

## TAKETIAM 200 mg, comprimé pelliculé

### COMPOSITION

Chlorhydrate de céfotiam hexétil, quantité correspondant à céfotiam : 200,0 mg pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir Liste des excipients.

### INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du céfotiam. Elles sont limitées, chez l'adulte, au traitement des infections mono- ou polymicrobiennes dues aux germes sensibles lorsque ces infections permettent une antibiothérapie orale et notamment:

- sinusites,
- angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique,
- otites moyennes aiguës, après élimination d'une otite chronique en poussée,
- surinfections bronchiques des bronchites chroniques,
- infections bronchiques aiguës chez les sujets à risque (fumeur, sujet âgé...),
- pneumopathies bactériennes.

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

### POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

#### Posologie

##### Adulte

La dose journalière doit être répartie en 2 prises à 12 heures d'intervalle.

- Angines, otites moyennes aiguës, sinusites, infections bronchiques aiguës chez les sujets à risque (fumeur, sujet âgé...): 400 mg/24 heures, soit 1 comprimé à 200 mg matin et soir.

La durée de traitement des angines est de 5 jours.

La durée de traitement des seules sinusites maxillaires aiguës est de 5 jours.

- Surinfections bronchiques des bronchites chroniques, pneumopathies bactériennes: 800 mg/24 heures, soit 2 comprimés à 200 mg matin et soir.

##### Sujet âgé

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

##### Insuffisant rénal

Lorsque les valeurs de la clairance de la créatinine sont supérieures à 20 ml/min, il n'y a pas lieu de modifier la posologie; cependant il faut éviter de dépasser une dose totale de 400 mg/jour.

#### Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés avec un grand verre d'eau avant un repas afin d'éviter d'éventuelles manifestations digestives.

CTJ : 2,28€ (pour 2 comprimés) ; 4,58€ (pour 4 comprimés).

### CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE en cas de:

- allergie aux antibiotiques du groupe des céphalosporines,
- insuffisance rénale sévère (clairance à la créatinine < 20 ml/min),
- insuffisance hépatique.

### MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

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

La prescription de céphalosporines nécessite un interrogatoire préalable. L'allergie aux pénicillines étant croisée avec celle due aux céphalosporines dans 5 à 10 % des cas:

- l'utilisation des céphalosporines doit être extrêmement prudente chez les patients allergiques à la pénicilline; une surveillance médicale stricte est nécessaire dès la première administration;
- l'emploi des céphalosporines est à proscrire formellement chez les sujets ayant des antécédents d'allergie de type immédiat aux céphalosporines;
- comme avec toutes les autres céphalosporines, une allergie éventuelle à d'autres bêta-lactamines sera recherchée en raison de la possibilité d'allergie croisée.

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

De très rares cas de colites pseudo-membraneuses ont été rapportés avec d'autres bêta-lactamines. L'arrêt immédiat du traitement et la mise en place d'une thérapeutique appropriée s'impose.

#### Examens paracliniques

- Une positivité du test de Coombs a été obtenue en cours de traitement par des céphalosporines. Ceci pourrait également survenir chez les sujets traités par cet antibiotique.
- Il peut se produire une réaction faussement positive lors de la recherche du glucose dans les urines avec des substances réductrices, mais non lorsqu'on utilise des méthodes spécifiques à la glucose-oxydase.

## **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS 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.

## **GROSSESSE ET ALLAITEMENT**

### **Grossesse**

En raison du bénéfice attendu, l'utilisation du céfotiam peut être envisagée au cours de la grossesse si besoin, malgré des données cliniques et animales insuffisantes.

### **Allaitement**

Le passage dans le lait maternel est faible et les quantités ingérées très inférieures aux doses thérapeutiques. En conséquence, l'allaitement est possible en cas de prise de cet antibiotique. Toutefois, interrompre l'allaitement (ou le médicament) en cas de survenue de diarrhée, de candidose ou d'éruption cutanée chez le nourrisson.

## **EFFETS INDESIRABLES**

- Manifestations cutanées d'origine allergique.
- Manifestations digestives: nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée.
- Manifestations hématologiques transitoires: essentiellement éosinophilie.
- Manifestations hépatiques et rénales: élévation des ASAT, ALAT, phosphatases alcalines et des taux sanguins de créatinine.
- Néphrotoxicité: des altérations de la fonction rénale ont été observées avec des antibiotiques du même groupe, surtout en cas de traitement associé avec les aminosides et les diurétiques.

## **SURDOSAGE**

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour.

## PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

ANTIBIOTIQUE de la FAMILLE des BETA-LACTAMINES du GROUPE DES CEPHALOSPORINES, Code ATC: J01DA19.

(J: anti-infectieux)

Le céfotiam hexétil est un antibiotique bactéricide semi-synthétique de la famille des bêta-lactamines, du groupe des céphalosporines orales de troisième génération, prodrogue du céfotiam.

Le mécanisme d'action du céfotiam repose sur l'inhibition de la synthèse des parois bactériennes.

Le céfotiam est stable vis-à-vis de nombreuses bêta-lactamases.

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 > 2 mg/l

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 ci-dessous.

Les valeurs extrêmes de la fréquence de résistance acquise en France (>10%) sont mentionnées entre parenthèses.

**ESPÈCES SENSIBLES : Aérobie à Gram positif :** *Staphylococcus méti-S*, Streptocoques des groupes A, B, C et G, Autres streptocoques (0-28%), *Streptococcus pneumoniae* (10 - 40 %).

**Aérobie à Gram négatif :** *Branhamella catarrhalis*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella* (0-14%), *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris* (0-59%), *Providencia*. **Anaérobies :** *Fusobacterium* (10-20%), *Peptostreptococcus* (40-50%), *Prevotella* (30-70%).

**ESPÈCES RÉSISTANTES : Aérobie à Gram positif :** Entérocoques, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus méti-R\**. **Aérobie à Gram négatif :** *Acinetobacter*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas*, *Serratia*. **Anaérobies :** *Bacteroides fragilis*, *Clostridium*.

\* 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.

## PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES

### Absorption et biodisponibilité

Le céfotiam hexétil est hydrolysé dans la cellule pariétale intestinale en libérant le céfotiam actif.

La biodisponibilité du céfotiam est de 45 % en moyenne. Elle est indépendante de la dose et n'est pas modifiée par les repas.

### Distribution

#### Concentrations plasmatiques

Le pic de concentration du céfotiam apparaît entre 1,5 et 2,5 heures après administration. Il est de 2,2 mg/l après 200 mg et de 3,4 mg/l après 400 mg. Les surfaces sous la courbe sont proportionnelles aux doses. La demi-vie plasmatique est de 1 heure.

Après administration répétée, il n'y a pas d'accumulation de céfotiam.

- **Volume de distribution:** le volume de distribution du céfotiam, calculé après administration intraveineuse est de 0,5 l/kg (soit environ 35 à 40 litres).
- **Fixation aux protéines plasmatiques:** la fixation au céfotiam se fait exclusivement sur l'albumine. Le taux de fixation est de l'ordre de 40 %.
- **Diffusion tissulaire:**
  - Dans le poumon, les concentrations de céfotiam, après une prise de 200 mg toutes les 12 heures pendant 48 heures, sont de 0,1 à 0,46 µg/g, 3 à 4 heures après la dernière prise. Après une prise de 400 mg toutes les 12 heures pendant 48 heures, ces concentrations sont de 0,24 à 0,35 µg/g, 3 à 4 heures après la dernière prise et de 0,14 à 0,45 µg/g, 5 à 6 heures après la dernière prise.

- Dans les sinusites, le céfotiam se concentre dans le pus sinusal. Après 2 prises orales de 200 mg à 12 heures d'intervalle, les concentrations représentent respectivement 117 %, 196 % et 188 % de la concentration plasmatique à la 2<sup>e</sup>, 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> heure.

### **Biotransformation et élimination**

Après absorption, le métabolite principal résultant de l'hydrolyse du céfotiam hexétil est le céfotiam, qui est la fraction active. Le céfotiam n'est pratiquement pas métabolisé.

Son élimination s'effectue par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire avec une clairance rénale de 250 ml/minute.

30 à 35 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines sous forme inchangée.

Le cyclohexanol libéré dans la paroi intestinale lors de l'hydrolyse du céfotiam hexétil est métabolisé en cyclohexanediols qui sont éliminés par voie rénale.

### **Sujets à risque**

En cas d'insuffisance rénale ou hépatique et chez le sujet âgé, la biodisponibilité n'est pas modifiée.

Chez le sujet âgé, la clairance rénale est un peu plus faible que chez les sujets jeunes, mais ces modifications pharmacocinétiques ne nécessitent pas d'adaptation posologique.

Chez l'insuffisant hépatique et chez l'insuffisant rénal sévère, on observe un ralentissement de l'élimination du céfotiam et un ralentissement plus marqué de l'élimination des cyclohexanediols (voir Contre-indications).

### **LISTE DES EXCIPIENTS**

Alpha cyclodextrine, acide citrique anhydre, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, hypromellose, macrogol 6000, talc, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane.

### **CONSERVATION**

4 ans.

A conserver à une température inférieure à 25°C et à l'abri de l'humidité.

### **PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION**

Pas d'exigences particulières.

### **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

335 642-4: 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (polyamide-aluminium-PVC/aluminium)-  
11,39€

### **CONDITION DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Remboursé SS 65%

Agrée Coll.

### **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

#### **Laboratoires TAKEDA**

15, quai de Dion Bouton

92816 Puteaux Cedex

Tel : 01 46 25 16 16

Information médicale et pharmacovigilance. Tel : 01 46 25 12 00

### **DATE APPROBATION/REVISION/**

10/06/2008

**N°VERSION**

MLL 200910 V01

*Les Laboratoires TAKEDA disposent d'une base de données destinée à optimiser l'information qui vous est délivrée et la visite médicale. Les informations traitées sont réservées à l'usage des Laboratoires TAKEDA et de ses prestataires de services le cas échéant. En application des dispositions des articles 39 et suivants de la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification auprès du Pharmacien Responsable des Laboratoires TAKEDA. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer aux traitements des données vous concernant.*