

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cefazolin Phagecon 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1,048 g de céfazoline sodique équivalent à 1 g de céfazoline.

Excipient(s) à effet notoire :

Cefazolin Phagecon 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion contient 50,6 mg de sodium par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

Poudre blanche ou presque blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cefazolin Phagecon 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion est indiqué dans le traitement des infections sévères chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 mois (voir rubriques 4.2 et 4.4) causées par des agents pathogènes sensibles à la céfazoline (voir rubrique 5.1) :

- Infections respiratoires causées par *S. pneumoniae*, *Klebsiella*, *H. influenzae*, *S. aureus* (sensibles à la pénicilline et résistants à la pénicilline) et streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A.
- Infections des voies urinaires et génitales causées par *Escherichia coli*, *P. mirabilis* et *Klebsiella* et certaines souches d'*Enterobacter* et d'entérocoques.
- Infections de la peau et des tissus mous causées par *S. aureus* (sensible à la pénicilline et résistant à la pénicilline), streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A et d'autres souches de streptocoques.
- Infections des os et des articulations causées par *S. aureus*.
- Infections des voies biliaires causées par *E. coli*, diverses souches de streptocoques, *P. mirabilis*, *Klebsiella* et *S. aureus*.
- Endocardite causée par *Staphylococcus aureus* (sensible à la pénicilline et résistant à la pénicilline) et streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A.
- Prophylaxie périopératoire : prophylaxie préopératoire, peropératoire et postopératoire pour réduire l'incidence de certaines infections postopératoires chez les patients ayant subi des interventions chirurgicales classées comme infectieuses ou potentiellement infectieuses.
- Bactériémie associée ou suspectée d'être associée aux infections ci-dessus

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie, la voie et l'intervalle d'administration dépendent de la sévérité de l'infection, de la sensibilité des agents pathogènes détectés et de l'état du patient (par exemple, la fonction rénale).

Adultes et adolescents (âgés de plus de 12 ans et pesant ≥ 40 kg) :

- Infections causées par des micro-organismes sensibles : 1 g à 2 g de céfazoline par jour en deux ou trois doses égales.
- Infections causées par des micro-organismes moins sensibles : 3 g à 4 g de céfazoline par jour divisé en trois ou quatre doses égales.

Pour les infections sévères à mortelles, des doses allant jusqu'à 6 g à 12 g par jour peuvent être administrées en trois ou quatre doses égales (une dose toutes les 6 ou 8 heures).

Pour la prophylaxie périopératoire, les posologies recommandées sont les suivantes pour les adultes et les adolescents :

- 1 g IV ou IM 30 min à 1 h avant le début de l'intervention
- Pour les interventions chirurgicales prolongées (p. ex., 2 h ou plus), 0,5 g à 1 g IV ou IM pendant l'intervention (l'administration doit être modifiée selon la durée de l'intervention)
- 0,5 g à 1 g IV ou IM toutes les 6 à 8 heures pendant 24 heures après l'intervention, ou jusqu'à 3 à 5 jours pour les chirurgies où les infections présenteraient un risque particulier.

Il est important que la dose préopératoire soit administrée peu de temps (30 min à 1 h) avant le début de l'intervention chirurgicale afin que les taux adéquats d'antibiotiques soient atteints dans le sérum et dans les tissus ; et que Cefazolin Phagecon 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion, si nécessaire, soit administré à intervalles réguliers pendant l'intervention de manière à avoir une concentration suffisamment élevée d'antibiotique aux moments de forte exposition aux micro-organismes.

Population pédiatrique

Enfants et nourrissons âgés de plus de 30 mois (IM) :

25 à 50 mg/kg toutes les 24 heures (répartis en trois ou quatre doses égales).

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

La sécurité d'utilisation n'ayant pas été établie chez les prématurés et les nourrissons âgés de moins d'un mois, l'utilisation de la céfazoline chez ces patients est déconseillée.

Adultes atteints d'insuffisance rénale

Chez les adultes atteints d'insuffisance rénale, il peut être nécessaire de réduire la dose pour éviter l'accumulation du produit. Cette dose plus faible peut être déterminée sur la base des concentrations sanguines. Si cela n'est pas possible, la posologie peut être déterminée en fonction de la clairance de la créatinine.

En cas d'insuffisance rénale, une dose initiale adéquate doit être administrée. L'administration ultérieure doit être basée sur le degré d'altération de la fonction rénale, la sévérité de l'infection et la sensibilité de l'agent pathogène.

Chez les patients sous hémodialyse, le schéma d'administration dépend des conditions de dialyse. Voir également rubrique 4.4.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Créatinine sérique (mg/100 ml)	Dose Quotidienne	Intervalle de Dose
> 55	$\leq 1,5$	Dose normale	Inchangé
35-54	1,6 – 3,0	Dose normale	Au moins 8 h
11-34	3,1 – 4,5	Moitié de la dose normale	12 h

≤ 10	≤ 4,6	Moitié de la dose normale	18 à 24 h
------	-------	---------------------------	-----------

Nourrissons (âgés de plus d'un mois) et enfants

Pour les infections modérément sévères, une dose quotidienne totale de 25 à 50 mg/kg de poids corporel, répartie sur trois à quatre prises identiques, est efficace.

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

Enfants atteints d'insuffisance rénale

Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale (comme les adultes), il peut être nécessaire de réduire la dose pour éviter l'accumulation du produit. Cette dose plus faible peut être déterminée sur la base des concentrations sanguines. Si cela n'est pas possible, la dose peut être déterminée sur la base de la clairance de la créatinine, conformément aux recommandations suivantes. En cas d'insuffisance rénale, une dose initiale adéquate doit être administrée. Les doses suivantes doivent être ajustées en fonction du degré d'insuffisance rénale, de la gravité de l'infection et la sensibilité de l'agent pathogène.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Créatinine sérique (mg/100 ml)
70 – 40	60% en 2 administrations partielles
40 – 20	25% en 2 administrations partielles
20 – 5	10% en 2 administrations partielles

Prématurés et nourrissons de moins de 1 mois

Etant donné que la sécurité d'utilisation chez les prématurés et les nourrissons de moins d'un mois n'a pas été déterminée, l'utilisation de céfazoline chez ces patients n'est pas recommandée. Voir également rubrique 4.4.

Patients âgés

Chez les patients âgés dont la fonction rénale est normale, aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Mode d'administration

La solution préparée est administrée par voie intramusculaire profonde ou par voie intraveineuse.

Une seule administration intramusculaire ne doit pas contenir plus de 500 mg de céfazoline. Cefazolin Phagecon 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion pour l'administration intramusculaire ne doit pas être administré par voie intraveineuse lorsqu'un anesthésique local est mélangé.

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- En cas d'allergie aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.
- Antécédents d'hypersensibilité sévère (par exemple, desquamation sévère, gonflement du visage, des mains, des pieds, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer) à tout autre type de bêta-lactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypersensibilité

Une attention particulière est requise chez les patients souffrant de diathèse allergique, d'asthme bronchique ou de rhume des foins. Avant d'utiliser la céfazoline, il convient de déterminer si des réactions d'hypersensibilité à d'autres bêta-lactamines (pénicillines ou céphalosporines) se sont déjà produites.

Chez les patients présentant des réactions allergiques, l'administration doit être interrompue et un traitement symptomatique approprié doit être engagé. Une attention particulière doit être portée aux allergies croisées aux autres céphalosporines, ainsi qu'aux allergies croisées aux pénicillines qui surviennent occasionnellement. En cas d'hypersensibilité connue à la pénicilline, les allergies croisées aux autres bêta-lactamines, par exemple les céphalosporines, doivent être prises en compte.

Lors de l'administration de céfazoline, des troubles de la coagulation peuvent rarement survenir. Cela peut être le cas chez les patients présentant des facteurs de risque entraînant une carence en vitamine K ou affectant d'autres mécanismes de coagulation (nutrition parentérale, dénutrition, altération des fonctions hépatique et rénale, thrombocytopenie), ou en cas de comorbidités (par exemple hémophilie, ulcères gastriques et intestinaux) qui peuvent déclencher ou augmenter les saignements. Par conséquent, dans ces cas, le temps de prothrombine doit être surveillé et, s'il est diminué, la vitamine K (10 mg par semaine) doit être remplacée.

Prolifération de micro-organismes non sensibles

Des cas de colite associée aux antibiotiques, dont la sévérité peut être légère à potentiellement mortelle, ont été rapportés avec presque tous les antibiotiques (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients souffrant de diarrhée pendant ou après l'utilisation d'un antibiotique. Si une colite associée aux antibiotiques se développe, Cefazolin Phagecon 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion doit être arrêté immédiatement, un médecin doit être consulté et un traitement approprié doit être administré. Si cela se produit, les médicaments antipéristaltiques sont contre-indiqués.

En cas d'utilisation à long terme de Cefazolin Phagecon 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion, une prolifération d'agents pathogènes non sensibles peut se produire. Une observation attentive du patient est donc essentielle. Si une surinfection survient pendant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Chez les patients dont la fonction rénale est gravement altérée et dont le taux de filtration glomérulaire est inférieur à 55 ml/min, l'accumulation de céfazoline doit être prise en considération ; par conséquent, il convient donc de réduire la posologie ou d'allonger l'intervalle entre les administrations (voir rubrique 4.2).

En raison de la faible perméabilité du liquide céphalo-rachidien, la céfazoline n'est pas indiquée dans le traitement de la méningite.

Traitement à long terme ou dose élevée

Pendant un traitement à long terme ou dose élevée, une surveillance régulière des fonctions du système organique, y compris la fonction rénale, hépatique et hématopoïétique, est recommandée. Des enzymes hépatiques élevées et des modifications des cellules sanguines ont été rapportées (voir rubrique 4.8).

Chez les patients souffrant d'hypertension ou d'insuffisance cardiaque, la teneur en sodium de la solution injectable doit être prise en compte.

La céfazoline ne doit pas être administrée aux prématurés et aux nouveau-nés de moins d'un mois, car aucune expérience n'est disponible et la sécurité d'utilisation n'a pas été établie.

Tests biologiques

La mesure des concentrations de glucose urinaire lors de tests biologiques effectué avec le réactif de Benedict, avec le réactif de Fehling ou à l'aide de comprimés Clinitest peut donner des résultats « faux positif », mais pas lors de l'utilisation de méthodes de détection enzymatiques.

Les tests de Coombs directs et indirects peuvent également donner des lectures « faux positif ». Cela peut également être le cas chez les nouveau-nés dont les mères ont reçu des céphalosporines avant l'accouchement.

Ne pas utiliser par voie intrathécale. Une intoxication sévère du système nerveux central (y compris des convulsions) a été rapportée après l'utilisation intrathécale de céfazoline.

Informations importantes sur les excipients

Ce médicament contient 50,6 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2,53% 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

Administration concomitante contre-indiquée

Antibiotiques

La céfazoline ne doit pas être administrée avec des antibiotiques à action bactériostatique (par exemple, les tétracyclines, les sulfamides, l'érythromycine, le chloramphénicol) car des effets antagonistes ont été observés lors de tests *in vitro*.

Administration concomitante non recommandée

Probénécide

La clairance rénale de la céfazoline est réduite lors de l'administration concomitante de probénécide.

Précautions

Anticoagulants

Les céphalosporines peuvent très rarement provoquer des troubles de coagulation (voir rubrique 4.4). Lors de l'administration concomitante d'anticoagulants oraux ou d'héparine à des doses élevées, les paramètres de la coagulation doivent être surveillés.

Agents néphrotoxiques

Il ne peut être exclu que l'effet néphrotoxique des antibiotiques (par exemple, les aminosides, la colistine, la polymyxine B) et des diurétiques (par exemple le furosémide) soit augmenté. Lorsque ces médicaments sont administrés avec la céfazoline, la fonction rénale doit être surveillée de près.

Vitamine K1

Certaines céphalosporines telles que le céfamandole, la céfazoline et le céfotétan peuvent interférer avec le métabolisme de la vitamine K1, en particulier en cas de carence en vitamine K1. Par conséquent, cela peut nécessiter une supplémentation en vitamine K1.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

À ce jour, l'expérience chez l'homme concernant l'utilisation de la céfazoline pendant la grossesse est insuffisante. Par conséquent, la céfazoline ne doit être utilisée pendant la grossesse qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque. Cela peut survenir particulièrement pendant le premier trimestre.

Allaitement

La céfazoline est excrétée en faibles concentrations dans le lait maternel. Chez les enfants allaités, une sensibilisation et des modifications de la flore intestinale, ainsi que des infections à *Candida* peuvent survenir. Dans ces cas, les enfants doivent être sevrés pendant le traitement.

Fertilité

Les études animales n'ont montré aucun effet sur la fertilité.

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

Aucune étude n'a été réalisée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des effets indésirables (par exemple, réactions allergiques, étourdissements) peuvent survenir et affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences des effets indésirables sont évaluées comme suit : 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).

Classes de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Infections et infestations					Un traitement à long terme ou une utilisation répétée peut entraîner une surinfection ou une colonisation par des bactéries résistantes ou des champignons en germination (muguet buccal, mycose vaginale)
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie, neutropénie, leucopénie, éosinophilie, agranulocytose, anémie hémolytique	Troubles de la coagulation, saignements*		
Affections du système immunitaire	Réactions cutanées allergiques telles qu'érythème, urticaire et prurit	Réactions d'hypersensibilité sévères telles qu'œdème angioneurotique et fièvre d'origine médicamenteuse		Choc anaphylactique menaçant le pronostic vital**	

Affections du système nerveux					Céphalées, vertige, paresthésie, agitation du système nerveux central, myoclonie, convulsions §
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit, flatulences, douleurs abdominales				Colite pseudomembraneuse +
Affections hépatobiliaires		Augmentations légères et transitoires de l'AST, de l'ALT et de la phosphatase alcaline		Hépatite réversible et ictère cholestatique	
Affections du rein et des voies urinaires			Néphrite interstitielle et autres néphropathies §		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Phlébite, thrombophlébite			

* Sont à risque les patients présentant des facteurs de risque entraînant une carence en vitamine K ou affectant d'autres mécanismes de coagulation, ainsi que les patients présentant des troubles pouvant déclencher ou augmenter les saignements.

** qui peut nécessiter une intervention d'urgence immédiate appropriée.

§ notamment en cas de surdosage ou de posologie non adaptée en cas d'insuffisance rénale.

Dans la plupart des cas, les symptômes sont légers et disparaissent souvent pendant ou après l'arrêt du traitement.

+ En cas de diarrhée sévère et persistante pendant ou après le traitement par la céfazoline, consulter un médecin car cela peut être le signe d'une affection grave (colite pseudomembraneuse) qui doit être traitée immédiatement. Le patient doit s'abstenir de toute automédication avec des médicaments inhibiteurs du péristaltisme.

§ principalement chez les patients gravement malades qui ont reçu plusieurs médicaments.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

En cas de surdosage, une douleur, une inflammation et une phlébite peuvent apparaître au site d'injection. L'administration de doses très élevées de céphalosporines par voie parentérale peut entraîner des étourdissements, des paresthésies, une agitation du système nerveux central, des myoclonies et des céphalées. Après un surdosage en céphalosporine, des convulsions peuvent survenir, en particulier chez les patients atteints de maladie rénale.

Un surdosage peut entraîner les résultats des tests biologiques suivants : Augmentation de la créatinine, de l'urée sanguine, des taux d'enzymes hépatiques et de la bilirubine, test de Combs positif, de la thrombocytose, thrombocytopénie, éosinophilie, leucopénie et allongement du temps de prothrombine.

Traitement

En cas de convulsions, l'administration du médicament doit être arrêtée immédiatement. Des médicaments antiépileptiques peuvent être appropriés. Les fonctions et les paramètres vitaux doivent être étroitement surveillés. En cas de surdosage sévère, en particulier chez les patients présentant une atteinte rénale, une association d'hémodialyse et d'hémoperfusion peut être indiquée en cas d'échec des autres traitements. Cependant, aucune donnée à l'appui correspondante n'est disponible. La dialyse péritonéale n'est pas efficace.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique, céphalosporines de première génération, code ATC : J01DB04

La céfazoline est un antibiotique de la famille des bêtalactamines du groupe des céphalosporines de première génération.

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la céfazoline repose sur une inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne (en phase de croissance) en bloquant les protéines de liaison à la pénicilline (PBP) telles que les transpeptidases, entraînant un effet bactéricide.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'efficacité dépend essentiellement de la durée pendant laquelle le niveau de substance active est supérieur à la concentration minimale inhibitrice (CMI) du pathogène.

Mécanismes de résistance

La résistance aux céphalosporines résulte de divers mécanismes : production de β -lactamases, altération des protéines de liaison à la pénicilline et altération de la perméabilité de la paroi cellulaire des bactéries gram-négatives.

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

- Inactivation par les bêta-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 bêta-lactamases codées par des plasmides, par exemple, les bêta-lactamases à large spectre, ou de bêta-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. Cependant, la résistance des staphylocoques méticillino-(oxacillino)-

résistants est due à la formation d'une PLP supplémentaire présentant une affinité réduite vis-à-vis de la céfazoline.

- Une pénétration inadéquate de la céfazoline à travers la membrane cellulaire externe des bactéries à Gram négatif peut entraîner une inhibition insuffisante des PLP.

- Les pompes d'efflux peuvent activement transporter la céfazoline pour l'extérieur de la cellule.

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

Concentrations critiques

Les critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les tests de sensibilité à la céfazoline ont été établis par le Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) et sont consultables sur le site internet suivant : https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prévalence de la résistance acquise

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières des résistantes :

$S \leq 8 \text{ mg/l}$ et $R > 32 \text{ mg/l}$

La prévalence de la résistance acquise de certaines espèces peut varier géographiquement et dans le temps. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Prévalence de la résistance acquise en Allemagne sur la base des données des 5 dernières années provenant de projets et d'études nationaux de surveillance de la résistance (en janvier 2016) :

Espèces habituellement sensibles
<i>Micro-organismes Aérobie 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> °
Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut constituer un problème lors de l'utilisation du médicament
<i>Micro-organismes Aérobie à Gram positif</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> ³
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ⁺
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> ⁺
<i>Staphylococcus hominis</i> ⁺
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (intermédiaire à la pénicilline)
<i>Micro-organismes Aérobie à Gram négatif</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ^S
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
Espèces intrinsèquement résistantes
<i>Micro-organismes Aérobie à Gram positif</i>

<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Staphylococcus aureus</i> (résistant à la méticilline)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (résistant à la pénicilline)
Micro-organismes Aérobie à Gram négatif
<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>
Micro-organismes anaérobies
<i>Bacteroides fragilis</i>
Autres micro-organismes
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

° Aucune donnée actuelle n'était disponible au moment de la publication des tableaux. Dans la littérature primaire, les ouvrages de référence standard et les recommandations thérapeutiques, la sensibilité est supposée.

§ La sensibilité naturelle de la plupart des isolats se situe dans la plage intermédiaire.

+ Dans au moins une région, le taux de résistance est supérieur à 50%.

³ En ambulatoire, le taux de résistance est < 10%.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La céfazoline peut être utilisée par injection IM ou IV.

L'administration par perfusion IV continue (chez des volontaires sains), au début à une dose de 3,5 mg/kg pendant une heure (soit environ 250 mg), suivie des doses de 1,5 mg/kg au cours des deux heures suivantes (environ 100 mg), a permis d'obtenir des taux sériques équilibrés d'environ 28 µg/ml dans la 3^{ème} heure.

Concentrations sériques après l'administration IV d'une dose de 1 g

Concentrations sériques (µg/ml)					
5 min	15 min	30 min	1 h	2 h	4 h
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

Concentrations sériques après l'administration IM d'une dose de 500 mg et 1 g

Concentrations sériques (µg/ml)						
	1/2 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h
500 mg IM	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	3,0
1 g IM	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

La demi-vie d'élimination est d'environ 100 minutes chez les patients ayant une fonction rénale normale.

Distribution

La céfazoline est largement distribuée dans la plupart des tissus et fluides corporels, y compris la vésicule biliaire, le foie, les reins, les os, les expectorations, la bile, le liquide pleural et le liquide synovial. La céfazoline traverse facilement une membrane synoviale enflammée. Les niveaux thérapeutiques sont atteints dans le liquide pleural, le liquide articulaire et le liquide d'ascite.

La diffusion de la céfazoline dans le LCR est faible. Un total de 74% à 86% de la céfazoline est lié aux protéines sériques. La distribution de volume est d'environ 11 L/1,73 m².

Chez les patients sans maladie biliaire obstructive, les taux sériques de céfazoline peuvent être jusqu'à cinq fois inférieurs aux taux sériques chez les patients atteints de maladie biliaire obstructive. En l'absence d'obstruction des voies biliaires, les concentrations de céfazoline dans le tissu de la vésicule biliaire et dans la bile sont élevées et nettement supérieures aux taux sériques.

Par contre lorsqu'il y a obstruction, les concentrations d'antibiotique dans la bile sont considérablement plus basses que les taux sériques.

La céfazoline traverse rapidement la barrière placentaire en direction du sang du cordon et du liquide amniotique. Dans le lait maternel, les taux de céfazoline sont très faibles.

Biotransformation/Élimination

La céfazoline est peu métabolisée dans le foie. Aucun métabolite microbiologiquement actif n'était présent dans l'urine. La demi-vie sérique est d'environ 1 heure 35 minutes. La céfazoline est éliminée par excrétion rénale. Environ 90% de la céfazoline sodique est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Les mécanismes responsables de l'élimination de la céfazoline sont la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire.

Après l'administration IM de 500 mg, entre 56 et 89% de la dose administrée se retrouvent dans les urines de 6 heures ; ces chiffres sont de 80 à presque 100% après 24 heures.

Après l'administration de doses de 500 mg et 1 g par voie IM, les chiffres donnés pour la fraction urinaire 0-6 h sont respectivement de 1 000/2 000 µg/ml et 2 000/4 000 µg/ml.

5.3 Données de sécurité préclinique

La toxicité aiguë de la céfazoline est faible.

L'administration répétée de céfazoline chez le chien et le rat pendant 1 à 6 mois par différentes voies d'administration n'a montré aucun effet significatif sur les paramètres hématologiques et biochimiques. Une toxicité rénale a été observée après des doses répétées chez le lapin, mais pas chez le chien ou le rat. La céfazoline n'a montré aucune activité tératogène ou embryotoxique.

Aucune étude n'est disponible sur la mutagénicité et la cancérogénicité de la céfazoline.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun.

6.2 Incompatibilités

Le mélange dans le même flacon ou la même seringue avec d'autres médicaments n'est pas recommandé.

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

3 ans.

Après reconstitution :

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée avec l'EPPI a été démontrée pendant 8 heures à 25 °C et pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée avec la lidocaïne 1% a été démontrée pendant 8 heures à 25 °C et 24 heures entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation sont à la charge de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 8 heures à 25 °C et 24 heures à 2-8 °C.

Après dilution de la solution reconstituée avec l'EPPI avec les solvants listés en rubrique 6.6 :

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 8 heures à 25 °C et pendant 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont à la charge de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 8 heures à 25 °C et 24 heures à 2-8 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cefazolin Phagecon 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion est disponible en flacon contenant 1 g de Céfazoline sous forme de sel sodique, avec un bouchon en caoutchouc chlorobutyle et scellé avec une capsule en aluminium et en polypropylène.

Cefazolin Phagecon 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion se présente en boîtes de 10 ou 100 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La céfazoline est reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables (IV ou IM) ou d'une solution de lidocaïne à 1% (uniquement pour IM).

Immédiatement après reconstitution avec de l'eau pour préparations injectables, 45 ml de l'une des solutions suivantes, couramment utilisées en perfusion, peuvent être ajoutés à cette solution de céfazoline :

- chlorure de sodium à 0,9%,
- glucose à 5 ou 10%,
- solution de glucose à 5% et de chlorure de sodium à 0,9%,
- glucose à 5% et solution saline à 0,2 ou 0,45%,
- solution de Ringer,
- solution de Ringer lactate,
- solution de glucose à 5% et Ringer lactate.

Reconstitution

- Eau pour préparations injectables (IV ou IM) : 1 g est stable en 2 ml.
 - Bien que Cefazolin Phagecon 1 g poudre pour solution injectable/pour perfusion est très soluble, il est préférable, pour une voie intraveineuse, d'ajouter 5 ml d'eau pour préparations injectables aux flacons de 1 g. Agiter pour dissoudre, aspirer tout le contenu du flacon dans la seringue.
- Solution de lidocaïne à 1% (IM) : 1 g est stable en 4 ml.
 - Dissoudre 1 g de poudre dans 4 ml de solution de lidocaïne à 1%. La solution, une fois reconstituée, peut avoir une coloration jaune, ce qui est normal.
 - Les solutions reconstituées avec de la lidocaïne ne doivent pas être injectées par voie intraveineuse.

Dilution

La solution reconstituée doit être diluée avec les solvants listés ci-dessus dans la rubrique 6.6 : ajouter environ 45 ml de solvant à la solution reconstituée pour atteindre le volume final de 50 ml. 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

Phagecon - Serviços e Consultoria Farmacêutica Lda.
Avenida Jose Malhoa n 2 Edificio Malhoa Plaza 3º Piso Escritorio 3.7
Lisbonne, Portugal

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

BE662504

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

Date de première autorisation :24 avril 2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/2025