



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CEFUROXIME CRISTERS 250 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la céfuroxime. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu le médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections mono ou polymicrobiennes dues aux germes sensibles lorsque ces infections autorisent une antibiothérapie orale (à l'exclusion des localisations méningées).

Infections de la sphère ORL:

Adulte et enfant :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique.
- Otites moyennes aiguës.

Adulte :

- Sinusites.

Infections respiratoires basses :

Adulte :

- Bronchites aiguës et chroniques.
- Pneumopathies bactériennes.

Enfant :

- Infections respiratoires basses.

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes :

Infections de la sphère ORL :

- Angines : 500 mg/jour en 2 prises.
- La durée de traitement de certaines angines est de 4 jours.
- Otites : 500 mg/jour en 2 prises.
- Sinusites : 500 mg/jour en 2 prises.

Dans les sinusites maxillaires aiguës, un traitement de 5 jours a démontré son efficacité.

Infections respiratoires basses :

- Bronchites aiguës et chroniques : 500 mg/jour en 2 prises.
- Pneumopathies bactériennes : 1000 mg/jour en 2 prises.

Enfants à partir de 6 ans :

Dans tous les cas, ne pas dépasser la posologie adulte :

- soit en cas d'angines, d'otites, d'infections respiratoires basses autres qu'une pneumopathie bactérienne: 500 mg/jour en 2 prises, qui est atteinte pour un enfant à partir de 17 kg.
- soit en cas de pneumopathie bactérienne: 1000 mg/jour en 2 prises, qui est atteinte pour un enfant à partir de 34 kg.

Infections de la sphère ORL, infections respiratoires basses autres qu'une pneumopathie bactérienne :

- Enfants à partir de 6 ans avec un poids < 17 kg :

- Angines : 30 mg/kg/jour en 2 prises.

- La durée de traitement de certaines angines est de 4 jours.

- Otites : 30 mg/kg/jour en 2 prises.

o Infections respiratoires basses autres qu'une pneumopathie bactérienne : 30 mg/kg/jour en 2 prises.

• Enfants à partir de 6 ans avec un poids ? 17 kg :

o Angines : 500 mg/jour en 2 prises.

La durée de traitement de certaines angines est de 4 jours.

o Otites : 500 mg/jour en deux prises.

o Infections respiratoires basses autres qu'une pneumopathie bactérienne : 500 mg/jour en deux prises.

Pneumopathies bactériennes :

• Enfants à partir de 6 ans avec un poids < 34 kg :

30 mg/kg/jour en 2 prises.

• Enfants à partir de 6 ans avec un poids ? 34 kg :

1000 mg/jour en 2 prises.

La posologie recommandée est à prendre en 2 prises espacées de 12 heures, environ 15 à 30 minutes après les repas du matin et du soir.

En cas d'insuffisance rénale :

L'élimination de la céfuroxime après prise orale de céfuroxime axétil est comparable à celle observée après administration parentérale de céfuroxime.

Il est par conséquent recommandé, lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml par minute, de diminuer la dose de moitié en une seule prise orale par jour.

Ajouter une dose supplémentaire à chaque fin de dialyse chez les patients dialysés chroniques.

Mode d'administration :

Les comprimés doivent être avalés, sans être croqués, avec un verre d'eau.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé en cas :

• D'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

• D'antécédents d'allergie au céfuroxime.

• D'antécédents d'allergie aux antibiotiques du groupe des céphalosporines, en l'absence de bilan allergologique approprié.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.

La prescription des céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable.

En l'absence de bilan allergologique approprié et en raison d'un possible risque de réaction allergique croisée entre certaines pénicillines et céphalosporines, l'utilisation du céfuroxime doit être extrêmement prudente chez les patients qui ont des antécédents d'allergie aux pénicillines ou aux bêta-lactamines; une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration.

Les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) observées avec ces deux types de substances peuvent être graves et parfois fatales.

La prise de comprimé est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans car elle peut entraîner une fausse route.

Précautions d'emploi

- En cas d'insuffisance rénale, adapter la posologie en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie ([Cf. posologie et mode d'administration](#)).
- La fonction rénale doit être surveillée régulièrement en cas d'insuffisance rénale préexistante, chez les sujets âgés ou en cas d'association à des antibiotiques potentiellement néphrotoxiques (aminosides en particulier) ou des diurétiques, une atteinte de la fonction rénale ayant été observée avec ces associations.
- Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation du céfuroxime axétil peut causer la prolifération de *Candida*. L'utilisation prolongée peut aussi entraîner la prolifération de germes non sensibles (par exemple, entérocoque et *Clostridium difficile*), ce qui peut nécessiter l'interruption du traitement.
- La survenue exceptionnelle d'une diarrhée grave et persistante pendant ou après l'emploi de l'antibiotique peut être symptomatique d'une colite pseudo-membraneuse et impose l'arrêt du traitement. Le diagnostic établi après coloscopie nécessite la mise en route d'une antibiothérapie spécifique.

Examens paracliniques

Une positivité du test de Coombs ayant été observée au cours du traitement par les céphalosporines, une positivation du test de Coombs est donc possible avec la céfuroxime.

Glycosurie : il peut se produire une réaction faussement positive avec les méthodes de dosage biochimique utilisant des substances réductrices ; en revanche, il n'y a pas d'interférence avec les méthodes enzymatiques type " glucose oxydase " ou " hexokinase ".

Excipient

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

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

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue

du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de la céfuroxime lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de la céfuroxime ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

Allaitement

L'allaitement est possible, cependant, il faut l'interrompre (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, candidose ou éruption cutanée.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les classes de fréquences attribuées aux effets indésirables ci-dessous ont été établies sur la base des données des essais cliniques pour classer les effets indésirables de très fréquents à très rares.

La fréquence des effets indésirables très rares ($< 1/10000$) a été estimée à partir des données obtenues après l'autorisation de mise sur le marché et correspond à un taux de notification plutôt qu'à des fréquences réelles en raison de l'absence de données appropriées pour le calcul de leur fréquence.

Selon les conventions en vigueur les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent (? $1/10$), fréquent (? $1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent (? $1/1000$ et $< 1/100$), rare (? $1/10000$ et $< 1/10000$), très rare ($< 1/10000$).

Infections et infestations

Fréquent : Prolifération de Candida

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : Hyperéosinophilie

Peu fréquent : Thrombocytopénie, leucopénie et/ou neutropénie (parfois sévères)

Très rare : Anémie hémolytique

Affections du système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité incluant :
Peu fréquent : Eruption cutanée
Rare : Urticaire, prurit
Très rare : Fièvre, maladie sérique, anaphylaxie

Affections du système nerveux

Fréquent : Céphalées
Peu fréquent : sensations vertigineuses

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Troubles gastro-intestinaux incluant diarrhées, nausées, douleurs abdominales
Peu fréquent : Vomissements
Rare : Colite pseudo-membraneuse

Affections hépatobiliaires

Fréquent : Elévation transitoire du taux des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT) et de la LDH.
Très rare : Hépatite, ictère cholestatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très rare : Erythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell (nécrose toxique épidermique).
Voir aussi les affections du système immunitaire.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Dialyse en cas de surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIBIOTIQUES ANTIBACTERIENS de la famille des bêta-lactamines du groupe des céphalosporines de deuxième génération.

Code ATC : J01DC02 (J : Anti-infectieux).

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

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

S ≤ 1 mg/l et R > 4 mg/l

CMI pneumocoque : S ≤ 0,5 mg/l et R > 2 mg/l (voie orale à titre provisoire)

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

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

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10 %) (valeurs extrêmes)
<u>ESPÈCES SENSIBLES</u>	
Aérobies à Gram positif	
Corynebacterium diphtheriae	
Staphylococcus méti-S	
Streptococcus	
Streptococcus pneumoniae	20 - 60 %
Aérobies à Gram négatif	
Branhamella catarrhalis	
Citrobacter koseri	
Escherichia coli	10 - 20 %
Haemophilus influenzae	
Haemophilus para-influenzae	
Klebsiella	0 - 30 %
Neisseria gonorrhoeae	
Pasteurella	
Propionibacterium acnes	
Anaérobies	
Fusobacterium	10 - 20 %
Prevotella	30 - 70 %

Catégories

Fréquence de résistance acquise en France (> 10 %) (valeurs extrêmes)

ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES

(in vitro de sensibilité intermédiaire)

Aérobies à Gram négatif

Proteus mirabilis

Salmonella

Shigella

Anaérobies

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus

30 %

ESPÈCES RÉSISTANTES

Aérobies à Gram positif

Entérocoques

Listeria monocytogenes

Staphylococcus méti-R *

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter

Citrobacter freundii

Enterobacter

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Providencia

Pseudomonas sp.

Serratia

Anaérobies

Bacteroides

Clostridium difficile

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le céfuroxime axétil, ester 1 -acétoxy-éthyl de la céfuroxime, est rapidement hydrolysé par des estérases non spécifiques de la muqueuse intestinale.

Biodisponibilité du céfuroxime axétil :

- sous forme de comprimé :
 - elle est, après administration de la forme comprimé chez le sujet à jeun, de 30 à 40 %,
 - elle est augmentée par la prise d'aliments atteignant 50 à 60 %. Il est donc recommandé que le médicament soit absorbé 15 à 30 minutes après un repas.
- sous forme de granulé :
 - elle est, après administration de la forme granulé à jeun, inférieure de 20 à 25 % à celle de la forme comprimé,
 - elle n'est pas augmentée par la prise d'aliments pour cette forme.

Les C_{\max} suivantes ont été observées après une prise orale d'une dose unique de céfuroxime axétil :

- 10 mg/kg (granulé) : $3,3 \pm 0,8$ mg/l,
- 15 mg/kg (granulé) : 2,2 à 7,4 mg/l,

Elles sont atteintes en moyenne en 1 à 6 heures.

- chez l'adulte :
 - 250 mg (comprimé) : 4 à 6 mg/l
 - 500 mg (comprimé) : 7 à 9 mg/l

Elles sont atteintes en 2 à 3 heures après la prise du médicament lorsque celui-ci est donné après un repas.

- chez le sujet âgé :
 - 500 mg (comprimé) : $10,3 \pm 6,1$ mg/l

Elle est atteinte en moyenne en 3 heures après une prise à jeun.

Après injection intramusculaire, l'absorption du produit est rapide et complète : la biodisponibilité de la céfuroxime administrée à la posologie de 500 mg est de 92 %.

Chez l'adulte, après administration intramusculaire d'une dose unique de 750 mg, la concentration plasmatique moyenne est de 17 mg/l et après injection de 500 mg de 12,3 mg/l ; elle est atteinte en moyenne en 60 minutes.

Après administration IV d'une dose unique de 750 mg et de 1,5 g, les valeurs extrêmes des C_{\max} sont respectivement de 53-73 mg/l et de 101-168 mg/l.

Après administration de doses répétées, les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de la céfuroxime ne sont pas modifiés, traduisant l'absence d'accumulation du principe actif.

Distribution

Diffusion tissulaire :

Le céfuroxime axétil a une bonne diffusion dans les tissus de l'appareil respiratoire et de la sphère ORL permettant d'obtenir des concentrations supérieures aux CMI des germes habituellement responsables d'infections respiratoires.

La diffusion tissulaire de la céfuroxime a été étudiée chez l'adulte après administration d'une dose de 500 mg de céfuroxime axétil (comprimé à jeun); les concentrations tissulaires suivantes ont été observées :

- muqueuse bronchique : 2,3 à 8,0 mg/kg
- crachats : 2,8 à 3,3 mg/l,
- liquide de recouvrement de l'épithélium pulmonaire (lavage bronchoalvéolaire) : 0,2 à 7,6 mg/kg,
- muqueuse sinusale : 0,2 à 4,4 mg/kg,
- tissu amygdalien : 0,2 à 1,2 mg/kg.

La diffusion tissulaire de la céfuroxime a été étudiée chez l'enfant après administration d'une dose de 250 mg de céfuroxime axétil (comprimés à jeun) ; les concentrations suivantes ont été observées dans le liquide auriculaire : 0,16 à 4,85 mg/l.

Une à 4 heures après injection IM d'une dose unique de 500 mg, les concentrations varient de 1,6 à 13,7 mg/l dans le parenchyme pulmonaire ; 0,4 à 5,6 mg/l dans les sécrétions bronchiques.

La céfuroxime diffuse également bien dans la peau et le secteur interstitiel ainsi que dans la bile et la vésicule biliaire, le tissu osseux et articulaire, le tissu utérin et prostatique, le tissu rénal, le tissu cardiaque et l'humeur aqueuse.

Elle traverse facilement la barrière fœto-placentaire. Le passage dans le lait maternel est extrêmement faible.

Elle ne traverse pas la barrière hémato-méningée sauf en cas d'inflammation des méninges.

Taux de liaison aux protéines plasmatiques :

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est faible, de l'ordre de 33 %.

Le volume apparent de distribution de la céfuroxime est de 25-30 l chez le sujet sain.

Élimination

La céfuroxime n'est pas métabolisée dans l'organisme et la quantité absorbée est éliminée à plus de 85 % par voie rénale sous forme inchangée dans les urines dans les 12 premières heures. L'élimination se fait à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire, cette dernière étant ralentie par le probénécide.

La demi-vie d'élimination après administration de céfuroxime axétil :

- chez le nouveau-né à terme de moins de 1 mois : 3 à 5 fois plus élevée que chez l'adulte, de l'ordre de 4,5 heures chez le nouveau-né à terme de 4 jours;
- chez l'enfant : est environ de 1,9 heures (granulé), chez l'enfant de plus de 1 mois, elle est de l'ordre de 1,1 heures après injection IM de 10 mg/kg;
- chez l'adulte : est environ de 1,4 heures (comprimé), de 1,3 à 1,6 heures après injection IM (1,6 heures après 750 mg IM) et en moyenne de 1,1 heures après injection IV;
- chez le sujet âgé : est augmentée, ne justifiant aucune réduction de la posologie tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 40 ml/min,
- en cas d'insuffisance rénale, augmente proportionnellement à la clairance de la créatinine justifiant une réduction de la posologie de moitié dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, laurilsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, huile végétale hydrogénée.

Pelliculage : hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

8, 50 ou 100 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-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

cristers

22 quai gallieni
92150 suresnes

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

- 34009 300 851 2 7 : 8 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 550 299 3 9 : 50 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 550 299 4 6 : 100 comprimés sous plaquettes (Polyamide/Aluminium/PVC-Aluminium).

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

16/03/2017

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.