

Céfuroxime

pour injection, USP

Fliole de 750 mg/15 mL

Fliole de 1,5 g/50 mL

Grand format pour pharmacies

de 7,5 g/100 mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE

CLINIQUE

Des études *in vitro* ont démontré que l'action bactéricide du céfuroxime résulte de l'inhibition des enzymes transpeptidase et carboxypeptidase, diminuant ainsi la synthèse de la paroi cellulaire.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Traitement

Le Céfuroxime pour injection, USP peut être indiqué pour le traitement des infections causées par des souches sensibles des micro-organismes désignés dans les maladies suivantes :

Infections des voies respiratoires inférieures

Pneumonie causée par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y compris les souches résistantes à l'ampicilline, l'espèce *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, y compris les souches résistantes à l'ampicilline (mais non celles résistantes à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes* et *Escherichia coli*.

Infections des voies urinaires

Causées par *Escherichia coli* et l'espèce *Klebsiella*.

Infections des tissus mous

Causées par *Staphylococcus aureus*, y compris les souches résistantes à l'ampicilline (mais non celles résistantes à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* et l'espèce *Klebsiella*.

Méningites

Causées par *Staphylococcus aureus*, y compris les souches résistantes à l'ampicilline (mais non celles résistantes à la méthicilline), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis*.

Gonorrhées

Causées par *Neisseria gonorrhoea*, y compris les souches résistantes à l'ampicilline.

Infections osseuses et articulaires

Causées par *Staphylococcus aureus* (souches productrices et non productrices de pénicillinase).

On doit prélever des spécimens à des fins de culture bactériologique avant le traitement en vue d'identifier les agents pathogènes et de déterminer leur sensibilité au céfuroxime. Le traitement peut être instauré avant de connaître les résultats des antibiogrammes et modifié au besoin une fois les résultats connus.

Prophylaxie

L'administration prophylactique préopératoire de Céfuroxime pour injection, USP peut empêcher la prolifération de bactéries pathogènes sensibles, et ainsi réduire l'incidence de certaines infections postopératoires :

- chez les patients subissant des interventions chirurgicales (comme une hystérectomie) propres contaminés ou potentiellement contaminés;
- chez les patients subissant des interventions à cœur ouvert pour qui une infection au site opératoire présenterait un risque.

Si des signes d'infection postopératoire se manifestent, il faut effectuer des prélèvements afin d'identifier le micro-organisme responsable et instaurer un traitement antimicrobien adapté.

CONTRE-INDICATIONS

Le Céfuroxime pour injection, USP est contre-indiqué chez les patients ayant manifesté une hypersensibilité du Type I au céfuroxime ou aux céphalosporines.

MISES EN GARDE

Avant d'entreprendre un traitement avec le Céfuroxime pour injection, USP, s'informer de toute réaction d'hypersensibilité au céfuroxime, aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres médicaments. Le Céfuroxime pour injection, USP doit être administré avec prudence aux patients qui ont manifesté une allergie quelconque, notamment aux médicaments. Des études cliniques et de laboratoire ont mis en évidence une allergie croisée partielle entre les céphalosporines et les pénicillines. En cas de réactions allergiques au Céfuroxime pour injection, USP, il faut cesser le traitement et, au besoin, administrer les agents habituellement indiqués dans ce cas (p. ex., épinéphrine, antihistaminiques, corticostéroïdes).

On a signalé des cas de colite pseudo-membraneuse à la suite d'un traitement avec le céfuroxime (et d'autres antibiotiques à large spectre). Par conséquent, il est important de prendre en considération ce diagnostic chez les patients traités par le Céfuroxime pour injection USP, qui développent la diarrhée. Le traitement avec des antibiotiques à large spectre, y compris le céfuroxime, modifie la flore normale du côlon et peut résulter en une prolifération de *Clostridia*. Des études démontrent qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est une cause primaire de la colite associée aux antibiotiques. L'arrêt du traitement peut suffire à maîtriser les cas bénins de colite. Dans les cas modérés à graves, le traitement doit comprendre l'administration de suppléments liquides, d'électrolytes et de protéines, tel qu'indiqué. S'il n'y a aucun signe d'amélioration après l'arrêt du traitement avec le Céfuroxime pour injection USP, ou en présence de colite grave, on doit envisager l'administration de vancomycine ou l'instauration d'un autre traitement approprié. On doit aussi prendre en considération d'autres causes possibles de la colite.

PRÉCAUTIONS

Le Céfuroxime pour injection, USP doit être administré avec prudence aux sujets ayant des antécédents de troubles gastro-intestinaux, notamment la colite.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (c.-à-d. dont la clairance de la créatinine est de 20 mL/min/1,73 m² ou moins), le schéma posologique recommandé est indiqué sous la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**. Chez ces sujets, il est probable que les doses normales entraînent des concentrations sériques excessives de céfuroxime.

Une néphrotoxicité s'est manifestée lorsque des aminosides et certaines céphalosporines ont été administrés en même temps. Même si des augmentations transitoires des concentrations d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique ont été observées dans des études cliniques, rien n'indique que le céfuroxime administré seul soit significativement néphrotoxique.

D'après certaines études, le risque de néphrotoxicité peut augmenter lorsque des céphalosporines et des diurétiques puissants, comme le furosémide ou l'acide étacrynique, sont administrés concurremment.

Le traitement prolongé avec le Céfuroxime pour injection, USP peut entraîner une prolifération des souches non sensibles, y compris des espèces qui lui étaient initialement sensibles. Il est donc essentiel d'évaluer à plusieurs reprises l'état du patient. Si une surinfection survient au cours du traitement, il faut recourir à un autre antibiotique. Si un micro-organisme devient résistant à l'antibiotique utilisé, il faut employer un autre antibiotique.

À l'instar des autres traitements de la méningite infantile, un traitement par le Céfuroxime pour injection, USP a occasionné chez quelques enfants une perte auditive. La persistance de *Haemophilus influenzae* dans des cultures du LCR 18 à 36 heures après traitement par le Céfuroxime pour injection, USP a été signalée.

Grossesse

L'innocuité du Céfuroxime pour injection, USP pendant la grossesse n'a pas encore été établie. L'emploi du Céfuroxime pour injection, USP chez la femme enceinte nécessite qu'on évalue si les avantages probables du médicament justifient les risques auxquels sont peut-être exposés le fœtus et la mère. Les études menées chez le lapin ont montré que le céfuroxime modifie la minéralisation de la substance pérœsuse chez le fœtus et qu'il est toxique pour la mère.

Allaitement

Le céfuroxime est excrété dans le lait maternel en faibles concentrations (0,5 mg/L). Comme on ne connaît pas l'importance clinique de ce phénomène, on doit administrer le Céfuroxime pour injection, USP avec prudence aux femmes qui allaitent.

Gériatrie

Il est possible que l'élimination du céfuroxime diminue en raison d'une altération de la fonction rénale.

Modifications des épreuves de laboratoire

Le céfuroxime peut interférer avec les solutions de Benedict et de Fehling lors du dosage de la glycosurie. Si on utilise la réaction d'oxydation du ferricyanure, le test peut être faussement positif. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser des méthodes enzymatiques à la glucose-oxydase ou à l'hexokinase lors du dosage du glucose sanguin/plasmatique chez des patients recevant du Céfuroxime pour injection, USP. Le céfuroxime n'interfère pas avec le dosage de la créatinine sérique ou urinaire par la méthode au picrate alcalin.

EFFETS INDÉSIRABLES

On a observé les réactions suivantes durant le traitement avec le Céfuroxime pour injection, USP :

Hypersensibilité

Éruption cutanée et éosinophilie. Anaphylaxie, urticaire, prurit et fièvre médicamenteuse ont également été observées pendant le traitement avec des céphalosporines. Comme pour d'autres céphalosporines, il y a eu quelques cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (nécro-épidermolyse bulleuse aigüe).

Réactions locales

Thrombophlébite, induration et réactions inflammatoires au site d'injection; de la douleur a été ressentie après injections intramusculaires du médicament dilué dans de l'eau.

Sang

Augmentation de la vitesse de sédimentation des hématies et diminution de la concentration d'hémoglobine; éosinophilie, leucopénie et neutropénie; chez certains patients, le test de Coombs direct s'est révélé positif.

Rein

Augmentation des concentrations d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique.

Foie

Augmentation transitoire des concentrations sériques de bilirubine, des transaminases et de la phosphatase alcaline.

Divers

Somnolence, selles diarrhéiques, sensation lipothymique, transpiration, palpitations et intertrigo imputable à *Candida*.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Un surdosage en céphalosporines peut causer une irritation du cerveau, qui peut à son tour occasionner des convulsions. Comme on ne connaît aucun antidote spécifique contre le médicament, il convient d'administrer un traitement de soutien général. La dialyse permet de diminuer les taux excessifs de céfuroxime dans le sérum. Le traitement des réactions d'hypersensibilité est abordé sous la rubrique **MISES EN GARDE**.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

POSOLOGIE

Une fois reconstitué, le Céfuroxime pour injection, USP peut être administré par voie intraveineuse.

Traitement

Il faut déterminer la posologie ainsi que la voie d'administration en fonction de la gravité de l'infection, de la sensibilité du ou des micro-organisme(s) en cause ainsi qu'en fonction de l'état du patient. Dans les cas d'infections graves ou mettant la vie du patient en danger, il faut privilégier l'administration par la voie intraveineuse.

Le traitement dure habituellement de 5 à 14 jours. Dans les infections à streptocoques B-hémolytiques, il doit durer pendant au moins 10 jours.

Adultes

Dans la plupart des infections, la posologie habituellement recommandée est de 750 mg toutes les 8 heures (2,25 g/jour), administrés par voie intraveineuse. Lorsqu'il s'agit d'infections graves ou mettant la vie du patient en danger et d'infections des voies respiratoires inférieures à micro-organismes gram-négatifs, la posologie recommandée est de 1,5 g toutes les 8 heures (4,5 g/jour), administrés par voie i.v.

Pour le traitement de la méningite bactérienne, il faut administrer, par voie i.v., 3 g toutes les 8 heures (9 g/jour).

Pour les infections osseuses et articulaires, on recommande d'administrer, par voie i.v., des doses de 1,5 g toutes les 8 heures (4,5 g/jour). Lorsqu'elle est indiquée, il convient de pratiquer l'intervention chirurgicale pertinente comme appoint au traitement par le céfuroxime. Une fois le traitement par voie parentérale avec le Céfuroxime pour injection, USP terminé, il faut procéder, quand cela est nécessaire, à un traitement antibiotique par voie orale.

Nourrissons et enfants (1 mois à 12 ans)

La posologie habituelle est de 30 à 100 mg/kg/jour, répartis en 3 ou 4 doses fractionnées également. Une posologie de 60 mg/kg/jour convient au traitement de la plupart des infections.

Dans les cas de méningite bactérienne*, la posologie devrait se situer entre 200 et 240 mg/kg/jour, administrés par voie i.v. et répartis en 3 ou 4 doses fractionnées également.

Pour les infections osseuses et articulaires, la posologie recommandée se situe entre 70 et 150 mg/kg/jour, toutes les 8 heures, administrés par voie intraveineuse. Dans les essais cliniques, après le traitement par voie parentérale avec le Céfuroxime pour injection, USP, les enfants ont reçu un traitement antibiotique par voie orale.

Chez le nourrisson et l'enfant, les doses ne devraient pas dépasser la dose maximale employée chez l'adulte.

Nouveau-nés (âgés de moins de 1 mois)

Chez le nouveau-né, la demi-vie sérique du céfuroxime peut être de 3 à 5 fois plus longue que chez l'adulte. Dans les cas d'infection chez le nouveau-né, les posologies devraient se situer entre 30 et 100 mg/kg/jour, répartis en 2 ou 3 doses fractionnées également.

Dans les cas de méningite bactérienne*, il faut administrer, par voie i.v., 100 mg/kg/jour, répartis en 2 ou 3 doses fractionnées également.

Prophylaxie

Interventions chirurgicales propres contaminées ou potentiellement contaminées

La dose recommandée est de 1,5 g de Céfuroxime pour injection, USP juste avant la chirurgie.

On peut ajouter une dose de 750 mg au bout de 8 et 16 heures lorsque la chirurgie est prolongée.

En général, il n'est pas nécessaire d'avoir recours à l'administration prophylactique du médicament après l'intervention chirurgicale; cependant, l'administration peropératoire du médicament doit être envisagée si l'intervention chirurgicale est longue.

Dans de nombreuses interventions chirurgicales, l'administration prophylactique d'un antibiotique quelconque ne semble pas être associée à une réduction de l'incidence d'une infection ultérieure, mais elle augmente la possibilité de réactions indésirables et l'apparition de résistance bactérienne.

Chirurgie à cœur ouvert

La posologie recommandée est de 1,5 g de Céfuroxime pour injection, USP administrés par voie intraveineuse à

l'induction de l'anesthésie et toutes les 12 heures par la suite pendant 48 heures.

Posologie chez les insuffisants rénaux

On doit réduire la posologie de Céfuroxime pour injection, USP chez les patients présentant une altération marquée de la fonction rénale. Chez les adultes souffrant d'infections moyennement graves, il convient d'adapter la posologie en fonction des lignes directrices énumérées dans le Tableau 1.

Clairance de la créatinine			
mL/min/ 1,73 m ²	mL/s/ 1,73 m ²	Dose unitaire	Fréquence d'administration
> 20	> 0,33	750 mg - 1,5 g	q 8 h
10 - 20	0,17 - 0,33	750 mg	q 12 h
< 10	< 0,17	750 mg	q 24 h

Chez les adultes présentant des infections graves qui doivent recevoir des doses supérieures à celles qui sont recommandées dans le Tableau 1, il faut surveiller les concentrations sériques de céfuroxime et adapter la posologie en conséquence.

Les résultats des études menées chez des enfants atteints d'insuffisance rénale sont trop sommaires pour qu'on puisse recommander des posologies spécifiquement adaptées à ces sujets. S'il est nécessaire d'administrer le Céfuroxime pour injection, USP chez un tel enfant, on devrait envisager de modifier la fréquence d'administration du médicament conformément aux recommandations relatives aux adultes atteints d'insuffisance rénale, tel qu'indiqué au Tableau 1.

Lorsque seules les concentrations sériques de créatinine sont connues, on peut calculer la clairance de la créatinine au moyen des formules suivantes. La concentration sérique de créatinine doit refléter une fonction rénale à l'équilibre.

Hommes :

$$\text{clairance de la créatinine (mL/min)} = \frac{\text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dL)}} \text{ OU}$$

$$\text{clairance de la créatinine (mL/s)} = \frac{\text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{49 \times \text{créatinine sérique (}\mu\text{mol/L)}} \text{ OU}$$

$$\text{Femmes : } 0,85 \times \text{valeur chez l'homme}$$

Quand un patient est sous hémodialyse, il faut lui administrer une dose supplémentaire de 750 mg de Céfuroxime pour injection, USP à la fin de chaque séance d'hémodialyse.

ADMINISTRATION

Le Céfuroxime pour injection, USP peut être injecté soit en bolus, soit en perfusion brève d'environ 30 minutes.

Pour des perfusions intraveineuses continues, on peut ajouter une solution de Céfuroxime pour injection USP (1,5 g dissous dans 16 mL d'eau stérile pour injection) dans un flacon convenable contenant suffisamment de liquide à perfusion intraveineuse pour obtenir la dose d'antibiotique désirée.

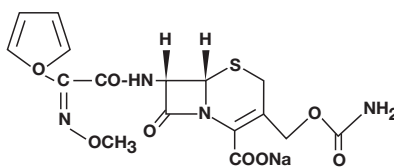
RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom propre : Céfuroxime sodique stérile

Nom chimique : 5-Thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ène-2-acide carboxylique, 3-[[[(aminocarbonyl) oxy]méthyl]-7-[[2-furanyl(méthoxy-imino) acétyl]amino-8-oxo-, sel monosodique [6R-[6α, 7β (Z)]]

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₆H₁₅NaO₆S

Masse moléculaire : 446,4

Description : Le céfuroxime sodique est une poudre cristalline blanche à légèrement jaune, soluble dans l'eau (15 % p/v à 25 °C), modérément soluble dans l'éthanol et insoluble dans le chloroforme, le toluène, l'éther, l'acétate d'éthyle et l'acétone.

Composition : Les fioles de Céfuroxime pour injection, USP contiennent du céfuroxime sodique (exprimé en termes d'acide libre). Les solutions fraîchement préparées de céfuroxime présentent une couleur jaunâtre avec quelques variations d'intensité. Le pH des solutions fraîchement reconstituées se situe entre 6,0 et 8,5.

RECONSTITUTION

Pour l'administration intraveineuse : Reconstituer la solution dans de l'eau stérile pour injection.

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume à retirer	Concentration approximative de céfuroxime
750 mg/ 15 mL	8 mL	Totalité	90 mg/mL
1,5 g/ 50 mL	16 mL	Totalité	90 mg/mL

Agiter jusqu'à dissolution complète.

On peut diluer davantage la solution ainsi reconstituée dans une solution injectable, soit de chlorure de sodium à 0,9 % p/v, soit de dextrose injectable à 5 % p/v.

Grand format de 7,5 g pour pharmacies

CE FORMAT N'EST DISPONIBLE QUE POUR LES HÔPITAUX OÙ EXISTE DÉJÀ UN PROGRAMME RECONNU D'ADDITION AUX SOLUTES.

Le Céfuroxime pour injection, USP ne contient aucun agent de conservation. Le grand format pour pharmacies sert à préparer de multiples solutions à administrer par voie intraveineuse seulement, en ne faisant qu'une seule ponction de prélèvement. Reconstituer en ajoutant 77 mL d'eau stérile pour injection.

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume à retirer	Concentration approximative de céfuroxime
7,5 g	77 mL	Quantité nécessaire†	95 mg/mL

†8 mL de solution contiennent 750 mg de céfuroxime; 16 mL de solution contiennent 1,5 g de céfuroxime. Agiter jusqu'à dissolution complète.

La solution doit être utilisée pour préparer les multiples solutions dans les quatre heures qui suivent sa reconstitution dans de l'eau stérile pour injection. Après ce laps de temps, toute solution reconstituée non utilisée doit être jetée.

Comme pour tous les produits pour usage parentéral, dans la mesure où les solutions et le contenant le permettent, il faut examiner la solution pour injection avant de l'administrer afin d'en vérifier la limpidité et d'y déceler la présence de particules, précipités, altération de la couleur ou fuite. Ne pas utiliser la solution si elle trouble ou si elle présente des particules, des précipités ou une décoloration, ou en cas de fuite.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

Conservation

Le Céfuroxime pour injection, USP, à l'état sec, doit être conservé à une température entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière.

Les solutions reconstituées pour injection intraveineuse doivent être utilisées dans les 4 heures, si elles sont conservées à une température entre 15 et 30 °C, ou dans les 48 heures, si elles sont réfrigérées.

Les solutions diluées davantage (1-30 mg/mL) pour perfusion intraveineuse doivent être utilisées immédiatement après la dilution, ou dans les 36 heures, si elles

sont conservées au réfrigérateur à l'abri de la lumière. Il est possible que l'intensité de la couleur augmente quelque peu au cours de la conservation.

Remarque : Le pH de la solution injectable de bicarbonate de sodium à 2,74 % p/v modifie considérablement la couleur de la solution. Par conséquent, il n'est pas recommandé de diluer le Céfuroxime pour injection, USP dans cette solution. Cependant, on peut, au besoin, injecter la dose de céfuroxime dans la tubulure du nécessaire à perfusion, si le patient reçoit du bicarbonate de sodium en perfusion.

Incompatibilité

Le Céfuroxime pour injection, USP ne doit pas être mélangé, dans une seringue, à des aminosides (p. ex., sulfate de gentamicine, sulfate de tobramycine, sulfate d'amikacine), car ils peuvent interagir.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Le Céfuroxime pour injection, USP (céfuroxime sodique stérile) est présenté comme suit :

- PF327013 Fioles de 15 mL contenant de la poudre de céfuroxime sodique équivalent à 750 mg de céfuroxime. Emballages de 25 fioles.
- PF327014 Fioles de 50 mL contenant de la poudre de céfuroxime sodique équivalent à 1,5 g de céfuroxime. Emballages de 10 fioles.
- PF327015 Grand format de 100 mL pour pharmacies contenant de la poudre de céfuroxime sodique équivalent à 7,5 g de céfuroxime. Emballages de 10.

*Le médecin devrait être conscient qu'un retard de stérilisation du liquide céphalo-rachidien a été signalé chez quelques enfants traités par céfuroxime contre une méningite bactérienne. Dans des cas de méningite infantile, une perte d'audition a occasionnellement compliqué un traitement par céfuroxime.