

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Claforan 1000 mg poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Claforan 1000 mg poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon de poudre contient 1048 mg de céfotaxime sodique, ce qui correspond à 1000 mg de céfotaxime, comme produit actif.

Excipients à effet notoire : Ce médicament contient 48 mg de sodium par flacon.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Claforan 1000 mg poudre et solvant pour solution injectable

Poudre blanche et solvant pour solution injectable.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Claforan est indiqué en cas d'infections sévères causées par des micro-organismes sensibles au Claforan (voir rubrique 5.1 « Propriétés pharmacodynamiques »).

On trouve des taux thérapeutiques tissulaires pour les indications suivantes :

- infections des voies respiratoires basses,
- infections de la sphère ORL lorsque le traitement par voie orale est impossible,
- infections des os et articulations,
- infections des organes génitaux (annexite, gonorrhée),
- infections de la peau et des tissus mous,
- infections rénales et urinaires en cas d'infection nosocomiale,
- septicémie,
- méningite bactérienne: Claforan est actif en cas de méningite causée par *Haemophilus influenzae*, des méningocoques, des pneumocoques, *E. coli* et *Klebsiella*,
- endocardite,
- borréliose (maladie de Lyme), notamment les stades II et III,
- supposition d'infection grave / de septicémie chez les nouveau-nés,
- infections abdominales lorsque la sensibilité a été démontrée.

Etant donné le large spectre de Claforan et son activité synergique en association avec des aminoglycosides, Claforan est indiqué pour les patients dont le système immunitaire est affaibli ou déficient et chez les patients souffrant d'infections graves dont le germe responsable n'a pas été identifié.

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie, le mode d'administration et la fréquence des injections sont déterminés en fonction de la nature et de la gravité de l'infection et de l'état de santé général du patient.

Posologie

Adultes et enfants de plus de 12 ans

La dose quotidienne habituelle est de 2 g, administrés en deux injections I.M. ou I.V. de 1 g. En cas d'infections sévères, la dose peut être augmentée jusqu'à 12 g par jour, administrés en plusieurs injections. Pour les doses élevées, l'intervalle entre les doses devra être de 6 à 8 heures.

En cas de gonorrhée non compliquée (urétrite/cervicite gonococcique), une dose I.M. unique de 0,5 g est suffisante, tant chez l'homme que chez la femme, qu'il s'agisse ou non de gonocoques producteurs de pénicillinase.

Pour les gonocoques moins sensibles, une dose de 1 g est recommandée.

La syphilis doit être exclue avant de commencer le traitement (voir rubrique 4.8).

En cas d'allergie à la pénicilline, il faut tenir compte de la possibilité d'une allergie croisée. La préférence sera donnée à un antibiotique qui ne contient pas de β -lactame.

Le tableau suivant donne un aperçu de la posologie.

Nature de l'infection	Dose unitaire	Intervalle entre les doses	Dose quotidienne
Infections non compliquées	1 g	12 h	2 g
Infections modérées	1 - 2 g	12 h	2 - 4 g
Infections graves	2 - 3* g	8 - 6 h	6 - 12 g

*: Attention : pour l'injection I.V., n'utiliser que de l'eau pour solutions injectables comme diluant.

Population pédiatriqueNourrissons et enfants

La dose quotidienne habituelle est de 50 à 100 mg/kg en deux à quatre injections. Dans des cas exceptionnels, la dose peut être augmentée jusqu'à 200 mg/kg.

Prématurés

La fonction rénale n'étant pas encore suffisamment développée, il est conseillé de ne pas dépasser une dose de 50 mg/kg/jour.

Insuffisance rénale

Chez les patients avec une clairance de la créatinine de moins de 10 ml/min après une dose initiale normale (voir tableau 1), les doses de maintien doivent être réduites jusqu'à la moitié de la posologie normale, sans adapter l'intervalle de dosage.

Chez les patients sous hémodialyse: 1 à 2 g par jour, selon la gravité de l'infection ; le jour de l'hémodialyse le céfotaxime doit être administré après dialyse.

Pour les patients sous dialyse péritonéale : 1 à 2 g par jour, en fonction de la gravité de l'infection ; le céfotaxime n'est pas éliminée par dialyse péritonéale.

Cette posologie est suffisante pour traiter efficacement la plupart des infections sévères. Chez ces patients, la demi-vie d'élimination est pratiquement normalisée par la dialyse.

Borréliose (Maladie de Lyme)

La dose quotidienne est de 6 g de céfotaxime pendant 14 à 21 jours. Cette dose est habituellement répartie sur trois injections (2 g de céfotaxime trois fois par jour).

Mode d'administration

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

La douleur consécutive à l'injection I.M. peut être évitée en diluant Claforan 1000 mg I.M. / I.V. dans 4 ml de lidocaïne à 1% (uniquement pour les adultes).

En cas d'injection I.V., le contenu d'un flacon de Claforan doit être injecté lentement pendant 3 à 5 minutes. L'observation post-marketing a révélée des cas isolés d'une arythmie grave, potentiellement létale, suite à l'administration intraveineuse rapide de céfotaxime par un cathéter veineux central.

Claforan ne peut pas être mélangé avec des aminoglycosides dans la même seringue ou dans le même liquide de perfusion.

Durée du traitement

La durée du traitement dépend de l'indication thérapeutique, de la réaction du micro-organisme pathogène et de l'évolution de l'infection.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.
- Grossesse et allaitement.

Il existe une allergie croisée entre les céphalosporines et les pénicillines (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Réactions anaphylactiques

Des réactions allergiques sévères, y compris fatales, ont été rapportées après l'administration de céfotaxime (voir rubriques 4.3 et 4.8).

L'administration de céfotaxime est contre-indiquée chez des patients ayant développée antérieurement une allergie immédiate aux céphalosporines.

Une allergie croisée avec les pénicillines ou d'autres antibiotiques du groupe β -lactames peut survenir. Chez les patients allergiques aux pénicillines, l'administration de Claforan doit se faire sous contrôle médical strict.

En cas de réaction allergique, le traitement doit être interrompu.

- Réactions cutanées graves

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR), telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être entraîné le décès ont été rapportés après la mise sur le marché en lien avec un traitement par céfotaxime.

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

En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de telles réactions, le céfotaxime doit être immédiatement interrompu. Si le patient a développé les réactions PEAG, SSJ, NET ou DRESS en utilisant le céfotaxime, le traitement par céfotaxime ne doit pas être réinstaurés, et doit être définitivement abandonné.

Chez les enfants, la manifestation d'une éruption cutanée peut être confondue avec l'infection sous-jacente ou un autre processus infectieux, et les médecins doivent envisager la possibilité d'une réaction au céfotaxime chez les enfants qui développent des symptômes d'éruption cutanée et de fièvre au

cours du traitement par le céfotaxime.

- Maladies associées à *Clostridium difficile* (p. ex. colite pseudomembraneuse)

En cas de diarrhée sévère et persistante survenant pendant le traitement ou durant les premières semaines suivant son arrêt, envisager les maladies associées à *Clostridium difficile* (voir rubrique 4.8).

La sévérité de cette affection varie de légère à potentiellement fatale, la forme la plus sévère étant la colite pseudomembraneuse.

L'endoscopie et/ou l'histologie permettent de confirmer le diagnostic de cette affection rare mais potentiellement fatale.

Si l'on suspecte une colite pseudomembraneuse, arrêter immédiatement le traitement par céfotaxime et administrer les antibiotiques spécifiques adéquats.

La stase fécale favorise la survenue de maladies associées à *Clostridium difficile*. Ne pas administrer de médicaments antipéristaltiques.

- Réactions hématologiques

Des cas de leucopénie, neutropénie et, plus rarement, d'insuffisance médullaire, pancytopénie ou agranulocytose peuvent se produire après un traitement par céfotaxime, en particulier en cas d'administration de longue durée (voir rubrique 4.8). Pour un traitement d'une durée de 7 à 10 jours, la NFS doit être suivie et le traitement doit être arrêté en cas de valeurs anormales. Arrêter l'administration de l'antibiotique en cas de neutropénie < 1400 neutrophiles/mm³.

On a également rapporté certains cas d'éosinophilie et de thrombocytopénie rapidement réversibles ainsi que des cas d'anémie hémolytique (voir rubrique 4.8).

- Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la posologie doit être adaptée selon la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2). La prudence s'impose si le céfotaxime est administré en association avec des aminoglycosides, du probénécid ou d'autres médicaments néphrotoxiques (voir section 4.5).

Il faut surveiller la fonction rénale de ces patients, des patients âgés et de ceux présentant une insuffisance rénale préexistante.

- Encéphalopathie

Les bêta-lactamines, y compris le céfotaxime, augmentent le risque d'encéphalopathie chez les patients (notamment convulsions possibles, confusion mentale, diminution du niveau de conscience, troubles du mouvements), plus particulièrement dans des cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

- Neurotoxicité

L'administration de doses élevées d'antibiotiques bêta-lactames, y compris de céfotaxime, peut donner lieu à une encéphalopathie (p. ex. altération de la conscience, mouvements anormaux et convulsions), principalement chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.8).

Informez les patients qu'ils doivent avertir immédiatement leur médecin si ces réactions surviennent.

- Interférence avec les tests de laboratoire

Pendant un traitement avec Claforan, le test de Coombs peut être faussement positif. Lors de la détermination de la glucosurie durant un traitement avec Claforan, des méthodes non-enzymatiques peuvent donner une réaction faussement positive au glucose. C'est pourquoi il faut utiliser, dans ce cas, une méthode de glucose-oxydase spécifique.

- Précautions d'administration

Lors d'un traitement combiné avec des aminoglycosides, Claforan ne peut pas être mélangé avec ces produits dans la même seringue ou dans le même liquide de perfusion.

En cas d'injection I.V., le contenu d'un flacon de Claforan doit être injecté lentement pendant 3 à 5 minutes. Des cas isolés d'une arythmie grave ont été rapportés suite à l'administration intraveineuse rapide de céfotaxime par un cathéter veineux central (voir rubrique 4.2).

- Claforan contient 48 mg de sodium par flacon, ce qui correspond à 2,4 % de la dose maximale de 2 g recommandée par l'OMS pour un adulte. Une dose quotidienne de plus de 8 000 mg de ce médicament correspond à 19 % de l'apport maximal de sodium quotidien recommandé par l'OMS. Claforan 1000 mg poudre et solvant pour solution injectable est considéré comme riche en sodium. Cette information doit être prise en compte, surtout chez les patients qui suivent un régime à faible teneur en sel. Ceci vaut également pour les enfants, pour lesquels l'apport quotidien maximal est censé être proportionnel à celui des adultes et calculé selon les besoins énergétiques.

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

Comme avec d'autres céphalosporines, Claforan peut potentialiser les effets neurotoxiques des médicaments neurotoxiques.

Uricosuriques : Le probénécid interfère avec le transfert tubulaire rénal du céfotaxime, ce qui multiplie par 2 environ l'exposition au céfotaxime et diminue la clairance rénale de moitié environ aux doses thérapeutiques. Vu l'indice thérapeutique élevé du céfotaxime, aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients dont la fonction rénale est normale. Un ajustement posologique peut être requis chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir sections 4.4 et 4.2).

Antibiotiques aminoglycosidiques et diurétiques : Comme d'autres céphalosporines, le céfotaxime peut potentialiser les effets néphrotoxiques de médicaments néphrotoxiques tels que les aminoglycosides ou les diurétiques puissants comme le furosémide. Il faut surveiller la fonction rénale chez ces patients (voir section 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'innocuité du céfotaxime pendant la grossesse n'a pas été démontrée chez l'humain.

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

Il n'existe cependant aucune étude adéquate et dûment contrôlée chez les femmes enceintes.

Le céfotaxime traverse la barrière placentaire. C'est pourquoi le céfotaxime ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques potentiels.

Allaitement

Le céfotaxime est excrété dans le lait maternel humain.

Des effets sur la flore intestinale physiologique du nourrisson allaité, pouvant provoquer diarrhée, colonisation par des champignons de type levure et sensibilisation du nourrisson, ne peuvent être exclus.

C'est pourquoi il faut prendre la décision soit d'arrêter l'allaitement, soit d'arrêter le traitement, en tenant compte des bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et des bénéfices du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucune donnée clinique n'est disponible.

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

Rien n'indique que le céfotaxime affecte directement l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser les machines.

Des doses importantes de céfotaxime, en particulier en cas d'insuffisance rénale, peuvent provoquer une encéphalopathie (voir rubrique 4.8).

En cas d'événements indésirables tels qu'une sensation de **vertige** ou une **encéphalopathie** (notamment convulsions, confusion mentale, diminution du niveau de conscience, troubles du mouvements), les

patients ne peuvent pas utiliser ni conduire de machines.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences reprises dans le tableau ci-dessous sont définies selon la convention suivante :

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 ($< 1/10\ 000$)

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

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée*
Infections et infestations		Candidose		Infections vaginales, candidose vaginale		Développement de germes non sensibles (voir rubrique 4.4)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Éosinophilie, leucopénie Thrombocytopénie	Granulocytopénie, Dépression médullaire (contrôle de la formule sanguine en cas de traitements > 10 jours)		Insuffisance médullaire Pancytopénie Neutropénie Agranulocytose (voir rubrique 4.4) Anémie hémolytique
Affections du système immunitaire		Réactions allergiques cutanées (exanthème, urticaire, prurit)	Réaction Jarisch-Herxheimer			Réactions anaphylactiques Angioedème Bronchospasmes Choc anaphylactique
Affections du système nerveux			Convulsions (voir rubrique 4.4)	Confusion		Céphalées Encéphalopathie (notamment altération de la conscience, mouvements anormaux), surtout en cas de doses élevées et d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4)**
Affections cardiaques						Arythmies (consécutives à une

						perfusion bolus rapide par un cathéter veineux central)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Douleur pharyngo-laryngée				
Affections gastro-intestinales			Diarrhée			Nausées, vomissement douleur abdominale Colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4)
Affections hépatobiliaires			Augmentation des taux d'enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, LDH), de γ -GT et/ou de phosphatase alcaline et/ou de bilirubine			Hépatite*(s'accompagnant parfois d'un ictère)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Éruptions maculo-papuleuses Éruptions Prurit Urticaire			Érythème polymorphe, syndrome de Stevens- Johnson, nécrolyse épidermique toxique (voir rubrique 4.4) Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) (voir rubrique 4.4)
Affections du rein et des voies urinaires			Diminution de la fonction rénale. Élévation transitoire des taux sériques de créatinine et d'urée (en particulier en cas d'utilisation concomitante d'aminoglycosides)			Insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.4) Néphrite interstitielle
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur à l'endroit d'injection		Fièvre Inflammation à l'endroit	Malabsorption au niveau de l'endroit d'injection		

	I.M.		d'injection y compris phlébite / thrombophlébite			
--	------	--	--------------------------------------------------	--	--	--

* expérience post-marketing

** Les bêta-lactamines, y compris le céfotaxime, augmentent le risque d'encéphalopathie chez les patients (notamment convulsions, confusion mentale, diminution du niveau de conscience, troubles du mouvements), plus particulièrement dans des cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

Réactions anaphylactiques

• Mesures d'urgence en cas de choc anaphylactique

Dès les premiers signes (transpiration, nausée, cyanose), arrêter l'injection, laisser l'aiguille en place ou trouver une voie d'entrée veineuse. Outre les mesures d'urgence habituelles, coucher le patient avec les jambes surélevées et s'assurer que les voies respiratoires soient dégagées.

• Traitement médicamenteux d'urgence

En cas de réaction anaphylactique grave (associée à des difficultés respiratoires, une hypotension ou un choc), l'épinéphrine est la base du traitement. L'administration intramusculaire est à préférer à l'administration sous-cutanée en raison de la meilleure résorption en cas d'hypotension. L'injection intraveineuse ne se fera de préférence que lorsqu'une surveillance étroite du patient est possible, et par une équipe spécialisée ; la solution d'épinéphrine doit d'abord être diluée et l'injection doit se faire lentement.

La dose d'épinéphrine est :

- pour l'adulte : 0,3 à 0,5 ml d'une solution aqueuse à 1/1000 (1 mg/ml) par voie intramusculaire.
- pour l'enfant : 0,01 ml/kg d'une solution aqueuse à 1/1000 (1 mg/ml) par voie intramusculaire (max. 0,5 ml).

En l'absence d'amélioration, une deuxième dose peut être administrée par voie intramusculaire après 5 minutes. Des effets indésirables tels une ischémie myocardique, des troubles du rythme et une crise hypertensive sont possible, mais ils sont rares en cas d'administration intramusculaire.

En présence d'une urticaire, d'un œdème et/ou de démangeaisons, il est également recommandé d'administrer un antihistaminique H1 par voie parentérale.

L'injection intraveineuse ou, si celle-ci est difficile, intramusculaire d'un corticostéroïde tel l'hydrocortisone ou la méthylprednisolone permet de raccourcir la durée de la réaction anaphylactique et d'éviter une aggravation ultérieure. L'effet n'apparaît cependant qu'après plusieurs heures.

Des β-2-mimétiques en inhalation peuvent être utiles en cas de bronchospasme.

Lorsque la situation est moins grave et que les symptômes se limitent à la peau, l'administration d'épinéphrine n'est pas nécessaire et l'injection d'un corticostéroïde éventuellement associée à la prise orale ou à l'injection d'un antihistaminique H1 est souvent suffisante.

Affections hépatobiliaires

L'augmentation des enzymes hépatiques (AST, ALT, LDH, GGT et/ou phosphatase alcaline) et/ou de la bilirubine, pouvant également être consécutive à l'infection peut, dans de rares cas, dépasser le double des valeurs normales et révéler un schéma de lésions hépatiques, généralement de nature cholestatique et souvent asymptomatiques.

S'il survient une diarrhée sévère et persistante pendant le traitement ou durant les semaines qui suivent, il faut considérer l'éventualité d'une colite pseudomembraneuse (due dans la plupart des cas à *Clostridium difficile*) (voir rubrique 4.4). Même s'il n'y a que présomption d'une colite pseudomembraneuse, le traitement au Claforan doit être arrêté immédiatement. Ce type de colite exige une thérapie immédiate et adaptée. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme intestinal sont contre-indiqués.

Surinfection

Des organismes résistants peuvent se développer en surnombre lors d'un traitement par antibiotiques,

surtout s'il s'agit d'un traitement à long terme. Des contrôles médicaux réguliers sont donc nécessaires. Il faut prendre des mesures appropriées en cas d'infection secondaire.

Jarisch-Herxheimer

Durant le traitement d'une infection par spirochètes (syphilis, borréliose), une réaction d'Herxheimer peut se produire ; cette réaction est caractérisée par une aggravation des symptômes tels que fièvre, tremblements, maux de tête et douleurs dans les articulations.

Après un traitement de la borréliose pendant plusieurs semaines, les symptômes suivants ont été observés seuls ou simultanément : leucopénie, augmentation du taux d'enzymes hépatiques, difficultés respiratoires, éruptions cutanées, démangeaisons, fièvre, douleurs articulaires. Ces symptômes correspondent partiellement à ceux de l'affection pour laquelle le patient est soigné.

Pour les formulations IM :

Si la lidocaïne est utilisée pour la reconstitution, des réactions systémiques à la lidocaïne peuvent se produire.

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

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

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes

Les symptômes d'un surdosage correspondent en grande partie au profil d'effets indésirables.

Il existe un risque d'encéphalopathie lors de l'administration d'antibiotiques bêta-lactamines, y compris le céfotaxime, plus particulièrement dans des cas de surdose ou d'insuffisance rénale.

Traitement

En cas de surdosage, arrêter immédiatement l'administration de céfotaxime et instaurer un traitement de soutien incluant des mesures visant à accélérer l'excrétion et un traitement symptomatique des effets indésirables (p. ex. convulsions).

Il n'existe aucun antidote spécifique.

Le céfotaxime peut être éliminé par hémodialyse. La dialyse péritonéale ne permet pas d'éliminer efficacement le céfotaxime.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres β -lactames antibactériens – céphalosporines de 3^{ème} génération

Code ATC : J01DD01

Mécanisme d'action

Le céfotaxime sodique est une 2-aminothiazolyl céphalosporine pour administration parentérale. C'est une céphalosporine « de troisième génération » à large spectre ayant une activité bactéricide.

Comme c'est le cas avec toutes les céphalosporines, le céfotaxime agit en perturbant la synthèse de la couche de peptidoglycanes de la paroi des cellules bactériennes. La couche de peptidoglycanes est importante pour l'intégrité structurale de la paroi cellulaire, principalement chez les organismes gram positifs. L'étape finale de la synthèse des peptidoglycanes est facilitée par les transpeptidases (connues sous le nom de « protéines de liaison à la pénicilline » ou PLP). Les céphalosporines se lient de manière irréversible au site actif des PLP qui établissent des ponts entre les brins de peptidoglycanes, et inhibent ainsi la synthèse de la paroi des cellules bactériennes. Les céphalosporines exercent donc une activité bactéricide.

Mécanismes de résistance

La résistance bactérienne au céfotaxime peut être la conséquence de l'un ou de plusieurs des mécanismes mentionnés ci-dessous :

- hydrolyse par les β -lactamases. Le céfotaxime peut être hydrolysé par de nombreuses β -lactamases dites « à large spectre » et est également hydrolysé par des enzymes génétiquement codées (gène Amp C).
- résistance sur base d'une imperméabilité.
- mécanisme de pompe refoulante.

Dans une même bactérie, plusieurs de ces mécanismes peuvent intervenir en même temps.

Les bactéries résistantes au céfotaxime peuvent présenter différents degrés de résistance croisée aux autres β -lactames. Les bactéries gram négatives résistantes au céfotaxime présentent une résistance croisée complète aux autres céphalosporines à large spectre de troisième génération (ceftazidime, ceftriaxone).

En cas d'infections causées par des bactéries gram négatives contenant des β -lactamases inductibles génétiquement codées (telles que *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* et *Citrobacter spp.*), il faut déconseiller l'utilisation de céfotaxime en monothérapie, même en cas de sensibilité apparente *in vitro*, à condition qu'il s'agit de mutants contenant des β -lactamases dérégulées (produites en quantités excessives).

Concentrations critiques

Les concentrations critiques de CMI recommandées par l'EUCAST pour le céfotaxime, distinguant les micro-organismes sensibles des micro-organismes de sensibilité intermédiaire, et les micro-organismes de sensibilité intermédiaire des micro-organismes résistants, sont mentionnées dans le tableau suivant :

Pathogène	Sensible	Résistant
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>S. pneumoniae</i>	$\leq 0,5$ mg/l	> 2 mg/l
Autres <i>Streptocoques</i>	$\leq 0,5$ mg/l	$> 0,5$ mg/l
<i>H. influenzae</i>	$\leq 0,12$ mg/l	$> 0,12$ mg/l
<i>M. catarrhalis</i>	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>N. gonorrhoea</i>	$\leq 0,12$ mg/l	$> 0,12$ mg/l
<i>N. meningitidis</i>	$\leq 0,12$ mg/l	$> 0,12$ mg/l
Non lié à l'espèce	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

La sensibilité des *staphylocoques* dépend de leur sensibilité à la méthicilline.

La sensibilité des *streptocoques A, B, C et G* peut dépendre de leur sensibilité à la benzylpénicilline

Spectre antibactérien

Pour certaines espèces, la prévalence de la résistance acquise peut varier avec le temps et selon la géographie. Il est donc utile de disposer d'une information concernant la prévalence de la résistance locale, surtout en cas de traitement d'infections sévères. Si la prévalence de résistance locale remet en question l'efficacité de l'antibiotique, il faut solliciter l'avis d'un expert.

Catégorie
SOUCHES SENSIBLES

Aérobies gram positifs

Bacillus subtilis

Corynebacterium diphtheria

Anaérobies*Eubacterium***SOUCHES PRESENTANT UNE
RESISTANCE INTRINSEQUE****Aérobies gram positifs**

Entérocoques

*Listeria monocytogenes**Staphylococcus méti-R****Aérobies gram négatifs***Acinetobacter baumannii**Pseudomonas aeruginosa**Pseudomonas cepacia**Stenotrophomonas maltophilia***Anaérobies***Bacteroides fragilis**Clostridium difficile*

Anaérobies gram négatifs

5.2 Propriétés pharmacocinétiquesa) Concentration sérique

Après une injection intramusculaire, les concentrations sériques maximales sont atteintes après 30 minutes. Les principaux paramètres pharmacocinétiques montrent une corrélation linéaire avec les doses administrées.

La demi-vie sérique est d'environ 75 minutes.

Concentrations sériques de céfotaxime après administration I.M. (min. et max. des moyennes de différentes études)			
Dose	30 min après injection	4 heures après injection	6 heures après injection
1000 mg	19,4 - 34,6 mcg/ml	3,4 - 9,1 mcg/ml	0,7 - 4,0 mcg/ml
Concentrations sériques de Claforan après administration I.V.			
Dose	0-8 min après injection	30 min après injection	4 heures après injection
1000 mg	102,4 mcg/ml	32,6 - 59,7 mcg/ml	0,9 - 2,0 mcg/ml
2000 mg	214,1 mcg/ml	70,0 mcg/ml	3,30 mcg/ml

En cas de perfusion continue de 1000 mg/4 heures, une concentration sérique constante d'environ 15 mcg/ml est atteinte.

b) Distribution

Les concentrations moyennes dans les fluides organiques après administration intraveineuse de 1 - 2 g de Claforan sont reprises dans le tableau ci-dessous.

Liquide organique	Dose	Concentration (mcg/ml)	Délai après administration (heures)
Bile	2 g I.V. 1 g I.V.	pic > 20 pic 15	1,5 - 2 1
Liquide céphalo-rachidien	2 g I.V.	(enflammé) 6 - 11 (normal) 0.2	2 2
Liquide pleural	2 g I.V.	> 2,5 - 7	1 - 9
Liquide oculaire	2 g I.V.	(normal) 1	1
Liquide de l'oreille moyenne	50 mg/kg I.M. 100 mg/kg I.M. 50 mg/kg perf. I.V.	1 - 2 > 10 2 - 3	1 1 1
Salive	1 g I.V. 2 g I.V.	< 1 pic = 5,4	2 - 24 2
Ascite	1 g I.V.	7,3	1
Exsudat péritonéal	2 g I.V.	pic = 27,2	2
Lait maternel	1 g I.V.	pic 0,25 - 0,5	2 - 3

(*) Rev. Inf. Dis., 4, Suppl., 1982, p. 281-488

Les concentrations moyennes de Claforan dans les principaux tissus après administration intraveineuse de 2 g sont reprises dans le tableau ci-dessous.

Tissu	Concentration (mcg/g)	Délai après administration (minutes)
Prostate	2 - 20	30 - 150
Muscles	3	25 - 180
Peau	5 - 10	30 - 90
Os	4 - 5	60 - 120
Foie	4	80 - 185
Poumon	5	25 - 180
Côlon	2.9	80 - 185

(*) Rev. Inf. Dis., 4, Suppl., 1982, p. 281-488

c) Liaison protéinique

Environ 32 à 50% selon la méthode d'analyse utilisée.

d) Biotransformation

Le principal métabolite de Claforan est le désacétylcéfotaxime. L'effet antibactérien de ce métabolite est en général 1/4 à 1/16 de celui de Claforan. Pour certaines souches cliniquement importantes seulement (dont *Staphylococcus aureus* et *Bacteroides*), ce métabolite a une action synergique avec Claforan.

Deux autres métabolites de Claforan ont été observés, mais ils n'ont pas d'activité anti- bactérienne.

e) Elimination

Après 57 injections de 1000 mg de Claforan toutes les 6 heures, il n'y a pas eu d'accumulation. En cas de fonction rénale normale, 40 - 50% de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée, 25 - 30% en tant que désacétylcéfotaxime et le reste dans des proportions identiques sous forme des deux métabolites inactifs. La clairance rénale de Claforan atteint $\pm 120 \text{ ml/min./1,73 m}^2$.

f) Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Comme c'est le cas avec toutes les céphalosporines et les β -lactames, le céfotaxime présente une

activité bactéricide temps-dépendante. Le principal paramètre prédictif de l'activité est donc le temps que les concentrations sériques restent supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI), ou à l'un de ses multiples, entre 2 administrations.

5.3 Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas d'autres données de sécurité pré-cliniques pertinentes pour le prescripteur que celles mentionnées dans les autres sections du Résumé des Caractéristiques du Produit.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Claforan 1000 mg poudre et solvant pour solution injectable

Flacon de poudre : aucun

Ampoule avec solvant : eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Lors d'un traitement combiné avec des aminoglycosides, Claforan ne peut pas être mélangé avec ces produits dans la même seringue ou dans le même liquide de perfusion.

Une solution de bicarbonate de sodium n'est pas compatible avec Claforan.

6.3 Durée de conservation

2 ans

La solution reconstituée sera utilisée immédiatement.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler. Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

Une solution de 1-2 g/100-200 ml dans les liquides de perfusion suivants : NaCl 0,9%, glucose 5%, Ringer, peut être conservée durant 24 heures à une température inférieure à 25°C.

La stabilité dans du Solubeol® est suffisante durant une heure après dissolution.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Claforan 1000 mg poudre et solvant pour solution injectable

Poudre : Flacon en verre de type I (incolore) de 15 ml muni d'un bouchon gris en caoutchouc butyl, une fermeture en aluminium et une capsule 'flip-off' en plastique rouge brique.

Solvant: ampoule en verre de type I (incolore) contenant 4 ml de solvant.

Boîtes de 1 flacon de poudre + 1 ampoule solvant, de 5 flacons de poudre + 5 ampoules de solvant ou de 25 flacons de poudre + 25 ampoules solvant.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de la solution

Afin d'éviter une infection, la dissolution doit se faire dans des conditions aseptiques strictes. Utiliser la solution immédiatement après reconstitution.

Injection intramusculaire et intraveineuse

Diluer Claforan 1000 mg dans 4 ml d'eau pour injection.

La douleur consécutive à l'injection I.M. peut être évitée en diluant Claforan 1000 mg dans 4 ml de lidocaïne à 1% (uniquement pour les adultes).

En cas d'injection I.V., le contenu d'un flacon de Claforan 2000 mg doit être injecté lentement pendant 3 à 5 minutes.

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

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

Amdipharm Limited
Unit 17
Northwood House
Northwood Crescent
Northwood
Dublin 9
D09 V504
Irlande

☎ : +32 800 78 941

e-mail: medicalinformation@advanzpharma.com

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

Belgique
BE116383

Luxembourg
2003037190

- 0206716 (1 flacon de poudre + 1 ampoule solvant)

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

Date de première autorisation : 1 février 1981
Date de dernier renouvellement : 9 juillet 2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 11/2025