

Tirotax® 0,5 g/1 g/2 g - flacons**Composition**

Quel contient Tirotax®?

Tirotax® 0,5 g :

1 flacon contient 0,5 g de céfotaxime (sous forme de céfotaxime sodique)

Teneur en sodium : 24 mg/1flacon

Tirotax® 1 g :

1 flacon contient 1 g de céfotaxime (sous forme de céfotaxime sodique)

Teneur en sodium : 48 mg/1flacon

Tirotax® 2 g :

1 flacon contient 2 g de céfotaxime (sous forme de céfotaxime sodique)

Teneur en sodium : 96 mg/1flacon

Forme pharmaceutique: solution stérile, cristalline, poudre blanche à jumelle pilule pour préparation de solution injectable.

Conditionnement: boîtes unitaires et conditionnements hospitaliers

Classe pharmacothérapeutique et mode d'action

Comme les autres céphalosporines.

Tirotax® est un antibiotique bactéricide à large spectre de la famille des céphalosporines de troisième génération. Son activité antibactérienne est basée sur l'inhibition de la synthèse de la paroi de cellules bactériennes.

Détenteur de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Sandoz GmbH, Kund-Automatic

Indications

Quand utilise-t-on Tirotax®?

Le céfotaxime est indiqué dans le traitement des infections sévères causées de manière avérée ou suspectée par des germes sensibles ou céto-résistants

- Présentation bactérienne : le céfotaxime n'agit pas contre les bactéries causant des pneumonies atypiques, contre d'autres types de bactéries peuvent causer des pneumonies comme *P. aeruginosa*.
- Infections compliquées du rein et des voies urinaires humaines
- Infections de la peau et des tissus mous
- Infections génitales gramm-négatives, particulièrement si un traitement par pénicilline a échoué ou n'est pas adapté
- Infections de la cavité abdominale (par ex. péritonite). Pour le traitement des infections de la cavité abdominale le céfotaxime devrait être utilisé simultanément avec un antibiotique contre les bactéries sensibles.
- Maladies héréditaires comme (particulièrement lorsqu'elles sont couplées par *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*)
- Infections septiques d'origine pulmonaire, urinaire ou intestinale (dans le cas de microorganismes gram-négatifs, l'utilisation simultanée avec un autre antibiotique doit être considérée).

Les recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des produits antibactériens doivent être prises en compte.

Contre-indications

Quand ne doit-on pas utiliser Tirotax®?

Tirotax® ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une hypersensibilité avérée ou suspectée au céfotaxime ou aux céphalosporines.

Grossesse et allaitement

Il existe à ce jour aucune donnée sur un possible effet néfaste de l'utilisation du céfotaxime durant la grossesse. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet indésirable. La prudence est cependant indiquée en cas d'utilisation de ce médicament chez une femme enceinte.

Le céfotaxime rentrant dans la 1^{re} trimestre de la grossesse devrait être utilisé uniquement si l'effacement pour la grossesse ou l'intérêt de nourrir le nouveau-né remplacent l'effacement pour l'effacement par les symptômes, moins qu'il n'y ait d'autre moyen. Le médecin traitant devrait évaluer s'il vaut mieux sevrer l'allaitement ou interrompre le traitement par céfotaxime, en fonction du degré d'importance de l'utilisation de céfotaxime chez la même allaitante.

Mises en garde et précaution d'emploi

- Une attention particulière est conseillée chez les patients ayant un antécédent de réaction d'hypersensibilité aux pénicillines. Avant de prescrire des céphalosporines, le médecin traitant devrait exclure toute possible réaction d'hypersensibilité aux pénicillines ou à tout autre antibiotique de la classe des céphalosporines. Si une telle réaction a été rencontrée, l'antécédent doit être interrompu immédiatement.
- Pour les patients présentant de sévères troubles de la fonction rénale, le médecin traitant peut être amené à ajuster la posologie (cf. chapitre posologie).
- Il vaut mieux sevrer l'allaitement ou interrompre le traitement par céfotaxime, en fonction de l'effacement de la grossesse.
- Comme pour d'autres antibiotiques à large spectre, une utilisation long cours peut provoquer une prolifération de germes non sensibles à ce médicament et dans certaines circonstances cela peut nécessiter une interruption du traitement. Si une telle surinfection apparaît, le traitement devrait être interrompu et remplacé par un autre antibiotique, choisi apparaissant dans le 5 à 10% des cas. En cas d'apparition de réaction d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu immédiatement.
- Pour les patients présentant de sévères troubles de la fonction rénale, le médecin traitant peut être amené à ajuster la posologie (cf. chapitre posologie).
- Il vaut mieux sevrer l'allaitement ou interrompre le traitement chez les patients présentant une allergie ou l'asthme.
- Comme pour d'autres antibiotiques à large spectre, une utilisation long cours peut provoquer une prolifération de germes non sensibles à ce médicament et dans certaines circonstances cela peut nécessiter une interruption du traitement. Si une telle surinfection apparaît, le traitement devrait être interrompu et remplacé par un autre antibiotique, choisi apparaissant dans le 5 à 10% des cas. En cas d'apparition de réaction d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu immédiatement si cela est jugé cliniquement nécessaire.
- Des cas de troubles intestinaux sévères (colite pseudomembraneuse) ont été rapportés durant un traitement par antibiotique à large spectre. L'apparition de diarrhées sévères et persistantes doivent appeler le traitement par antibiotique doit par conséquent faire envisager une colite pseudomembraneuse. Si une diarrhée persistante survient au cours de la C. difficile et si une colite est suspectée le traitement par céfotaxime devrait être interrompu. Le diagnostic peut être confirmé par détection de la toxine, un traitement par antibiotique (comme par exemple vancomycine ou métronidazole) doit être instauré si cela est jugé cliniquement nécessaire. L'administration de produits favorisant la stérilité des intestins devrait être évitée.
- Etant donné la possibilité de développement d'innombrables sanguinolentes durant un traitement par céfotaxime, des controls du bilan sanguin devraient être effectués si le traitement s'étend sur une durée de plus de 7 jours. Dans le cas de certaines modifications du bilan sanguin (éosinophilie (< 1400 neutrophiles/mm³)) le traitement sera interrompu par le médecin.
- Les aminoglycosides et le céfotaxime ne doivent pas être mélangés dans la même seringue ou dans le même liquide de perfusion.
- Une perfusion rapide dans une veine centrale peut provoquer des troubles du rythme cardiaque.
- Une diminution de la teneur en sodium de céfotaxime (2,09 mmol/g) chez les patients nécessite une restriction sodique.
- Le céfotaxime préparé avec de la lidocaïne ne doit jamais être utilisé :
 - Par voie intraveineuse
 - Chez les patients de moins de 30 mois
 - Chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à ce produit.
 - Chez les patients présentant un bloc de conduction ou avec pectomæk.
 - Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère.

Veuillez informer votre médecin de toute survenue de grossesse.

A conserver hors de portée des enfants.

▲ Sandoz**Interactions médicamenteuses**

Peut-on prendre Tirotax® simultanément avec d'autres médicaments ?

Avec d'autres médicaments :

- L'administration simultanée de céfotaxime par injection de préférence par inhibition de l'excrétion rénale de céfotaxime des taux plus élevés et prolongés de céfotaxime dans le sérum.
- La prise simultanée de céfotaxime et de contraceptifs oraux peut diminuer l'efficacité de ces derniers. Durant un traitement par Tirotax®, il est conseillé de prendre des mesures contraceptives supplémentaires.
- Une administration simultanée de hautes doses de céfotaxime et de substances possiblement inhibitrices de l'excrétion rénale (par exemple le furosemide) peut entraîner la fonction rénale. Une surveillance de la fonction rénale par le médecin traitant est fortement conseillée.
- Tirotax® ne doit pas être utilisé simultanément avec des anti-inflammatoires à action bactéricide (par ex. tétracyclines, érythromycine ou chloramphénicol) en raison de la possible interaction.

Autres interactions possibles :

- Comme pour les autres céphalosporines, l'administration de céfotaxime peut rendre le test de Combs faussement positif. Ce phénomène peut également influencer le test sérologique croisé.
- La dosage de glucose par des méthodes réductrices (solution de Béchler, de Fehling, coulometric) (Chirat) peut donner des résultats faussement positifs. Ce problème peut être évité par l'utilisation de méthodes enzymatiques spécifiques (méthode à la glucose oxydase).

Immunoprévention :

Céfotaxime ne doit pas être mélangé avec d'autres antibiotiques dans la même seringue ou dans le même liquide de perfusion. Cela s'applique particulièrement aux aminoglycosides.

Tirotax® ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant du bicarbonate sodique.

Posologie :

A quelle fréquence et en quelle quantité doit-on prendre Tirotax®?

L'administration de ce médicament doit se faire UNIQUEMENT par le médecin !

Tirotax® peut être administré par injection intraveineuse directe (bolus), par perfusion intraveineuse ou injection intramusculaire après que la solution ait été préparée selon les instructions données ci-dessous. La posologie et le mode d'administration dépendent de la sévérité de l'infection, du degré de sensibilité du germe responsable et de l'état général du patient. Le traitement peut débuter avant que les résultats des tests de sensibilité soient connus. Tirotax® et les céphalosporines interagissent mutuellement leurs effets.

Adultes et adolescents de plus de 12 ans :

La posologie quotidienne recommandée est de 2 à 6 g par jour. La posologie journalière doit être répartie en plusieurs administrations. La posologie peut cependant être adaptée à la sévérité de l'infection, au degré de sensibilité du germe responsable et à l'état général du patient.

Adultes et adolescents de plus de 12 ans :

La posologie quotidienne recommandée est de 2 à 6 g par jour. La posologie journalière doit être répartie en plusieurs administrations. La posologie peut cependant être adaptée à la sévérité de l'infection, au degré de sensibilité du germe responsable et à l'état général du patient.

Adultes et adolescents de plus de 12 ans :

Infections typiques causées de manière avérée ou suspectée par des microorganismes sensibles : 1 à 2 g toutes les 12 heures, soit une dose totale de 2 à 4 g.

Infections causées de manière avérée ou suspectée par divers microorganismes sensibles ou moyennement sensibles : 1 à 2 g toutes les 12 heures, soit une dose totale de 2 à 4 g.

Infections sévères causées par des microorganismes non identifiés ou infections qui ne peuvent pas être identifiées : 2 à 3 g en dose unique toutes les 6 à 8 heures jusqu'à une dose maximale journalière de 12 g.

Dans les infections sévères une utilisation simultanée de Tirotax® avec d'autres antibiotiques peut être indiquée.

Naissances et prématures :

La posologie recommandée est de 50 mg/kg/jour répartis sur 2 à 4 administrations.

Un ajustement de la posologie est à 2 à 4 administrations. Pour les infections sévères 1 peut être nécessaire d'augmenter la posologie jusqu'à 200 mg/kg/jour répartis sur plusieurs administrations. Pour les nourrissons et les enfants > 50 kg la posologie habituelle pour les adultes devrait être administrée, sans toutefois dépasser une dose maximale journalière de 12 g.

Naissances et prématures :

La posologie recommandée est de 50 mg/kg/jour répartis sur 2 à 4 administrations. En cas d'insuffisance rénale modérée 1 il peut être nécessaire d'augmenter la dose journalière. En cas d'insuffisance rénale sévère 1 y a déjà été ou administrées, il faut de 150 à 200 mg/kg/jour répartis sur plusieurs administrations. Pour les nourrissons et les enfants > 50 kg la posologie habituelle pour les adultes devrait être administrée, sans toutefois dépasser une dose maximale journalière de 12 g.

Patients âgés :

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie usuelle chez les patients âgés dans la mesure où les fonctions rénées et hépatiques sont normales.

Autres recommandations :

Généralités :

Une administration unique d'une injection (intraveineuse ou intramusculaire) de 0,5 g à 1 g de Tirotax®. Pour les infections compliquées suivre les indications officielles.

Adultes et adolescents : veiller à une évaluation totale possibilité de syphilis.

Infections des voies urinaires :

En cas d'infections urinaires non compliquées 1 g toutes les 12 heures.

Méningites bactériennes :

La posologie recommandée pour les adultes est de 6 à 12 g et pour les enfants de 150 à 200 mg/kg/jour répartis sur 2 à 4 administrations.

Pour les infections sévères 1 y a déjà été ou administrées, il faut de 150 à 200 mg/kg/jour répartis sur plusieurs administrations.

Pour les nourrissons et les enfants > 50 kg la posologie habituelle pour les adultes devrait être administrée, sans toutefois dépasser une dose maximale journalière de 12 g.

Infections des voies urinaires :

En cas d'infections urinaires non compliquées 1 g toutes les 12 heures.

Méningites bactériennes :

La posologie recommandée pour les adultes est de 6 à 12 g et pour les enfants de 150 à 200 mg/kg/jour répartis sur 2 à 4 administrations.

Pour les infections sévères 1 y a déjà été ou administrées, il faut de 150 à 200 mg/kg/jour répartis sur plusieurs administrations.

Infections de la cavité abdominale :

Les infections de la cavité abdominale doivent être traitées avec céfotaxime en association avec d'autres antibiotiques adéquats.

Durée du traitement :La durée de traitement par Tirotax® est évaluée en fonction de l'état clinique du patient et de l'évolution de la maladie. Le traitement par Tirotax® doit être poursuivi jusqu'à ce que les symptômes disparaissent ou jusqu'à éradication prouvée des bactéries. Les infections causées par *Streptococcus pyogenes* demandent une durée de traitement d'au moins 10 jours (un traitement parentéral (par perfusion ou injection) peut être remplacé avant la fin de ces 10 jours par un traitement oral adapté (par exemple prise de comprimés)).**Posologie en cas d'insuffisance rénale modérée :**

Chez les patients ayant une clairance de créatinine < 5ml/min. La posologie de début de traitement sera la même que la posologie habituelle recommandée mais la posologie d'entretien sera divisée par 2, en gardant les mêmes intervalles d'administration.

Posologie en cas d'insuffisance rénale sévère :

Chez les patients sous hémodialyse ou dialyse paritoneale l'administration d'une injection intraveineuse de 0,5 à 0,7 g après chaque dialyse et toutes les 24 heures s'avère suffisante pour un traitement efficace de la plupart des infections.

Posologie en cas d'insuffisance rénale :

Chez les adultes avec une clairance de créatinine < 5ml/min la posologie de début de traitement sera la même que la posologie habituelle recommandée mais la posologie d'entretien sera divisée par 2 en gardant les mêmes intervalles d'administration.

Posologie en cas de dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) :

Chez les patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale l'administration d'une injection intraveineuse de 0,5 à 2 g après chaque dialyse et toutes les 24 heures s'avère suffisante pour un traitement efficace de la plupart des infections.

Mode d'administration

Pour éviter tout risque d'infection, la préparation de la perfusion doit se faire dans des conditions aseptiques strictes. Après préparation de la solution, la perfusion doit être administrée rapidement.

Perfusions intraveineuses :

Pour les perfusions intraveineuses courtes diluer 1 g ou 2 g de Tirotox® dans 40 à 50 ml d'eau pour injections ou tout autre liquide compatible (compatible avec Tirotox®) par exemple du glucose 10%. Après préparation la solution sera administrée par perfusion intraveineuse sur une durée de 20 minutes.

Pour les perfusions intraveineuses en goutte à goutte diluer 2 g de Tirotox® dans 100 ml de liquide adéquat comme par exemple du chlorure de sodium 0,9% ou une solution isotonique de glucose ou tout autre liquide compatible pour perfusions. Après préparation la solution sera administrée par perfusion intraveineuse sur une durée de 50 à 60 minutes.

Injections intraveineuses :

Pour les injections intramusculaires Tirotox® 0,5 g sera dilué dans 2 ml d'eau pour injection, Tirotox® 1 g dans 4 ml d'eau pour injection et Tirotox® 2 g dans 10 ml d'eau pour injection puis injecté 3 à 5 minutes.

Injections intramusculaires :

Pour les injections intramusculaires Tirotox® 0,5 g sera dilué dans 2 ml d'eau pour injection et Tirotox® 1 g dans 4 ml d'eau pour injection. L'administration doit être effectuée par injection intramusculaire profonde. Afin d'éviter les douleurs lors de l'injection on peut dissoudre Tirotox® 0,5 g dans 2 ml de solution d'hydrochloride de lidocaine 1% ou Tirotox® 1 g dans 4 ml de solution d'hydrochloride de lidocaine 1% (uniquement pour les adultes). Les solutions contenant de la lidocaine ne doivent pas être administrées par voie intraveineuse. Si la dose journalière dépasse 2 g, il est conseillé de choisir une administration intraveineuse. Pour les infections sévères les injections intramusculaires ne sont pas recommandées.

Le tableau suivant indique les taux de dilution selon les tailles des flacons

Taille du flacon	Mode d'administration			
	Perfusion intraveineuse	Perfusion intraveineuse en goutte à goutte	Injection intraveineuse	Injection intramusculaire
0,5 g	-	-	2 ml	2 ml
1 g	40 - 50 ml	-	4 ml	4 ml
2 g	40 - 50 ml	100 ml	10ml	-

Modèles de manipulation :

Utiliser des méthodes aseptiques pour la préparation de la solution. Une fois préparée, la solution doit être immédiatement administrée.

Cétofoxime est compatible avec un grand nombre de liquides pour perfusions intraveineuses :

- eau pour injection
- solution de chlorure de sodium 0,9%
- solution de glucose 5%
- solution de glucose 5 %/ chlorure de sodium 0,9%
- solution de Ringer-Lactate
- solution de métronidazole 5%
- Dextran 40 dans solution de chlorure de sodium 0,9%
- Dextran 40 dans solution de glucose 5%

La compatibilité du cétofoxime avec d'autres liquides pour perfusion doit être vérifiée avant toute utilisation.

La solution une fois préparée doit être claire et jaune pâle à brun-jaune. Ne pas utiliser si des particules sont visibles. Ne refuser qu'une seule dose.

Toute solution préte à l'emploi non utilisée doit être détruite. Pour tout conseil de préparation de la solution veoir « mode d'administration ».

Surdosage

Symptômes de surdosage :

La toxicité du cétofoxime est très faible. Jusqu'à ce jour il n'y a eu aucun cas d'empoisonnement aigu par cétofoxime. Les symptômes de surdosage devraient correspondre largement au profil d'effets secondaires.

En cas de surdosage (en particulier chez les patients insuffisants rénaux) il existe un risque d'encéphalopathie réversible.

Traitement d'un surdosage :

Il n'existe pas d'antidote particulier en cas de surdosage. La concentration sérique de cétofoxime peut être diminuée par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Traitement des réactions d'hypersensibilité :

En cas de choc anaphylactique les mesures nécessaires doivent être prises immédiatement. Dès l'apparition des premiers signes de réaction d'hypersensibilité (par exemple réactions cutanées telles que éruption cutanée, urticaire, céphalées, nausées, agitation) l'administration de Tirotox® doit être interrompue. En cas de réactions d'hypersensibilité sévères ou réactions anaphylactiques les mesures d'urgence qui s'imposent doivent être immédiatement prises telles que administration d'adrénaline et/ou de glucocorticoïdes.

En fonction du degré de sévérité clinique des réactions des mesures supplémentaires peuvent être prises (par exemple respiration artificielle, administration d'antagoniste des récepteurs histaminiques). En cas de coliques les mesures d'urgence habituelles sont à prendre.

Effets indésirables

Quels effets secondaires (effets indésirables) n'apparaissent pas forcément chez chaque patient-quel que soit Tirotox®?

Fréquemment (1-10%), rarement (<0,1%), très rarement (< 0,01%)

Infections et infestations :

Rarement :

Une infestation sur une longue période peut entraîner une infestation de microorganismes non sensibles (voire précautions d'emploi et mise en garde)

Sang et troubles du système lymphatique :

Rarement :

During le traitement par cétofoxime une granulocytopenie peut se développer et dans des cas encore plus rares une agranulocytose en particulier en cas de traitement au long cours. Quelques cas d'encéphalopathie et de neutropénie ont été décrits, ceux-ci étant cependant réversibles à l'arrêt du traitement. Dans de rares cas on a décrit une anémie hémolytique. Dans de rares cas, une eosinophilie et thrombocytopenie ont été observées, elles se sont cependant également révélées être réversibles à l'arrêt du traitement. Pour cette raison, il est conseillé, pour tout traitement de plus de 7 jours de surveiller le bilan sanguin.

Troubles du système nerveux :

Rarement :

Une administration à haute dose d'antibiotique de ce groupe peut provoquer une encéphalopathie (particulièrement chez les patients souffrant d'insuffisance rénale) dont les symptômes sont vertiges, crampes et fatigue.

Troubles cardiaques :

Très rarement :

Dans de très rares cas on a observé des troubles du rythme cardiaque après une perfusion rapide par cathéter vaincre central.

Système gastro-intestinal

Fréquemment :

Les patients traités par cétofoxime présentent fréquemment des troubles du système gastro-intestinal tels que prolifération de champignons, nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées. En cas de survenue de diarrhées sévères et persistantes il faut évoquer la possibilité d'une colite pseudomembraneuse. En cas de colite pseudomembraneuse avérée ou suspecte le traitement par Tirotox® doit être interrompu immédiatement et un traitement adéquat doit être instauré.

Troubles hépatiques et vésicaux :

Rarement :

On a remarqué, dans de rares cas, une augmentation légère et passagère de bilirubine, des transaminases hépatiques et autres enzymes (SGOT, SGPT, LDH, g-6P, phosphatases alcalines).

Troubles cutanés et sous-cutanés :

Fréquemment :

Les réactions d'hypersensibilité déclinées comprennent des réactions cutanées telles que éruption cutanée, démangeaisons, urticaire.

Fievre médicamenteuse :

Très rarement :

Reactions cutanées sévères telles qu'énthème exsudatif multiforme, syndrome de Stevens Johnson, nécrose épidémique toxique.

Choc allergique (voir paragraphe 4.9.)

Les patients allergiques sont plus susceptibles de présenter des réactions d'hypersensibilité après une administration de Tirotox®.

Durant le traitement d'une infection par spirochètes il peut survenir une réaction Johnson Les symptômes peuvent être fièvre, frissons, céphalées et douleurs articulaires.

Troubles rénaux et urinaires :

Rarement :

Il peut y avoir une augmentation passagère des taux de créatinine et de l'urée sérique.

Très rarement :

Dans de très rares cas on a rapporté des cas de néphrite interstitielle réversible.

Troubles d'ordre général ou douleurs au point d'injection :

Fréquemment :

Des douleurs locales passagères peuvent apparaître au point d'injection. La probabilité d'apparition augmente avec l'importance de la dose. Après administration de cétofoxime par voie intraveineuse on a observé parfois une inflammation veineuse superficielle, mais celle-ci n'a que rarement nécessité un arrêt du traitement.

Si vous constatez d'autres effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans cette notice d'information, informez en votre médecin ou votre pharmacien.

Conservation du médicament et date de péremption :

Veuillez respecter la date limite de péremption.

Ne pas utiliser Tirotox® après la date indiquée.

Ne pas conserver à une température dépassant 25 °C.

A conserver dans l'emballage d'origine.

Une fois préparée, la solution doit être utilisée immédiatement.

Date de l'information :

Octobre 2002

Si vous avez d'autres questions concernant Tirotox® adressez vous à votre médecin ou pharmacien.