

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CEFUROXIME SANDOZ 250 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Céfuroxime..... 250 mg
(sous forme de céfuroxime axétil)

Pour un comprimé enrobé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CEFUROXIME SANDOZ est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 3 mois (voir rubriques 4.4 et 5.1) :

- angine et pharyngite aiguës à streptocoque,
- sinusite bactérienne aiguë,
- otite moyenne aiguë,
- exacerbations aiguës de bronchite chronique,
- cystite,
- pyélonéphrite,
- infections non compliquées de la peau et des tissus mous,
- traitement de la maladie de Lyme à un stade précoce.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La durée habituelle du traitement est de sept jours (peut varier de cinq à dix jours).

Tableau 1 : Adultes et enfants (≥ 40 kg)

Indication	Dose à administrer
Angine et pharyngite aiguës, sinusite bactérienne aiguë	250 mg deux fois par jour
Otite moyenne aiguë	500 mg deux fois par jour
Exacerbations aiguës de bronchite chronique	500 mg deux fois par jour
Cystite	250 mg deux fois par jour
Pyélonéphrite	250 mg deux fois par jour
Infections non compliquées de la peau et des tissus mous	250 mg deux fois par jour
Maladie de Lyme	500 mg deux fois par jour pendant 14 jours (peut varier de 10 à 21 jours)

Tableau 2 : Enfants (< 40 kg)

Indication	Posologie
Angine et pharyngite aiguës, sinusite bactérienne aiguë	10 mg/kg deux fois par jour, jusqu'à un maximum de 125 mg deux fois par jour
Enfants âgés de deux ans ou plus avec otite moyenne ou, si approprié, avec des infections plus sévères	15 mg/kg deux fois par jour, jusqu'à un maximum de 250 mg deux fois par jour
Cystite	15 mg/kg deux fois par jour, jusqu'à un maximum de 250 mg deux fois par jour
Pyélonéphrite	15 mg/kg deux fois par jour, jusqu'à un maximum de 250 mg deux fois par jour pendant 10 à 14 jours
Infections non compliquées de la peau et des tissus mous	15 mg/kg deux fois par jour, jusqu'à un maximum de 250 mg deux fois par jour
Maladie de Lyme	15 mg/kg deux fois par jour, jusqu'à un maximum de 250 mg deux fois par jour pendant 14 jours (de 10 à 21 jours)

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de CEFUROXIME SANDOZ chez les enfants âgés de moins de 3 mois.

Les comprimés de céfuroxime axétil et les granulés de céfuroxime axétil pour suspension buvable ne sont pas bioéquivalents et ne sont pas substituables sur une base comparative milligramme par milligramme (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité du céfuroxime axétil chez les patients ayant une insuffisance rénale n'ont pas été établies.

La céfuroxime est principalement éliminée par les reins. Chez les patients ayant une insuffisance rénale, il est recommandé de réduire la posologie de la céfuroxime afin de compenser une élimination plus lente. La céfuroxime est éliminée efficacement par dialyse.

Tableau 3 : Doses recommandées de CEFUROXIME SANDOZ en cas d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine	T1/2 (heures)	Doses recommandées
? 30 ml/min/1,73 m ²	1,4 - 2,4	Aucun ajustement de la posologie nécessaire (dose standard de 125 mg à 500 mg administrée deux fois par jour)
10 à 29 ml/min/1,73 m ²	4,6	Dose individuelle standard administrée toutes les 24 heures
< 10 ml/min/1,73 m ²	16,8	Dose individuelle standard administrée toutes les 48 heures
Pendant l'hémodialyse	2 - 4	Une dose individuelle standard supplémentaire unique doit être administrée à la fin de chaque dialyse.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'est disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique. La céfuroxime étant principalement éliminée par les reins, une altération de la fonction hépatique ne devrait pas modifier la pharmacocinétique de la céfuroxime.

Mode d'administration

Voie orale.

Pour une absorption optimale, les comprimés de CEFUROXIME SANDOZ doivent être pris après un apport alimentaire.

Les comprimés de CEFUROXIME SANDOZ ne doivent pas être écrasés et ne sont pas adaptés par conséquent au traitement des patients ne pouvant pas avaler des comprimés. Chez l'enfant, la forme suspension buvable de CEFUROXIME SANDOZ peut être utilisée.

D'autres présentations sont disponibles, selon le dosage.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la céfuroxime ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients ayant une hypersensibilité connue aux antibiotiques de la famille des céphalosporines.

Antécédents d'hypersensibilité sévère (par exemple, réaction anaphylactique) à tout autre type d'agent antibactérien de la famille des bêta-lactamines (pénicillines, monobactames et carbapénèmes).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Les patients ayant déjà présenté une réaction allergique à des pénicillines ou à d'autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines doivent faire l'objet d'une attention particulière en raison d'un risque de sensibilité croisée. Comme avec tous les antibiotiques de la famille des

bêta-lactamines, des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales ont été rapportées. Des cas de réactions d'hypersensibilité ayant évolué vers un syndrome de Kounis (artériospasme coronarien allergique aigu pouvant entraîner un infarctus du myocarde) ont été rapportés (voir rubrique 4.8). En cas de survenue de réactions sévères d'hypersensibilité, le traitement par céfuroxime doit être immédiatement arrêté et des mesures d'urgence adaptées doivent être instaurées.

Avant de commencer le traitement, il est nécessaire de vérifier si le patient a des antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité à la céfuroxime, à d'autres antibiotiques de la famille des céphalosporines ou à des bêta-lactamines. La prudence s'impose en cas d'administration de céfuroxime chez des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité non sévère à d'autres antibiotiques de la famille des bêta-lactamines.

Des effets indésirables cutanés sévères, tels que le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et l'érythème polymorphe (EP) ont été rapportés chez des patients recevant de la céfuroxime (voir rubrique 4.8). Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, la céfuroxime doit être arrêté immédiatement et un autre traitement doit être envisagé.

Réactions indésirables cutanées sévères (SCARS)

Des réactions indésirables cutanées sévères comprenant syndrome de Stevens-Johnson (SJS), syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique (NET)) et réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou entraîner le décès, ont été rapportées en lien avec un traitement par céfuroxime (voir rubrique 4.8).

Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et être étroitement surveillés pour détecter toute réaction cutanée. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, la céfuroxime doit être immédiatement arrêtée et un traitement alternatif doit être envisagé. Si le patient a développé une réaction grave telle qu'un Syndrome de Stevens-Johnson, un syndrome de Lyell ou DRESS avec l'utilisation de la céfuroxime, le traitement avec de la céfuroxime ne devra jamais être repris chez ce patient.

Réaction de Jarisch-Herxheimer

La réaction de Jarisch-Herxheimer a été observée à la suite d'un traitement de la maladie de Lyme par le céfuroxime axétil. Cette réaction résulte directement de l'activité bactéricide du céfuroxime axétil sur la bactérie responsable de la maladie de Lyme, le spirochète *Borrelia burgdorferi*. Il convient de rassurer les patients en les informant qu'il s'agit d'une conséquence fréquente et habituellement spontanément résolutive d'un traitement par antibiotique de la maladie de Lyme (voir rubrique 4.8).

Prolifération de micro-organismes non sensibles

Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation du céfuroxime axétil peut entraîner la prolifération de *Candida*. Une utilisation prolongée peut également entraîner la prolifération d'autres micro-organismes non sensibles (par exemple, entérocoques et *Clostridium difficile*), pouvant nécessiter l'interruption du traitement (voir rubrique 4.8).

Des cas de colite pseudomembraneuse associée aux antibiotiques, avec une sévérité pouvant aller de légère à menaçant le pronostic vital, ont été rapportés avec presque tous les agents antibactériens, y compris la céfuroxime. Ce diagnostic doit être envisagé chez des patients présentant des diarrhées pendant ou après un traitement par la céfuroxime (voir rubrique 4.8). L'arrêt du traitement par céfuroxime et l'administration d'un traitement spécifique contre

Clostridium difficile doivent être envisagés. Les médicaments inhibant le péristaltisme intestinal ne doivent pas être administrés (voir rubrique 4.8).

Interférence avec les tests diagnostiques

La positivité du test de Coombs observée à la suite de l'utilisation de la céfuroxime peut interférer avec les tests de compatibilité sanguine (voir rubrique 4.8).

Etant donné qu'un résultat faussement négatif peut se produire avec les tests utilisant le ferricyanure, il est recommandé d'utiliser la méthode à la glucose oxydase ou à l'hexokinase pour le dosage du taux sanguin/plasmatique de glucose chez les patients recevant du céfuroxime axétil.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé enrobé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Les médicaments réduisant l'acidité gastrique peuvent entraîner une diminution de la biodisponibilité du céfuroxime axétil, comparée à celle observée à jeun et ont tendance à annuler l'amélioration de l'absorption obtenu après la prise de nourriture.

Le céfuroxime axétil peut entraîner une modification de la flore intestinale, entraînant une diminution de la réabsorption des œstrogènes et donc une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux combinés.

La céfuroxime est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. L'utilisation concomitante de probénécide est déconseillée. L'administration concomitante de probénécide augmente significativement le pic de concentration, l'aire sous la courbe des concentrations sériques en fonction du temps et la demi-vie d'élimination de la céfuroxime.

L'utilisation concomitante d'anticoagulants oraux peut entraîner une augmentation de l'« International Normalized Ratio » - Rapport international normalisé (INR).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation de la céfuroxime chez la femme enceinte sont limitées. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la gestation, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement post-natal. CEFUROXIME SANDOZ ne doit être prescrit chez la femme enceinte que si le bénéfice est supérieur au risque.

Allaitement

La céfuroxime est faiblement excrétée dans le lait maternel. La survenue d'effets indésirables aux doses thérapeutiques n'est pas attendue, bien qu'un risque de diarrhée et d'infection fongique des muqueuses ne puisse être exclu. Ces effets indésirables peuvent nécessiter l'arrêt de l'allaitement. La possibilité d'une sensibilisation doit être prise en compte. L'utilisation de la céfuroxime au cours de l'allaitement ne doit être envisagée qu'après évaluation du rapport bénéfice/risque par un médecin.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets du céfuroxime axétil sur la fertilité chez l'Homme. Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas montré d'effet sur la fertilité.

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

Aucune étude sur les effets de la céfuroxime sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été réalisée. Toutefois, ce médicament pouvant provoquer des sensations vertigineuses, il convient de recommander aux patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont la prolifération de *Candida*, l'éosinophilie, les céphalées, les sensations vertigineuses, les troubles gastro-intestinaux et l'élévation transitoire des enzymes hépatiques.

Les catégories de fréquence attribuées aux effets indésirables ci-dessous sont, pour la plupart des effets, des estimations en raison de l'absence de données appropriées (par exemple, issues d'études cliniques contrôlées versus placebo) pour le calcul des incidences. De plus, l'incidence des effets indésirables associés au céfuroxime axétil peut varier en fonction de l'indication.

Des données issues d'essais cliniques à grande échelle ont été utilisées pour déterminer la fréquence des effets indésirables de très fréquents à rares. Les fréquences attribuées à tous les autres effets indésirables (c'est-à-dire ceux survenant à une fréquence < 1/10 000) ont été principalement déterminées sur la base des données recueillies depuis la commercialisation et correspondent à un taux de notification plutôt qu'à une fréquence réelle. Les données issues d'essais contrôlés versus placebo n'étaient pas disponibles.

Lorsque les incidences ont été calculées à partir de données issues des essais cliniques, elles étaient basées sur les effets indésirables jugés liés au traitement (sur la base de l'évaluation réalisée par l'investigateur).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables liés au traitement, quel que soit leur grade, sont listés ci-dessous par classe de système d'organe, par fréquence et par sévérité. La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquent $\geq 1/10$; fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$; peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$; rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$; très rare $< 1/10\ 000$ et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Prolifération de <i>Candida</i>		Prolifération de <i>Clostridium difficile</i>
Affections cardiaques			Syndrome de Kounis
Affections hématologiques et du système lymphatique	Eosinophilie	Test de Coombs positif, thrombocytopénie, leucopénie (parfois sévères)	Anémie hémolytique

Affections du système immunitaire			Fièvre d'origine médicamenteuse, maladie sérique, anaphylaxie, réaction de Jarisch-Herxheimer
Affections du système nerveux	Céphalées, sensations vertigineuses		
Affections gastro-intestinales	Diarrhées, nausées, douleurs abdominales	Vomissements	Colite pseudomembraneuse (voir rubrique 4.4)
Affections hépatobiliaires	Elévation transitoire du taux des enzymes hépatiques		Ictère (essentiellement ictère cholestatique), hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruptions cutanées	Urticaire, prurit, ?dème angioneurotique, effets indésirables cutanés sévères, incluant érythème polymorphe (EP), syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (nécrolyse exanthématique) (NET) (voir Affections du système immunitaire), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

Description des effets indésirables sélectionnés

Les antibiotiques de la classe des céphalosporines ont tendance à être absorbés à la surface des membranes des globules rouges et à réagir avec des anticorps dirigés contre le médicament, conduisant alors à un test de Coombs positif (pouvant interférer avec les tests de compatibilité sanguine) et dans de très rares cas, à une anémie hémolytique. Une élévation transitoire du taux sérique des enzymes hépatiques a été observée et était habituellement réversible.

Population pédiatrique

Le profil de sécurité du céfuroxime axétil chez l'enfant est conforme à celui de l'adulte.

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 : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Un surdosage peut entraîner des séquelles neurologiques, incluant une encéphalopathie, des convulsions et un coma.

Les symptômes d'un surdosage peuvent survenir si la posologie n'est pas réduite de manière appropriée chez des patients ayant une altération de la fonction rénale (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les taux sériques de céfuroxime peuvent être réduits par hémodialyse et par dialyse péritonéale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens pour usage systémique, céphalosporines de deuxième génération, code ATC : J01DC02.

Mécanisme d'action

Le céfuroxime axétil est hydrolysé par des enzymes estérases en un antibiotique actif, la céfuroxime.

La céfuroxime inhibe la synthèse de la paroi bactérienne consécutive à sa fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Cela entraîne l'interruption de la biosynthèse de la paroi cellulaire (peptidoglycanes) de la bactérie, ce qui provoque la lyse et la mort de celle-ci.

Mécanisme de résistance

La résistance bactérienne à la céfuroxime peut être due à un ou plusieurs des mécanismes suivants :

- hydrolyse par des bêta-lactamases incluant (mais non limité à) des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) et par les enzymes Amp-C pouvant être induites ou subir une dérépression stable chez certaines espèces bactériennes aérobies à Gram négatif,
- affinité réduite des protéines de liaison aux pénicillines pour la céfuroxime,
- imperméabilité de la membrane externe, limitant l'accès de la céfuroxime aux protéines de liaison aux pénicillines dans les bactéries à Gram négatif,
- pompes d'efflux bactériennes.

Les bactéries ayant une résistance acquise à d'autres céphalosporines injectables sont susceptibles d'être résistantes à la céfuroxime. En fonction du mécanisme de résistance, les bactéries avec une résistance acquise aux pénicillines peuvent présenter une sensibilité réduite ou une résistance à la céfuroxime.

Concentrations critiques du céfuroxime axétil

Les valeurs critiques des concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes :

Micro-organisme	Valeurs critiques de sensibilité (mg/l)	
	S	R
Entérobactéries ^{1, 2}	≤ 8	> 8
Staphylococcus spp.	Remarque ³	Remarque ³
Streptococcus A, B, C et G	Remarque ⁴	Remarque ⁴
Streptococcus pneumoniae	≤ 0,25	> 0,5
Moraxella catarrhalis	≤ 0,125	> 4
Haemophilus influenzae	≤ 0,125	> 1
Valeurs critiques non reliées à une espèce ¹	PI ⁵	PI ⁵

¹ Les valeurs critiques des céphalosporines pour les entérobactéries permettront de détecter tout mécanisme de résistance associé à un effet important sur le plan clinique (y compris les BLSE et les enzymes AmpC à médiation plasmidique). Certaines souches produisant des bêta-lactamases sont caractérisés comme sensibles ou intermédiaires aux céphalosporines de 3ème ou 4ème génération et doivent être rapportées comme telles, c'est-à-dire que la présence ou l'absence d'une BLSE n'interfère pas sur la catégorisation de l'isolat clinique. Dans de nombreux cas, la détection et la caractérisation d'une BLSE est recommandée ou obligatoire, pour des objectifs de contrôle des infections (épidémiologie, mesures d'hygiène).

² Infections urinaires non compliquées (cystites) uniquement (voir rubrique 4.1).

³ La sensibilité des staphylocoques aux céphalosporines est déduite de la sensibilité à la méticilline, excepté pour la ceftazidime, le céfixime et le ceftibutène, pour lesquels il n'existe pas de valeurs critiques et qu'il convient de ne pas utiliser pour des infections à staphylocoques.

⁴ La sensibilité aux bêta-lactamines des streptocoques bêta-hémolytiques des groupes A, B, C et G est déduite de la sensibilité à la pénicilline.

⁵ Preuve insuffisante que l'espèce en question soit une bonne cible pour un traitement avec ce médicament.

Une concentration minimale inhibitrice (CMI) avec un commentaire mais sans catégorie S ou R associée peut être rapportée.

S = sensible, R = résistant

Sensibilité microbiologique

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la zone géographique et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations locales concernant les résistances, en particulier pour le traitement d'infections sévères. L'avis d'un expert peut s'avérer nécessaire lorsque le niveau de prévalence locale de la résistance est tel que l'intérêt du céfuroxime axétil dans au moins certains types d'infections s'avère discutable.

La céfuroxime est habituellement active contre les micro-organismes suivants in vitro.

Espèces habituellement sensibles

Aérobies à Gram positif :

Staphylococcus aureus (sensible à la méticilline)*

Staphylococcus à coagulase négative (sensible à la méticilline)

Streptococcus pyogenes

Streptococcus agalactiae

Aérobies à Gram négatif :

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Moraxella catarrhalis

Spirochètes :

Borrelia burgdorferi

Espèces inconstamment sensibles

Aérobies à Gram positif :

Streptococcus pneumoniae

Aérobies à Gram négatif :

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus spp. (autre que P. vulgaris)

Providencia spp.

Anaérobies à Gram positif :

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium spp.

Anaérobies à Gram négatif :

Fusobacterium spp.

Bacteroides spp.

Espèces naturellement résistantes

Aérobies à Gram positif :

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

Aérobies à Gram négatif :

Acinetobacter spp.

Campylobacter spp.

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Anaérobies à Gram négatif :

Bacteroides fragilis

Autres :

Chlamydia spp.

Mycoplasma spp.

Legionella spp.

* Tous les *S. aureus* résistants à la méticilline sont résistants à la céfuroxime.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration orale, le céfuroxime axétil est absorbé dans le tractus gastro-intestinal et rapidement hydrolysé dans la muqueuse intestinale et le sang pour ensuite libérer la céfuroxime dans la circulation sanguine. L'absorption est optimale lors d'une administration rapidement après un repas.

Après administration de comprimés de céfuroxime axétil avec des aliments, les taux des pics sériques (2,1 µg/ml pour une dose de 125 mg, 4,1 µg/ml pour une dose de 250 mg, 7,0 µg/ml pour une dose de 500 mg et 13,6 µg/ml pour une dose de 1 000 mg) sont obtenus environ 2 à 3 heures après la prise. La vitesse d'absorption de la céfuroxime sous forme de suspension est réduite par rapport aux comprimés, ce qui induit des pics sériques plus faibles et plus tardifs ainsi qu'une biodisponibilité systémique réduite (de 4 à 17 % inférieure). La suspension buvable de céfuroxime axétil n'est pas bioéquivalente aux comprimés de céfuroxime axétil chez l'adulte sain et n'est donc pas substituable sur une base comparative milligramme par milligramme (voir rubrique 4.2). La pharmacocinétique de la céfuroxime est linéaire dans l'intervalle posologique oral de 125 à 1 000 mg. Aucune accumulation de céfuroxime n'est apparue après une administration orale répétée de doses allant de 250 à 500 mg.

Distribution

En fonction de la méthodologie utilisée, un taux de liaison aux protéines de 33 à 50 % a été observé. Après administration d'une dose unique de céfuroxime axétil sous forme d'un comprimé de 500 mg chez 12 volontaires sains, le volume apparent de distribution était de 50 l (coefficient de variation (CV) % = 28 %). Des concentrations de céfuroxime supérieures aux concentrations minimales inhibitrices pour les organismes pathogènes fréquemment en cause peuvent être atteintes dans les amygdales, le tissu sinusal, la muqueuse bronchique, les os, les liquides pleural, articulaire, synovial et interstitiel, la bile, les expectorations/crachats et l'humeur aqueuse. La céfuroxime traverse la barrière hémato-encéphalique en cas d'inflammation des méninges.

Biotransformation

La céfuroxime n'est pas métabolisée.

Élimination

La demi-vie sérique se situe entre 1 et 1,5 heure. La céfuroxime est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. La clairance rénale est d'environ 125 à 148 ml/min/1,73 m².

Populations particulières de patients

Sexe

Aucune différence au niveau de la pharmacocinétique de la céfuroxime n'a été observée entre les hommes et les femmes.

Sujets âgés

Aucune précaution particulière n'est nécessaire chez les patients âgés ayant une fonction rénale normale à des posologies allant jusqu'à la posologie maximale normale de 1 g par jour. Les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une diminution de la fonction rénale. Par conséquent, la posologie doit être adaptée selon la fonction rénale du sujet âgé (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Chez le nourrisson (âgé > 3 mois) et chez l'enfant, la pharmacocinétique de la céfuroxime est similaire à celle observée chez l'adulte.

Aucune donnée issue d'un essai clinique sur l'utilisation du céfuroxime axétil chez l'enfant de moins de 3 mois n'est disponible.

Insuffisance rénale

La sécurité et l'efficacité du céfuroxime axétil chez des patients ayant une insuffisance rénale n'ont pas été établies.

La céfuroxime est principalement éliminée par les reins. Par conséquent, comme avec tous les antibiotiques de ce type, il est recommandé de réduire la posologie de la céfuroxime afin de compenser une élimination plus lente chez les patients ayant une insuffisance importante de la fonction rénale (à savoir $Cl_{cr} < 30$ ml/minute) (voir rubrique 4.2). La céfuroxime est éliminée efficacement par dialyse.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée chez les patients ayant une insuffisance de la fonction hépatique n'est disponible. La céfuroxime étant principalement éliminée par les reins, une altération de la fonction hépatique ne devrait pas modifier la pharmacocinétique de la céfuroxime.

Relation Pharmacocinétique (PK) / Pharmacodynamie (PD)

Dans le cas des céphalosporines, il a été démontré que le principal indice PK/PD en corrélation avec l'efficacité in vivo est le pourcentage de l'intervalle d'administration (% T) où la concentration libre reste supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la céfuroxime pour les espèces individuelles ciblées (à savoir, % T > CMI).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des +études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et toxicologie des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée ; toutefois, aucune donnée ne suggère un potentiel carcinogène.

Chez le rat, l'activité des gamma glutamyl transpeptidases dans l'urine est inhibée par diverses céphalosporines, toutefois le niveau de l'inhibition est moins élevé avec la céfuroxime. Ceci peut se révéler important au niveau des interférences avec les examens de laboratoire chez l'Homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : copovidone, croscarmellose sodique, mannitol, crospovidone, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, talc, laurilsulfate de sodium, stéarate de magnésium.

Enrobage : Opadry blanc YS-1R 7003 (hypromellose, dioxyde de titane (E 171), polyéthylène glycol, polysorbate 80).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

8, 50 ou 100 comprimés sous films (Aluminium/Aluminium).

8, 50 ou 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SANDOZ

49, AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 367 272 8 1 : 8 comprimés sous films (Aluminium/Aluminium).
- 34009 566 098 8 8 : 50 comprimés sous films (Aluminium/Aluminium).
- 34009 566 099 4 9 : 100 comprimés sous films (Aluminium/Aluminium).
- 34009 367 273 4 2 : 8 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 566 100 2 0 : 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

- 34009 566 101 9 8 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I