

NOTICE POUR LE PUBLIC

DENOMINATION

KEFZOL®

(Céfazoline sodique stérile, Eurocept)

COMPOSITION

*** KEFZOL 1g:**

Natrii cefazolin. aequival. cefazolin. 1g pro ampulla una.

Solvens:

Lidocaini hydrochloridum anhydricum 15mg - Aqua ad injectabilia ad 3ml
(ampulla una).

Lidocaini hydrochloridum anhydricum 20mg - Aqua ad injectabilia ad 4ml
(ampulla una).

*** KEFZOL 2g:**

Natrii cefazolin. aequival. cefazolin. 2g pro ampulla una.

FORMES PHARMACEUTIQUES ET AUTRES PRESENTATIONS

Ampoules contenant 1g et flacon de 2g de céfazoline sodique stérile, destinés à l'administration parentérale.

Boîte de 3 fioles à 1g de céfazoline avec 3 ampoules de solution à 0,5% de chlorhydrate de lidocaïne.

Emballage clinique de 25 fioles à 1g de céfazoline.

Emballage clinique de un flacon à 2g de céfazoline.

GRUPE PHARMACOTHERAPEUTIQUE

Antibiotique de la famille des (beta-lactamines, classé parmi les céphalosporines dites de première génération.

TITULAIRE D'ENREGISTREMENT

Eurocept BV
Traggans 5
NL - 1244 RL Ankeveen

FABRICANT

Biopharma S.r.l.
Via delle Gerbere 20/22
00040 S. Paloma
Rome ITALY

SITES DE REMPLISSAGE

Biopharma S.r.l
Via delle Gerber 20/22
00040 S. Palomba
Rome - ITALY

INDIQUE DANS

KEFZOL est indiqué dans le traitement des infections graves suivantes, provoquées par des bactéries sensibles.

*** Infections des voies respiratoires**

N.B.: La pénicilline G injectable est considérée comme le médicament de choix pour le traitement et la prévention des infections streptococciques, y compris la prévention du rhumatisme articulaire aigu secondaire à ces infections. Le KEFZOL est efficace dans les infections streptococciques du rhinopharynx; toutefois, les données manquent à l'heure actuelle qui permettraient d'établir l'efficacité du KEFZOL dans la prévention du rhumatisme articulaire aigu secondaire à ces infections.

* Infections des voies génito-urinaires;

- * Infections de la peau et tissus mous;
- * Infections des voies biliaires;
- * Infections des os et des articulations;
- * Septicémie;
- * Endocardite.

Le KEFZOL, comme les autres céphalosporines de 1ère génération, n'est pas indiqué en cas d'infection du système nerveux central.

*** Administration préventive en chirurgie**

L'administration préventive de KEFZOL (préopératoire, périopératoire et postopératoire) peut réduire l'incidence de certaines infections postopératoires chez les patients subissant des interventions chirurgicales classifiées comme contaminées ou potentiellement contaminées.

L'administration périopératoire de KEFZOL peut aussi être efficace chez les patients pour lesquels une infection postopératoire au site de l'intervention représente un risque grave (ex. chirurgie cardiaque et orthopédique).

En cas de signes d'infection, les prélèvements adéquats devraient être mis en cultures de manière à permettre l'identification du pathogène et l'instauration de la thérapie adéquate. Se référer au chapitre "Comment l'utiliser et en quelle quantité ?".

CAS OU L'USAGE DU MEDICAMENT DOIT ETRE EVITE

KEFZOL est contre-indiqué chez les patients allergiques aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.

L'administration d'une céphalosporine parentérale est habituellement contre-indiquée chez les patients ayant présenté un choc anaphylactique ou une réaction immédiate de type urticaire après injection de pénicilline.

L'allergie à la lidocaïne est une contre-indication à l'administration de préparations qui en contiennent.

PRECAUTIONS PARTICULIERES

Si le solvant utilisé contient du chlorhydrate de lidocaïne, KEFZOL ne peut être administré par voie intraveineuse.

Si un anesthésique local tel que la lidocaïne est ajouté au solvant, les injections doivent être faites lentement et avec une aspiration initiale afin de réduire le risque d'injection intravasculaire de l'anesthésique local. Le chlorhydrate de lidocaïne doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une hypersensibilité aux médicaments.

Avant d'instaurer un traitement à la céfazoline, il est recommandé de déterminer si le patient a précédemment manifesté des réactions allergiques aux céphalosporines, pénicillines ou autres médicaments.

Tout malade ayant présenté une forme quelconque d'allergie, particulièrement médicamenteuse, ne doit recevoir d'antibiotiques qu'avec précaution et seulement en cas de nécessité absolue. Le KEFZOL ne fera pas exception.

Il est conseillé de suivre les malades de près afin de détecter tout effet secondaire ou toute manifestation inhabituelle d'idiosyncrasie médicamenteuse. Si une réaction allergique au KEFZOL survient, il y a lieu d'arrêter l'administration du produit et de recourir aux thérapeutiques usuelles: adrénaline, autres amines pressives, antihistaminiques ou corticostéroïdes.

Les effets non désirés associés à l'utilisation du chlorhydrate de lidocaïne sont de nature systémique et s'étendent au système nerveux central et au système cardiovasculaire. Le traitement consiste à assurer une perméabilité des voies respiratoires et à assister la ventilation.

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été observés avec pratiquement tous les antibiotiques à large spectre, y compris les macrolides, les pénicillines semi-synthétiques et les céphalosporines.

La sécurité d'emploi chez les prématurés et nouveau-nés de moins d'un mois n'a pas été établie.

L'utilisation prolongée de céfazoline peut entraîner la prolifération de germes non sensibles. Une surveillance minutieuse du malade est donc essentielle. En cas de surinfection au cours du traitement, il y a lieu de prendre des mesures appropriées.

Quand KEFZOL est administré à des patients présentant une altération de la fonction des reins, il convient de diminuer la posologie journalière (voir rubrique "Comment l'utiliser et en quelle quantité ?").

Les résultats d'études expérimentales chez l'animal suggèrent que l'usage concomitant de diurétiques de l'anse peut accroître le risque de toxicité rénale. De ce fait, il y a lieu de faire preuve de prudence lorsque de telles associations sont utilisées.

Chez les patients soumis à un régime sans sel, on tiendra compte du fait que le Kefzol contient 48,3mg de sodium par gramme de produit.

Une réaction faussement positive des urines au glucose peut se rencontrer avec les solutions de Benedict ou de Fehling ou avec les comprimés Clinitest[®] mais non avec le Tes-Tape[®], Lilly, papier réactif à la glucose-oxydase pour la recherche du sucre dans les urines.

Des tests antiglobuline positifs directs et indirects se sont produits (test de Coombs); ils peuvent aussi se produire chez des nouveaux-nés dont les mères ont reçu des céphalosporines avant l'accouchement.

Une forme particulière d'anémie a été décrite avec cette catégorie de médicaments.

L'administration intrathécale de céfazoline n'est pas une voie d'administration reconnue. Il y a eu des rapports sévères de toxicité neurologique, incluant des convulsions, lorsque la céfazoline était administrée par cette voie.

INTERACTIONS

Le probénécid augmente les concentrations des céphalosporines dans le sang.

Une réaction faussement positive des urines au glucose peut se rencontrer à l'emploi de réactifs au cuivre tels le réactif de Bénédict, la solution de Fehling ou les comprimés Clinitest.

Une positivité directe ou indirecte des tests de Coombs a été décrite. Elle peut aussi se produire chez des nouveaux-nés dont les mères ont été traitées aux céphalosporines avant l'accouchement.

La prudence est recommandée lors de l'association à des diurétiques de l'anse (furosémide et acide éthacrinique)(toxicité rénale). De ce fait, il y a lieu de faire

preuve de prudence lorsque de telles associations sont utilisées.

Les céphalosporines peuvent potentialiser l'action des anticoagulants coumariniques.

L'administration concomitante d'antibiotiques bactériostatiques peut entraver l'action des antibiotiques bactéricides du type du Kefzol.

INCOMPATIBILITES: Le mélange avec d'autres antibiotiques y compris les aminoglycosides n'est pas recommandé. Ne jamais mélanger l'antibiotique avec toute autre solution sans avoir consulté un médecin ou un pharmacien.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

*** Grossesse:**

Les études de reproduction chez l'animal n'ont pas révélé d'altération de la fertilité ou de dommage pour le fœtus.

Il n'y a cependant aucune étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte. Comme les études de reproduction chez l'animal ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez l'être humain, ce médicament ne devrait être administré pendant la grossesse qu'en cas d'impérative nécessité.

*** Allaitement:**

Les concentrations de KEFZOL dans le lait maternel sont très faibles. Des concentrations inférieures à 0,9µg/ml ont été retrouvées uniquement dans deux échantillons de lait prélevés après administration de doses de 500mg trois fois par jour pendant 2 jours. Le KEFZOL sera administré avec prudence aux mères qui allaitent.

COMMENT L'UTILISER ET EN QUELLE QUANTITE ?

<p>S'il est fait usage d'une présentation de KEFZOL dont le solvant contient du chlorhydrate de lidocaïne, la préparation ne pourra être injectée que par voie intramusculaire uniquement. La céfazoline ne devrait pas être administrée par voie intrathécale.</p>

*** Administration intramusculaire**

Dissoudre KEFZOL soit avec de l'eau pour préparations injectables, soit avec une solution de chlorure de sodium à 0,9% ou encore avec une solution de chlorhydrate de lidocaïne à 0,5%. Agiter jusqu'à dissolution.

KEFZOL doit être injecté dans une masse musculaire importante.

Une douleur au niveau de l'injection est rare avec le KEFZOL.

KEFZOL, une fois mis en solution, est stable à la température ambiante pendant 12 heures et pendant 24 heures si on le conserve au réfrigérateur (2°C – 8°C).

*** Administration intraveineuse**

KEFZOL peut être administré dilué soit dans le flacon d'infusion principal, soit dans un flacon de perfusion secondaire: 1 g à 2g de KEFZOL solubilisés dans 50 à 100ml d'eau pour préparations injectables peuvent être dilués dans une des solutions à usage intraveineux suivantes:

- Solution de chlorure sodique à 0,9%
- Solution de glucose à 5 ou 10%
- Solution de glucose à 5% dans une solution de Ringer lactique
- Solution de glucose à 5% et de chlorure sodique à 0,9%, 0,45% ou 0,2%.
- Solution de Ringer lactique.
- Solution de Ringer.
- Solution de sucre inverti à 5% ou 10% dans l'eau pour préparations injectables.

KEFZOL ainsi dilué est stable dans ces liquides à usage veineux pendant 12 heures à la température ambiante et pendant 24 heures si on le conserve au réfrigérateur (2°C – 8°C).

Des solutions de KEFZOL dans de l'eau stérile pour injection, du dextrose à 5%

ou une solution à 0,9% de chlorure de sodium se conservent pendant 12 semaines si elles sont congelées immédiatement après reconstitution dans le flacon d'origine et conservées à -20°C. Lorsque l'on réchauffe la solution congelée (max. 37°C) il faut éviter de la porter à haute température une fois qu'elle est complètement dégelée. Une fois dégelées, ces solutions ne peuvent être congelées une deuxième fois.

L'infusion de doses unitaires supérieures à 1g. doit être étalée sur une période de 30 à 60 minutes.

*** Injection intraveineuse directe**

KEFZOL doit être préalablement mis en solution à raison de 500mg ou 1g dans un minimum de 10ml d'eau pour préparations injectables. Cette solution doit être injectée lentement, en 3 à 5 minutes, soit immédiatement dans la veine, soit dans le tube d'infusion s'il s'agit de patients déjà sous perfusion d'une des solutions précitées.

POSOLOGIE USUELLE CHEZ L'ADULTE

La posologie est de 250mg toutes les 8 heures à 1,5g toutes les 6 heures en fonction de la gravité de l'infection et de la sensibilité des germes responsables.

Dans des affections très graves mettant la vie en danger, la posologie journalière peut atteindre 12g.

*** Adaptation de la posologie en cas d'insuffisance rénale**

KEFZOL peut être utilisé chez des insuffisants rénaux en réduisant les

doses selon les critères suivants:

Clairance de la créatinine sérique	Dose
> 55 ml/min	normale
35 à 54 ml/min	normale/8h
11 à 34 ml/min	demi-dose/12h
< 10 ml/min	demi-dose/18-24h

Ces doses sont des doses d'entretien à administrer après une dose de charge adaptée à la sévérité de l'infection.

*** Patients soumis à dialyse péritonéale**

La céfazoline a été administrée à des patients soumis à dialyse péritonéale (2 litres/heure) avec instillation d'une solution contenant 50mg/litre et 150mg/litre.

*** Administration préventive en chirurgie**

L'usage prophylactique périopératoire est destiné à la prévention des infections post-opératoires dans les chirurgies contaminées ou potentiellement contaminées, les doses suivantes sont recommandées :

- a) 1 gr IV ou IM administré 30 à 60 minutes avant le début de l'intervention
- b) Pour des procédures opératoires longues (\geq à 2 h.), 0.5 à 1 gr IV ou IM en cours de chirurgie (administration à modifier en fonction du temps opératoire)
- c) 0.5 à 1 gr IV ou IM, toutes les 6 à 8 h. pendant les 24 h. post-opératoires.

Il est important que:

- 1) la dose pré-opératoire soit donnée juste avant l'initiation de la chirurgie (une demi-heure à 1h), de telle sorte que des taux d'antibiotiques adéquats soient présents dans le sérum et les tissus au moment de l'incision chirurgicale.
- 2) que la céfazoline soit administrée à des intervalles corrects en cours de chirurgie lors d'une probabilité d'exposition à des organismes infectieux de façon à permettre une présence continue de taux suffisants d'antibiotiques.

Dans les chirurgies où l'infection peut être particulièrement dévastatrice (chirurgie à coeur ouvert, prothèse articulaire) l'administration prophylactique de céfazoline peut être prolongée pendant 3 jours après la fin de l'acte opératoire sur décision médicale.

*** Usage chez les nouveaux-nés**

La sécurité chez des enfants prématurés ou chez des enfants d'âge inférieur à 1 mois n'a pas été établie.

*** Posologie usuelle chez les enfants :**

Chez les enfants, une dose totale journalière de 25 à 50 mg/kg de poids corporel répartie également en 3 ou 4 administrations, est efficace dans le traitement de la plupart des infections de sévérité légère à modérément sévère. Pour le traitement d'infections sévères, la dose peut être portée à 100mg/kg de poids corporel. Chez les enfants qui présentent une insuffisance des reins sévère à modérée (clairance de la créatinine de 70-40ml/min), 60% de la posologie journalière normale, administrée en doses fractionnées toutes les 12 heures, devrait être suffisante. Chez les enfants présentant une altération modérée (clairance de la créatinine de 40-20ml/min), 25% de la posologie journalière normale administrée en doses fractionnées toutes les 12 heures, devrait être suffisante. Chez les enfants présentant une insuffisance marquée (clairance de la créatinine de 20-5ml/min.) 10% de la posologie journalière normale, administrée toutes les 24 heures, devrait être suffisante. Toutes ces recommandations posologiques s'appliquent après une dose initiale de charge. Comme la sécurité d'emploi chez les prématurés et les nourrissons de moins d'un mois n'a pas été établie, il est conseillé de ne pas leur administrer le KEFZOL.

MESURES EN CAS DE DOSES TROP FORTES

En cas de surdosage, il convient de prendre toutes mesures de soutien général. Une attention particulière, tant du point de vue clinique que des valeurs de laboratoire, sera apportée aux fonctions des reins, du foie et sanguine (y compris coagulation) jusqu'à ce que le patient soit stabilisé. Les signes et symptômes d'un surdosage peuvent inclure douleur, inflammation et phlébite au site d'injection. L'administration de doses élevées et inadéquates de bêta-lactamines injectables, particulièrement chez l'insuffisant rénal, peut entraîner l'apparition de convulsions. Dans ce cas, le traitement sera immédiatement interrompu et une thérapie anticonvulsivante sera initiée si nécessaire. L'administration de doses excessivement élevées de céfazoline peut entraîner de la confusion, des fourmillements des membres, et des maux de tête. Des convulsions peuvent se produire avec certaines céphalosporines, particulièrement chez des patients dont les reins ne fonctionnent pas bien et chez qui de l'accumulation peut se produire. Les anomalies suivantes peuvent être rencontrées: élévation de la créatinine, de l'urée (tests pour le rein), des enzymes hépatiques et de la bilirubine (tests pour le foie). Un test de Coombs positif, un taux de plaquettes augmenté ou diminué, de l'éosinophilie (augmentation d'un certain type de

globules blancs), une diminution des globules blancs et de la prolongation du temps de prothrombine (paramètre de la coagulation). En cas de surdosage massif, le recours à l'hémodialyse associée à l'hémo perfusion peut être envisagé, en cas d'échec des traitements moins agressifs. Cependant, aucune donnée relative à ce traitement n'est disponible.

EFFETS NON DESIRES

Les effets non désirés suivants ont été observés:

*** Hypersensibilité**

Des cas de fièvre due au médicament, d'éruption cutanée, et d'augmentation des éosinophiles (certains types de globules blancs) se sont produits.

Des allergies immédiates peuvent se produire et se manifester par un choc anaphylactique ou un oedème de Quincke.

*** Sang**

Des cas de diminution des globules blancs et des plaquettes, d'augmentation des plaquettes et des tests de Coombs positifs directs ou indirects ont été observés.

*** Foie**

Des augmentations passagères des SGOT, SGPT (enzymes du foie) et des phosphatases alcalines ont été observées sans qu'il n'y ait de signe clinique d'atteinte du foie. Des rares cas d'hépatites transitoires et des hépatites cholestatiques ont été rapportés.

*** Rein**

On a rapporté de rares cas de néphrite interstitielle et d'autres altérations rénales. Des augmentations passagères de l'azote uréique sanguin (BUN) ont été observées sans signes d'atteinte rénale.

* **Gastro-intestinaux**

Des douleurs épigastriques et des crampes abdominales ont été rapportées.

Comme avec tous les antibiotiques à large spectre, des symptômes de colite pseudomembraneuse peuvent apparaître soit pendant soit après le traitement. Les cas de nausées et vomissements sont rares. Des cas d'anorexie (perte d'appétit), diarrhée et de candidiase orale (muguet) ont été rapportés.

* **Système nerveux central**

Des convulsions ont été occasionnellement rapportées particulièrement après administration de doses élevées à des patients avec une fonction des reins considérablement diminuée.

* **Autres**

Une douleur à l'injection intramusculaire, parfois avec induration, se produit rarement. De l'inflammation au site d'injection intraveineux a été notée.

Des cas de démangeaison vulvaire ont été rapportés: lors d'usage prolongé d'antibiotiques des infections du vagin peuvent en effet se développer par déséquilibre de la flore commensale.

Les effets non désirés de la lidocaïne sont:

- * de l'hypersensibilité
- * une toxicité du SNC (nervosité, vertiges, somnolence, convulsions, ...)
- * une toxicité cardiovasculaire (hypotension, bradycardie, ...)

Si vous remarquez des effets non désirés non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION

Les ampoules de KEFZOL seront conservées à température ambiante, à l'abri de l'humidité et de la lumière.

Se référer à la date limite figurant sur l'emballage sous le sigle "EX:..-.". Les chiffres qui suivent indiquent le mois (1er jour) et l'année à partir desquels le produit sera périmé. KEFZOL une fois mis en solution dans les liquides intraveineux recommandés (voir rubrique "Posologie et Mode d'emploi") est stable pendant 12 heures à température ambiante ou pendant 24 heures si on le conserve au réfrigérateur (2°C – 8°C). Des solutions de KEFZOL dans de l'eau stérile pour injections, du dextrose à 5% ou à 0,9% de chlorure de sodium peuvent être conservées pendant 12 semaines si elles ont été congelées immédiatement après reconstitution dans le flacon d'origine et si elles sont conservées à -20°C. Si on réchauffe la solution congelée (max. 37°C), il faut éviter de la porter à haute température une fois qu'elle est complètement dégelée. Une fois dégelée la solution ne peut être congelée à nouveau.

DELIVRANCE

Uniquement sur prescription médicale.

Kefzol 1 g : BE092897

Kefzol 2 g : BE106276

Kefzol 1 g + Lidocaine : BE106267

DERNIERE MISE A JOUR DE LA NOTICE

Décembre 2011.

Date d'approbation de la notice : 05/2012