

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 20/04/2015

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CLAFORAN 0,5 g, poudre et solution pour solution injectable (IM-IV)**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Céfotaxime sodique

Quantité correspondant à céfotaxime .....  
0,5 g

Pour un flacon de poudre.

Excipient: sodium (50,5 mg soit 2,09 mmol de sodium par gramme de céfotaxime sodique).

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable (IV-IM).

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du céfotaxime. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées:

- aux infections sévères dues aux germes sensibles au céfotaxime, en particulier les septicémies, les endocardites et les méningites, à l'exclusion de celles à *Listeria monocytogenes*;
- à la prophylaxie des résections endoscopiques de prostate.

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

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### **Posologie**

Chez les sujets aux fonctions rénales normales

Adultes

- 3 g/jour en moyenne pouvant être portée jusqu'à 12 g selon la sévérité de l'infection.
- Dans les infections urinaires, la posologie de 2 g/jour peut être suffisante.
- Prophylaxie des résections endoscopiques de prostate: 1 g I.V à l'induction anesthésique.
- Méningites: 200 à 300 mg/kg/jour, on ne dispose pas d'éléments d'efficacité ou de tolérance au-delà de 24 g/jour.  
Dans la méningite à pneumocoque dans les premières 48 - 72 heures:
  - 50 à 75 mg/kg en perfusion veineuse de 20 minutes toutes les 6 heures (soit 200 à 300 mg/kg/jour),

- suivi de 15 mg/kg de vancomycine en perfusion veineuse de 60 minutes (soit 60 mg/kg/jour) en cas de signes de gravité ou en présence de facteurs de risque de pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline.

Ce schéma posologique sera poursuivi au-delà des 48 - 72 heures selon la CMI de la souche isolée de pneumocoque.

*Enfants, Nourrissons et Nouveau-nés à terme*

50 mg/kg/jour en moyenne, à répartir en trois injections par voie I.V., posologie pouvant être portée jusqu'à 200 mg/kg/jour selon la sévérité de l'infection.

Chez le nourrisson de plus de 3 mois et l'enfant:

Dans la méningite à pneumocoque dans les premières 48 - 72 heures:

- 50 à 75 mg/kg en perfusion veineuse de 20 minutes toutes les 6 heures (soit 200 à 300 mg/kg/jour),
- suivi de 15 mg/kg de vancomycine en perfusion veineuse de 60 minutes (soit 60 mg/kg/jour).

Ce schéma posologique sera poursuivi au-delà des 48 - 72 heures selon la CMI de la souche isolée de pneumocoque.

*Prématurés*

50 mg/kg/jour en deux injections I.V., cette posologie pouvant être portée à 100 mg/kg/jour dans les cas d'infections sévères.

*Chez les sujets insuffisants rénaux*

- Lorsque la clairance de la créatinine est supérieure à 5 ml/min, la dose unitaire restera identique à celle des sujets à fonction rénale normale. Elle sera diminuée de moitié pour une clairance de la créatinine égale ou inférieure à 5 ml/min.
- Chez les malades adultes sous hémodialyse, une injection intraveineuse de 1 g, effectuée à la fin de chaque séance de dialyse et répétée toutes les 24 heures, apparaît suffisante pour traiter efficacement la plupart des infections.

### **Mode d'administration**

- *Voie intramusculaire*

Injection profonde et en pleine masse musculaire.

- *Voie intraveineuse*

Injection directe en 3 à 5 minutes ou perfusion de 20 à 60 minutes.

Risque d'arythmie en cas d'administration intraveineuse rapide par cathéter veineux central ([voir rubrique 4.4](#)).

Recommandations: utiliser la préparation extemporanément.

Chez l'enfant, la voie intraveineuse est la voie préférentielle.

### **4.3. Contre-indications**

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas de:

- hypersensibilité à la substance active céfotaxime, à toute autre céphalosporine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- antécédents d'hypersensibilité grave (par exemple, réaction anaphylactique) à tout autre type de produit antibactérien de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes).

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

## **Mises en garde spéciales**

### *Hypersensibilité et réaction anaphylactiques :*

- La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.
- La prescription des céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable.
- L'allergie aux pénicillines étant croisée avec celle aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas :
  - l'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients pénicillinosensibles ; une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration ;
  - l'emploi des céphalosporines est à proscrire formellement chez le sujet ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines ; en cas de doute, la présence du médecin auprès du patient est indispensable à la première administration afin de traiter l'accident anaphylactique possible ;
  - les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) observées avec ces deux types de substances, y compris avec le céfotaxime, peuvent être graves et parfois fatales.

### *Réactions bulleuses graves :*

Des cas graves de syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) ont été rapportés avec le céfotaxime (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin avant de poursuivre leur traitement en cas d'éruption cutanée accompagnée de cloques notamment au niveau des muqueuses.

### *Colites pseudo-membraneuses :*

Des cas de colite liée à l'administration d'un produit antibactérien et de colite pseudo-membraneuse ont été signalés avec presque tous les produits antibactériens, avec une gravité allant de légère à menaçant le pronostic vital. Par conséquent, il est important de prendre en compte ce diagnostic chez les patients qui présentent des diarrhées pendant ou après l'administration du céfotaxime (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement par le céfotaxime et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridium difficile* doivent être envisagés. Toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.

### *Réactions hématologiques (voir rubrique 4.8)*

Leucopénie, neutropénie et, plus rarement, agranulocytose peuvent apparaître pendant le traitement par céfotaxime, en particulier s'il est donné sur une longue période. En cas de traitement de plus de 10 jours, il est recommandé de pratiquer régulièrement des contrôles de la formule leucocytaire et d'arrêter le traitement en cas de neutropénie.

Certains cas d'éosinophilie et de thrombocytopénie, rapidement réversible à l'arrêt du traitement, ont été rapportés. Des cas d'anémie hémolytique ont aussi été signalés.

Des cas graves d'anémie hémolytique, incluant des décès, ont été rapportés chez des patients recevant des antibactériens de la classe des céphalosporines (effet de classe). Si un patient développe une anémie sous céfotaxime, le diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines doit être envisagé et la céfotaxime arrêtée jusqu'à ce que l'étiologie soit établie.

### *Fonction rénale :*

Il est prudent de surveiller la fonction rénale au cours du traitement en cas d'association du céfotaxime avec des antibiotiques potentiellement néphrotoxiques (aminosides en particulier) ou des diurétiques type furosémide ou acide étacrynique.

En cas d'insuffisance rénale, adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie (voir rubrique 4.2).

### *Neurotoxicité :*

L'administration de fortes posologies de bêtalactamines, y compris du céfotaxime, en particulier chez l'insuffisant rénal, peut entraîner des encéphalopathies métaboliques (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives). Une vigilance particulière doit s'appliquer aux patients

traités pour méningite. Les patients doivent être informés qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin avant de poursuivre le traitement si de telles réactions se produisent.

### **Précautions d'emploi**

- Au cours de la surveillance post-marketing, des cas d'arythmies potentiellement fatales ont été rapportées chez quelques patients qui ont reçu une injection IV rapide de céfotaxime à travers un cathéter veineux central. Le temps d'injection par voie intraveineuse ou de perfusion recommandé doit être suivi (voir rubrique 4.2).
- Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation du céfotaxime, particulièrement s'il est prolongé, peut entraîner la prolifération de germes résistants. L'évaluation répétée de l'état général du patient est essentielle. En cas de surinfection au cours du traitement, une prise en charge appropriée devra être considérée.
- Ce médicament contient 50,5 mg de sodium par gramme de céfotaxime sodique (soit 2,09 mmol/g): en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.

### **Examens paracliniques**

- Une positivité du test de Coombs a été obtenue en cours de traitement par des céphalosporines. Ceci pourrait également survenir chez les sujets traités par le céfotaxime.
- Il peut se produire une réaction faussement positive lors de la recherche du glucose dans les urines avec des substances réductrices, mais non lorsqu'on utilise des méthodes spécifiques à la glucose oxydase.

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

### **Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR**

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées: il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

## **4.6. Grossesse et allaitement**

### ***Grossesse***

L'utilisation du céfotaxime peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, dans les indications approuvées. En effet, les données cliniques, bien qu'en nombre limité, sont rassurantes et les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif ou fœtotoxique du céfotaxime.

### ***Allaitement***

Le passage dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique. Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

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

Le céfotaxime n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, des fortes doses de céfotaxime, en particulier chez les patients

présentant une insuffisance rénale, peuvent provoquer une encéphalopathie (ex : troubles de la conscience, mouvements anormaux et convulsions) (voir rubrique 4.8). Si un de ces symptômes se produit, les patients ne doivent pas conduire ou utiliser une machine.

#### 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables ont été présentés par système classe-organe et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies 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 à partir des données disponibles).

	<i>très fréquent</i> ( $\geq 1/10$ )	<i>fréquent</i> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<i>peu fréquent</i> ( $\geq 1/1,000$ ; $< 1/100$ )	<i>rare</i> ( $\geq 1/10,000$ , $< 1/1,000$ )	<i>très rare</i> ( $< 1/10,000$ )	<i>fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles)</i>
<i>Infections et infestations</i>						surinfection (voir rubrique 4.4)
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>			leucopénie, éosinophilie, thrombocytopénie (voir rubrique 4.4)			neutropénie, agranulocytose en particulier lors de traitement prolongé (voir rubrique 4.4), anémie hémolytique (voir rubrique 4.4)
<i>Affections du système immunitaire</i>			réaction de Jarisch-Herxheimer (voir ci-dessous)			réactions anaphylactiques, angio-œdème, bronchospasme, choc anaphylactique
<i>Affections du système nerveux</i>			convulsions (voir rubrique 4.4)			maux de tête, malaise, encéphalopathie (ex : trouble de la conscience, mouvements anormaux) (voir rubrique 4.4).
<i>Affections cardiaques</i>						arythmie suite à une perfusion rapide à travers un cathéter veineux central (voir rubrique 4.2 et 4.4)
<i>Affections gastro-intestinales</i>			diarrhée			nausée, vomissement, douleur abdominale, colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4)
<i>Affections hépatobiliaires</i>			augmentations des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, LDH, gamma-			atteinte hépatique, parfois avec ictère

			GT et/ou phosphatase alcaline) et/ou bilirubine			
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>			rash, prurit, urticaire			érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (voir rubrique 4.4)
<i>Affections rénales et urinaires</i>			diminution de la fonction rénale / augmentation de la créatinine (particulièrement lors de la coprescription d'aminosides et de diurétiques puissants)			néphrite interstitielle
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	pour l'administration IM : douleur au point d'injection		fièvre, réactions inflammatoires au point d'injection incluant phlébite et thrombophlébite			veinite

Réaction de Jarisch-Herxheimer:

Pendant le traitement d'une borreliose, une réaction de Jarisch-Herxheimer peut apparaître pendant les 1ers jours du traitement. L'apparition d'un ou plusieurs des symptômes suivants a été reportée après plusieurs semaines de traitement d'une borreliose : rash cutané, démangeaison, fièvre, leucopénie, augmentation des enzymes du foie, difficulté à respirer, gêne au niveau des articulations. Désordres hépatobiliaires :

Une augmentation des enzymes du foie (ALAT, ASAT, LDH, gamma-GT et/ou phosphatase alcaline) et/ou bilirubine a été observée. Ces anomalies peuvent rarement dépassées 2 fois la limite supérieure des valeurs normales et peuvent traduire une atteinte hépatique, habituellement d'origine cholestatique qui le plus souvent est asymptomatique.

#### **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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### **4.9. Surdosage**

Les symptômes d'un surdosage peuvent correspondre aux effets indésirables connus du céfotaxime. De fortes doses de bêta-lactamines incluant le céfotaxime peuvent entraîner un risque d'encéphalopathie métabolique réversible.

En cas de surdosage, le céfotaxime doit être arrêté, et un traitement supportif doit être initié, incluant des mesures d'élimination accélérée, et un traitement symptomatique des effets indésirables (ex. convulsions).

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Les concentrations sériques de céfotaxime peuvent être diminuées par hémodialyse ou dialyse péritonéale

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**ANTIBIOTIQUES ANTIBACTERIENS** de la famille des bêta-lactamines du groupe des céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération.

(J: Anti-infectieux) J01DA10.

#### SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

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

S ≤ 4 mg/l et R > 32 mg/l

CMI pneumocoque : S ≤ 0,5 mg/l et R > 2 mg/l (voie parentérale)

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. 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.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
<b>ESPÈCES SENSIBLES</b>	
<b>Aérobies à Gram positif</b>	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	
<i>Staphylococcus méti-S</i>	
<i>Streptococcus</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	15 - 35 %
<b>Aérobies à Gram négatif</b>	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	
<i>Citrobacter freundii</i>	20 - 30 %
<i>Citrobacter koseri</i>	
<i>Enterobacter</i>	20 - 40 %
<i>Escherichia coli</i>	
<i>Haemophilus</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Klebsiella</i>	0 - 20 %
<i>Morganella morganii</i>	
<i>Neisseria</i> y compris <i>Neisseria meningitidis</i>	
<i>et Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Pasteurella multocida</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Providencia</i>	
<i>Salmonella</i>	
<i>Serratia</i>	20 - 30 %
<i>Shigella</i>	
<i>Yersinia</i>	
<b>Catégories</b>	<b>Fréquence de résistance acquise en France (&gt; 10%) (valeurs extrêmes)</b>
<b>Anaérobies</b>	
<i>Clostridium perfringens</i>	15 - 20 %
<i>Fusobacterium</i>	
<i>Peptostreptococcus</i>	
<i>Prevotella</i>	15 - 20 %
<b>ESPÈCES RÉSISTANTES</b>	

<b>Aérobies à Gram positif</b> Entérocoques <i>Listeria</i> <i>Staphylococcus méti-R *</i> <b>Aérobies à Gram négatif</b> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <b>Anaérobies</b> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium difficile</i>
--

\* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Distribution

#### • Concentration sérique

##### *Chez l'adulte*

- Après injection de 1 g en I.V. directe, on obtient une concentration supérieure à 100 µg/ml dès la 5<sup>ème</sup> minute.
- La perfusion de 1 g en 4 heures conduit à un taux sérique en plateau, voisin de 15 µg/ml, à partir de la 2<sup>ème</sup> heure.
- Après injection de 1 g en I.M., le pic sérique, atteint à la 30<sup>ème</sup> minute, est voisin de 24 µg/ml.
- Après injection de 500 mg par voie veineuse (en 15 minutes), on obtient une concentration maximale supérieure à 40 µg/ml au bout de 20 minutes.
- Après injection de 500 mg en I.M., on obtient une concentration maximale de 12 µg/ml à la 30<sup>ème</sup> minute.
- Les concentrations sériques maximales après injection IV de 15 mg/kg de céfotaxime ne varient pas significativement en tenant compte du degré de l'insuffisance rénale.

##### *Chez l'enfant*

- Après administration chez l'enfant ou le nourrisson, de 25 mg/kg par voie I.M. ou I.V., les taux sériques sont, respectivement, de  $25,3 \pm 4,7$  µg/ml au bout d'une demi-heure et de  $53,3 \pm 10,3$  µg/ml au bout de 5 minutes.

#### • Demi-vie d'élimination

##### *Chez l'adulte*

Elle est de l'ordre de:

40 mn en I.V.

80 mn en I.M.

La demi-vie d'élimination du céfotaxime est peu modifiée en cas d'insuffisance rénale. Par contre, celle du métabolite désacétyl-céfotaxime devient importante lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 5 ml/mn.

##### *Chez l'enfant*

Elle est de l'ordre de 1 h environ par voie I.M. ou I.V.



Elle est environ deux fois plus élevée chez le nouveau-né à terme et jusqu'à 2 à 5 fois plus élevée chez le prématuré.

• Diffusion humorale et tissulaire

○ Diffusion dans le liquide d'ascite non infecté de malades cirrhotiques: après injection I.M. de 1 g toutes les 12 heures, les concentrations, variables d'un sujet à l'autre, atteignent leur maximum à la 2<sup>ème</sup> heure.

▪ Une heure après, le taux moyen est de 7,32 µg/ml.

▪ Deux heures après, le taux moyen est de 9,97 µg/ml.

○ Concentration dans le mucus bronchique: les concentrations les plus élevées sont obtenues à la 3<sup>ème</sup> heure en I.M. et dès la 2<sup>ème</sup> heure en I.V.

▪ Après 1 g en I.M., le taux moyen est de 1,20 µg/ml.

▪ Après 2 g en I.V., le taux moyen est de 2,20 µg/ml.

○ Concentrations moyennes maximales dans les crachats:

▪ Après 2 g en I.V.:  $2,91 \pm 2,08$  µg/ml (à la 2<sup>ème</sup> heure).

▪ Après 1 g en I.M.:  $1,33 \pm 0,43$  µg/ml (à la 4<sup>ème</sup> heure).

○ Les taux moyens dans les tissus bronchique et pulmonaire, une heure après une dose de 2 g I.V., ont été respectivement de 7,5 µg/g et de 5,3 µg/g.

Trois heures après la dernière injection I.M. de 1 g (posologie: 1 g x 2/jour), la moyenne des concentrations pulmonaires a été de 17,89 µg/g.

○ Pénétration dans le liquide pleural:

▪ Chez 6 adultes atteints de pleurésie exsudative recevant 1 g en I.V., les concentrations les plus élevées sont obtenues à la 3<sup>ème</sup> heure.

▫ Une heure après, le taux moyen est de  $6,8 \pm 4,9$  µg/ml.

▫ Trois heures après, le taux moyen est de  $7,1 \pm 3,5$  µg/ml.

▪ Chez 6 enfants atteints de pleurésie purulente et recevant 25 mg/kg toutes les 6 heures par voie I.V. ou par voie I.M., les concentrations maximales étaient obtenues généralement à la 3<sup>ème</sup> heure (le taux moyen est de 3 µg/ml après I.M. et 5,5 µg/ml après I.V.) et restaient encore importantes à la 6<sup>ème</sup> heure (le taux moyen est de 2,5 µg/ml après I.M. et 4,4 µg/ml après I.V.).

○ Concentration dans le liquide d'otite:

▪ Chez l'enfant recevant 50 mg/kg/jour par voie I.M., la concentration, évaluée 1 heure après l'injection du matin, était d'environ 1 µg/ml, ce taux persiste en plateau pendant plusieurs heures.

▪ Après injection I.V., les taux sont de 2 à 3 µg/ml, mais ils diminuent plus rapidement.

▪ Lorsque la dose injectée par voie I.M. est de 100 mg/kg/jour, les concentrations sont de 15 à 20 µg/ml.

○ Concentration dans le L.C.R.:

▪ Chez 4 sujets ayant une méningite, les concentrations ont été de 2,25 à 15,2 µg/ml, 2 heures après administration de 1 ou 2 g par voie veineuse.

▪ Chez 13 enfants atteints de méningite bactérienne d'étiologies diverses, on a observé une concentration maximale de l'ordre de 14 µg/ml, 1 ou 2 heures après l'injection d'une dose de 25 ou 50 mg/kg par voie veineuse.

○ Concentration dans l'os:

▪ Les concentrations, variables selon les individus et la dose utilisée, atteignent 15,4 µg/ml avec une posologie de 2 g I.M. x 3 et 5,4 µg/ml, une heure après une dose unique de 2 g par voie I.V.

○ Concentration dans l'humeur aqueuse:

▪ Chez les sujets atteints de cataracte, recevant 2 g I.V., les concentrations obtenues, une heure après, sont de 0,265 à 2,30 µg/ml (moyenne: 0,914 µg/ml).

○ Concentration dans le tissu prostatique:

▪ Après injection I.V. de 2 g chez 26 malades, la concentration dans le tissu prostatique atteint une valeur moyenne de 10,12 µg/g en 30 - 35 minutes et de 22,46 µg/g en 90 minutes.

○ Passage dans le lait:

▪ 2 à 3 heures après une injection I.V. de 1 g, la concentration moyenne est de 0,35 µg/ml ± 0,09 (extrêmes: 0,25 à 0,52).

▪ Après la 6<sup>ème</sup> heure, ce taux est de 0 à 0,22 µg/ml.

○ Passage transplacentaire:

▪ Après 1 g I.V., les concentrations obtenues sont les suivantes:

▫ placenta ≤ 2,45 µg/g;

▫ liquide amniotique ≤ 3,3 µg/ml;

▫ fœtus:

- sérum ≤ 6,7 µg/ml,

- rein ≤ 6,3 µg/g,

- poumon ≤ 2,4 µg/g,

- L.C.R. ≤ 2,1 µg/ml.

○ La liaison aux protéines est de l'ordre de 20 à 40 pour cent.

### **Biotransformation**

• Il existe dans le sang un dérivé désacétylé dont l'activité varie selon les germes de ½ à 1/10 de celle du céfotaxime.

- Au moins 20 pour cent de la dose injectée sont retrouvés dans les urines des 24 heures sous forme d'un dérivé désacétylé.

### **Excrétion**

#### **• Urinaire**

##### *Chez l'adulte*

- La concentration urinaire est de l'ordre de 1 000 µg/ml dans les 6 heures suivant l'injection de 1 g par voie I.M., (élimination de  $60 \pm 4$  pour cent dans les 24 heures).
- Elle est de l'ordre de 1300 µg/ml dans les 4 heures suivant l'injection de 1 g par voie I.V. directe (élimination de  $64 \pm 1,5$  pour cent dans les 24 heures).
- Elle est de l'ordre de 600 µg/ml dans les 4 heures suivant la perfusion veineuse de 1 g en 4 heures (élimination de 50 pour cent dans les 12 heures).
- La concentration urinaire est de l'ordre de 560 µg/ml dans les 6 heures suivant l'injection de 500 mg en I.M., avec une élimination dans les 24 heures de  $61 \pm 6$  pour cent.
- Après injection de 500 mg par voie veineuse (en 15 mn), l'élimination dans les 24 heures est de  $63 \pm 9$  pour cent.

##### *Chez l'enfant*

- L'excrétion urinaire était chez 38 enfants (de 3 semaines à 12 ans), après une dose de 25 mg/kg en I.V., de  $56,3 \pm 7,8$  pour cent de la dose administrée au bout de 6 heures.

#### **• Biliaire**

- Après injection I.M. de 500 mg toutes les 8 heures, on obtient un taux moyen de l'ordre de 2 µg/ml dans la bile hépatique (5 sujets).
- Après injection I.V. de 1 g toutes les 6 heures, on obtient des taux moyens très supérieurs dans la bile vésiculaire (33,7 à 49,3 µg/ml), mais très faibles dans la paroi vésiculaire: 1µg/g (5 sujets).

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

Non renseignée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Solvant: eau pour préparations injectables.

### **6.2. Incompatibilités**

Ne jamais mélanger le céfotaxime avec un autre antibiotique dans la même seringue ou la même perfusion.

### **6.3. Durée de conservation**

30 mois.

Après ouverture: le produit doit être utilisé immédiatement.

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

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

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Poudre en flacon (verre de type III) de 15 ml muni d'un bouchon caoutchouc butyl + 2 ml de solvant en ampoule.

Poudre en flacon (verre de type III) de 15 ml avec set de transfert pour poche BIO-SET en polyéthylène basse densité et acier inox.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

##### **Instruction concernant la manipulation du set de transfert:**

1. Enlevez le capuchon en tournant d'abord et en le tirant pour briser la bague de sécurité.
2. Introduisez l'aiguille dans le raccord de la poche de perfusion. Poussez jusqu'à ce que l'embout aiguille perfore le flacon.
3. Tenez le flacon en position verticale. Pressez la poche de perfusion plusieurs fois pour transférer le solvant dans le flacon. Agitez le flacon pour reconstituer la solution.
4. Retournez le matériel connecté, en tenant le flacon vers le bas. Pressez la poche de perfusion plusieurs fois pour créer une surpression dans le flacon, permettant à nouveau le transfert de la solution dans la poche de perfusion.
5. Répétez les points 3 et 4 jusqu'à ce que le flacon soit vide.

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

##### **SANOFI-AVENTIS FRANCE**

1-13, boulevard Romain Rolland  
75014 Paris

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

- 323 333-1: 0,5 g en flacon (verre) + 2 ml de solvant en ampoule.
- 345 892-3: poudre en flacon (verre) de 15 ml + set de transfert BIO-SET.

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

[à compléter par le titulaire]

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

[à compléter par le titulaire]

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.