

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zinacef 750 mg poudre pour solution injectable

Zinacef 1,5 g poudre pour solution injectable

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

750 mg, poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 750 mg de céfuroxime (sous forme de céfuroxime sodique).

Chaque flacon contient 42 mg de sodium.

Zinacef 1,5 g, poudre pour solution injectable

Chaque flacon contient 1,5 g de céfuroxime (sous forme de céfuroxime sodique).

Chaque flacon contient 83 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

750 mg et 1,5 g poudre pour solution injectable

Poudre pour solution injectable

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Zinacef est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et chez l'enfant, y compris chez le nouveau-né (dès la naissance) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

- Pneumonie communautaire acquise
- Exacerbations aiguës de bronchite chronique
- Infections compliquées des voies urinaires, y compris pyélonéphrite
- Infections des tissus mous : cellulite, érysipèle et infections de plaies
- Infections intra-abdominales (voir rubrique 4.4)
- Prévention des infections en chirurgie gastro-intestinale (y compris œsophagienne), orthopédique, cardiovasculaire et gynécologique (y compris césarienne).

Dans le traitement et la prévention d'infections avec présence très probable d'organismes anaérobies, la céfuroxime doit être administrée en association à d'autres agents antibactériens appropriés.

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

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

Tableau 1 : Adultes et enfants  $\geq 40$  kg

Indication	Dose à administrer
Pneumonie communautaire acquise et exacerbations aiguës de bronchite chronique	750 mg toutes les 8 heures
Infections des tissus mous : cellulite, érysipèle et infections de plaies	
Infections intra-abdominales	
Infections compliquées des voies urinaires, y compris pyélonéphrite	1,5 g toutes les 8 heures
Infections sévères	750 mg toutes les 6 heures (en intraveineux). 1,5 g toutes les 8 heures (en intraveineux).
Prévention des infections en chirurgie gastro-intestinale, gynécologique (y compris césarienne) et orthopédique	1,5 g à l'induction de l'anesthésie, avec ajout possible de deux doses de 750 mg (en intramusculaire) après 8 heures et 16 heures.
Prévention des infections en chirurgie cardiovasculaire et chirurgie de l'œsophage.	1,5 g à l'induction de l'anesthésie, suivis de 750 mg (en intramusculaire) toutes les 8 heures pendant 24 heures.

Tableau 2 : Enfants < 40 kg

	Nourrissons et petits enfants > 3 semaines et enfants < 40 kg	Nourrissons (de la naissance à 3 semaines)
Pneumonie communautaire acquise	30 à 100 mg/kg/jour (en intraveineux) en 3 ou 4 prises distinctes ; une dose de 60 mg/kg/jour est appropriée pour la plupart des infections.	30 à 100 mg/kg/jour (en intraveineux) en 2 ou 3 prises distinctes (voir rubrique 5.2).
Infections compliquées des voies urinaires, y compris pyélonéphrite		
Infections des tissus mous : cellulite, érysipèle et infections de plaies		
Infections intra-abdominales		

### Insuffisance rénale

La céfuroxime est principalement éliminée par les reins. Par conséquent, comme pour tous les antibiotiques, il est recommandé de réduire la posologie de Zinacef chez les patients ayant une altération importante de la fonction rénale afin de compenser une excrétion plus lente.

Tableau 3 : Doses recommandées de Zinacef en cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine	T <sub>1/2</sub> (h)	Dose (mg)
> 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	1,7 – 2,6	Il n'est pas nécessaire de réduire la dose standard (750 mg à 1,5 g trois fois par jour)
10 - 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	4,3 – 6,5	750 mg deux fois par jour
< 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	14,8 – 22,3	750 mg une fois par jour
Patients sous hémodialyse	3,75	Une dose supplémentaire de 750 mg doit être administrée à la fin de chaque dialyse. En plus de l'utilisation parentérale, la céfuroxime sodique peut être incorporée dans le liquide de

		dialyse péritonéale (habituellement 250 mg par 2 litres de liquide de dialyse).
Patients ayant une insuffisance rénale sous hémodialyse artérioveineuse continue (HAVC) ou hémofiltration à haut débit (HD) en unité de soins intensifs	7,9 – 12,6 (HAVC) 1,6 (HD)	750 mg deux fois par jour. Pour une hémofiltration à faible débit, suivre la posologie recommandée en cas d'insuffisance rénale.

#### *Insuffisance hépatique*

La céfuroxime est principalement éliminée par les reins. Chez les patients ayant un dysfonctionnement de la fonction hépatique, aucun effet sur la pharmacocinétique de la céfuroxime n'est attendu.

#### Mode d'administration

##### Zinacef 750 mg et 1,5g poudre pour solution injectable

Zinacef doit être administré par injection intraveineuse sur une durée de 3 à 5 minutes directement dans une veine ou par injection intramusculaire profonde.

Les injections intramusculaires doivent être injectées profondément dans la masse d'un muscle relativement volumineux, et il convient de ne pas injecter plus de 750 mg par site. Pour les doses supérieures à 1,5 g, utiliser l'administration intraveineuse. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la 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

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 à la 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.

#### Association à des diurétiques puissants ou des aminosides

L'administration de doses élevées de céphalosporines doit être réalisée avec prudence chez les patients recevant de façon concomitante des diurétiques puissants tels que le furosémide ou les aminosides. Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés lors de l'utilisation de ces associations. La fonction rénale doit être surveillée chez les sujets âgés, ainsi que chez ceux présentant une altération préexistante connue de la fonction rénale (voir rubrique 4.2).

#### Prolifération de micro-organismes non sensibles

L'utilisation de la céfuroxime 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 aux antibiotiques ont été rapportés avec l'utilisation de la céfuroxime, avec une sévérité pouvant aller de légère à menaçant le pronostic vital. Ce diagnostic doit être envisagé 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.

#### Utilisation intracaméculaire et troubles oculaires

Zinacef n'est pas formulé pour une utilisation intracaméculaire. Des cas individuels et en série d'effets indésirables oculaires graves ont été rapportés après l'utilisation intracaméculaire non approuvée de céfuroxime sodique à partir de flacons destinés à une administration par voie intraveineuse/intramusculaire. Il s'agissait notamment d'un œdème maculaire, d'un œdème rétinien, d'un décollement de la rétine, d'une toxicité rétinienne, d'une déficience visuelle, d'une acuité visuelle réduite, d'une vision floue, d'une opacité de la cornée et d'un œdème cornéen.

#### Infections intra-abdominales

En raison de son spectre d'activité, la céfuroxime n'est pas adaptée au traitement d'infections dues à des bactéries à Gram négatif non fermentaires (voir rubrique 5.1).

#### 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).

Une légère interférence avec les méthodes basées sur la réduction du cuivre (test de Benedict, de Fehling, Clinitest) peut être observée. Toutefois, ceci ne devrait pas entraîner de résultat faussement positif, comme cela peut se produire avec d'autres céphalosporines.

Etant donné qu'un résultat faussement négatif peut se produire avec les 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 de la céfuroxime sodique.

#### Informations importantes concernant le sodium

750 mg

Ce médicament contient 42 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2,1 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

1,5 g

Ce médicament contient 83 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 4,15 % 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**

La céfuroxime peut entraîner une modification de la flore intestinale, entraînant une diminution de la réabsorption des œstrogènes et donc une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.

La céfuroxime est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. L'utilisation concomitante de probénécide n'est pas recommandée. L'administration concomitante de probénécide prolonge l'excrétion de l'antibiotique et entraîne un pic sérique élevé.

#### **Médicaments potentiellement néphrotoxiques et diurétiques de l'anse**

Les traitements par des doses élevées de céphalosporines doivent faire l'objet d'une attention particulière chez les patients prenant des diurétiques puissants (tels que le furosémide) ou des préparations potentiellement néphrotoxiques (telles que les antibiotiques aminosides), car une altération de la fonction rénale par de telles associations ne peut être exclue.

#### **Autres interactions**

Détermination des taux sanguin/plasmatique de glucose : voir rubrique 4.4.

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

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

#### Grossesse

Les données sur l'utilisation de la céfuroxime chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Zinacef ne doit être prescrit chez la femme enceinte que si le bénéfice est supérieur au risque.

Il a été montré que la céfuroxime traverse le placenta et atteint des niveaux thérapeutiques dans le liquide amniotique et le sang du cordon après administration à la mère d'une dose par voie intramusculaire ou intraveineuse.

#### Allaitement

La céfuroxime est faiblement excrétée 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. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par céfuroxime en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

#### Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de la céfuroxime sodique sur la fertilité humaine. Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas montré d'effets sur la fertilité.

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

Aucune étude sur les effets de la céfuroxime sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Toutefois, sur la base des effets indésirables connus, la céfuroxime n'est pas susceptible d'affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents sont la neutropénie, l'éosinophilie, une élévation transitoire des enzymes hépatiques ou de la bilirubine, en particulier chez les patients présentant une maladie hépatique préexistante, bien qu'il n'ait été mis en évidence d'effet délétère sur le foie et de réactions au site d'injection.

Les catégories de fréquence attribuées aux effets indésirables ci-dessous sont des estimations en raison de l'absence de données appropriées pour le calcul des incidences pour la plupart des effets. De plus,

l'incidence des effets indésirables associés à la céfuroxime sodique peut varier en fonction de l'indication.

Des données issues d'essais cliniques 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 effets indésirables liés au traitement, quel que soit leur grade, sont listés ci-dessous par classe de système d'organe (MedDRA), par fréquence et 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).

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
<u>Infections et infestations</u>			Prolifération de <i>Candida</i> , prolifération de <i>Clostridioides difficile</i>
<u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u>	Neutropénie, éosinophilie, diminution de la concentration en hémoglobine	Leucopénie, test de Coombs positif	Thrombocytopénie, anémie hémolytique
<u>Affections cardiaques</u>			Syndrome de Kounis
<u>Affections du système immunitaire</u>			Fièvre d'origine médicamenteuse, néphrite interstitielle, anaphylaxie, vascularite cutanée
<u>Affections gastro-intestinales</u>		Troubles gastro-intestinaux	Colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4)
<u>Affections hépatobiliaires</u>	Elévation transitoire des enzymes hépatiques	Elévation transitoire de la bilirubine	
<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>		Eruptions cutanées, urticaire et prurit	Erythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson, œdème angioneurotique, réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
<u>Affections du rein et des voies urinaires</u>			Elévations de la créatinine sérique, élévations de l'azote uréique sanguin et diminution de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.4).
<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	Réactions au site d'injection pouvant inclure douleur et thrombophlébite		

#### *Description des effets indésirables sélectionnés*

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.

Une élévation transitoire, habituellement réversible, du taux sérique des enzymes hépatiques ou de la bilirubine a été observée.

Une douleur au site d'injection intramusculaire est plus susceptible de se produire à des doses élevées. Toutefois, il est peu probable que cela soit une cause d'arrêt du traitement.

#### *Population pédiatrique*

Le profil de sécurité de la céfuroxime sodique 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 <a href="http://www.afmps.be">www.afmps.be</a> Division Vigilance: Site internet: <a href="http://www.notifieruneffetindesirable.be">www.notifieruneffetindesirable.be</a> e-mail: <a href="mailto:adr@fagg-afmps.be">adr@fagg-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 ou 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

La céfuroxime inhibe la synthèse de la paroi bactérienne consécutive 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 à la 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 Amp-C 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 la céfuroxime ;
- imperméabilité de la membrane externe, limitant l'accès de la 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 à la céfuroxime. En fonction du mécanisme de résistance, les bactéries avec une résistance acquise aux pénicillines peuvent présenter une sensibilité réduite ou une résistance à la céfuroxime.

#### Concentrations critiques de la céfuroxime sodique

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'"European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing" (EUCAST) sont les suivantes :

Micro-organisme	Valeurs critiques de sensibilité (mg/l)	
	Sensible	Résistant
Entérobactéries <sup>1</sup>	≤ 8 <sup>2</sup>	> 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>	≤ 0,5	> 1
<i>Streptococcus</i> (autre)	≤ 0,5	> 0,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1	> 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 4	> 8
Valeurs critiques non reliées à une espèce <sup>1</sup>	≤ 4 <sup>5</sup>	> 8 <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Les valeurs critiques des céphalosporines pour les entérobactéries permettront de détecter tout mécanisme de résistance clinique importante (y compris les BLSE et les enzymes AmpC à médiation plasmidique). Certaines souches produisant des bêta-lactamases sont sensibles ou de sensibilité intermédiaire aux céphalosporines de 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> génération à ces valeurs critiques et doivent être rapportées comme trouvées, c'est-à-dire que la présence ou l'absence d'une BLSE n'influence pas en soi la catégorisation de la sensibilité. Dans de nombreux cas, la détection et la caractérisation d'une BLSE est recommandée ou obligatoire, à des fins de contrôle des infections.

<sup>2</sup> La valeur critique fait référence à une dose de 1,5 g x 3 et à *E. coli*, *P. mirabilis* et *Klebsiella* spp. uniquement.

<sup>3</sup> La sensibilité des staphylocoques aux céphalosporines est déduite de la sensibilité à la méticilline, excepté pour la ceftazidime, le céfixime et le ceftibutène, pour lesquels il n'existe pas de valeurs critiques et qu'il convient de ne pas utiliser pour des infections à staphylocoques.

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

<sup>5</sup> Les valeurs critiques s'appliquent à une dose intraveineuse journalière de 750 mg x 3 et à une dose élevée d'au moins 1,5 g x 3.

#### 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 connu et que l'intérêt de l'agent, au moins dans certains types d'infections, s'avère discutable.

La céfuroxime est habituellement active 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 méticilline) \$ <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> : <i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
<b>Micro-organismes pour lesquels une résistance acquise peut poser un problème</b>
<u>Aérobies à Gram positif</u> : <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus mitis</i> (groupe viridans)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> : <i>Citrobacter</i> spp. à l'exception de <i>C. freundii</i> <i>Enterobacter</i> spp. à l'exception d' <i>E. aerogenes</i> et de <i>E. cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus</i> spp. à l'exception de <i>P. penneri</i> et de <i>P. vulgaris</i> <i>Providencia</i> spp. <i>Salmonella</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>Burkholderia cepacia</i> <i>Campylobacter</i> spp. <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus penneri</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaérobies à Gram positif</u> : <i>Clostridioides difficile</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 à la céfuroxime.

*In vitro*, des effets au moins additifs et occasionnellement synergiques ont été observés entre les activités de la céfuroxime sodique et les aminosides administrés en association.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

Après une injection intramusculaire (IM) de céfuroxime à des volontaires sains, les pics moyens de concentrations sériques variaient de 27 à 35 µg/ml pour une dose de 750 mg et de 33 à 40 µg/ml pour une dose de 1 000 mg, et étaient obtenus entre 30 et 60 minutes après administration. Après des doses intraveineuses (IV) de 750 et 1 500 mg, les concentrations sériques étaient approximativement de 50 et 100 µg/ml, respectivement, à 15 minutes.

Après une administration IM et IV, l'ASC et la  $C_{max}$  semblent augmenter de façon linéaire avec l'augmentation de doses uniques dans l'intervalle de 250 à 1 000 mg. Il n'y a eu aucune évidence d'accumulation sérique de céfuroxime chez les volontaires sains après une administration intraveineuse répétée de doses de 1 500 mg toutes les 8 heures.

### Distribution

Un taux de liaison aux protéines de 33 à 50 % a été observé, en fonction de la méthodologie utilisée. Le volume de distribution moyen varie entre 9,3 et 15,8 l/1,73 m<sup>2</sup> après une administration IM ou IV de doses allant de 250 à 1 000 mg. 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. La céfuroxime traverse la barrière hémato-encéphalique en cas d'inflammation des méninges.

### Biotransformation

La céfuroxime n'est pas métabolisée.

### Élimination

La céfuroxime est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. La demi-vie sérique après une injection intramusculaire ou intraveineuse est d'environ 70 minutes. La quasi-totalité de la céfuroxime (de 85 à 90 %) se retrouve dans les urines sous forme inchangée dans les 24 heures suivant l'administration. La majorité de la céfuroxime est excrétée dans les 6 premières heures. La clairance rénale moyenne varie de 114 à 170 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> après une administration IM ou IV de doses allant de 250 à 1 000 mg.

## ***Populations particulières de patients***

### Sexe

Aucune différence au niveau de la pharmacocinétique de la céfuroxime n'a été observée entre les hommes et les femmes après une injection unique en bolus IV de 1 000 mg de céfuroxime sous forme de sel sodique.

### Sujets âgés

Après une administration IM ou IV, l'absorption, la distribution et l'élimination de la céfuroxime chez les sujets âgés sont similaires à celles de patients plus jeunes présentant une fonction rénale équivalente. Les sujets âgés étant plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, la posologie de céfuroxime doit être choisie avec précaution, et une surveillance de la fonction rénale peut s'avérer utile (voir rubrique 4.2).

### Population pédiatrique

La demi-vie sérique de la céfuroxime s'est avérée considérablement prolongée chez le nouveau-né, en fonction de l'âge gestationnel. Toutefois, chez le nourrisson (âgé de plus de 3 semaines) et chez l'enfant, la demi-vie sérique de 60 à 90 minutes est similaire à celle observée chez l'adulte.

### Insuffisance rénale

La céfuroxime est principalement éliminée par les reins. Comme avec tous les antibiotiques de ce type, il est recommandé de réduire la posologie de la céfuroxime afin de compenser une élimination plus lente chez les patients ayant une altération importante de la fonction rénale (à savoir  $Cl_{cr} < 20$  ml/minute) (voir rubrique 4.2). La céfuroxime est éliminée efficacement par hémodialyse et par dialyse péritonéale.

#### Insuffisance hépatique

La céfuroxime étant principalement éliminée par les reins, un dysfonctionnement de la fonction hépatique ne devrait pas modifier la pharmacocinétique de la céfuroxime.

#### Relation 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) de la céfuroxime pour les espèces individuelles cibles (à savoir, % T > CMI).

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

Les données non cliniques issues des études conventionnelles 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 cancérogénèse 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 la 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**

Aucun.

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Poudre sèche

3 ans.

Une fois reconstitué pour l'injection, peut être conservé pendant 5 heures en cas de stockage à moins de 25°C, ou pendant 72 heures en cas de stockage entre 2 et 8°C.

Une fois reconstitué pour la perfusion, peut être conservé pendant 3 heures en cas de stockage à moins de 25°C, ou pendant 72 heures en cas de stockage entre 2 et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sauf si la reconstitution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

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

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore, muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle et d'un opercule en aluminium avec couvercle en plastique rabattable, contenant 750 mg ou 1,5 g de poudre de céfuroxime (sous forme de céfuroxime sodique).

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

### Instructions pour la reconstitution

Tableau 4 : Volumes à ajouter et concentrations, pouvant être utilisés si des doses fractionnées sont nécessaires.

<b>Volumes à ajouter et concentrations pouvant être utilisés si des doses fractionnées sont nécessaires</b>				
<u>Taille du flacon</u>	<u>Voies d'administration</u>	<u>Etat physique</u>	<u>Quantité d'eau à ajouter (ml)</u>	<u>Concentration approximative en céfuroxime (mg/ml)**</u>
750 mg poudre pour solution injectable				
750 mg	intramusculaire bolus intraveineux	suspension solution	3 ml au moins 6 ml	216 116
1,5 g poudre pour solution injectable				
1,5 g	intramusculaire bolus intraveineux	suspension solution	6 ml au moins 15 ml	216 94

\*\* Le volume résultant de la solution de céfuroxime dans le milieu de reconstitution est augmenté en raison du facteur de déplacement de la substance médicamenteuse, aboutissant aux concentrations mentionnées en mg/ml.

### Compatibilité

1,5 g de céfuroxime sodique reconstitué avec 15 ml d'eau pour préparations injectables peut être ajouté à du métronidazole injection (500 mg/100 ml).

1,5 g de céfuroxime sodique est compatible avec de l'azlocilline dosée à 1 g (dans 15 ml) ou à 5 g (dans 50 ml).

La céfuroxime sodique (5 mg/ml) diluée dans 5 % m/v ou 10 % m/v de xylitol pour injection peut être utilisée uniquement par voie intraveineuse.

La céfuroxime sodique est compatible avec les solutions aqueuses contenant jusqu'à 1 % de chlorhydrate de lidocaïne. Cela ne doit être administré que par voie intramusculaire.

La céfuroxime sodique est compatible avec les liquides de perfusion suivants :

Chlorure de sodium à 0,9 % m/v pour injection BP

Dextrose à 5 % pour injection BP

Chlorure de sodium à 0,18 % m/v avec dextrose à 4 % pour injection BP

Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 % m/v pour injection BP

Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,45 % pour injection

Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,225 % pour injection

Dextrose à 10 % pour injection

Soluté de lactate de Ringer pour injection USP

Lactate de sodium pour injection M/6

Lactate de sodium composé pour injection BP (solution de Hartmann).

La stabilité de la céfuroxime sodique dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v pour injection BP et dans une solution de dextrose à 5 % pour injection n'est pas affectée par la présence de phosphate d'hydrocortisone sodique.

La céfuroxime sodique s'est également avérée compatible lorsqu'elle a été mélangée à une perfusion IV contenant :

de l'héparine (10 et 50 unités/ml) dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v pour injection BP; du chlorure de potassium (10 et 40 mEq) dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % m/v pour injection BP.

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

## **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 :

Zinacef 750 mg poudre pour solution injectable	BE168147
Zinacef 1,5 g poudre pour solution injectable	BE168156

### Luxembourg :

Zinacef 750 mg poudre pour solution injectable : 2008019626  
0211134 – 1\*3 flacons  
0513345 – 1\*1 flacon  
Zinacef 1,5 g poudre pour solution injectable : 2008019629  
0211121 – 1\*1 flacon

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

Date de première autorisation : 14/02/1995  
Date de dernier renouvellement : 07/12/2007

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

06/2024  
Date d'approbation : 08/2024