.

Inspectez visuellement la solution reconstituée avant administration pour s'assurer de l'absence de particules et d'une décoloration. La solution reconstituée est limpide.

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

Sandoz nv/sa, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Cefazoline Sandoz 1 g poudre pour solution injectable: BE217271

Cefazoline Sandoz 2 g poudre pour solution injectable: BE217296

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 18 septembre 2000

Date de dernier renouvellement : 13 mai 2011

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 08/2026

Date d'approbation AFMPS : 08/2026