

Tirotax[®] 0,5 g/1 g/2 g – flacons**Composition**Que contient Tirotax[®]?**Tirotax[®] 0,5 g :**

- 1 flacon contenant 0,5 g de céfotaxime (sous forme de céfotaxime sodique)
- Teneur en sodium : 24 mg/flacon

Tirotax[®] 1 g :

- 1 flacon contenant 1 g de céfotaxime (sous forme de céfotaxime sodique)
- Teneur en sodium : 48 mg/flacon

Tirotax[®] 2 g :

- 1 flacon contenant 2 g de céfotaxime (sous forme de céfotaxime sodique)
- Teneur en sodium : 96 mg/flacon

Forme pharmaceutique: solution stérile, cristalline, poudre blanche à jauge plate pour préparation de solution injectable.

Conditionnement: boîtes unitaires et conditionnements hospitaliers

Casse pharmaco-biologique et mode d'action(Comment agit Tirotax[®]?)

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, Kundl/Autriche

IndicationsQuand utiliser-on Tirotax[®]?

Le céfotaxime est indiqué dans le traitement des infections sévères causées de manière ovérée ou suspectée par des germes sensibles au céfotaxime

comme par exemple :

- Pneumonies bactériennes ; le céfotaxime s'agit pas contre les bactéries causant des pneumonies atypiques, au centre d'autres types de bactéries pouvant causer des pneumonies comme *P. pneumoniae*
- Infections complexes du rein et des voies urinaires hautes
- Infections sévères de la peau et des tissus mous
- Infections gynécologiques purulentes, 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 actif contre les bactéries anaérobies.
- Méniges bactériennes aigües (particulièrement lorsqu'elles sont causées par *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *Klebsiella* spp.)
- Infections septiciémiques d'origine pulmonaire, urinaire ou intestinale (dans le cas de microorganismes gram-négatifs, l'utilisation simultanée avec un autre antibiotique adopté est à considérer).

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

Contre-indicationsQuand ne doit-on pas utiliser Tirotax[®]?

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

Précaution et avertissement

Il n'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 passe dans le lait maternel en faible quantité. L'utilisation durant l'allaitement peut perturber la flore intestinale du nourrisson et entraîner des diarrhées et une colonisation par *Staphylococcus*, ainsi qu'une sensibilisation. Le médecin traitant devra évaluer si l'usage du médicament est justifié ou interrompre le traitement par céfotaxime, en fonction du degré d'importance de l'utilisation de céfotaxime chez la mère 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 recueillir toute possible réaction d'hypersensibilité aux pénicillines ou à tout autre sorte d'antibiotique de la famille des bêta-lactamines étant donné que des allergies croisées apparaissent dans 5 à 10% des cas. En cas d'apparition de réaction d'hypersensibilité, le traitement doit être interrompu immédiatement.
- Pour les patients présentant des troubles rénaux de la fonction rénale, le médecin traitant peut être amené à ajuster la posologie (cf. chapitre posologie).
- Tirotax[®] est à utiliser avec précaution chez les patients présentant une allergie ou de l'urticaire.
- Comme pour d'autres antibiotiques à large spectre, une utilisation ou 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 durant le traitement, le médecin traitant devrait introduire un traitement antimicrobien spécifique s'il le juge cliniquement nécessaire.
- Des cas de troubles infectieux sévères (cellulite pseudomembraneuse) ont été rapportés durant un traitement par antibiotique à large spectre. L'apparition de diarrhées sévères et persistantes durant ou après le traitement par antibiotique doit par conséquent faire envisager le diagnostic. Le médecin traitant devra tester la présence de toxine de *C. difficile* et si une culture est suspecte le traitement par céfotaxime devra être interrompu. Le diagnostic peut être confirmé par détection de la toxine, un traitement par antibiotique (comme par exemple vancomycine ou rifampicine) doit être instauré à côté est jugé cliniquement nécessaire. L'administration de probiotiques favorisant la flore fécale doit absolument être évitée.
- Étant donné la possibilité de développement d'anomalies sanguines durant un traitement par céfotaxime, des contrôles 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 (neutropénie < 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 la même liquide de perfusion.
- Une perfusion rapide dans une veine centrale peut provoquer des troubles du rythme cardiaque.
- Tenir compte de la teneur en sodium de céfotaxime (2,09 mmol/g) chez les patients nécessitant une restriction sodique.
- Le céfotaxime préparé avec du lidocaïne ne doit jamais être utilisé :
 - Par voie intraveineuse
 - Chez les enfants 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 pacemaker.
 - Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère.

Veuillez informer votre médecin de toute survenue de grossesse.

A conserver hors de portée des enfants.

Interactions médicamenteusesPeut-on prendre Tirotax[®] simultanément avec d'autres médicaments ?**Avec d'autres médicaments :**

- L'administration simultanée de probénécide provoque 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 corticostéroïdes peut diminuer l'efficacité de ces derniers. Durant un traitement par Tirotax[®], est conseillé de prendre des mesures contraceptives supplémentaires.
- Une administration simultanée de hautes doses de céphalosporines et de substances potentiellement néphrotoxiques telles que les aminoglycosides ou des diurétiques très puissants (comme par exemple le furosémide) peut entraver 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 antibiotiques à action bactériostatique (par ex. tétracyclines, érythromycine ou chloramphénicol) en raison de la possibilité d'un effet antagoniste.

Autres interactions possibles

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

Incompatibilités

Céfotaxime ne doit pas être mélangé avec d'autres antibiotiques dans la même seringue ou dans la même liquide de perfusion. Cela s'applique particulièrement aux aminoglycosides. Tirotax[®] ne doit pas être mélangé avec des solutions contenant du bicarbonate sodique.

PosologieA quelle fréquence et à 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 durer avant que les résultats des tests de sensibilité soient connus. Tirotax[®] et les aminoglycosides interagissent mutuellement leurs effets.

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

La posologie usuelle chez les adultes 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.

Indications de posologie

Infections typiques causées de manière ovérée ou suspectée par des microorganismes sensibles :

serotypes 1 : 1 g toutes les 12 heures, soit une dose totale de 2 g, par voie intramusculaire ou intraveineuse

Infections causées de manière ovérée ou suspectée par divers microorganismes sensibles ou mouvement 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 localisées : 2 à 3 g en dose unique toutes les 8 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.

Nourissons et enfants (de 1 mois à 12 ans) :

La posologie habituelle pour les nourissons et les enfants < 50 kg est de 50 à 150 mg/kg/pour répartis sur 2 à 4 administrations. Pour les infections sévères il peut être nécessaire d'augmenter la posologie jusqu'à 200 mg/kg/pour répartis sur plusieurs administrations. Pour les nourissons et les enfants > 50 kg la posologie habituelle pour les infections peut être administrée, sans toutefois dépasser une dose maximale journalière de 12 g.

Nouveaux-nés et prématurés :

La posologie recommandée est de 50 mg/kg/pour répartis sur 2 à 4 administrations. En cas de menace du pronostic vital, il peut être nécessaire d'augmenter la dose journalière. En cas d'infections sévères il y a déjà eu des administrations allant de 150 à 200 mg/kg/pour : dans ces situations le tableau suivant peut servir à titre indicatif, étant donné qu'il existe des différences dans le développement des reins.

Âge	Dose journalière de Céfotaxime
0 à 7 jours	50 mg /kg toutes les 12 heures
8 jours à 1 mois	50 mg/kg toutes les 8 heures

Patients âgés :

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

Autres recommandations :

Injections intraveineuses :

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

Avant le début du traitement exclure toute possibilité de syphilis.

Infections des voies urinaires :

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

Méniges bactériennes :

La posologie journalière recommandée pour les adultes est de 6 à 12 g et pour les enfants de 150 à 200 mg/kg répartis en administrations égales toutes les 6 à 8 heures. Pour les nourissons 50 mg /kg de céfotaxime peuvent être administrés, chez les nourissons de 0 à 7 jours toutes les 12 heures et pour les nourissons de 7 à 28 jours toutes les 8 heures.

Infections de la cavité abdominale :

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

Durée du traitement :

La durée du 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 *Staphylococcus pyogenes* demandent une durée de traitement d'au moins 10 jours (un traitement parentéral (par perfusion ou injection) peut être remplacé avant le 10^e de 10 jours par un traitement oral adéquat (par exemple prise de comprimés)).

Posologie en cas d'insuffisance rénale :

Chez les adultes avec une clearance 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.

Posologie en cas d'insuffisance rénale :

Chez les adultes avec une clearance 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 g 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.

• Perfusion intraveineuses :

Pour les perfusions intraveineuses courtes diluer 1 g ou 2 g de Tiroxat[®] dans 40 à 50 ml d'eau pour injections ou tout autre liquide compatible (compatible avec Tiroxat[®]) comme 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 Tiroxat[®] 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 Tiroxat[®] 0,5 g sera dilué dans 2 ml d'eau pour injection, Tiroxat[®] 1 g dans 4 ml d'eau pour injection et Tiroxat[®] 2 g dans 10 ml d'eau pour injection puis injecté 3 à 5 minutes.

• Injections intramusculaires :

Pour les injections intramusculaires Tiroxat[®] 0,5 g sera dilué dans 2 ml d'eau pour injection et Tiroxat[®] 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 Tiroxat[®] 0,5 g dans 2 ml de solution d'hydrochloride de lidocaïne 1% ou Tiroxat[®] 1 g dans 4 ml de solution d'hydrochloride de lidocaïne 1% (uniquement pour les adultes). Les solutions contenant de la lidocaïne 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 courte	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	-

Modalités de manipulation :

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

Céfotaxime 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 KINGS-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 céfotaxime 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 retirer qu'une seule dose. Toute solution prête à l'emploi non utilisée doit être détruite. Pour tout conseil de préparation de la solution voir le mode d'administration ».

Surdosage

Symptômes de surdosage :

La toxicité du céfotaxime est très faible. Jusqu'à ce jour il n'y a eu aucun cas d'empoisonnement aigu par céfotaxime. 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 céfotaxime 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 Tiroxat[®] 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'épinéphrine 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 collapsus les mesures d'urgence habituelles sont à prendre.

Effets indésirables

Quels effets secondaires (effets indésirables) n'apparaissent pas forcément chez chaque patient peut avoir Tiroxat[®]?

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

Infections et infestations :

Karantén

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

Sang et troubles du système lymphatique :

Karantén

- Durant le traitement par céfotaxime une granulocytopenie peut se développer et dans des cas encore plus rares une agranulocytose en particulier en cas de traitement ou long cours. Quelques cas d'éosinophilie et de neutropénie ont été décrits, ceux-ci étaient cependant réversibles à l'arrêt du traitement. Dans de rares cas on a décrit une anémie hémolytique. Dans de rares cas, une éosinophilie 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 :

Karantén

- 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 veineux central.

Système gastro-intestinal

Fréquentement

- Les patients traités par céfotaxime 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 évaluer la possibilité d'une colite pseudomembraneuse. En cas de colite pseudomembraneuse avérée ou suspectée le traitement par Tiroxat[®] doit être interrompu immédiatement et un traitement adéquat doit être instauré.

Troubles hépatiques et vésicaux :

Karantén

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

Troubles cutanés et sous-cutanés :

Fréquentement

- Les réactions d'hypersensibilité décrites comprennent des réactions cutanées telles que éruption cutanée, démangeaisons, urticaire.
- Fièvre médicamenteuse.

Très rarement

- Réactions cutanées sévères telles qu'érythème exsudatif multiforme, syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique.

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

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 :

Karantén

- 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 :

Fréquentement

- Des douleurs locales passagères peuvent apparaître au point d'injection. La probabilité d'apparition augmente avec l'importance de la dose. Après administration de céfotaxime par voie intraveineuse on a observé parfois une inflammation veineuse superficielle, mais cela 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 Tiroxat[®] 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 Tiroxat[®] adressez vous à votre médecin ou pharmacien.