

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MAXIPIME*

(chlorhydrate de céfépime)

500 mg, 1 g et 2 g de céfépime pour injection

Antibiotique

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

Date de préparation :
23 mai 1995

Date de révision :
23 septembre 2008

* MC de Bristol-Myers Squibb Company
utilisée sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada

No. de contrôle: 122780
Version L4 1.1 datée 11 novembre 2013

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MAXIPIME

(chlorhydrate de céfépime)

500 mg, 1 g et 2 g de céfépime pour injection

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MAXIPIME (chlorhydrate de céfépime) est une céphalosporine semi-synthétique à large spectre, destinée à l'administration par voie intramusculaire ou intraveineuse. Le céfépime est un agent bactéricide qui inhibe la synthèse des parois cellulaires de la bactérie. Son large spectre d'action englobe une grande variété de bactéries Gram positif et Gram négatif.

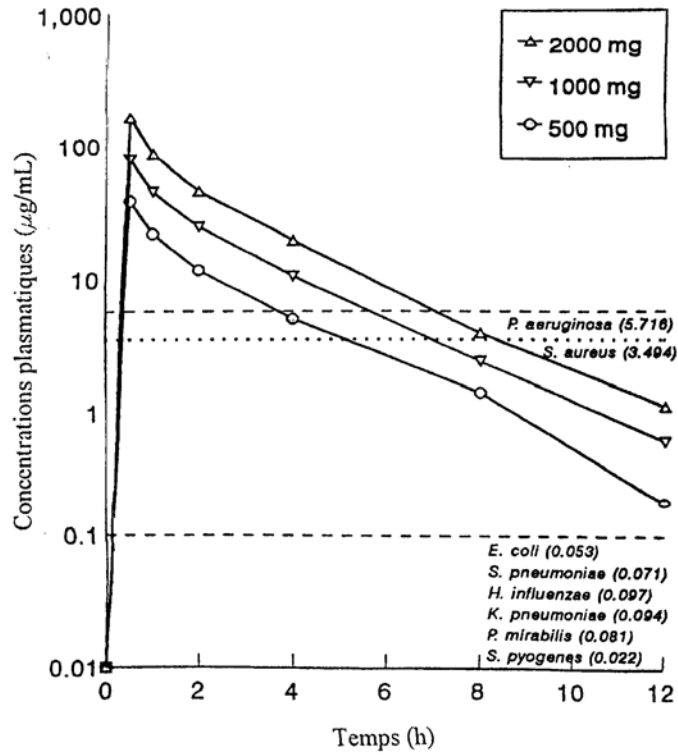
Pharmacocinétique

Les concentrations plasmatiques moyennes de céfépime, chez les hommes adultes dont l'état est normal, mesurées à divers moments suivant une seule perfusion d'une durée de 30 minutes ou une seule injection intramusculaire de 500 mg, de 1 g ou de 2 g, sont indiquées au tableau suivant.

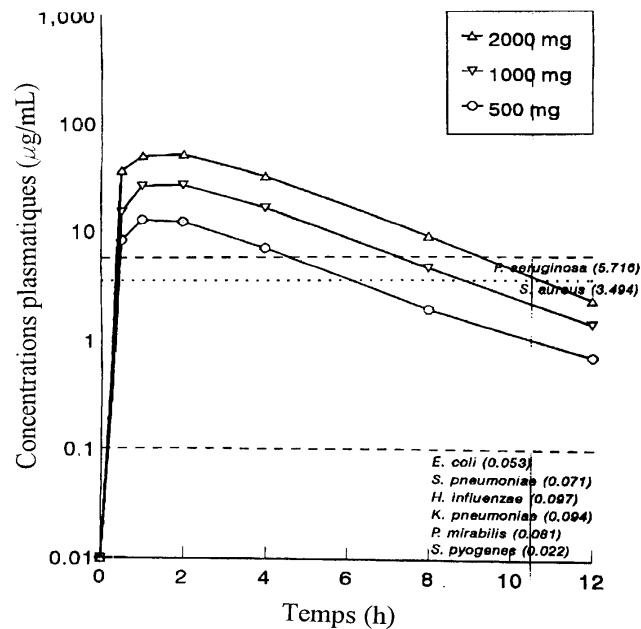
Concentrations plasmatiques moyennes de céfépime ($\mu\text{g/mL}$)

Dose de céfépime	0,5 h	1,0 h	2,0 h	4,0 h	8,0 h	12,0 h
Voie intraveineuse						
500 mg	38,2	21,6	11,6	5,0	1,4	0,2
1 g	78,7	44,5	24,3	10,5	2,4	0,6
2 g	163,1	85,8	44,8	19,2	3,9	1,1
Voie intramusculaire						
500 mg	8,2	12,5	12,0	6,9	1,9	0,7
1 g	14,8	25,9	26,3	16,0	4,5	1,4
2 g	36,1	49,9	51,3	31,5	8,7	2,3

Comparaison entre les courbes des concentrations plasmatiques moyennes - Temps, après une seule perfusion intraveineuse, et les CMI₉₀ des agents pathogènes cibles



Comparaison entre les courbes des concentrations plasmatiques moyennes - Temps, après une seule injection intramusculaire, et les CMI₉₀ des agents pathogènes cibles



Les seuils de sensibilité sont indiqués à la rubrique MICROBIOLOGIE.

La demi-vie d'élimination moyenne du céfépime est d'environ 2 heures et elle ne varie pas selon la dose, dans une plage se situant entre 250 mg et 2 g. On n'a noté aucune accumulation chez les sujets en bonne santé recevant des doses allant jusqu'à 2 g, administrées par voie intraveineuse, toutes les 8 heures, pendant 9 jours. La clearance corporelle totale est en moyenne de 120 mL/min. La clearance rénale moyenne du céfépime est de 110 mL/min, ce qui semble indiquer qu'il est presque entièrement éliminé par voie rénale, principalement par filtration glomérulaire.

Une fraction d'environ 85 % de la dose de céfépime se retrouve inchangée dans l'urine, ce qui entraîne des concentrations urinaires élevées. La liaison du céfépime aux protéines sériques est de 16,4 % en moyenne et ne dépend pas des concentrations sériques. Le volume moyen de distribution à l'état d'équilibre est de 18 litres.

À la suite de l'administration par voie intramusculaire, le céfépime est complètement absorbé. La pharmacocinétique du céfépime, administré par voie intramusculaire, est linéaire pour les doses allant de 500 mg à 2 g et ne change pas avec la durée du traitement.

Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale à divers stades, la demi-vie d'élimination est prolongée. Il existe une relation linéaire entre la clearance corporelle totale et la clearance de la créatinine, laquelle sert à établir les recommandations concernant l'adaptation posologique chez ce groupe de patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave dont l'état nécessite une hémodialyse et chez ceux en dialyse péritonéale continue ambulatoire, la demi-vie moyenne est de 13 heures et de 19 heures, respectivement.

Enfants

La pharmacocinétique du céfépime a été évaluée chez des enfants ayant reçu une ou plusieurs doses du composé, à raison de 50 mg/kg, toutes les huit heures (n = 29) ou toutes les douze heures (n = 13). L'âge moyen (\pm écart-type) des patients était de 3,6 (\pm 3,3) ans et allait de 2,1 mois à 11,2 ans. À la suite de l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique, la clearance corporelle totale et le volume de distribution à l'état d'équilibre étaient en moyenne de 3,3 (\pm 1,0) mL/min/kg et de 0,3 (\pm 0,1) L/kg, respectivement. La demi-vie d'élimination moyenne globale a été de 1,7 (\pm 0,4) heure. Une fraction de 60,4 (\pm 30,4) % de la dose de céfépime administrée s'est retrouvée inchangée dans l'urine et la clearance rénale a été la principale voie d'élimination, atteignant en moyenne 2,0 (\pm 1,1) mL/min/kg. On n'a noté aucune différence significative entre la pharmacocinétique du céfépime chez les enfants de différents âges ni entre les garçons (n = 25) et les filles (n = 17). On n'a aucune preuve d'accumulation de céfépime chez les patients traités pendant une période allant jusqu'à 14 jours, quel que soit le schéma posologique utilisé. La biodisponibilité absolue du céfépime à la suite de l'administration intramusculaire d'une dose de 50 mg/kg était de 82,3 (\pm 15,6) % chez huit patients. Chez l'enfant, l'exposition au céfépime, incluant les concentrations plasmatiques minimales à l'état d'équilibre, à la suite de l'administration intraveineuse d'une dose de 50 mg/kg, est comparable à celle observée chez les adultes ayant reçu une dose de 2 g par voie intraveineuse. Veuillez consulter la section PHARMACOLOGIE qui contient un résumé comparatif de la pharmacocinétique moyenne du céfépime chez les enfants et chez les adultes.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MAXIPIME (chlorhydrate de céfépime) est indiqué dans le traitement des infections suivantes, lorsqu'elles sont attribuables aux souches sensibles des micro-organismes mentionnés.

ADULTES

Infections des voies respiratoires inférieures

Pneumonies nosocomiale et extrahospitalière dues à *Pseudomonas aeruginosa*, à *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline), à *Streptococcus pneumoniae*, à *Escherichia coli* et à *Hæmophilus influenzae*.

Poussées évolutives aiguës de la bronchite chronique dues à *Streptococcus pneumoniae* et à *Hæmophilus influenzae*.

Infections des voies urinaires compliquées et non compliquées, incluant la pyélonéphrite, dues à *Pseudomonas aeruginosa*, à *Escherichia coli*, à *Klebsiella pneumoniae* et à *Proteus mirabilis*.

Étant donné la nature des maladies sous-jacentes qui prédisposent habituellement les patients aux infections des voies respiratoires inférieures et des voies urinaires dues à *Pseudomonas*, il peut être difficile d'obtenir une bonne réponse clinique accompagnée de l'élimination des bactéries malgré des résultats positifs des antibiogrammes.

Infections de la peau et des structures dermiques dues à *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline), à *Streptococcus pyogenes* (streptocoques du groupe A) et à *Pseudomonas aeruginosa*.

Péritonite provoquée par une appendicite perforante et gangreneuse due à *Escherichia coli*.

Septicémie bactérienne due à *Escherichia coli*, à *Streptococcus pneumoniae* et à *Klebsiella pneumoniae*.

Traitement empirique chez les patients neutropéniques fébriles : Le céfépime administré en monothérapie est indiqué dans le traitement empirique de ce type de patients. Chez les patients exposés à un risque élevé d'infection grave (incluant les patients ayant reçu depuis peu de temps une greffe de moelle osseuse, ceux manifestant une hypotension dès le début, ceux atteints d'une affection hématologique maligne sous-jacente ou ceux souffrant de neutropénie grave ou prolongée), une monothérapie antimicrobienne peut s'avérer inappropriée. Il n'existe pas de données suffisantes pour confirmer l'efficacité du céfépime en monothérapie chez ces patients.

Avant d'amorcer le traitement, il faudrait obtenir des échantillons pour la mise en culture bactériologique, afin d'identifier les agents pathogènes en cause et de déterminer leur sensibilité au céfépime.

On peut démarrer un traitement empirique par MAXIPIME avant d'obtenir les résultats des épreuves de sensibilité; toutefois, une modification de l'antibiothérapie peut s'avérer nécessaire une fois que les résultats des épreuves sont connus.

Chez les patients exposés à un risque d'infection due à des micro-organismes anaérobies, il est recommandé, au départ, d'administrer en même temps un agent efficace contre ces bactéries anaérobies, comme le métronidazole ou la clindamycine, et ce, jusqu'à ce que l'on connaisse les agents pathogènes responsables. Lorsqu'un tel traitement concomitant est approprié, on doit administrer les doses recommandées des deux antibiotiques en tenant compte de la gravité de l'infection et de l'état du patient.

ENFANTS

MAXIPIME est indiqué chez les enfants dans le traitement des infections suivantes, attribuables aux souches sensibles des micro-organismes mentionnés.

Infections des voies respiratoires inférieures : Pneumonies nosocomiale et extrahospitalière dues à *Pseudomonas aeruginosa*, à *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline), à *Streptococcus pneumoniae*, à *Escherichia coli* et à *Haemophilus influenzae*.

Infections des voies urinaires compliquées et non compliquées, incluant la pyélonéphrite, dues à *Pseudomonas aeruginosa*, à *Escherichia coli*, à *Klebsiella pneumoniae* et à *Proteus mirabilis*.

Infections de la peau et des structures dermiques dues à *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline), à *Streptococcus pyogenes* (streptocoques du groupe A) et à *Pseudomonas aeruginosa*.

Traitement empirique chez les patients neutropéniques fébriles : Le céfépime administré en monothérapie est indiqué dans le traitement empirique de ce type de patients. Chez les patients exposés à un risque élevé d'infection grave (incluant les patients ayant reçu depuis peu de temps une greffe de moelle osseuse, ceux manifestant une hypotension dès le début, ceux atteints d'une affection hématologique maligne sous-jacente ou ceux souffrant de neutropénie grave ou prolongée), une monothérapie antimicrobienne peut s'avérer inappropriée. Il n'existe pas de données suffisantes pour confirmer l'efficacité du céfépime en monothérapie chez ces patients.

Avant d'amorcer le traitement, il faudrait obtenir des échantillons pour la mise en culture bactériologique, afin d'identifier les agents pathogènes en cause et de déterminer leur sensibilité au céfépime.

On peut commencer un traitement empirique par MAXIPIME avant d'obtenir les résultats des épreuves de sensibilité; toutefois, une modification de l'antibiothérapie peut s'avérer nécessaire une fois que les résultats sont connus.

CONTRE-INDICATIONS

MAXIPIME (chlorhydrate de céfépime) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité au céfépime ou à tout ingrédient qui entre dans la préparation ou aux antibiotiques de la classe des céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres bêta-lactamines (voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES).

MISES EN GARDE

Hypersensibilité

Avant d'amorcer le traitement par MAXIPIME (chlorhydrate de céfépime), il faudrait interroger le patient au sujet de ses antécédents de réactions d'hypersensibilité immédiate au céfépime, aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres bêtalactamines. Les antibiotiques doivent être administrés avec prudence aux patients qui ont déjà manifesté des réactions allergiques, particulièrement aux médicaments. Si une réaction allergique au MAXIPIME survient, il faut en arrêter l'administration et amorcer le traitement de soutien approprié (par exemple, maintenir la ventilation, administrer des amines pressives, des antihistaminiques, des corticostéroïdes). Les réactions graves d'hypersensibilité immédiate peuvent dicter l'administration d'épinéphrine et d'autres traitements de soutien.

Maladie associée à *Clostridium difficile*

On a signalé des cas de maladie associée à *Clostridium difficile* avec de nombreux antibiotiques, y compris la céfépime. La gravité de la maladie associée à *Clostridium difficile* peut varier de la diarrhée légère à la colite mortelle. Par conséquent, il importe de prendre en considération ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon lors d'une antibiothérapie. La maladie associée à *Clostridium difficile* a parfois été signalée plus de deux mois après l'administration d'une antibiothérapie.

L'antibiothérapie peut modifier la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* produit les toxines A et B, qui contribuent à la survenue de la maladie associée à *Clostridium difficile*. La maladie associée à *Clostridium difficile* peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes et résister au traitement antibiotique.

Si on soupçonne ou confirme la présence de la maladie associée à *Clostridium difficile*, on doit prendre les mesures thérapeutiques qui s'imposent. Lorsque la maladie associée à *Clostridium difficile* est bénigne, elle répond généralement à l'arrêt du traitement par l'antibactérien non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, il faut administrer des liquides, des électrolytes et des suppléments protéiques, ainsi qu'un antibiotique dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est prouvée. Il faut au besoin faire une évaluation chirurgicale, car dans certains cas graves, une chirurgie peut être nécessaire (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints de dysfonctionnement rénal (clearance de la créatinine ≤ 50 mL/min), la dose de MAXIPIME devrait être adaptée pour compenser une vitesse d'élimination rénale plus lente. Étant donné que, chez les insuffisants rénaux ou les patients souffrant d'autres maladies pouvant altérer la fonction rénale, les concentrations sériques d'antibiotiques peuvent s'élever et persister pendant une période prolongée, la dose d'entretien de céfépime devrait être réduite chez ces patients. On devrait déterminer la dose continue selon le degré de l'insuffisance rénale, la gravité de l'infection et la sensibilité des micro-organismes pathogènes. (Voir les recommandations concernant l'adaptation posologique dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.) Durant l'évaluation après la commercialisation, on a signalé des effets indésirables graves, incluant des formes menaçantes pour la vie ou mortelles des maladies suivantes : encéphalopathie (troubles de la conscience incluant la confusion, les hallucinations, la stupeur et le coma), myoclonie, convulsions

(dont l'état de mal épileptique non convulsif) et (ou) insuffisance rénale (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Données recueillies après commercialisation). La plupart des cas sont survenus chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal qui ont reçu des doses de céfépime supérieures aux doses recommandées au tableau 2 de la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION. Dans la majorité des cas, les symptômes de neurotoxicité ont été réversibles et ont disparu après l'arrêt de l'administration du céfépime et (ou) après l'hémodialyse.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme dans le cas des autres antibiotiques, l'utilisation prolongée de MAXIPIME (chlorhydrate de céfépime) peut entraîner une prolifération de micro-organismes non sensibles. Si une surinfection survient au cours du traitement, il faut prendre les mesures appropriées.

MAXIPIME doit être utilisé avec prudence chez les personnes qui ont des antécédents de maladies gastro-intestinales, particulièrement de colite.

De nombreuses céphalosporines, y compris la céfépime, ont été associées à une diminution de l'activité de la prothrombine. Les patients qui courent un risque à cet égard sont notamment ceux qui présentent une insuffisance rénale ou hépatique ou un mauvais état nutritionnel, ainsi que les patients qui reçoivent une antibiothérapie prolongée. Il faut surveiller le temps de prothrombine chez les patients qui présentent un risque, et administrer de la vitamine K exogène si besoin est.

Le traitement par MAXIPIME peut donner des résultats positifs au test de Coombs direct. Lors des analyses hématologiques ou des épreuves de compatibilités sanguines, lorsqu'on a recours au test de Coombs direct, ou encore lorsqu'on pratique un test de Coombs chez un nouveau-né dont la mère avait reçu un traitement par une céphalosporine avant l'accouchement, on doit tenir compte qu'un résultat positif peut être attribuable à l'antibiotique.

Interactions médicamenteuses

In vitro, on a observé un effet synergique lors de l'administration simultanée du céfépime et d'un aminoside. Même s'il n'existe aucune preuve que le céfépime altère la fonction rénale aux doses thérapeutiques normales, il faudrait prendre les précautions habituelles, telles que la surveillance de la fonction rénale, lorsqu'on administre des médicaments associés à un risque de néphrotoxicité (tels les aminosides et les diurétiques puissants) en même temps que MAXIPIME.

L'administration de céfépime peut entraîner des résultats faussement positifs lorsqu'on détermine la glycosurie au moyen de la méthode par réduction du cuivre. On recommande d'employer un test glycosurique enzymatique utilisant la glucose-oxydase comme réactif.

Grossesse

Aucune étude appropriée et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes.

À des doses équivalentes (souris) ou légèrement supérieures (rat) à la dose quotidienne maximale administrée chez les humains, les études de reproduction effectuées sur les souris et les rats n'ont révélé aucun signe d'atteinte fœtale lorsque les doses quotidiennes ont été comparées à celles administrées chez un humain en mg/m². Parce que les études de reproduction chez les animaux ne

laissent pas toujours présager la réaction chez l'humain, on ne doit administrer ce médicament chez la femme enceinte que si les avantages escomptés dépassent les risques possibles.

Allaitement

Le céfépime est excrété dans le lait maternel à de très faibles concentrations. Même si seulement une fraction de moins de 0,01 % d'une dose de 1 g, administrée par voie intraveineuse, est excrétée dans le lait, on doit faire preuve de prudence lorsque le céfépime est administré à une femme allaitante.

Usage pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité du céfépime, dans le traitement des infections urinaires compliquées et non compliquées (incluant la pyélonéphrite), des infections non compliquées de la peau et des structures dermiques, de la pneumonie (nosocomiale et extrahospitalière) et dans le traitement empirique des patients neutropéniques fébriles, ont été établies chez les enfants âgés de 2 mois à 12 ans. L'usage de MAXIPIME chez des patients de cet âge est appuyé par des études adéquates et bien contrôlées menées chez des adultes et par des données additionnelles sur la pharmacocinétique et l'innocuité provenant d'études menées chez des enfants (voir ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

L'innocuité et l'efficacité du céfépime n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 2 mois. Cependant, on a signalé une accumulation d'autres antibiotiques de type céphalosporine chez des nouveau-nés (en raison d'une prolongation de la demi-vie du médicament chez les sujets de cet âge).

SI ON SOUPÇONNE OU CONFIRME LA PRÉSENCE D'UN ENSEMENCEMENT MÉNINGÉ À PARTIR D'UN FOYER INFECTIEUX À DISTANCE OU LA PRÉSENCE D'UNE MÉNINGITE, IL FAUT UTILISER UN AUTRE AGENT DONT L'EFFICACITÉ CLINIQUE DANS CES SITUATIONS EST PROUVÉE.

Usage gériatrique

Chez les volontaires âgés en bonne santé, hommes et femmes (≥ 65 ans), qui ont reçu, par voie intraveineuse, une dose unique de céfépime à 1 g, l'aire sous la courbe est plus large et les valeurs de la clearance rénale plus faibles que chez des sujets plus jeunes. Ce phénomène semble, toutefois, être associé à la diminution de la clearance de la créatinine qui survient avec l'âge. Chez les patients dont la fonction rénale a été normalisée en fonction de l'âge, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie du céfépime. On recommande d'adapter la posologie en présence d'un dysfonctionnement rénal.

Parmi les 6 400 adultes ou plus traités par MAXIPIME dans le cadre d'études cliniques, 35 % étaient âgés de 65 ans et 16 % de 75 ans ou plus. Lorsque des patients âgés ont reçu la dose habituellement recommandée chez l'adulte, l'efficacité et l'innocuité cliniques ont été comparables à celles observées chez les patients plus jeunes, sauf chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Des réactions indésirables graves sont survenues chez des patients âgés souffrant d'insuffisance rénale qui n'ont pas bénéficié d'une posologie adaptée à leur cas, incluant des formes menaçantes pour la vie ou mortelles des maladies suivantes: encéphalopathie (troubles de la conscience incluant la confusion, les hallucinations, la stupeur et le coma), myoclonie, convulsions (dont l'état de mal

épileptique non convulsif) et/ou insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE et RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

On sait que ce médicament est surtout excrété par les reins, donc le risque de réactions toxiques peut être plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Étant donné que chez les patients âgés, la fonction rénale est plus susceptible d'être diminuée, on devrait prendre des précautions lors des décisions concernant la dose et surveiller la fonction rénale. (Voir MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du céfépime n'a pas été modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique qui ont reçu une dose unique de 1 g. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Fibrose kystique

Du point de vue clinique, la pharmacocinétique du céfépime n'est pas modifiée de façon importante chez les patients souffrant de fibrose kystique. Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez ces patients.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

MAXIPIME (chlorhydrate de céfépime) est généralement bien toléré. Lors des études cliniques (n = 5 598), les réactions indésirables les plus courantes ont été les symptômes gastro-intestinaux et les réactions d'hypersensibilité. Les réactions indésirables vraisemblablement reliées à MAXIPIME sont énumérées ci-dessous.

Les épisodes suivants sont survenus dans plus de 0,1 à 1 % des cas (sauf indication contraire) :

Hypersensibilité : rash (1,8 %), prurit, urticaire

Appareil gastro-intestinal : nausées, vomissements, candidose buccale, diarrhée (1,2 %), colite (incluant la colite pseudomembraneuse)

Système nerveux central : céphalées

Autres : fièvre, vaginite, érythème.

On a noté les épisodes suivants chez 0,05 à 0,1 % des patients : douleurs abdominales, constipation, vasodilatation, dyspnée, étourdissements, paresthésie, prurit génital, altération du goût, frissons, candidose non classée, candidose vaginale, infection urogénitale et vaginite.

Les épisodes ayant une signification clinique dont l'incidence était inférieure à 0,05 % incluaient l'anaphylaxie et les convulsions.

Aux doses plus élevées de 2 g, administrées toutes les 8 heures à des patients souffrant de **neutropénie fébrile**, l'incidence des réactions indésirables, probablement reliées au médicament, a été plus élevée chez 1 048 patients ayant reçu cette dose de céfépime lors d'études cliniques. Les réactions indésirables étaient les suivantes: rash (4 %), diarrhée (3 %), nausées (2 %), vomissements (1 %), prurit (1 %), fièvre (1 %) et céphalées (1 %).

Des réactions locales au point de perfusion intraveineuse sont survenues dans 5,2 % des cas; elles incluaient la phlébite (2,9 %) et l'inflammation (0,1 %). L'administration intramusculaire de

MAXIPIME a été très bien tolérée, en effet, seulement 2,6 % des patients ont manifesté de la douleur ou une inflammation au point d'injection.

Les anomalies des épreuves de laboratoire observées au cours des études cliniques chez les patients dont les résultats initiaux étaient normaux ont été transitoires. Les anomalies survenues dans 1 à 2 % des cas (sauf indication contraire) ont été les suivantes: élévations des concentrations d'alanine aminotransférase (3,6 %), d'aspartate aminotransférase (2,5 %), de phosphatase alcaline, de bilirubine totale ainsi qu'un allongement du temps de prothrombine et du temps de céphaline (2,8 %). On a également noté des cas d'anémie, d'éosinophilie ainsi que des résultats positifs au test de Coombs sans hémolyse (18,7 %), une augmentation des concentrations de phosphore, une diminution des concentrations de phosphore (2,8 %), une augmentation des concentrations de calcium, une diminution des concentrations de calcium (étant plus courante chez les patients âgés) et une augmentation des concentrations de potassium.

Comme dans le cas d'autres céphalosporines, on a noté une élévation transitoire des taux d'azote uréique du sang ou de créatinine sérique ainsi qu'une thrombocytopénie transitoire chez 0,5 à 1 % des patients. On a aussi observé une leucopénie et une neutropénie transitoires (< 0,5 %). Durant la période suivant la commercialisation, on a rarement signalé l'agranulocytose.

On a observé des cas d'insuffisance rénale et hépatique lors du traitement par le céfépime. Toutefois, on n'a pas pu établir un lien de cause à effet avec le traitement par cet antibiotique. (voir aussi **Données recueillies après la commercialisation**).

Lors de l'utilisation d'antibiotiques de la classe des céphalosporines, on a également noté les réactions indésirables et les modifications aux résultats des épreuves de laboratoire suivantes: syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, néphropathie toxique, anémie aplasique, anémie hémolytique, hémorragie, altération de la fonction hépatique incluant cholestase, résultats faussement positifs de glycosurie et pancytopenie.

Enfants

Chez les nourrissons et les enfants, l'innocuité du céfépime est similaire à celle observée au sein de la population adulte. Aucun problème particulier n'a été signalé.

Données recueillies après la commercialisation

En plus des épisodes signalés au cours des études cliniques menées en Amérique du Nord sur le céfépime, on a observé, à l'échelle mondiale, les réactions indésirables mentionnées ci-dessous après la commercialisation du céfépime. Étant donné qu'il est difficile de vérifier les données de ces rapports spontanés, on n'a pu établir un lien de cause à effet entre ces réactions et le traitement par MAXIPIME.

Comme avec certains autres médicaments de cette classe, on a signalé des cas d'encéphalopathie (troubles de la conscience incluant la confusion, les hallucinations, la stupeur et le coma), de convulsions (dont l'état de mal épileptique non convulsif), de myoclonie et (ou) d'insuffisance rénale. La plupart des cas sont survenus chez des patients qui ont présenté un dysfonctionnement rénal, ayant reçu des doses de MAXIPIME supérieures aux doses recommandées dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION. En général, ces symptômes de neurotoxicité sont disparus après l'arrêt de l'administration du céfépime et (ou) après l'hémodialyse. Toutefois, certains cas ont été d'issue fatale. Il faudrait prendre des précautions pour adapter les doses quotidiennes chez les

patients souffrant d'insuffisance rénale ou d'autres maladies qui pourraient altérer la fonction rénale, afin de réduire les concentrations d'antibiotiques qui pourraient mener ou prédisposer à ces maladies et à d'autres épisodes indésirables graves, incluant l'insuffisance rénale.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

MAXIPIME (chlorhydrate de céfépime) est principalement éliminé par voie rénale. En cas de surdosage grave, particulièrement chez les patients dont la fonction rénale est altérée, l'hémodialyse favorisera l'élimination du céfépime. La dialyse péritonéale n'est d'aucune utilité.

Un surdosage accidentel est survenu lorsque des doses élevées ont été administrées à des patients présentant un dysfonctionnement rénal (voir MISES EN GARDE). Les symptômes ont été les suivants: encéphalopathie (troubles de la conscience incluant la confusion, les hallucinations, la stupeur et le coma), myoclonie, convulsions (dont l'état de mal épileptique non convulsif) et excitabilité neuromusculaire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

MAXIPIME (chlorhydrate de céfépime) peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. La posologie et la voie d'administration sont établies selon la sensibilité des agents pathogènes, la gravité de l'infection ainsi que l'état du patient et de sa fonction rénale. Les directives concernant la posologie de MAXIPIME (chlorhydrate de céfépime) chez les adultes dont la fonction rénale est normale sont données au tableau 1.

TABLEAU 1
Schéma posologique recommandé chez les adultes (12 ans et plus)
dont la fonction rénale est normale

Foyer et type d'infection	Dose (g)	Voie	Fréquence	Durée (jours)
Infection légère à modérée des voies urinaires (compliquée et non compliquée), y compris la pyélonéphrite	0,5 - 1	i.v. ou i.m.	toutes les 12 h	7 - 10
Infections légères à modérées incluant la pneumonie, la bronchite et les infections de la peau et des structures dermiques	1	i.v. ou i.m.	toutes les 12 h	10
Infections graves incluant la pneumonie, la septicémie et les infections intra-abdominales compliquées	2	i.v.	toutes les 12 h	10
Traitement empirique chez des patients neutropéniques fébriles*	2	i.v.	toutes les 8 h	7**

* Le céfépime a également été utilisé en association avec un aminoside ou un glycopeptide chez diverses populations de patients, à l'exception des sujets exposés à un risque élevé (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE).

** Ou jusqu'à la disparition de la neutropénie.

Enfants (de 2 mois à 12 ans, sans altération de la fonction rénale)

Posologies habituelles recommandées :

Traitement empirique de la neutropénie fébrile : âge > 2 mois et poids ≤ 40 kg : 50 mg/kg, par voie i.v., toutes les 8 heures, pendant 7 à 10 jours.

Pneumonie, infections urinaires, infections de la peau et des structures dermiques : âge > 2 mois et poids ≤ 40 kg : 50 mg/kg, par voie i.v., toutes les 12 heures, pendant 10 jours.

L'expérience avec MAXIPIME chez les enfants âgés de moins de deux mois est limitée.

Chez les enfants dont le poids est > 40 kg, on doit utiliser les recommandations posologiques qui concernent les adultes (voir le tableau 1). Chez les enfants, la posologie ne devrait pas dépasser la posologie maximale recommandée chez les adultes (2 g, toutes les 8 heures). Les données sur l'administration intramusculaire chez l'enfant sont limitées.

Infection

La durée habituelle du traitement est de 7 à 10 jours; toutefois, les infections plus graves peuvent nécessiter un traitement plus long.

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose en présence d'une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les personnes âgées sauf en présence d'une insuffisance rénale. Le céfépime est presque exclusivement excrété par voie rénale, par filtration glomérulaire. Par conséquent, il faut adapter la dose chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clearance de la créatinine ≤ 50 mL/min) pour compenser le ralentissement de l'élimination par voie rénale. La dose initiale recommandée de céfépime chez les patients atteints d'une insuffisance légère à modérée devrait être la même que celle administrée aux patients dont la fonction rénale est normale. On devrait évaluer la clearance de la créatinine afin d'établir la dose d'entretien appropriée. La dose initiale recommandée chez les patients en hémodialyse et les doses d'entretien recommandées de MAXIPIME chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sont présentées au tableau 2.

TABLEAU 2
Posologie d'entretien chez les adultes souffrant d'insuffisance rénale

Clearance de la créatinine (mL/min)	Posologie d'entretien recommandée		
> 50	Dose d'entretien habituelle, aucune adaptation n'étant nécessaire		
	1 g, toutes les 12 h	2 g, toutes les 12 h	2 g, toutes les 8 h
30 - 50	1 g, toutes les 24 h	2 g, toutes les 24 h	2 g, toutes les 12 h
11 - 29	500 mg, toutes les 24 h	1 g, toutes les 24 h	2 g, toutes les 24 h
< 11	250 mg, toutes les 24 h	500 mg, toutes les 24 h	1 g, toutes les 24 h
Hémodialyse*	500 mg, toutes les 24 h	500 mg, toutes les 24 h	500 mg, toutes les 24 h

* La modélisation pharmacocinétique indique qu'il est nécessaire de réduire la dose chez ces patients. Chez les patients recevant le céfépime, et qui sont en même temps en hémodialyse, on devrait établir la dose comme suit : une dose d'attaque de 1 g de céfépime, le premier jour du traitement et 500 mg par jour, par la suite. Les jours de dialyse, le céfépime devrait être administré après la dialyse et, dans la mesure du possible, à la même heure tous les jours.

Lorsqu'on connaît seulement la concentration de créatinine sérique, on peut utiliser la formule suivante (proposée par Cockcroft et Gault) pour évaluer la clearance de la créatinine. La créatinine sérique devrait représenter l'état d'équilibre de la fonction rénale :

$$\text{Hommes : clearance de la créatinine (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dL)}}$$

Femmes : 0,85 X le résultat obtenu à l'aide de la formule utilisée pour les hommes

Enfants souffrant d'insuffisance rénale

Comme l'excrétion urinaire constitue la principale voie d'élimination du céfépime chez les enfants (voir ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE), on devrait également envisager d'adapter la posologie de MAXIPIME chez cette population de patients.

Chez les patients âgés de 2 mois à 12 ans, une dose de 50 mg/kg est comparable à une dose de 2 g chez les adultes. On devrait utiliser les intervalles entre les doses et (ou) les réductions posologiques recommandés au tableau 2. Lorsqu'on connaît seulement la concentration de créatinine sérique, on peut utiliser l'une des formules suivantes (proposées par Schwartz et al, et Dechaux et al, respectivement) pour évaluer la clearance de la créatinine :

$$\text{Clearance de la créatinine (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{taille (cm)}}{\text{créatinine sérique (mg/dL)}}$$

ou

$$\text{Clearance de la créatinine (mL/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,52 \times \text{taille (cm)}}{\text{créatinine sérique (mg/dL)}} - 3,6$$

Patients en dialyse: Chez les patients en hémodialyse, une fraction d'environ 68 % de la quantité totale de céfépime présente dans l'organisme au début de la dialyse sera éliminée lors d'une dialyse de 3 heures. La dose initiale et la posologie d'entretien recommandées chez les patients en hémodialyse sont présentées au tableau 2.

Chez les patients en dialyse péritonéale continue ambulatoire, on peut administrer le céfépime aux doses habituelles recommandées chez les patients dont la fonction rénale est normale, à savoir 500 mg, 1 g ou 2 g (selon la gravité de l'infection) à des intervalles posologiques de 48 heures.

VOIES D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse: La voie d'administration intraveineuse est préférable dans le cas des patients qui souffrent d'infections graves ou menaçantes pour la vie, particulièrement s'il y a risque de choc.

Dans le cas d'une administration intraveineuse directe, on devrait injecter la solution reconstituée selon les recommandations (voir RECONSTITUTION et COMPATIBILITÉS) directement dans la veine sur une période de 3 à 5 minutes. L'injection peut aussi se faire dans la tubulure d'un dispositif de perfusion si le patient reçoit un liquide intraveineux compatible.

Dans le cas d'une perfusion intraveineuse continue, on doit reconstituer selon les recommandations le contenu du flacon de 1 g ou de 2 g (voir RECONSTITUTION et COMPATIBILITÉS) et ajouter la quantité appropriée de cette solution à l'une des solutions intraveineuses compatibles dans un dispositif de perfusion. La solution ainsi reconstituée devrait être administrée sur une période d'environ 30 minutes.

Pour la perfusion intraveineuse intermittente, on peut utiliser une tubulure en Y et des solutions compatibles. Toutefois, lors de la perfusion d'une solution renfermant du céfépime, il est souhaitable d'interrompre l'administration de l'autre solution.

Voie intramusculaire: MAXIPIME, reconstitué selon les recommandations (voir RECONSTITUTION et COMPATIBILITÉS) pour obtenir une concentration finale de 280 mg/mL, doit être administré par injection intramusculaire profonde dans une masse musculaire bien développée (par exemple, le quadrant supérieur externe du grand fessier).

Même si MAXIPIME peut être reconstitué avec du chlorhydrate de lidocaïne à 0,5 ou à 1,0 %, il n'est habituellement pas nécessaire de le faire puisque le céfépime n'entraîne que peu de douleur, sinon aucune, lors de l'administration intramusculaire.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

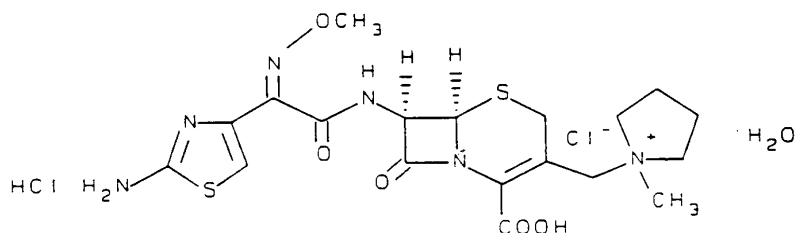
I. INGRÉDIENTS ACTIFS

Nom propre : chlorhydrate de céfépime

Nom chimique : Monochlorhydrate de 1-[[[(6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0] oct-2-en-3-yl[méthyl]-1-chlorure de méthylpyrrolidinium, 7²-(Z)-(O-méthoxyime), monohydraté

Formule empirique: $C_{19}H_{25}N_6O_5S_2 \cdot Cl \cdot HCl \cdot H_2O$

Formule développée:



Poids moléculaire : 571,5

Description : Le chlorhydrate de céfépime est une poudre de blanc à blanc cassé dont le point de fusion est de 190 °C. Il est très soluble dans l'eau (365 mg/mL à 23 °C et pH de 0,5), facilement soluble dans le diméthylsulfoxyde et le méthanol, soluble dans le propylène glycol et la glycérine et légèrement soluble dans l'éthanol. Le céfépime a un coefficient de partage (tampon 1-octanol) de 0,027 à 23 °C.

II. COMPOSITION

MAXIPIME est un mélange sec et stérile, renfermant 725 mg de L-arginine par gramme de céfépime. On y ajoute de la L-arginine pour maintenir le pH de la solution reconstituée entre 4,0 et 6,0.

III. RECONSTITUTION

Injection intramusculaire :

On peut reconstituer MAXIPIME pour injection intramusculaire avec les diluants suivants:

Eau stérile pour injection

Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection

Dextrose à 5 % pour injection

Eau bactériostatique pour injection avec paraben

Eau bactériostatique pour injection avec alcool benzylique
Chlorhydrate de lidocaïne à 0,5 ou à 1 %

Reconstitution - injection intramusculaire

Format de la fiole (g)	Volume de diluant à ajouter (mL)	Volume approximatif obtenu (mL)	Concentration approximative de céfépime* (mg/mL)
0.5	1.3	1.8	280
1	2,4	3,6	280

* La concentration approximative de céfépime comprend le surtitrage survenant au cours de la fabrication.

Injection intraveineuse directe :

Reconstituer MAXIPIME avec 10 mL d'eau stérile pour injection, de dextrose à 5 % pour injection ou de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, selon le tableau suivant.

Reconstitution - injection intraveineuse directe

Format de la fiole (g)	Volume de diluant à ajouter (mL)	Volume approximatif obtenu (mL)	Concentration approximative de céfépime* (mg/mL)
0.5	5	5.6	100
1	10	11,3	100
2	10	12,5	160

* La concentration approximative de céfépime comprend le surtitrage survenant au cours de la fabrication.

Perfusion intraveineuse :

Reconstituer le contenu du flacon de 1 g ou de 2 g selon les recommandations présentées dans le tableau ci-dessus et ajouter dans le dispositif de perfusion la quantité appropriée de cette solution à l'une des solutions intraveineuses compatibles.

À des concentrations se situant entre 1 et 40 mg/mL, MAXIPIME est compatible avec les solutions pour perfusion suivantes :

- Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection
- Dextrose à 5 % ou à 10 % pour injection
- Lactate de sodium M/6 pour injection
- Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 % pour injection
- Soluté lactate de Ringer et dextrose à 5 % pour injection
- Normosol-R et Normosol-M dans du dextrose à 5 % pour injection.

Reconstitution – perfusion intraveineuse

Perfusion jumelée (flacon 100 mL)	Volume de diluant à ajouter (mL)	Volume approximatif obtenu (mL)	Concentration approximative de céfépime* (mg/mL)
1g	50 ou 100	50 ou 100	20 ou 10
2g	50 ou 100	50 ou 100	40 ou 20

* La concentration approximative de céfépime comprend le surtitrage survenant au cours de la fabrication.

IV. COMPATIBILITÉS

MAXIPIME, préparé avec du chlorure de sodium à 0,9 % ou du dextrose à 5 % pour injection à une concentration de 4 mg de céfépime/mL, est stable pendant 72 heures au réfrigérateur (entre 2 ° et 8 °C) lorsque cette solution est mélangée avec :

- de l'héparine (10 ou 50 unités/mL);
- du chlorure de potassium (10 ou 40 mEq/L);
- de la théophylline (0,8 mg/mL dans du dextrose à 5 % pour injection).

MAXIPIME à une concentration de 40 mg/ml, mélangé à une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 % pour injection, est compatible avec AMIKIN* (amikacine) (6 mg/ml).

Les solutions de MAXIPIME, comme la plupart des solutions de bêtalactamines, ne devraient pas être ajoutées à des solutions d'ampicilline, de métronidazole, de vancomycine, de gentamicine, de sulfate de tobramycine ou de sulfate de nétilmicine en raison d'une incompatibilité physique ou chimique. Toutefois, si un traitement simultané par MAXIPIME est indiqué, chacun de ces antibiotiques doit être administré séparément.

Comme dans le cas de tous les médicaments destinés à l'administration par voie parentérale, il faut inspecter visuellement, lorsque cela est possible, le contenu du flacon. On pourra ainsi vérifier la transparence de la solution, une décoloration ou la présence de particules, d'un précipité ou d'une fuite.

V. STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE

Conserver la poudre sèche à la température ambiante (entre 15 ° et 30 °C) et protéger de la lumière. La poudre sèche peut aussi être entreposée au réfrigérateur (entre 2 ° et 8 °C), à l'abri de la lumière.

Les solutions, destinées à l'administration par voie intramusculaire ou intraveineuse, reconstituées ou diluées selon les recommandations avec de l'eau stérile pour injection, du chlorure de sodium pour injection à 0,9 % ou du dextrose à 5 % pour injection, sont stables pendant 72 heures lorsqu'elles sont conservées au réfrigérateur (entre 2 ° et 8 °C), à l'abri de la lumière. Les solutions reconstituées ou diluées avec des diluants autres que ceux mentionnés ci-dessus devraient être utilisées immédiatement après la reconstitution.

Remarque : On devrait inspecter visuellement le contenu de la solution parentérale avant de l'administrer. Si elle contient des particules, on ne doit pas l'utiliser.

Comme dans le cas de toute autre céphalosporine, la couleur des solutions reconstituées de MAXIPIME peut foncer (d'incolore à ambre) après l'entreposage, cependant ce phénomène n'altère pas la puissance du produit.

PRÉSENTATION

MAXIPIME (chlorhydrate de céfépime) est présenté sous forme de poudre sèche renfermant 725 mg de L-arginine par gramme de céfépime. Il est fourni en fioles uniservice renfermant 500 mg, 1 g et 2 g de céfépime et dans les flacons pour perfusion jumelée de 100 mL, renferment 1 g et 2 g de céfépime.

MICROBIOLOGIE

Le céfépime est un agent bactéricide qui inhibe la synthèse des parois cellulaires des bactéries. Le céfépime exerce une activité à large spectre qui englobe une vaste gamme de bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Le céfépime est très résistant à l'hydrolyse par la plupart des bêtalactamases, montre une faible affinité pour les bêtalactamases (dont les chromosomes ont été codés) et pénètre rapidement les cellules bactériennes à Gram négatif. Les cibles moléculaires du céfépime sont les protéines de liaison à la pénicilline (PLP). Dans des études utilisant *Escherichia coli* et *Enterobacter cloacæ*, le céfépime se lie avec la plus grande affinité aux PLP3 suivies des PLP2, puis des PLP 1a et 1b. Lors de la liaison aux PLP2, l'affinité est beaucoup plus importante que celle observée avec les autres céphalosporines administrées par voie parentérale. Ce phénomène peut accroître l'activité antibactérienne du céfépime. L'affinité modérée du céfépime pour les PLP 1a et 1b contribue probablement aussi à son activité bactéricide globale. L'effet bactéricide du céfépime sur une grande variété de bactéries a été confirmé par l'analyse temps-effet (courbe d'effet bactéricide) et par la détermination des concentrations minimales bactéricides (CMB). Le rapport concentration minimale bactéricide/concentration minimale inhibitrice du céfépime a été ≤ 2 dans le cas de plus de 80 % des isolats de toutes les espèces à Gram positif et à Gram négatif évaluées. La synergie avec les aminosides a été démontrée *in vitro* surtout avec des isolats de *Pseudomonas æruginosa*.

L'activité *in vitro* du céfépime contre les isolats cliniques est indiquée au tableau suivant :

Micro-organisme	Nombre d'isolats	Faible CMI	Forte CMI	CMI ₅₀ µg/mL	CMI ₉₀ µg/mL
GRAM NÉGATIF					
<i>Acinetobacter anitratus</i>	54	1	> 128,000	3,311	26,355
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	16	16		
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	14	$\leq 0,007$	32	0,707	3,482
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	8	16	64	21,112	
Esp. <i>Ærococcus</i>	1	8	8		
<i>Æromonas hydrophila</i>	6	0,015	0,25	0,03	
<i>Alcaligenes fæcalis</i>	4	8	16		
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1	16	16		
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	2	0,015	0,03		
<i>Citrobacter freundii</i>	30	0,015	2	0,04	1,32
<i>Clostridium diversus</i>	18	0,015	0,5	0,017	0,069
<i>Edwardsiella tarda</i>	1	$\leq 0,007$	$\leq 0,007$		
<i>Enterobacter ærogenes</i>	36	0,015	2	0,029	0,345
<i>Enterobacter cloacæ</i>	100	0,015	4	0,028	0,305
<i>Enterobacter gergovia</i>	1	0,015	0,015		
<i>Enterobacter tayloræ</i>	1	0,06	0,06		
<i>Escherichia coli</i>	527	$\leq 0,007$	16	0,019	0,053
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	2	8	16		
<i>Flavobacterium odoratum</i>	1	128	128		
<i>Hæmophilus influenzae</i>	2	0,03	0,06		
<i>Hæmophilus influenzae (P+)</i>	13	0,03	0,5	0,038	0,097
<i>Hæmophilus influenzae (P-)</i>	63	$\leq 0,007$	2	0,035	0,057

Micro-organisme	Nombre d'isolats	Faible CMI	Forte CMI	CMI ₅₀ µg/mL	CMI ₉₀ µg/mL
<i>Hæmophilus parainfluenzæ</i>	2	0,03	0,06		
<i>Hæmophilus parainfluenzæ (P-)</i>	3	0,03	0,06		
<i>Klebsiella oxytoca</i>	42	≤ 0,007	1	0,02	0,052
<i>Klebsiella ozæenæ</i>	1	0,015	0,015		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	168	≤ 0,007	16	0,022	0,094
Esp. <i>Kluyvera</i>	1	0,125	0,125		
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5	0,125	0,5	0,21	
<i>Moraxella catarrhalis (P+)</i>	19	0,125	2	0,215	0,856
<i>Moraxella catarrhalis (P-)</i>	3	0,06	0,125		
Esp. <i>Moraxella</i>	1	64	64		
<i>Morganella morganii</i>	33	0,015	16	0,02	0,097
<i>Neisseria flavescens</i>	1	0,03	0,03		
<i>Neisseria gonorrhœæ</i>	4	≤ 0,007	≤ 0,007	≤ 0,007	
<i>Neisseria meningitidis</i>	3	0,03	0,06		
<i>Neisseria mucosa</i>	2	0,25	0,25		
<i>Neisseria subflava</i>	1	0,06	0,06		
<i>Pantœ aglomerans</i>	4	0,015	0,03		
<i>Pasteurella multocida</i>	1	0,5	0,5		
<i>Proteus mirabilis</i>	144	0,015	16	0,037	0,081
<i>Proteus penneri</i>	1	0,06	0,06		
<i>Proteus vulgaris</i>	5	0,03	2		
<i>Providencia rettgeri</i>	6	≤ 0,007	0,125	0,021	
<i>Providencia stuartii</i>	10	0,03	4	0,03	1
<i>Pseudomonas æruginosa</i>	237	0,125	32	1,485	5,716
<i>Pseudomonas cepacia</i>	2	8	16		
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	7	0,25	8	1,682	
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	32	4	128	11,95	51,472
<i>Pseudomonas putida</i>	5	0,25	8	0,42	
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	0,5	0,5		
<i>Salmonella enteritidis</i>	1	0,03	0,03		
Esp. <i>Salmonella</i>	1	0,03	0,03		
<i>Serratia marcescens</i>	44	0,03	4	0,076	0,277
<i>Streptococcus liquifaciens</i>	1	0,5	0,5		
<i>Vibrio alginolyticus</i>	1	0,5	0,5		
GRAM POSITIF					
<i>Ærococcus viridans</i>	1	0,03	0,03		
Esp. <i>Bacillus</i>	3	1	64		
Esp. <i>Corynebacterium</i>	16	0,06	16	0,177	0,66
Esp. <i>Micrococcus</i>	2	0,25	> 128,000		
<i>Staphylococcus aureus</i>	489	0,125	> 128,000	1,655	3,494
<i>Staphylococcus aureus (MR)</i>	21	8	> 128,000	> 128,000	> 128,000
<i>Staphylococcus capitis</i>	6	0,125	2	0,25	
<i>Staphylococcus cohnii</i>	2	2	4		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	134	0,03	32	0,442	4,245
<i>Staphylococcus epidermidis (MR)</i>	42	1	128	5,04	30,555
<i>Staphylococcus hæmolyticus</i>	46	0,5	> 128,000	3,564	> 128,000

Micro-organisme	Nombre d'isolats	Faible CMI	Forte CMI	CMI ₅₀ µg/mL	CMI ₉₀ µg/mL
<i>Staphylococcus hominis</i>	21	0,25	> 128,000	1,072	>4,925
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	> 128,000	> 128,000		
<i>Staphylococcus simulans</i>	10	0,5	16	0,595	4
<i>Staphylococcus warneri</i>	7	0,25	2	0,386	
<i>Staphylococcus coagulase (-)</i>	1	4	4		
<i>Streptococcus agalactiæ</i>	6	0,03	4	0,038	
<i>Streptococcus bovis</i>	3	0,06	0,125		
<i>Streptococcus durans</i>	3	2	128		
<i>Streptococcus equinus</i>	1	0,06	0,06		
<i>Streptococcus fæcalis</i>	248	0,5	> 128,000	23,315	95,977
<i>Streptococcus fæcium</i>	30	4	> 128,000	> 128,000	> 128,000
<i>Streptococcus milleri</i>	7	0,015	0,5	0,027	
<i>Streptococcus mitis</i>	23	0,015	4	0,054	1,481
<i>Streptococcus mutans</i>	2	0,03	0,06		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	118	≤ 0,007	0,25	0,016	0,071
<i>Streptococcus salivarius</i>	2	≤ 0,007	0,03		
<i>Streptococcus sanguis</i>	27	≤ 0,007	0,5	0,068	0,268
<i>Streptococcus (bêta-hémolytique)</i>	4	0,06	0,125		
<i>Streptococcus (groupe A)</i>	155	≤ 0,007	32	0,011	0,022
<i>Streptococcus (groupe B)</i>	82	0,03	0,125	0,046	0,088
<i>Streptococcus (groupe C)</i>	7	0,015	0,5	0,085	
<i>Streptococcus (groupe D)</i>	1	16	16		
<i>Streptococcus (groupe F)</i>	7	0,015	0,5	0,025	
<i>Streptococcus (groupe G)</i>	29	0,015	0,06		0,028

Le céfépime est inactif contre *Clostridium difficile* et contre de nombreuses souches *Stenotrophomonas maltophilia* (autrefois, *Xanthomonas maltophilia* et *Pseudomonas maltophilia*).

La plupart des souches d'entérocoques, par exemple *Enterococcus fæcalis*, et les staphylocoques résistant à la méthicilline sont aussi résistants à la plupart des bêtalactamines y compris le céfépime.

SENSIBILITÉ *IN VITRO* DES ISOLATS CLINIQUES

Lors d'une étude de pharmacovigilance menée dans plus de 83 centres hospitaliers des États-Unis, on a analysé plus de 12 000 isolats cliniques par la méthode «E-Test» ou par la méthode de microdilution (Microscan) approuvée par le National Committee of Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Les résultats de la sensibilité antimicrobienne obtenus par les deux méthodes déterminant les CMI sont indiqués ci-dessous :

**Pourcentage cumulatif de la sensibilité des isolats bactériens
au céfépime par la méthode «E-Test» et par microdilution**

Micro-organisme	Nbre d'isolats	Sensibilité (%)	
		Microdilution	«E-Test» *
GRAM NÉGATIF			
<i>Acinetobacter anitratus</i>	24	58,3	50
<i>Citrobacter freundii</i>	19	100	100
<i>Enterobacter rogenes</i>	25	100	100
<i>Enterobacter cloacæ</i>	53	96,2	100
<i>Escherichia coli</i>	321	100	100
<i>Klebsiella oxytoca</i>	19	100	100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	112	99,1	100
<i>Proteus mirabilis</i>	71	100	100
<i>Pseudomonas æruginosa</i>	187	82,4	87,7
<i>Serratia marcescens</i>	21	100	100
GRAM POSITIF			
<i>Enterococcus fæcalis</i>	111	0	0
Espèces <i>Enterococcus</i>	7	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MS)	199	98,5	99
<i>Staphylococcus aureus</i> (MR)	69	21,7	23,2
<i>Staphylococcus coagulase</i> (-) (MS)	8	100	100
<i>Staphylococcus coagulase</i> (-) (MR)	11	45,5	66,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MS)	15	93,3	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MR)	21	45,7	60,9

* Une bandelette de plastique imprégnée d'un gradient de concentration de l'agent antibactérien est déposée dans une boîte de gélose ensemencée avec les micro-organismes à analyser, comme dans le cas d'un antibiogramme standard.

Les résultats *in vitro* ont confirmé la sensibilité au céfépime de la plupart des isolats analysés. L'activité du céfépime contre les espèces *Enterobacter* a été de plus de 90 % et contre *Pseudomonas æruginosa*, de 78,2 % à 82,5 %, selon la méthode utilisée. Quarante-vingt-huit pour cent des souches *Staphylococcus aureus* sensibles à la méthicilline ont été également sensibles au céfépime; on a obtenu des résultats similaires dans le cas des souches *Staphylococcus epidermidis* sensibles à la méthicilline.

ÉTUDES DE SENSIBILITÉ

Méthodes de diffusion

Les méthodes quantitatives selon lesquelles on mesure le diamètre de la zone d'inhibition donnent les évaluations les plus précises de la sensibilité d'un antibiotique. Pour évaluer la sensibilité au céfépime, il est recommandé d'utiliser pour les disques la méthode approuvée par le National Committee of Clinical Laboratory. L'interprétation comporte la corrélation des diamètres obtenus par la méthode du disque et les valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI) pour le céfépime. Les résultats des épreuves de sensibilité effectuées avec un seul disque standardisé de 30 µg de céfépime devraient être interprétés selon les critères suivants:

Micro-organisme	Diamètre de la zone (mm)		
	Sensible (S)	Intermédiaire (I)	Résistant (R)
Micro-organismes autres que les espèces <i>Hæmophilus</i> * et <i>S. pneumoniae</i> *	≥ 18	15 - 17	≤ 14
Espèces <i>Hæmophilus</i> *	≥ 26	—*	—*

* REMARQUE: On devrait analyser la sensibilité des isolats provenant de ces espèces en utilisant des techniques spécialisées. Les isolats des espèces *Hæmophilus* dont le diamètre de la zone < 26 mm devraient être considérés comme équivoques et devraient faire l'objet de tests additionnels. Les isolats de *S. pneumoniae* devraient être analysés en présence d'un disque de 1 µg d'oxacilline; les isolats dont les diamètres de zone d'oxacilline ≥ 20 mm peuvent être considérés comme sensibles au céfépime.

Lorsque les résultats indiquent «sensible», cela veut dire que l'agent pathogène sera vraisemblablement inhibé à des concentrations sanguines que l'on peut généralement atteindre. Un résultat «intermédiaire» indique que l'agent pathogène pourrait être sensible si une dose élevée est utilisée ou si l'infection est confinée aux tissus et aux liquides (par exemple, liquide interstitiel et urine) où des concentrations élevées d'antibiotiques sont atteintes. «Résistant» signifie que la concentration d'antibiotique qu'il est possible d'atteindre ne sera vraisemblablement pas efficace. Il faudrait alors choisir un autre traitement.

Les agents pathogènes devraient être évalués à l'aide du disque de céfépime parce que cet antibiotique s'est montré actif *in vitro* contre certaines souches qui étaient résistantes aux autres disques de bêtalactamines. Le disque de céfépime ne devrait pas être utilisé pour évaluer la sensibilité aux autres céphalosporines. Les méthodes standardisées de contrôle de la qualité dictent l'utilisation d'agents pathogènes témoins. Le disque de céfépime de 30 µg devrait donner les diamètres suivants de zone inhibitrice pour les souches du contrôle de la qualité.

Limites de contrôle de la qualité pour les tests à l'aide du disque de céfépime de 30 µg

Micro-organisme	ATCC	Limites du diamètre de la zone (mm)
<i>Escherichia coli</i>	25922	29 - 35
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27853	24 - 30
<i>Staphylococcus aureus</i>	25923	23 - 29
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	49226	37 - 46
<i>Hæmophilus influenzae</i>	49247	25 - 31

Techniques de dilution

Lors de l'utilisation de techniques standardisées de dilution (bouillon, gélose, microdilution) ou de leur équivalent, les valeurs de CMI devraient être interprétées selon les critères suivants:

Micro-organisme	Diamètre de la zone (mm)		
	sensible (S)	intermédiaire (I)	résistant (R)
Micro-organismes autres que les espèces <i>Hæmophilus</i> * et <i>S. pneumoniae</i> *	≤ 8	16	≥ 32
Espèces <i>Hæmophilus</i> *	≤ 2	0	.*
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	≤ 0,5	1*	≥ 2

* REMARQUE : On devrait analyser la sensibilité des isolats provenant de ces espèces en utilisant des techniques spécialisées de dilution. Les isolats des espèces *Hæmophilus* dont la CMI est supérieure à 2 mcg/mL devraient être considérés comme équivoques et faire l'objet d'une évaluation plus approfondie.

Tout comme pour les techniques de diffusion, les techniques de dilution ont recours à des agents pathogènes témoins. La poudre de céfépime standard devrait donner les valeurs de CMI suivantes pour les souches du contrôle de la qualité:

Limites de contrôle de la qualité de la CMI (µg/mL)

Micro-organisme	ATCC	CMI (µg/mL)
<i>Escherichia coli</i>	25922	0,016 - 0,12
<i>Staphylococcus aureus</i>	29213	1 - 4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27853	1 - 8
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	49226	0,016 - 0,06
<i>Hæmophilus influenzae</i>	49247	0,5 - 2

Le NCCLS a établi pour le céfépime des seuils de sensibilité et des normes d'interprétation du diamètre de la zone d'inhibition différents pour *Hæmophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Streptococcus pneumoniae*. Aux tableaux suivants, on résume les données publiées dans les tableaux 2A, B, C (dilution aérobie et diffusion sur disque) du document M100-S5 de la NCCLS de décembre 1994.

Micro-organisme	Diamètre de la zone (mm)	Interprétation
<i>H. influenzae</i>	≥ 26	S
<i>N. gonorrhoeae</i>	≥ 31	S
<i>S. pneumoniae</i>	---	---

Micro-organisme	CMI (µg/mL)	Interprétation
<i>H. influenzae</i>	≤ 2	S
<i>N. gonorrhoeae</i>	≤ 0,5	S
<i>S. pneumoniae</i>	≤ 0,5 1 ≥ 2	S R

Étant donné qu'on n'a pas décelé d'isolats de *H. influenzae* et de *N. gonorrhoeae* qui sont résistants au céfépime, on ne possède pas de données sur le seuil de sensibilité de ces souches. On n'a pas établi de critères pour le diamètre de la zone d'inhibition pour le céfépime ou pour toute autre céphalosporine en présence de *S. pneumoniae*; la diffusion sur disque des céphalosporines ne permet pas de prévoir les CMI de *S. pneumoniae*.

PHARMACOLOGIE

Les concentrations de céfépime atteintes dans des tissus et des liquides organiques spécifiques après l'administration intraveineuse sont indiquées au tableau suivant:

Concentrations moyennes de céfépime dans les divers tissus (µg/g) et liquides organiques (µg/mL)

Tissu ou liquide	Dose i.v. (g)	Nombre de patients	Temps moyen d'échantillonnage après la dose (h)	Concentration moyenne
Urine	0,5	8	0 - 4	292 µg/mL
	1	12	0 - 4	926 µg/mL
	2	12	0 - 4	3 120 µg/mL
Bile	2	26	9,4	17,8 µg/mL
Liquide péritonéal	2	19	4,4	18,3 µg/mL
Exsudat vésiculaire	2	6	1,5	81,4 µg/mL
Mucus bronchique	2	20	4,8	24,1 µg/g
Crachats	2	6	4,0	7,4 µg/mL
Prostate	2	5	1,0	31,5 µg/g
Appendice	2	31	5,7	5,2 µg/g
Vésicule biliaire	2	38	8,9	11,9 µg/g

Les paramètres pharmacocinétiques moyens du céfépime chez les enfants et chez les adultes sont présentés dans les tableaux suivants.

Paramètres pharmacocinétiques moyens (ET) du céfépime chez les enfants, par suite de l'administration par voie intraveineuse d'une seule et de plusieurs doses de 50 mg/kg, toutes les 12 heures

Groupe	Dose	N	Cmax (µg/mL)	ASC* (µg.h/mL)	Demi-vie (h)	CLT (mL/min/kg)	VÉE (L/kg)
2 - < 6 ans	Première	7	188,6 (37,3)	256 (71)	1,60 (0,32)	3,45 (0,86)	0,30 (0,07)
	État d'équilibre	7	174,1 (70,0)	240 (91)	1,55 (0,27)	4,02 (1,82)	0,38 (0,19)
6 - < 12 ans	Première	6	175,5 (51,8)	271 (86)	1,62 (0,20)	3,31 (1,22)	0,31 (0,07)
	État d'équilibre	6	182,0 (43,5)	271 (85)	1,55 (0,22)	3,25 (0,95)	0,28 (0,03)

* Aire sous la courbe à l'infini (ASC_∞) après la première dose et aire sous la courbe au moment de la dernière concentration quantifiable (ASC_T) à l'état d'équilibre

Paramètres pharmacocinétiques moyens (ET) du céfépime chez les enfants et chez les adultes par suite de l'administration par voie intraveineuse d'une seule et de plusieurs doses

Groupe	Dose	N	Cmax (µg/mL)	ASC* (µg.h/mL)	Demi-vie (h)	CLT [†] (mL/min/kg)	VÉE [†] (L/kg)
Enfants - 50 mg/kg, toutes les 8 heures							
2 - < 6 mois	Première	7	157,4 (23,0)	303,7 (86,4)	1,89 (0,63)	2,97 (0,75)	0,40 (0,08)
	État d'équilibre	7	185,4 (30,7)	336,9 (98,5)	1,78 (0,75)	2,65 (0,57)	0,35 (0,04)
6 mois - < 2 ans	Première	10	173,1 (21,7)	279,2 (99,6)	1,57 (0,51)	3,41 (1,33)	0,34 (0,06)
	État d'équilibre	10	197,1 (30,5)	364,1 (165,7)	1,98 (0,76)	2,72 (1,10)	0,34 (0,06)
2 - < 6 ans	Première	6	191,7 (19,5)	245,1 (31,6)	1,68 (0,23)	3,46 (0,48)	0,35 (0,09)
	État d'équilibre	6	189,8 (36,2)	265,7 (46,1)	1,80 (0,70)	3,21 (0,46)	0,34 (0,08)

* Aire sous la courbe à l'infini (ASC_∞) après la première dose et aire sous la courbe au moment de la dernière concentration quantifiable (ASC_T) à l'état d'équilibre

† Chez les sujets adultes, on a déterminé les valeurs normalisées en divisant les valeurs moyennes par un poids corporel moyen de 70 kg

Paramètres pharmacocinétiques moyens (ET) du céfépime chez les enfants et chez les adultes par suite de l'administration par voie intraveineuse d'une seule et de plusieurs doses (suite)

Groupe	Dose	N	Cmax (µg/mL)	ASC* (µg.h/mL)	Demi-vie (h)	CLT† (mL/min/kg)	VÉE† (L/kg)
6 - < 12 ans	Première	6	188,9 (34,8)	289,1 (62,8)	1,65 (0,26)	3,00 (0,65)	0,33 (0,07)
	État d'équilibre	4	179,9 (48,8)	280,5 (66,6)	2,05 (0,55)	3,14 (0,95)	0,72 (0,67)
entre 12 à 18 ans	Première	4	114,1 (45,8)	258,1 (178,5)	1,84 (0,33)	3,13 (1,35)	0,40 (0,13)
	État d'équilibre	3	177,4 (13,8)	351,7 (61,5)	2,26 (0,66)	1,79 (0,39)	0,45 (0,27)
Adultes recevant 2 g, toutes les 8 heures							
Adultes	Première	7	142 (32,7)	281 (43)	2,46 (0,66)	1,73 (0,25)	9,25 (0,08)
	État d'équilibre	7	145 (17,9)	281 (55)	2,39 (0,49)	1,74 (0,31)	0,23 (0,03)

* Aire sous la courbe à l'infini (ASC_∞) après la première dose et aire sous la courbe au moment de la dernière concentration quantifiable (ASC_T) à l'état d'équilibre

† Chez les sujets adultes, on a déterminé les valeurs normalisées en divisant les valeurs moyennes par un poids corporel moyen de 70 kg

Effet sur la flore intestinale

La suppression de la microflore naturelle de l'intestin au cours de l'antibiothérapie peut favoriser la colonisation de l'intestin par des micro-organismes résistants normalement exclus de l'organisme. Ce phénomène peut entraîner de graves complications comme une prolifération de *Clostridium difficile* qui pourrait entraîner une colite pseudomembraneuse.

La modification de la flore intestinale s'observe particulièrement avec les céphalosporines qui s'accumulent dans la bile. Parce que le céfépime est principalement éliminé par voie rénale, cet effet est moins prononcé.

L'effet de plusieurs doses intraveineuses de céfépime sur la flore intestinale a été étudié chez des sujets en bonne santé. On n'a noté que peu d'effets après un traitement d'une durée de 6 jours et on n'a pas observé de prolifération de micro-organismes résistants.

TOXICOLOGIE**Toxicité aiguë**

Espèces/ souche	Voie d'admin- istration	Sexe (N)	Préparations**	Doses (mg/kg)	Dose létale minimale estimée (mg/kg)
Souris / SW	i.v.	M (10) F (10)	base	1 000 - 2 000	> 1 500*
Souris / CD-1	i.v.	M (10) F (10)	NaCl	2 500 - 3 500	> 3 500* (M) > 3 000* (F)
Rats / SD	i.v.	M (10) F (10)	/L-arg	700 - 1 500	1 272* (M) 1 067* (F)
	i.v.	M (10 - 12)	NaCl	400 - 1 800	775 - 866*
	i.v.	M (10 - 20) F (10)	base	300 - 900	667 - 669*
	i.m.	M (10) F (10)	NaCl	3 000	> 3 000
	i.p.	M (10) F (10)	NaCl	3 000	> 3 000
	s.-c.	M (10) F (10)	NaCl	5 000	> 5 000
Lapins / NZ	i.v.	M (1 - 2) F (1 - 2)	NaCl	2 000 - 2 500	> 2 000
Chiens	i.v.	M (1) F (1)	NaCl	2 500	> 2 500
	i.v.	M (1) F (1)	/L-arg	2 000	> 2 000
Singes	i.v.	M (1 - 2) F (1 - 2)	base	2 500 - 4 000	> 4 000
	i.v.	M (1) F (1)	NaCl	4 000	> 4 000

* Dose létale médiane

** Préparations : NaCl = céfépime:NaCl, 1:1 mole; /L-arg = céfépime diHCl/L-arg, 1:0,72 rapport p/p

À l'exception des lapins, chez lesquels on a signalé des décès attribuables à une entérotoxémie (reliée à l'activité antibactérienne du céfépime), de 4 à 6 jours après le traitement, les toxicités importantes chez les autres espèces n'ont duré que peu de temps après l'injection intraveineuse du médicament. Chez les souris et les rats, les décès sont généralement survenus dans les premières minutes qui ont suivi l'administration intraveineuse. Les survivants ont semblé normaux par la suite. Les signes de toxicité chez les rongeurs incluaient l'ataxie, une diminution de l'activité, des troubles respiratoires, des contractions musculaires, des tremblements, la queue basse et des convulsions.

Chez les chiens et les singes, les signes de toxicité ont été transitoires et incluaient la salivation, des vomissements ou des haut-le-cœur, des tremblements (chiens) et une dilatation de la pupille (singes). Du point de vue clinique, tous les animaux ont semblé normaux quelques heures après le traitement.

Toxicité subaiguë

Espèce/ souche	N (sexe) / groupe	Intervalle posologique (mg/kg/jour)	Voie d'admi- nistration	Durée	Préparation ¹	Principales observations
Rats / SD	12 M 12 F	0 (eau pour injection), 100, 400, 800 ²	bolus i.v.	4 semaines	Base	<u>Tous les groupes</u> : Aucune modification clinicopathologique ou histopathologique reliée à la toxicité cumulative du médicament. <u>≥ 400 mg/kg</u> : 1 animal mort (F) dans le groupe recevant 400 mg/kg et 6 (4M, 2F), dans le groupe recevant 800 mg/kg, mort précédée par de l'ataxie, une diminution de l'activité, de troubles respiratoires, de contractions musculaires et de convulsions. La mort est survenue dans les 2 à 10 minutes suivant l'administration.
Rats / SD	10 M 10 F	0 (soluté physiologique), 0 (L-arginine), 10, 400, 800 ²	i.v.	4 semaines	/L-arg	<u>Tous les groupes</u> : Altération des tissus au point d'injection. <u>≥ 400 mg/kg</u> : Augmentation du poids des reins. <u>800 mg/kg</u> : Vacuolisation cytoplasmique minimale des tubules rénaux chez 1 rat (F).
Rats / SD	10 M 10 F	0 (soluté physiologique), 500, 1 000, 1 500	i.p.	4 semaines	NaCl	<u>≥ 500 mg/kg</u> : Irritation au point d'injection. Extension transitoire de la patte arrière. Coloration rougeâtre et tuméfaction du scrotum. Dilatation du caecum/ selles semi-liquides. <u>≥ 1 000 mg/kg</u> : Diminution du poids moyen du foie. <u>1 500 mg/kg</u> : Diminution du poids corporel et gain pondéral.
Rats / SD	10 M 10 F	0 (soluté physiologique, 100, 500, 1 000 ²	s.-c.	12 semaines	NaCl	<u>Tous les groupes</u> : Légère irritation au point d'injection. Augmentation légère à modérée des concentrations d'ALT et d'AST non reliées à la dose ou à la durée du traitement. <u>≥ 500 mg/kg</u> : 1 (M) dans le groupe recevant 500 mg/kg et 1 (M) recevant 1 000 mg/kg ont été sacrifiés agonisants; sans lien avec le médicament. <u>1 000 mg/kg</u> : Diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture. Vacuolisation cytoplasmique modérée des tubules rénaux proximaux (F).

¹ Préparations utilisées : NaCl = céfépime:NaCl, 1:1mole; /L-arg = céfépime diHCl / L-arginine, 1,0:0,72 p/p; Sulfate / L-arg = sulfate de céfépime/L-arginine, 1:0,78 p/p

² Dose quotidienne divisée également entre la dose du matin et celle du soir

Toxicité subaiguë (suite)

Espèce/ souche	N (sexe) / groupe	Intervalle posologique (mg/kg/jour)	Voie d'admi- nistration	Durée	Préparation ¹	Principales observations
Chiens / Beagle	2 M 2 F	0 (L-arginine), 100 ²	i.v.	4 semaines	/L-arg	<u>Tous les groupes</u> : Les animaux se sont débattus ou ont crié pendant l'injection; ils se sont léché la patte après l'injection. Salivation (F). Augmentation des concentrations sériques d'AST chez un chien témoin et chez 3 chiens traités par le céfépime reliée à une irritation musculaire locale. Irritation légère au point d'injection.
Chiens / Beagle	2 M 2 F	0 (soluté physiologique), 0 (L-arginine) 100, 300, 600	i.v.	4 semaines	/L-arg	<u>100 mg/kg</u> : Salivation (M) et vomissements ou haut-le-cœur (F) au cours des dernières semaines. <u>≥ 300 mg/kg</u> : Salivation et vomissements ou haut-le-cœur pendant ou après l'administration. Augmentation du volume de l'urine dans le groupe recevant la dose intermédiaire (M) et le groupe recevant la dose élevée (M et F). <u>600 mg/kg</u> : Diminution de l'activité et légers tremblements musculaires (F) notés pendant peu de temps après l'administration. Augmentation des concentrations de cholestérol sérique chez 2 chiens (F).
Chiens/ Beagle	3 - 5 M, F	0 (soluté physiologique), 0 (L-arginine), 50, 300, 600	i.v.	4 semaines (+ 4 semaines de rétablis- sement)	/L-arg	<u>Tous les groupes</u> : Salivation reliée à la dose, haut-le-cœur ou vomissements, bouffées vasomotrices, coups de patte à la tête et augmentation de la fréquence cardiaque avant, pendant et peu de temps après l'administration de la dose (< 30 minutes). Augmentation du poids des reins reliée à la dose. <u>≥ 300 mg/kg</u> : Augmentation des granules (PAS+) dans les tubules rénaux proximaux. <u>600 mg/kg</u> : Hypoactivité. Légère diminution des plaquettes, de l'hémoglobine ou de l'hématocrite chez un chien sur 10. Légère augmentation des concentrations de sodium, de protéines, d'albumine et de cholestérol. Augmentation marquée du poids des reins (F).

¹ Préparations utilisées : NaCl = céfépime:NaCl, 1:1mole; /L-arg = céfépime diHCl / L-arginine, 1,0:0,72 p/p; Sulfate / L-arg = sulfate de céfépime/L-arginine, 1:0,78 p/p

² Dose quotidienne divisée également entre la dose du matin et celle du soir

Toxicité subaiguë (suite)

Espèce/ souche	N (sexe) / groupe	Intervalle posologique (mg/kg/jour)	Voie d'admi- nistration	Durée	Préparation ¹	Principales observations
Singes/ Cynomolgus	2 M 2 F	0 (eau pour injection), 100, 300, 600	i.v.	4 semaines	Base	<u>Tous les groupes</u> : Coloration rouge et croûtes au point d'injection. <u>600 mg/kg</u> : Salivation, vomissements, ataxie pendant ou immédiatement après l'administration. Diminution de la consommation de nourriture et perte pondérale chez un singe (F).
Singes / Cynomolgus	1 - 2 M, F	0 (témoin), 0 (L- arginine / sulfate de sodium), 600	i.v.	4 semaines	Sulfate / L-arg	<u>Tous les groupes</u> : Coloration rouge et croûtes au point d'injection. <u>600 mg/kg</u> : Vomissements après l'administration. Légère diminution de la consommation de nourriture chez une femelle. Cylindrurie (cylindres hyalins et cireux) et augmentation des concentrations des protéines urinaires et de la densité de l'urine.
Singes/ Cynomolgus	2 M 2 F	0 (soluté physiologique), 100, 300, 600	IV	12 semaines	NaCl	<u>Tous les groupes</u> : Irritation au point d'injection. Augmentation minimale des granules (PAS+) dans les tubules rénaux proximaux (hétérolysosomes). <u>≥ 300 mg/kg</u> : Cylindres urinaires (hyalins) et augmentation des cellules épithéliales dans l'urine. <u>600 mg/kg</u> : Un singe mort (F) après la 78 ^e dose. Détresse respiratoire, salivation, prostration, pattes de derrière flasques et tremblements avant la mort. L'animal semblait normal avant la 78 ^e dose.

¹ Préparations utilisées : NaCl = céfépime:NaCl, 1:1 mole; /L-arg = céfépime diHCl / L-arginine, 1,0:0,72 p/p; Sulfate / L-arg = sulfate de céfépime/L-arginine, 1:0,78 p/p

² Dose quotidienne divisée également entre la dose du matin et celle du soir

Toxicité chronique

Espèces / souche	N (sexe) / Groupe	Intervalle posologique (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée	Préparation ¹	Principales observations
Rats / SD	25 M 25 F	0 (soluté physiologique) 0 (L-arginine), 100, 500, 1 000 ²	s.-c.	26 semaines (12 semaines de rétablissement)	/L-arg	<p><u>Tous les groupes</u> : Irritation au point d'injection reliée à la dose, accompagnée d'altérations secondaires de la numération érythrocytaire ou de la numération leucocytaire, augmentation du poids des organes ou de l'hématopoïèse dans la rate, le foie et la moelle osseuse. Augmentation reliée à la dose de la consommation d'eau au cours des deux premiers mois.</p> <p><u>500 mg/kg</u> : 1 (M) a été sacrifié agonisant pendant l'administration; 1 (M) a été sacrifié pendant la période de rétablissement. Les morts n'ont pas été reliées à la toxicité systémique ou aiguë du médicament. Fibrosarcome au point d'injection chez 2 mâles ayant apparu pendant la période de rétablissement.</p> <p><u>≥ 500 mg/kg</u> : Augmentation de la consommation de nourriture chez une femelle du groupe intermédiaire et chez les mâles et les femelles du groupe recevant la dose élevée. Augmentation du poids des reins avec augmentation des granules (PAS+) dans les tubules rénaux proximaux et exacerbation de la néphropathie reliée à l'âge. Dilatation du caecum.</p> <p><u>1 000 mg/kg</u> : 2 (M) ont été sacrifiés agonisants au cours du traitement. Les morts ne sont pas reliées à la toxicité aiguë ou systémique du médicament. Diminution du poids corporel et gain pondéral chez les mâles.</p>

¹ Préparations utilisées : NaCl = céfépime:NaCl, 1:1 mole; /L-arg = céfépime diHCl / L-arginine, 1.0:0,72 p/p; Sulfate / L-arg = sulfate de céfépime/L-arginine, 1:0,78 p/p

² La dose quotidienne a été divisée également entre les doses du matin et du soir

Toxicité chronique (suite)

Espèces / souche	N (sexe) / Groupe	Intervalle posologique (mg/kg/jour)	Voie d'administration	Durée	Préparation ¹	Principales observations
Chiens / Beagle	5 M 5 F	0 (soluté physiologique), 0 (L-arginine) 50, 150, 450	i.v.	26 semaines (12 semaines de rétablissement)	/L -arg	<p><u>Tous les groupes</u> : Salivation, vomissements, haut-le-cœur et bouffées vasomotrices après l'administration de céfépime avec L-arginine.</p> <p><u>50 mg/kg</u> : 1 (M) a été trouvé mort le 139^e jour (sans lien avec le médicament).</p> <p><u>≥ 150 mg/kg</u> : Anémie, thrombocytopénie ou leucopénie chez 9 chiens sur 10 du groupe recevant la dose élevée et chez 8 des 10 chiens recevant la dose intermédiaire. La thrombocytopénie et la leucopénie sont survenues après 34 jours et l'anémie, après 54 jours, à la dose de 450 mg/kg. Les effets sont survenus plus tard (63^e jour, pour la thrombocytopénie et après 3 mois, pour l'anémie) à la dose de 150 mg/kg. On a interrompu l'administration chez 4 et 1 chien recevant, respectivement, la dose élevée et la dose intermédiaire et on a observé un renversement des modifications hématologiques. Légère élévation des concentrations de chlorure, de sodium et de globuline. Légère diminution de l'urobilinogène. Augmentation des granules (PAS+) dans le cytoplasme des tubules rénaux proximaux (hétérolysosomes). Hématopoïèse extramédullaire et hémosidrose dans le foie et la rate, reliées aux modifications hématologiques (érythrocytes). Modification de la densité de la moelle osseuse chez 1 chien recevant la dose intermédiaire et chez 2, recevant la dose élevée.</p> <p><u>450 mg/kg</u> : 1 chienne a été sacrifiée en raison d'un déficit de prothrombine relié à une hémorragie. Ataxie occasionnelle; diminution de l'activité (1M, 2F) et tremblements (2F) avec retour à la normale en 5 à 20 minutes. Alopecie (1M, 1F).</p>

¹ Préparations utilisées : NaCl = céfépime:NaCl, 1:1 mole; /L-arg = céfépime diHCl / L-arginine, 1.0:0,72 p/p; Sulfate / L-arg = sulfate de céfépime/L-arginine, 1:0,78 p/p

² La dose quotidienne a été divisée également entre les doses du matin et du soir

Reproduction et tératologie

Espèce/ souche	N (sexe)/ dose	Dose (mg/kg/j)	Voie d'admini- stration	Préparation ¹	Principales observations
SEGMENT I					
Rat / SD	23 M 23 F	0 (soluté physiologique) 250, 500 ou 1 000 ² comme suit : M : 64 jours avant l'accouplement jusqu'au 7e jour suivant l'accouplement F : 14 jours avant l'accouplement jusqu'au 7e jour après l'accouplement	s.-c.	NaCl	Aucun effet indésirable sur la performance de reproduction ou sur la fertilité. Diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture dans le groupe recevant la dose intermédiaire F ₀ (M) et le groupe recevant la dose élevée F ₀ (M et F). Incidence plus importante de fausses couches après la nidation dans le groupe recevant la dose élevée, mais s'inscrivant dans les intervalles chronologiques pour les groupes témoins; une diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture pourrait avoir contribué à ce phénomène. Aucune malformation, quelques cas de retard d'ossification.
Rats / SD	24 M 24 F	0 (soluté physiologique), 0 (L-arginine) 150, 500 ou 1 000 ² comme suit : M : 63 jours avant l'accouplement et pendant l'accouplement F : 14 jours avant l'accouplement et pendant l'allaitement	s.-c.	/L-arg	Au cours de la première semaine de traitement, selles molles dans le groupe recevant la forte dose. Diminution du gain pondéral du 28 ^e au 63 ^e jour dans le groupe recevant la dose élevée F ₀ (M). Augmentation du poids des reins dans le groupe recevant la dose élevée et diminution du poids des glandes pituitaire et surrénales dans le groupe recevant la dose élevée (M). Dilatation du caecum chez les F ₀ recevant le céfépime (F). Aucun effet sur le développement prénatal ou la mise bas; ni sur l'implantation des embryons, leur survie ou la lactation. Aucun effet sur le développement ou le comportement des F ₁ . Diminution du poids du cœur chez les F ₁ ayant reçu la dose élevée au moment du sevrage. Diminution du poids des testicules chez un F ₁ recevant la dose élevée à la dixième semaine et après l'accouplement.
SEGMENT II					
Souris/ CD1	25 F	0 (soluté physiologique), 300, 600, 1 200 du 6 ^e au 15 ^e jour de la gestation (sacrifiées au 18 ^e jour de la gestation)	i.v.	NaCl	Aucune preuve de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénicité à aucune des doses. Plus forte incidence de retard d'ossification (phalange) à la dose élevée

¹ Préparations utilisées : NaCl = céfépime:NaCl, 1:1 mole; /L-arg = céfépime diHCl/L-arginine, 1.0:0,72 p/p

² Les doses quotidiennes sont divisées également entre la dose du matin et celle du soir

Reproduction et tératologie (suite)

Espèce/ souche	N (sexe)/ dose	Dose (mg/kg/j)	Voie d'admini- stration	Préparation ¹	Principales observations
Souris/ SD	34 F	0 (soluté physiologique), 250, 500, 1 000 ² du 7 ^e au 17 ^e jour de la gestation. 22 F/groupe sacrifiées au jour 21; le reste des femelles ont mis bas 11 ou 12 rats par groupe de F ₁ évaluation périnatale et postnatale (les femelles F ₁ ont été sacrifiées au jour 14 de la gestation).	s.c.	NaCl	Une femelle F ₀ recevant la dose élevée est morte au 8 ^e jour de traitement. Diminution de la consommation de nourriture chez les rates recevant les doses intermédiaire et élevée. La fertilité, la gestation, la mise bas, la lactation des rates du groupe F ₀ n'ont pas été affectées. Inhibition légère de la croissance des ratons (F). Aucun effet sur le développement des F ₁ (sensoriel, neuromusculaire ou reproducteur). Aucune preuve de tératogénicité à aucune des doses (F ₀ ou F ₁).
Rats/ SD	25 F	0 (soluté physiologique), 250, 500, 1 000 ² du 6 ^e au 17 ^e jour de la gestation (sacrifice au jour 20)	s.-c.	/L-arg	Aucune preuve d'embryolétalité, de fœtotoxicité ou de tératogénicité à aucune des doses. Diminution de la consommation de nourriture et gain pondéral chez la mère du groupe recevant la dose élevée.
Rats/SD	12 F	0 (soluté physiologique), 250, 500, 1 000 ² du 7 ^e au 17 ^e jour de la gestation. Huit ratons par portée ont été évalués pendant la période postnatale (PN) jusqu'au 22 ^e jour. Le reste a été sacrifié 4 jours après naissance. Les F ₀ ont été sacrifiées 22 jours après naissance.	s.-c.	/L-arg	La consommation de nourriture a diminué dans tous les groupes ayant reçu le céfépime au début de la gestation et on a observé une augmentation dans les groupes recevant les doses intermédiaire et élevée chez les rates F ₀ du 4 ^e au 7 ^e jour suivant la mise bas. On a noté une diminution du poids de la thyroïde dans les groupes recevant les doses intermédiaire et élevée, les rates F ₀ ont été sacrifiées le 22 ^e jour après la mise bas. Aucune preuve de tératogénicité ou d'effets sur le comportement ou le développement.
Lapins/ NZW	30 F	0 (soluté physiologique), 25, 50, 100 du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation (sacrifice au 20 ^e jour)	i.v.	NaCl	Une femelle non gravide recevant la dose élevée est morte au 25 ^e jour de gestation. Urine rouge chez deux femelles recevant les doses élevée et intermédiaire. Diminution du poids corporel chez les femelles recevant la dose élevée. Faible taux de gravidité pour tous les groupes incluant le groupe témoin. Aucune preuve d'embryotoxicité ou de tératogénicité à aucune des doses.

¹ Préparations utilisées : NaCl = céfépime:NaCl, 1:1 mole; /L-arg = céfépime diHCl/L-arginine, 1.0:0,72 p/p

² Les doses quotidiennes sont divisées également entre la dose du matin et celle du soir

Reproduction et tératologie (suite)

Espèce/ souche	N (sexe)/ dose	Dose (mg/kg/j)	Voie d'admini- stration	Préparation ¹	Principales observations
Lapin/ NZW	20 F	0 (soluté physiologique), 0 (L-arginine), 25, 50, 100 du 6 ^e au 19 ^e jour de la gestation (sacrifice au jour 29)	i.v.	/L-arg	Toxicité maternelle à 100 mg/kg, accompagnée de détresse gastro-intestinale, de diminution du gain pondéral, de diminution de la consommation de nourriture et de la mort de 4 animaux. Légère diminution du gain pondéral chez la mère dans tous les autres groupes incluant les témoins L-arginine. Légère diminution du poids du fœtus à la dose de 100 mg/kg. Aucune preuve de tératogénéicité.
SEGMENT III					
Rats/ SD	25 F	0 (soluté physiologique), 250, 500, 1 000 ² du 16 ^e jour de la gestation jusqu'au 20 ^e jour de la lactation F ₁ choisis accouplés (20/sexe/dose); F ₁ (F) sacrifiées après le début de la lactation. F ₂ sacrifiées 4 jours après naissance	s.-c.	/L-arg	Diminution du gain pondéral F ₀ et de la consommation de nourriture au cours du traitement dans tous les groupes traités par le céfépime. Diminution du poids corporel des F ₁ recevant la dose élevée de la naissance jusqu'à l'allaitement. Aucun effet indésirable sur le développement des F ₁ , incluant la performance de reproduction sans aucun effet sur la génération F ₂ jusqu'à la naissance.

¹ Préparations utilisées : NaCl = céfépime:NaCl, 1:1 mole; /L-arg = céfépime diHCl/L-arginine, 1.0:0,72 p/p

² Les doses quotidiennes sont divisées également entre la dose du matin et celle du soir

Étude spéciales

Après l'administration sous-cutanée de 100 ou de 500 mg/kg par jour aux rats mâles du 6^e au 19^e jour après la naissance, aucune toxicité testiculaire attribuable au céfépime n'a été observée.

Aucune preuve de néphrotoxicité n'a été apparente chez les lapins à la suite de l'administration intraveineuse du céfépime à des doses uniques allant jusqu'à 1 000 mg/kg. Par suite de l'administration intrapéritonéale chez les souris et de l'administration intradermique chez des cobayes, le céfépime et le céfépime conjugué à une protéine hétérologue ont été faiblement immunogènes.

Les effets cardiovasculaires possibles du céfépime, administré par voie intraveineuse, ont été étudiés chez des rats et des chiens anesthésiés. On n'a observé aucun effet important chez les rats à des doses allant jusqu'à 400 mg/kg ni chez les chiens à des doses allant jusqu'à 450 mg/kg. Chez les chiens, l'injection d'un bolus de 450 mg/kg de céfépime/L-arginine ou d'une quantité équivalente de L-arginine seule a été suivie d'une diminution transitoire de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de la résistance vasculaire périphérique. L'évaluation des fonctions du système nerveux n'a pas indiqué d'effets importants chez les rats ou les chiens.

Mutagenicité et génotoxicité

Le céfépime ne s'est pas montré mutagène lors des épreuves de mutation réverse de Ames/Salmonella et *E. coli* WP2uvrA. Les résultats des épreuves de mutation des gènes des cellules mammaires dans l'ovaire du hamster chinois (CHO)/HGPRT ont aussi été négatifs. Les épreuves de mutation génétique ont été effectuées avec et sans systèmes d'activation métabolique exogène. Lors d'une étude de lésion et de réparation de l'ADN dans des cultures d'hépatocytes primaires, les résultats ont aussi été négatifs. Les résultats de la clastogenèse ont été négatifs lors d'un dosage des fibroblastes CHO, mais ont été positifs dans les cultures de lymphocytes primaires humains après 20 heures d'exposition, mais non pas après 4 heures d'exposition. Les résultats ont été négatifs lors des épreuves d'échanges fraternels chromatides et d'aberration chromosomique, toutes les deux effectuées sur des lymphocytes non divisibles indiquant que le céfépime n'a pas directement endommagé l'ADN de ces lymphocytes humains.

Chez la souris, le céfépime, administré par voie intraveineuse à des doses supérieures à 1 000 mg/kg, n'a pas entraîné de génotoxicité dans la moelle osseuse. Chez la souris également, le céfépime administré par voie sous-cutanée à des doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg, pendant deux jours, ou en une dose unique par voie intraveineuse de 1 200 mg/kg n'a entraîné aucune toxicité lors des tests du micronoyau.

RÉFÉRENCES

1. Bosso JA, Saxon BA et Matsen JM
Comparative Activity of Cefepime, Alone and in Combination, Against Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* and *Pseudomonas cepacia* from Cystic Fibrosis Patients
Antimicrob. Agents and Chemother., vol. 35, n° 4, p. 783 et 784, 1991.
2. Barbhaiya RH, Knupp CA, *et al.*
Safety, Tolerance and Pharmacokinetics of Cefepime Administered Intramuscularly to Healthy Subjects
J. Clin. Pharmacol. vol. 30, p. 900 à 910, 1990.
3. Barbhaiya RH, Forgue ST, *et al.*
Pharmacokinetics of Cefepime After Single and Multiple Intravenous Administration in Healthy Subjects
Antimicrob. Agents Chemother., vol. 36, p. 552 à 557, 1992.
4. Barbhaiya RH, Knupp CA et Pittman KA
Effect of Age and Gender on the Pharmacokinetics of Cefepime
Antimicrob. Agents Chemother., vol. 36, n° 6, p. 1181 à 1185, 1992.
5. Barbhaiya RH, Knupp CA, *et al.*
Pharmacokinetics of Cefepime in Subjects with Renal Insufficiency
Clin. Pharmacolol. Ther., vol. 48, p. 268 à 276, 1990.
6. Barbhaiya RH, Knupp CA, *et al.*
Pharmacokinetics of Cefepime in Patients Undergoing Continuous Peritoneal Dialysis
Antimicrob. Agents Chemother., vol. 36, n° 7, p. 1387 à 1391, 1992.
7. Barbhaiya RH, Knupp CA, *et al.*
Lack of Pharmacokinetics Interaction Between Cefepime and Amikacin in Humans
Antimicrob. Agents Chemother., vol. 36, n° 7, p. 1382 à 1386, 1992.
8. Chadha D, Wise R, *et al.*
Cefepime Concentrations in Bronchial Mucosa and Serum Following a Single 2 Gram Intravenous Dose
J. Antimicrob. Chemother., vol. 25, p. 959 à 963, 1990.
9. Edelstein H, Chirugi V, *et al.*
A Randomized Trial of Cefepime (BMY-28142) and Ceftazidime for the Treatment of Pneumonia
J. Antimicrob. Chemother., vol. 28, p. 569 à 575, 1991.
10. Gentry LO et Rodriguez-Gomez G
Randomized Comparison of Cefepime and Ceftazidime for Treatment of Skin, Surgical Wound, and Complicated Urinary Tract Infections in Hospitalized Subjects
Antimicrob. Agents and Chemother., vol. 35, n° 11, p. 2371 à 2374, 1991.

11. Giamarellou H
Clinical Experience with the Fourth Generation Cephalosporins
J. Chemotherapy, vol. 8, suppl. 2, p. 91 à 104, 1996.
12. Kalman D, Barriere SL et Lamar Johnson B
Pharmacokinetic Disposition and Bactericidal Activities of Cefepime, Ceftazidime, and Cefoperazone in Serum and Blister Fluid
Antimicrob. Agents and Chemother., vol. 36, n° 2, p. 453 à 457, 1992.
13. Kessler RE, Bies M, *et al.*
Comparison of a New Cephalosporin, BMY-28142, with other Broad Spectrum B-lactam Antibiotics
Antimicrob. Agents Chemother., vol. 27, p. 207 à 216, 1985.
14. Kovarik JM, ter Maarten JC, *et al.*
Pharmacokinetics of Cefepime in Patients with Respiratory Tract Infections
Antimicrob. Agents Chemother., vol. 34, p. 1885 à 1888, 1990.
15. Neu HC
Safety of Cefepime: A New Extended-Spectrum Parenteral Cephalosporin
The Amer. J. Med., vol. 100, p. 6A-68S-6A-75S, 1996.
16. Nye KJ, Shi YG, Andrews JM et Wise R
Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Cefepime
J. Antimicrob. Chemother., vol. 24, p. 23 à 28, 1989.
17. Ramphal R, *et al*
Clinical Experience with Single Agent and Combination Regimens in the Management of Infection in the Febrile Neutropenic Patient
The Amer. J. Med., vol. 100, p. 6A-83S-6A-89S, 1996.
18. Okamoto MP, Chin A, *et al.*
Analysis of Cefepime Tissue Penetration into Human Appendix
Pharmacotherapy, vol. 11, p. 353 à 358, 1991.
19. Oster S, Edelstein H, *et al*
Open Trial of Cefepime (BMY-28142) for Infections in Hospitalized Patients
Antimicrob. Agents and Chemother., vol. 34, n° 6, p. 954 à 957, 1990.
20. Shah PM
The Position of Recently Developed Broad-Spectrum Antibiotics in Bacterial Septicemia
Chemotherapy, vol. 8, suppl. 2, p. 105 à 111, 1996.
21. Document du NCCLS M100-S5, vol. 14, n° 16, 5^e supplément international, décembre 1994.
22. Document du NCCLS M2-A5, vol. 13, n° 24, décembre 1993.
23. Document du NCCLS M7-A3, vol. 13, n° 25, décembre 1993.

24. Cefepime Hydrochloride Injection: Six-Month Periodic Safety Update Report, 17 mai 2000, ISN1560.1.
25. Cockcroft DW et Gault MH
Prediction of creatinine clearance from serum creatinine
Nephron. 16: 31-41 (1976)
26. Schwartz GJ, et al
A Simple Estimate of Glomerular Filtration Rate in Children Derived From Body Length and Plasma Creatinine.
Pediatrics 58 (2) 259-263 (1976)
27. Dechaux M, et al
Créatinine Plasmatique, Clearance et Excrétion Urinaire de la Créatinine Chez l'enfant
Arch. France Péd. 35: 53-62 (1978)