

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **Pratio-CEFUROXIME**

**Comprimés de céfuroxime axétil USP**

**250 mg et 500 mg de céfuroxime**

**Antibiotique**

**Teva Canada Limitée**  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada, M1B 2K9

Date de rédaction :  
Le 19 septembre 2017

**N° de contrôle : 208784**

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>Pr</sup>**ratio-CEFUROXIME**

**Comprimés de céfuroxime axétil USP**

**250 mg et 500 mg de céfuroxime/comprimé**

**Antibiotique**

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le céfuroxime axétil est un promédicament actif du céfuroxime, destiné à la voie orale. Après l'administration orale, le céfuroxime axétil, sous la forme de **ratio-CEFUROXIME\***, est absorbé dans le tractus gastro-intestinal et est rapidement hydrolysé par des estérases non spécifiques présentes dans la muqueuse intestinale et le sang, pour être libéré sous forme de céfuroxime dans la circulation sanguine. La transformation en céfuroxime, la forme active sur le plan microbiologique, est rapide. Le céfuroxime axétil conserve les propriétés intrinsèques du céfuroxime. L'effet bactéricide du céfuroxime s'explique par sa fixation à une ou plusieurs enzymes appelées protéines de liaison à la pénicilline (PLP), lesquelles interviennent dans la biosynthèse de la paroi bactérienne.

L'inhibition de la synthèse de la paroi qui en résulte entraîne la mort de la bactérie. Plus spécifiquement, le céfuroxime possède une grande affinité pour la PLP3, principal site de fixation du céfuroxime aux micro-organismes Gram négatif, comme *E. coli*.

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

**ratio-CEFUROXIME** (céfuroxime axétil) est indiqué pour le traitement des infections légères à modérément graves causées par des souches sensibles des micro-organismes identifiés comme agents causals des maladies suivantes :

### **Infections des voies respiratoires supérieures**

Pharyngite et amygdalite causées par *Streptococcus pyogenes*.

Otite moyenne causée par *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (streptocoques  $\beta$ -hémolytiques du groupe A), *Haemophilus influenzae* (souches productrices ou non de  $\beta$ -lactamases) ou *Moraxella catarrhalis*. Sinusite causée par *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae* (y compris les souches ampicillinorésistantes).

---

\* Toutes les doses sont exprimées en mg de céfuroxime (base).

### **Infections des voies respiratoires inférieures**

Pneumonie et bronchite causées par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* (y compris les souches ampicillinorésistantes), *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* ou *Moraxella catarrhalis*.

### **Infections cutanées**

Infections cutanées causées par *Staphylococcus aureus* (sensible à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes* ou *Streptococcus agalactiae*.

La sensibilité au céfuroxime axétil varie selon les régions géographiques et le temps, aussi recommande-t-on de consulter les données de sensibilité locales lorsque cela est possible (voir **MICROBIOLOGIE**). On doit effectuer les tests bactériologiques permettant d'identifier l'agent causal et sa sensibilité au céfuroxime. Une fois les résultats obtenus, le traitement antibiotique doit être modifié, au besoin.

Pour réduire l'apparition de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de **ratio-CEFUROXIME** et des autres agents antibactériens, **ratio-CEFUROXIME** ne doit être utilisé que pour traiter des infections dont la cause confirmée ou fortement soupçonnée est une bactérie sensible. Si des renseignements sont connus sur la culture et la sensibilité, ils doivent être pris en compte dans le choix ou la modification du traitement antibactérien. En l'absence de telles données, les tendances locales sur le plan de l'épidémiologie et de la sensibilité peuvent aider au choix empirique d'un traitement.

### **CONTRE-INDICATIONS**

**ratio-CEFUROXIME** (céfuroxime axétil) est contre-indiqué chez tout patient qui a déjà eu une réaction d'hypersensibilité de type 1 au céfuroxime, ou à l'un de ses composants, ou à un antibiotique de la classe des céphalosporines.

### **MISES EN GARDE**

Avant d'amorcer un traitement par **ratio-CEFUROXIME** (céfuroxime axétil), on doit s'assurer que le patient n'a jamais eu de réaction d'hypersensibilité au céfuroxime, aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres médicaments. **ratio-CEFUROXIME** doit être administré avec précaution à un patient qui a déjà présenté une allergie, surtout s'il s'agit d'une allergie médicamenteuse. Certaines données cliniques et expérimentales ont mis en évidence une réactivité croisée partielle entre les céphalosporines et les pénicillines. On doit donc être particulièrement prudent si le patient a déjà fait une réaction allergique aux pénicillines ou à d'autres bêtalactamines. En cas de réaction allergique à **ratio-CEFUROXIME**, le patient doit cesser de le prendre et être traité, au besoin, par les médicaments habituels (p. ex. épinéphrine, antihistaminique, corticostéroïde).

## Maladies associées à *Clostridium difficile*

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec plusieurs antibactériens, dont le céfuroxime (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). La gravité des MACD peut aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui ont de la diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon après l'administration d'un antibactérien, peu importe lequel. Des cas de MACD ont été signalés qui sont survenus plus de deux mois après l'administration de l'antibiothérapie.

L'administration d'antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles peuvent contribuer à l'apparition d'une MACD. Les MACD peuvent résister au traitement antimicrobien et causer une morbidité et une mortalité importantes.

Des mesures thérapeutiques appropriées doivent être prises en cas de MACD présumée ou confirmée. Dans les cas bénins, il suffit généralement de cesser l'administration des agents non dirigés contre *Clostridium difficile* pour régler le problème. Par contre, dans les cas modérés ou graves, il faut envisager l'administration de liquides et d'électrolytes, l'apport complémentaire de protéines et l'utilisation d'un antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Étant donné qu'une chirurgie peut être nécessaire dans certains cas graves, l'opportunité d'une telle intervention doit être évaluée si l'état clinique du patient l'exige.

## Anémie hémolytique

**ratio-CEFUROXIME NE DOIT PAS ÊTRE EMPLOYÉ CHEZ LES PATIENTS AYANT DES ANTÉCÉDENTS D'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE ASSOCIÉE AUX CÉPHALOSPORINES, CAR LA RÉCURRENCE DE L'HÉMOLYSE EST BEAUCOUP PLUS GRAVE.**

Une anémie hémolytique à médiation immunitaire a été observée chez des patients recevant des antibiotiques de la classe des céphalosporines, y compris le céfuroxime. Des cas graves d'anémie hémolytique, y compris des décès, ont été signalés tant chez des adultes que chez des enfants. Si un patient devient anémique pendant le traitement par **ratio-CEFUROXIME** ou dans les 2 à 3 semaines qui suivent, on doit envisager un diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines et interrompre le traitement jusqu'à ce que l'étiologie de la maladie soit établie.

Il pourrait être utile de surveiller régulièrement les patients à la recherche de signes et de symptômes d'anémie hémolytique, y compris en examinant les paramètres hématologiques ou en effectuant le dosage des anticorps induits par le médicament, s'il y a lieu (voir **PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## Sensibilité/résistance

Apparition de bactéries résistantes au médicament

La prescription de **ratio-CEFUROXIME** en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée ne procurera probablement aucun bienfait au patient et risque d'entraîner l'apparition de bactéries résistantes au médicament.

## PRÉCAUTIONS

### **Généralités**

Les antibiotiques à large spectre, y compris **ratio-CEFUROXIME** (céfuroxime axétil), doivent être administrés avec prudence aux patients qui ont des antécédents de maladie gastro-intestinale, particulièrement de colite.

L'administration concomitante d'aminosides et de certaines céphalosporines s'est révélée néphrotoxique. Rien n'indique que le céfuroxime en monothérapie soit toxique pour les reins, bien que des augmentations transitoires des taux d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique aient été observées dans des études cliniques. Cependant, les effets d'un traitement concomitant par céfuroxime et un aminoside ne sont pas connus.

Des études laissent entendre que l'utilisation conjointe de diurétiques puissants, tels que le furosémide et l'acide étacrynique, augmenterait le risque de néphrotoxicité associé aux céphalosporines.

L'emploi du céfuroxime, comme celui d'autres antibiotiques, peut provoquer la prolifération de *Candida*. L'utilisation prolongée de **ratio-CEFUROXIME** peut également entraîner la prolifération d'autres micro-organismes résistants à cet antibiotique (p. ex. *enterococci* et *Clostridium difficile*). Il est donc essentiel de procéder à des évaluations répétées de l'état du patient. En cas de surinfection au cours du traitement, on doit prendre les mesures qui s'imposent. Si un micro-organisme devient résistant à l'antibiothérapie en cours, on doit interrompre le traitement par **ratio-CEFUROXIME** et lui substituer un autre antibiotique approprié.

### Grossesse

L'innocuité du céfuroxime chez la femme enceinte n'a pas été établie. **ratio-CEFUROXIME** ne devrait être administré à une femme enceinte que si les avantages escomptés du traitement l'emportent sur les risques possibles pour la mère et le fœtus. Des études menées sur des animaux ont montré que l'administration de céfuroxime par voie parentérale à des lapines gravides modifiait le processus de calcification des os chez le fœtus et était toxique pour la mère. Dans des études de reproduction menées chez le rat et la souris, des doses orales de céfuroxime axétil correspondant à 50 à 160 fois la dose recommandée chez l'humain n'ont entraîné aucun problème de fertilité ni effet nocif chez les fœtus. Aucune étude comparative rigoureuse n'a été menée chez la femme enceinte. Étant donné que les conclusions d'études réalisées chez l'animal ne peuvent pas toujours être extrapolées à l'humain, ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

### Allaitement

Étant donné que le céfuroxime passe dans le lait maternel, on doit envisager de cesser temporairement l'allaitement durant un traitement par **ratio-CEFUROXIME**.

## Interactions médicamenteuses

L'administration de médicaments qui réduisent l'acidité gastrique peut diminuer la biodisponibilité du céfuroxime, comparativement à celle qui est observée à jeun, et tend à annuler le phénomène d'accroissement de l'absorption postprandiale.

Comme d'autres antibiotiques, le céfuroxime axétil peut modifier la flore intestinale, ce qui se traduit par une réabsorption plus faible des œstrogènes et une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux (œstro-progestatifs).

## Interactions médicament – épreuves de laboratoire

**ratio-CEFUROXIME** peut entraîner un résultat faussement positif lors du dosage de la glycosurie par les méthodes faisant appel aux sels de cuivre (liqueur de Fehling, réactif de Benedict, comprimés Clinitest<sup>®</sup>), mais non par les méthodes enzymatiques (p. ex. Clinistix<sup>®</sup>, Tes-Tape<sup>®</sup>). Étant donné que le dosage par le ferricyanure peut donner un résultat faussement négatif, il est recommandé d'utiliser la méthode à la glucose-oxydase ou à l'hexokinase pour mesurer la glycémie des patients traités par **ratio-CEFUROXIME**.

Le céfuroxime n'interfère pas avec le dosage de la créatinine sérique ou urinaire par la méthode au picrate alcalin.

Les agents de la classe des céphalosporines ont tendance à être absorbés à la surface des globules rouges et à réagir avec les anticorps dirigés contre le médicament, ce qui a pour effet de produire des résultats positifs au test de Coombs (ce qui peut influencer sur les études des compatibilités sanguines) et, dans de très rares cas, une anémie hémolytique (voir **MISES EN GARDE** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## Capacité d'accomplir des tâches exigeant du jugement et des habiletés motrices ou cognitives

Comme ce médicament peut entraîner des étourdissements, on doit avertir les patients de faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent ou font fonctionner des machines.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables suivants ont été signalés :

**Troubles gastro-intestinaux** (environ 8 % des patients) : diarrhée (5,6 %), nausées (2,4 %), vomissements (2,0 %), selles molles (1,3 %). Des cas de douleur abdominale ont été signalés.

**Troubles hématologiques** : augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, éosinophilie, baisse du taux d'hémoglobine, épreuve directe de Coombs positive et, très rarement, anémie hémolytique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Troubles hépatiques** (3 % des patients) : augmentations transitoires des taux d'enzymes hépatiques (ALT, AST et LDH).

**Troubles du système nerveux central** (2,2 % des patients) : céphalées et étourdissements.

**Hypersensibilité** (1,3 % des patients) : éruptions cutanées (0,6 %), prurit (0,3 %), urticaire (0,2 %), essoufflement et rares cas de bronchospasme. Une réaction d'hypersensibilité au céfuroxime peut survenir chez des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité retardée aux pénicillines (voir **MISES EN GARDE**). Comme avec les autres céphalosporines, de rares cas de fièvre d'origine médicamenteuse ont été signalés.

**Effets divers:** Les effets indésirables suivants ont été associés, peu fréquemment toutefois, à l'administration de céfuroxime sodique par voie parentérale; ils peuvent donc constituer des effets indésirables du céfuroxime axétil administré par voie orale : somnolence, vaginite, augmentations transitoires des taux sériques de bilirubine, de créatinine et de phosphatase alcaline et du taux d'azote uréique sanguin.

## DONNÉES DE PHARMACOVIGILANCE SUR LES PRODUITS À BASE DE CÉFUROXIME

Outre les effets indésirables signalés dans le cadre des essais cliniques, les manifestations suivantes ont été rapportées de façon spontanée en pratique clinique chez les patients traités par le céfuroxime en comprimés. De façon générale, les données sont insuffisantes pour permettre d'en évaluer la fréquence ou d'établir un lien de cause à effet entre ces manifestations et le médicament.

**Infections et infestations :** prolifération de *Candida*.

**Réactions d'hypersensibilité :** Les réactions d'hypersensibilité suivantes ont été signalées : anaphylaxie, éruptions cutanées, œdème de Quincke, prurit, réaction s'apparentant à la maladie sérique, urticaire.

**Troubles cutanés :** érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse bulleuse toxique.

**Troubles du système nerveux central :** convulsions.

**Troubles gastro-intestinaux :** colite pseudomembraneuse (voir **MISES EN GARDE**).

**Troubles hépatiques :** De très rares cas d'ictère (surtout d'ictère cholestatique) et d'hépatite ont été signalés.

**Troubles sanguins :** thrombopénie et leucopénie (parfois profonde).

**Troubles urologiques :** dysfonction rénale.

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

On ne connaît aucun antidote outre les traitements d'appoint standard. La dialyse peut permettre de diminuer les concentrations excessives de céfuroxime dans le sérum. Pour le traitement des réactions d'hypersensibilité, voir **MISES EN GARDE**.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour assurer une absorption optimale, **ratio-CEFUROXIME** (céfuroxime axétil) doit être administré avec de la nourriture. Lors d'études comparatives sur la biodisponibilité chez l'adulte sain, la suspension de céfuroxime axétil ne s'est pas révélée bioéquivalente au céfuroxime axétil en comprimés. L'aire sous la courbe et la  $C_{max}$  moyennes de la suspension correspondaient, respectivement, à 91 % et à 71 % de celles du comprimé.

## POSOLOGIE

### COMPRIMÉS ratio-CEFUROXIME

#### Adultes et enfants de 12 ans et plus :

La posologie habituellement recommandée est de 250 mg, deux fois par jour. Cependant, elle peut être modifiée selon le type d'infection, comme il est indiqué ci-dessous :

TYPE D'INFECTION	POSOLOGIE
Pharyngite, amygdalite, sinusite, bronchite, infections cutanées	250 mg, 2 f.p.j.
Infections plus graves (p. ex. pneumonie)	500 mg, 2 f.p.j.

#### Nourrissons et enfants de moins de 12 ans :

L'emploi des comprimés **ratio-CEFUROXIME** n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

La durée habituelle du traitement par **ratio-CEFUROXIME** est de 7 à 10 jours. Si l'infection est causée par des streptocoques  $\beta$ -hémolytiques, le traitement doit être poursuivi pendant au moins 10 jours.

#### Insuffisance rénale

Le céfuroxime est excrété principalement par les reins. Par conséquent, pour compenser le ralentissement de l'excrétion chez les patients souffrant d'insuffisance rénale marquée, on recommande de réduire la posologie de **ratio-CEFUROXIME** (voir le tableau ci-dessous).

Clairance de la créatinine	Demi-vie ( $t_{1/2}$ ) (h)	Posologie recommandée
$\geq 30$ mL/min	1,4 – 2,4	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (la dose standard de 125 à 500 mg peut être administrée deux fois par jour)
10 – 29 mL/min	4,6	Administrer la dose standard aux 24 h
< 10 mL/min	16,8	Administrer la dose standard aux 48 h
Durant l'hémodialyse	2 – 4	Administrer une dose standard complémentaire à la fin de chaque séance de dialyse

L'innocuité et l'efficacité de l'ajustement posologique proposé n'ont pas été établies.

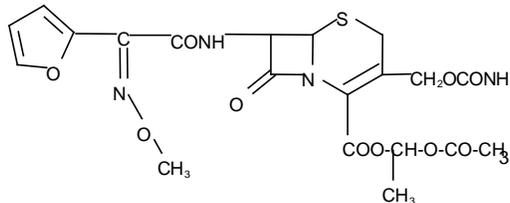
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Céfuroxime axétil

Nom chimique : (R,S)1-Hydroxyéthyl (6R,7R)-7-[2-(2-furyl)glyoxylamido]-3-(hydroxyméthyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate, 72-(Z)-(O-méthyl-oxime), 1-acétate 3-carbamate.

Formule développée :



Formule moléculaire :  $C_{20}H_{22}N_4O_{10}S$

Poids moléculaire : 510,5

Description : Le céfuroxime axétil est une poudre amorphe, de couleur blanche à crème. Il est soluble dans le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide, le 1,4-dioxane, le chloroforme, l'acétone, l'acide acétique glacial, l'acétate d'éthyle et le méthanol. Il est solubilisé en se décomposant dans de l'hydroxyde de sodium 2N; il est légèrement soluble dans l'eau, l'éther diéthylique, l'éthanol à 95 % et le toluène. Il est insoluble dans l'acide chlorhydrique 2N. Le céfuroxime axétil se décompose avant d'atteindre son point de fusion.

### Composition :

#### COMPRIMÉS

Chaque comprimé **ratio-CEFUROXIME** contient les excipients suivants : benzoate de sodium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, huile végétale hydrogénée, hydroxypropylméthylcellulose, laurylsulfate de sodium, méthylparabène, propylèneglycol, propylparabène et silice colloïdale.

Les comprimés **ratio-CEFUROXIME**, offerts en deux teneurs, contiennent 250 mg ou 500 mg de céfuroxime (sous forme de céfuroxime axétil).

## CONSERVATION

### COMPRIMÉS

Conserver les comprimés entre 15 °C et 30 °C.

## PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

### COMPRIMÉS

Les comprimés **ratio-CEFUROXIME**, offerts en deux teneurs, contiennent 250 mg ou 500 mg de céfuroxime (sous forme de céfuroxime axétil).

250 mg : Comprimés en forme de capsule, biconvexes, pelliculés, de couleur blanche à blanc cassé, portant l'inscription « GXES7 » sur une face et aucune inscription sur l'autre face. Les comprimés sont offerts en flacons de 60.

500 mg : Comprimés en forme de capsule, biconvexes, pelliculés, de couleur blanche à blanc cassé, portant l'inscription « GXEG2 » sur une face et aucune inscription sur l'autre face. Les comprimés sont offerts en flacons de 60.

## MICROBIOLOGIE

L'activité du céfuroxime contre diverses souches sensibles des microorganismes suivants a été démontrée tant *in vitro* qu'en milieu clinique (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

### **Microorganismes aérobies à Gram positif**

*Staphylococcus aureus* (sensible à la méthicilline)

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes* (y compris les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques du groupe A)

*Streptococcus agalactiae*

### **Microorganismes aérobies à Gram négatif**

*Haemophilus influenzae* (y compris les souches productrices ou non de  $\beta$ -lactamases et les souches résistantes à l'ampicilline)

*Haemophilus parainfluenzae*

*Klebsiella pneumoniae*

*Moraxella catarrhalis*

*Neisseria gonorrhoea*

Des données sur la sensibilité *in vitro* des microorganismes énumérés ci-après sont disponibles.

### **Microorganismes aérobies à Gram positif :**

*Staphylococcus aureus* (sensible à la méthicilline)

*Staphylococcus* spp. à coagulase négative (sensible à la méthicilline)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae* (y compris les souches sensibles ou résistantes à la pénicilline et les souches de sensibilité intermédiaire)

*Streptococci* spp.  $\beta$ -hémolytiques

*Streptococcus pyogenes*

### **Microorganismes aérobies à Gram négatif**

*Citrobacter freundii*

*Enterobacteriaceae*

*Enterobacter* spp.

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae* (y compris les souches productrices ou non de  $\beta$ -lactamases)

*Haemophilus parainfluenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella* spp.

*Moraxella catarrhalis*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Providencia* spp.

## Micoorganismes anaérobies

*Bacteroides* spp.

*Clostridium* spp.

*Fusobacterium nucleatum/necrophorum*

*Peptostreptococcus micros*

## Épreuves de sensibilité

Les résultats des épreuves de sensibilité par la méthode de diffusion (disques) ou de microdilution en bouillon doivent être interprétés d'après les critères du document M100-S24 du CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*), présentés dans le tableau I. Le contrôle de la qualité doit être effectué et évalué d'après les valeurs de référence présentées dans le tableau 2, publiées elles aussi par le CLSI.

**Tableau I — Diffusion sur disque et concentration minimale inhibitrice (CMI) – Seuil de sensibilité au céfuroxime**

Microorganisme	Critères d'interprétation du diamètre de la zone d'inhibition (mm) pour un disque de 30 µg*			Critères d'interprétation de la CMI (µg/mL)*		
	<u>Sensible</u>	<u>Intermédiaire</u>	<u>Résistant</u>	<u>Sensible</u>	<u>Intermédiaire</u>	<u>Résistant</u>
<i>Haemophilus influenzae</i>	≥ 20	17-19	≤ 16	≤ 4	8	≥ 16
Enterobacteriaceæ	≥ 23	15-22	≤ 14	≤ 4	8-16	≥ 32
<i>Staphylococcus</i> spp.			Note 1			Note 1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	-	-	≤ 1	2	≥ 4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Note 2			Note 2		

\*Critères d'interprétation tirés du document M100-S24 du CLSI.

1) Les souches de *S. aureus* et les staphylocoques à coagulase négative qui sont résistants à l'oxacilline sont considérés comme résistants au céfuroxime.

2) Les souches de *S. pyogenes* sensibles à la pénicilline peuvent être considérées comme étant sensibles au céfuroxime.

**Tableau II — Diffusion sur disque et CMI – Valeurs de référence pour le contrôle de la qualité des épreuves de sensibilité au céfuroxime**

<u>Souche de référence</u>	<u>Limites du diamètre de la zone d'inhibition (mm)*</u>	<u>Limites de la CMI (µg/ml)</u>
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	20-26	2-8
<i>Haemophilus influenzae</i> 49766	28-36	0,25-1
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	27-35	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	-	0,5-2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	-	0,25-1

\*Diffusion sur disque et CMI : Intervalles (valeurs limites) publiés dans le document M100-S24 du CLSI.

## PHARMACOLOGIE

### Chez l'humain

La biodisponibilité des comprimés de céfuroxime a fait l'objet d'un essai croisé à six permutations mené auprès de 12 adultes volontaires de sexe masculin qui ont reçu une seule dose de céfuroxime sodique par voie intraveineuse et cinq doses de céfuroxime axétil par voie orale. Des échantillons de sang ont été prélevés à intervalles déterminés pendant une période de 12 heures et les urines ont été recueillies durant les 24 heures qui ont suivi chaque prise. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau III.

**Tableau III — Pharmacocinétique du céfuroxime axétil administré sous forme de comprimés à des adultes**

DOSE (mg)	VOIE	À JEUN/ APRÈS REPAS	CONC. SÉRIQUE DE POINTE (µg/mL)	DÉLAI AVANT L'ATTEINTE DE LA CONC. (h)	ASC DE LA CONC. PLASMATIQUE EN FONCTION DU TEMPS (mg hL)	RÉCUPÉRATION DANS LES URINES 0-12 h (mg)	% DE LA DOSE RÉCUPÉRÉE DANS LES URINES	% DE LA DOSE ABSORBÉE PAR RAPPORT À LA VOIE I.V.	DEMI-VIE (h)
500	i.v.	à jeun	53,2	0,1	52,8	415	83	100	1,3
500	p.o.	à jeun	4,9	2,3	18,9	161	32	36	1,6
125	p.o.	après repas	2,1	2,2	6,7	65	52	51	1,2
250	p.o.	après repas	4,1	2,5	12,9	127	51	49	1,2
500	p.o.	après	7,0	3,0	27,4	242	48	52	1,2

DOSE (mg)	VOIE	À JEUN/ APRÈS REPAS	CONC. SÉRIQUE DE POINTE (µg/mL)	DÉLAI AVANT L'ATTEINTE DE LA CONC. (h)	ASC DE LA CONC. PLASMATIQUE EN FONCTION DU TEMPS (mg hL)	RÉCUPÉRATION DANS LES URINES 0-12 h (mg)	% DE LA DOSE RÉCUPÉRÉE DANS LES URINES	% DE LA DOSE ABSORBÉE PAR RAPPORT À LA VOIE I.V.	DEMI-VIE (h)
		repas							
1000	p.o.	après repas	13,6	2,5	50,0	434	43	47	1,3

Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques obtenues chez 12 volontaires qui ont reçu une seule dose de céfuroxime par voie i.v. et cinq doses de céfuroxime axétil par voie orale.

L'augmentation de la dose de céfuroxime s'est accompagnée d'une augmentation proportionnelle de la concentration sérique de pointe et de l'aire sous la courbe (ASC).

La biodisponibilité semble être indépendante de la dose, mais elle augmente en présence de nourriture. La biodisponibilité absolue des comprimés de céfuroxime axétil (dose de 500 mg) est passée de 36 % à jeun à 52 % après un repas.

Le pourcentage moyen de céfuroxime excrété dans les urines de 24 heures a été de 83 % après injection i.v. et de 43 à 52 % après administration par voie orale après un repas.

La demi-vie du céfuroxime après administration par voie orale à des adultes sains est de 1,2 à 1,6 heure.

### **Insuffisance rénale**

La pharmacocinétique du céfuroxime a été évaluée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale à des degrés divers. La demi-vie d'élimination du céfuroxime augmente de pair avec la diminution de la fonction rénale, d'où la recommandation d'ajuster la posologie chez ce groupe de patients (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Chez les patients qui suivent des traitements de dialyse, au moins 60 % de la quantité totale de céfuroxime présente dans l'organisme au début de la séance sera éliminée au cours d'une période de 4 heures. Par conséquent, une dose complémentaire unique de céfuroxime doit être administrée à la fin de chaque traitement d'hémodialyse.

### Pharmacologie animale

Les effets pharmacologiques secondaires du céfuroxime axétil ont été étudiés chez la souris, le rat et le chien après administration par voie orale d'une seule dose. Les témoins négatifs ont reçu une suspension placebo, et les témoins positifs, du chlorhydrate de mécamylamine (un inhibiteur des mouvements propulsifs de l'appareil digestif). Les résultats sont résumés dans le tableau IV.

**Tableau IV — Actions pharmacologiques secondaires chez les animaux après une seule dose orale de céfuroxime axétil**

ANIMAL	DOSE (mg/kg)	N <sup>BRE</sup> D'ANIMAUX*	PARAMÈTRES CONSIDÉRÉS	TEMPS D'OBSERVATION	EFFETS OBSERVÉS
souris	0,5	10	diamètre de la pupille, température corporelle, comportement général	0-1 h, intervalles de 24 heures pendant 7 jours	baisse de la température corporelle chez les femelles
rat	0,5	10	diamètre de la pupille, température corporelle, comportement général	0-1 h, intervalles de 24 heures pendant 7 jours	baisse de la température corporelle chez les femelles
chien	0,5	2	tension artérielle, fréquence cardiaque, électrocardiogramme, comportement général	2,25, 3, 6, 24 h	aucun
rat	0,5	10	mouvements propulsifs de l'appareil digestif	0,75 h	aucun

\* Chaque groupe était composé d'un nombre égal de mâles et de femelles.

Le céfuroxime axétil n'a eu aucun effet sur le comportement et le diamètre de la pupille chez la souris et le rat, et aucun effet sur les mouvements propulsifs de l'appareil digestif chez le rat. Chez le chien, le céfuroxime axétil administré par voie orale n'a eu aucun effet aigu sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque et l'électrocardiogramme.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Les détails expérimentaux des études de toxicité portant sur une dose unique sont résumés dans le tableau V.

**Tableau V — Toxicité aiguë**

ANIMAL	ÂGE	VOIE	DOSES (g/kg)	ANIMAUX /DOSE*	DURÉE D'OBSERVATION	LD <sub>50</sub> (g/kg)
souris	adulte	p.o.	0,6	20	3 jours	> 6
souris	adulte	p.o.	0,6	20	14 jours	> 6
souris	adulte	p.o.	6	20	14 jours	> 6
souris	adulte	p.o.	1,5, 3	12	14 jours	> 6
rat	adulte	p.o.	0,6	12	3 jours	> 6
rat	adulte	p.o.	0,6	12	14 jours	> 6
rat	adulte	p.o.	6	12	14 jours	> 6
rat	10 jours	p.o.	0,3	20	3 jours	> 3
rat	10 jours	p.o.	0,3	20	14 jours	> 3
rat	adulte	s.c.	1,5, 3	12	14 jours	> 3
chien	8-10 mois	p.o.	1,5, 3	4	14 jours	> 3

\* Chaque groupe était composé d'un nombre égal de mâles et de femelles.

Aucun animal n'est mort au cours de l'expérience. La dose létale médiane de céfuroxime axétil est donc, chez ces espèces, supérieure à la plus forte dose évaluée.

Le seul symptôme de toxicité générale observé a été une diminution temporaire du poids corporel chez les jeunes rats (âgés de 10 jours). Tous les autres animaux sont demeurés en apparente bonne santé durant la période d'observation.

Après la période d'observation, les souris et les rats ont été sacrifiés. L'examen histologique des principaux organes et tissus n'a révélé aucun signe de toxicité générale.

Chez la souris et le rat, les injections sous-cutanées ont causé une enflure localisée, explicable par l'accumulation d'importants volumes de suspension. À l'autopsie, de faibles accumulations sous-cutanées localisées du médicament à l'essai ainsi qu'une légère réaction des tissus périphériques ont été notées.

Trois jours après l'administration par voie orale, du produit compacté était toujours présent dans l'estomac de la plupart des souris et des rats. Les réactions inflammatoires observées sur les parois stomacales de plusieurs animaux ont été imputées à l'irritation causée par ces agrégats.

### Toxicité à long terme

Dans des études de toxicité subaiguë ou chronique menées chez des rats recevant de fortes doses de céfuroxime axétil par voie orale (1,0-2,5 g/kg/jour), l'accumulation de la substance médicamenteuse

et la formation de concrétions dans l'estomac de nombreux animaux ont entraîné des taux élevés de mortalité. Les concrétions étaient composées d'axétil semi-cristallin, d'eau, de nourriture, de polymères et d'impuretés, comparables à celles qui se trouvent dans le produit administré.

Chez le chien, il n'y a pas eu de problème de concrétions; les études ont toutes été menées jusqu'à la fin. Les détails expérimentaux des études de toxicité subaiguë ou chronique sont présentés dans le tableau VI.

**Tableau VI — Toxicité subaiguë et chronique**

ANIMAL	ÂGES*	VOIE	DOSES QUOTIDIENNES (g/kg)	ANIMAUX/ DOSE**	DURÉE PRÉVUE DU TRAITEMENT ET DE LA RÉCUPÉRATION	
rat	7-9 sem.	p.o.)	0, 0,1, 0,4	12	15 sem.	-
rat	7-9 sem.	p.o.)		12	15 sem.	22 jours
rat	7-9 sem.	p.o.)	0,8, 1,7, 2,5	12	15 sem.	-
rat	8-10 sem.	p.o.	0, 0,1, 0,4, 1,6	60	28 sem.	-
rat	9 sem.	p.o.	0, 0,15, 0,4, 1,0	30	90 jours	-
rat	7 sem.	p.o.)		32	28 sem.	-
rat	7 sem.	p.o.)	0, 0,1, 0,4, 1,0	24	28 sem.	5 sem.
rat	7 sem.	p.o.)		12	31 sem.	-
chien	12-16 sem.	p.o.	0, 0,1, 0,2, 0,4, 0,8	6	5 sem.	-
chien	8 mois	p.o.	0, 0,15, 0,4, 1,0	8	90 jours	-
chien	4,5-6 mois	p.o.	0, 0,1, 0,4, 1,6	8	27 sem.	-
chien	4,5-6 mois	p.o.	0, 0,4	4	27 sem.	3 sem.

\* Âge au début du traitement.

\*\* Chaque groupe était composé d'un nombre égal de mâles et de femelles.

### **Rat : étude d'une durée de 5 semaines**

Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été noté chez les groupes ayant reçu 0,1 ou 0,4 g/kg.

À la fin de l'étude, les mâles ayant reçu 0,8 ou 1,7 g/kg avaient un temps de coagulation prolongé. Une augmentation de la phosphatase alcaline sérique a été observée chez les rats mâles ayant reçu 1,7 g/kg. Des changements histologiques de la paroi stomacale, semblables à ceux constatés chez les animaux ayant reçu 2,5 g/kg/jour, ont été observés chez les mâles et les femelles ayant reçu 1,7 g/kg et ont été considérés comme principalement liés aux effets mécaniques de l'accumulation du médicament.

Tous les mâles ayant reçu la forte dose (2,5 g/kg) ont été sacrifiés au jour 9 et trois des femelles ont été sacrifiées ou sont mortes plus tard au cours de l'étude. La mort est survenue à la suite d'une détérioration clinique due à l'accumulation de l'ester du médicament dans l'estomac. La plupart des rats concernés étaient atteints de thrombopénie, tandis que l'un d'entre eux présentait un temps de céphaline légèrement prolongé. L'examen histologique a révélé des lésions mécaniques à la paroi de l'estomac et, dans un cas, une éosinophilie et de la desquamation éparses au niveau des tubules rénaux.

### **Rat : étude d'une durée de 90 jours**

Un certain nombre de rats sont morts pendant l'étude. Les examens macroscopiques et microscopiques ont permis de confirmer que ces décès n'étaient pas liés au céfuroxime axétil. L'état général des survivants est demeuré satisfaisant tout au long de l'étude, et le traitement n'a pas modifié l'augmentation normale du poids corporel.

Dans tous les groupes traités, il y a eu une légère diminution du nombre total de leucocytes en raison d'une diminution du nombre de neutrophiles et de lymphocytes. Cela s'explique probablement par l'effet protecteur du produit à l'essai contre les microbes qui peuvent influencer l'homéostasie leucocytaire.

Une diminution réversible de la coagulation plasmatique s'est manifestée chez les mâles, particulièrement ceux qui avaient reçu la forte dose (1,0 g/kg). Ce phénomène s'expliquerait peut-être par une action directe du céfuroxime axétil sur le système de coagulation ou par une réduction de la biosynthèse des facteurs de coagulation consécutive à l'élimination de micro-organismes producteurs de vitamine K dans l'intestin.

### **Rat : étude d'une durée de 28 semaines**

Les rats ayant reçu 0,1 ou 0,4 g/kg n'ont présenté aucun signe de toxicité manifeste, et leur état de santé général est demeuré bon jusqu'à l'arrêt de l'étude (après 62 à 65 jours de traitement). Cependant, les animaux ayant reçu 1,6 g/kg/jour ont souffert de traumatismes gastro-intestinaux causés par les effets mécaniques des agrégats fermes d'ester de céfuroxime. Malgré une diminution de la dose à 1,0 g/kg/jour au jour 7, l'état de ces animaux a continué à se détériorer, et ils sont morts ou ont été sacrifiés après 10 à 14 jours de traitement.

Dans une autre étude de 28 semaines, aucun décès n'a été attribué à des effets toxiques du céfuroxime axétil.

À l'exception de selles molles, observées surtout au cours des 6 premières semaines de l'étude chez les animaux ayant reçu 0,4 ou 1,0 g/kg/jour, il n'y a eu aucun effet significatif sur l'état général des rats qui ont survécu à l'étude. À l'administration du médicament, on a relevé une salivation, une extension des membres thoraciques et un déplacement sur les doigts, mais ces phénomènes ont été imputés surtout à la technique d'administration du médicament plutôt qu'à un effet toxique du médicament.

Une diminution du nombre de leucocytes a été observée chez tous les groupes d'animaux traités, laquelle était probablement imputable à une action protectrice de l'antibiotique contre les infections mineures. Parmi les autres anomalies observées, il y avait, chez les mâles, une prolongation du temps de coagulation et, chez quelques femelles, une diminution de l'AST et de l'ALT, et une augmentation des transaminases sériques, sans atteinte hépatique observable sur le plan histologique.

L'autopsie effectuée à la fin du traitement a révélé que 48 % des animaux du groupe ayant reçu la dose élevée (1,0 g/kg) avaient dans l'estomac des agrégats de céfuroxime axétil. Chez un animal, ces agrégats étaient associés à une inflammation de la paroi stomacale.

### **Chien : étude d'une durée de 5 semaines**

À l'exception d'un cas de vomissements survenus peu de temps après l'administration de la dose, le

traitement n'a pas eu d'effet négatif sur l'état général des chiens.

Les anomalies dans les résultats d'analyses de laboratoire comprenaient une diminution transitoire du nombre de leucocytes totaux et de neutrophiles, une hyponatrémie et une augmentation des taux de phosphore inorganique et de triglycérides. Aucune de ces anomalies n'a été suffisamment importante pour être jugée significative sur le plan clinique; aucun changement histologique n'a été associé au traitement.

### **Chien : étude d'une durée de 90 jours**

L'état général des animaux est demeuré satisfaisant tout au long de l'étude, et l'augmentation du poids corporel a été normale. Des vomissements occasionnels et isolés ont été les seuls effets indésirables observés, mais ils peuvent être attribués en partie à l'intubation par voie orale.

Chez les animaux ayant une infection à helminthes fortuite, des augmentations de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, ainsi que du nombre de leucocytes et d'éosinophiles ont été observées. Chez les femelles ayant reçu 0,4 ou 1,0 g/kg, une augmentation de la capacité totale de fixation du fer sérique a été relevée. Chez les animaux ayant reçu 0,4 g/kg, on a observé une diminution statistiquement significative du poids absolu du foie chez les mâles et du cœur chez les femelles. Cependant cette diminution n'était pas significative par rapport au poids corporel total.

### **Chien : étude d'une durée de 27 semaines**

Tout au long de l'étude, l'état général des animaux est demeuré satisfaisant, sauf pour trois chiens, dont deux ont été sacrifiés en raison de maladies non liées au traitement.

Dans le groupe ayant reçu la forte dose (1,6 g/kg/jour), de la salivation et des vomissements ont été notés; un des chiens a subi un ralentissement transitoire de la croissance et une détérioration générale de son état. Des anomalies des résultats d'analyses de laboratoire ont été notées : diminution du nombre d'érythrocytes, prolongation du temps de coagulation, diminution des taux de protéines plasmatiques et de cholestérol, et augmentation du taux de triglycérides plasmatiques. L'examen post-mortem des organes n'a révélé aucun signe de toxicité.

### Études de néphrotoxicité

#### **Administration d'une dose unique**

##### **Souris**

Des souris ont reçu par voie sous-cutanée une dose unique de céfuroxime sodique (10 g/kg), administrée seule ou en association avec du furosémide (50 mg/kg), ou en association avec du furosémide et du glycérol (5,4 mL/kg). Le céfuroxime administré seul n'a causé aucun effet néphrotoxique; employé en association avec le furosémide, il a entraîné une nécrose des tubules proximaux chez deux animaux sur neuf. L'association furosémide-glycérol a donné lieu à une nécrose tubulaire chez cinq animaux sur huit, mais l'ajout de céfuroxime n'a eu aucun effet sur cette manifestation.

##### **Rat**

Des doses de céfuroxime sodique pouvant atteindre 10 g/kg ont été administrées seules ou en

association avec du furosémide (100 mg/kg), ou encore en association du furosémide et du glycérol (3,15 mL/kg). Une nécrose des tubules proximaux du cortex profond s'est manifestée chez trois animaux sur six qui avaient reçu une dose de 4 g de céfuroxime seul. De plus, la fréquence et la gravité de cette manifestation ont augmenté avec la dose. La fréquence de la nécrose tubulaire s'est également accrue lorsque le céfuroxime était administré avec du furosémide, ou avec du furosémide et du glycérol. L'administration de 1 g/kg de céfuroxime a entraîné une aggravation de la nécrose dans la région du cortex superficiel causée par l'association furosémide-glycérol. Lorsque le furosémide était administré avec du glycérol, la quantité totale de céfuroxime nécessaire pour provoquer l'apparition d'une nécrose du cortex profond était moins importante, soit de 2 g/kg.

### **Rat : étude sur l'emploi de doses multiples**

Des rats ont reçu des doses de céfuroxime allant de 1 à 5 g/kg/jour par voie sous-cutanée pendant 10 jours. Aucun signe histologique de nécrose tubulaire n'a été noté à la dose 5 g/kg, mais il y a eu une augmentation transitoire du volume des urines, ainsi que de leur concentration en protéines et en enzymes (les valeurs maximales ont été atteintes les 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> jours). Le poids des animaux ayant reçu la plus forte dose a significativement diminué.

### **Association avec des aminosides**

Des rats ont été traités par la gentamicine (35 mg/kg) pendant 10 jours. Le céfuroxime sodique a été administré soit en même temps que la gentamicine, durant les 10 jours de traitement, soit en une seule dose, en même temps que la 9<sup>e</sup> dose de gentamicine. L'effet nécosant de la gentamicine sur les tubules rénaux n'a pas été potentialisé par des doses uniques de céfuroxime pouvant atteindre 6 g/kg/jour. Des doses multiples de céfuroxime allant jusqu'à 4 g/kg ont protégé les rats contre l'effet néphrotoxique de la gentamicine, mais des doses de 6 g/kg/jour ont provoqué une nécrose tubulaire grave, après quatre jours de traitement. Des résultats similaires ont été observés avec l'amikacine et la tobramycine.

### Étude du pouvoir mutagène

Plusieurs essais standard ont servi à évaluer *in vitro* (test d'Ames, test de fluctuation et test de conversion génique) et *in vivo* (test des micronoyaux) le pouvoir mutagène du céfuroxime axétil.

#### ***In vitro***

Le céfuroxime axétil a été soumis au test d'Ames standard, au test de fluctuation et au test de conversion génique à des concentrations atteignant respectivement 208 mcg/boîte de Pétri, 8,3 mcg/mL et 833 mcg/mL. Tous ces tests ont donné des résultats négatifs. Des résultats négatifs ont également été obtenus à de fortes concentrations (833 mcg/mL) lors d'un test de fluctuation modifié qui a été réalisé au moyen de souches rendues résistantes au céfuroxime. Une réponse faible, mais statistiquement significative, a été observée à la dose de 416 mcg/mL; ce résultat n'a cependant pas été considéré comme significatif sur le plan biologique, étant donné qu'il n'a pas été observé à la concentration de 833 mcg/mL.

#### ***In vivo* – test des micronoyaux**

Des groupes de cinq souris mâles ont reçu par voie orale des doses de céfuroxime axétil équivalentes à 1,486, 1,114, 0,743 et 0,372 g/kg de céfuroxime. Les groupes témoins négatifs n'ont reçu que le

véhicule, tandis que les groupes témoins positifs ont reçu 100 mg/kg de cyclophosphamide. À 24 et à 48 heures, des groupes d'animaux ont été sacrifiés, et la moelle osseuse des deux fémurs a été prélevée. Des frottis ont été préparés et examinés, à la recherche de micronoyaux.

On n'a pas observé d'augmentation significative de la proportion d'érythrocytes polychromatophiles possédant des micronoyaux dans l'ensemble des groupes traités par le céfuroxime axétil comparativement aux témoins négatifs, et ce, aux deux temps d'observation.

Le rapport érythrocytes matures/érythrocytes immatures chez les animaux ayant reçu du céfuroxime axétil n'a pas été significativement différent de celui obtenu chez les témoins négatifs, et ce, aux deux temps d'observation.

### Études de tolérance

Le céfuroxime axétil, appliqué sous forme de suspension à 50 % dans de la paraffine molle/paraffine liquide sur la peau intacte ou abrasée de cobaye, sous pansements occlusifs, durant 21 heures, a causé très peu d'irritation. Le céfuroxime axétil a été très sensibilisant quand il a été appliqué sur la peau d'un cobaye. Seize jours après l'application de doses sensibilisantes à 10 animaux, une provocation avec le produit a causé une réaction érythémateuse chez 9 animaux après 24 heures et chez les 10 animaux après 48 heures.

### Études de reproduction et du pouvoir tératogène

#### **Rongeurs**

La toxicité du céfuroxime axétil par voie orale sur le pouvoir reproducteur a été examinée chez le rat et la souris (voir le tableau VII).

**Tableau VII — Études de reproduction et du pouvoir tératogène**

ANIMAL	SEXE	DOSES (mg/kg/jour)	ANIMAUX /DOSE	DURÉE DU TRAITEMENT	OBSERVATIONS SIGNIFICATIVES*
souris	F	0,150,500,1600	30**	du jour 7 au jour 16 de la gestation	Diminution du nombre d'implantations (F0) Augmentation du nombre du rapport mâles/femelles F1
rat	F	0,125,250,500	20	du jour 17 de la gestation au jour 21 après la mise bas	Retard dans le détachement du pavillon de l'oreille (femelles F1)
rat	M	0,125,250,500	10	70 jours avant l'accouplement	Accouplement retardé (F1), augmentation du rapport mâles/femelles (F2), retard dans l'apparition du premier pelage (femelles F2), retard dans l'ouverture des yeux (mâles F2), retard dans le détachement du pavillon de l'oreille (F2)
rat	F	0,125,250,500	30**	du jour 21 avant l'accouplement au jour 21 après la mise bas	
rat	F	0,125,250,500	30***	du jour 7 au jour 16 de la gestation	Diminution du nombre d'implantations (F0), diminution du nombre de fœtus vivants (F1)

\* Apparente toxicité sur la reproduction (c'est-à-dire, toxicité chez les rejetons F0 autre que celle touchant les

organes) qui était liée à la dose et non causée par des artefacts expérimentaux ou par l'action antimicrobienne du médicament (c'est-à-dire la suppression de la flore intestinale).

\*\* 20 animaux ont été sacrifiés à terme; 10 ont pu mettre bas et ont participé à l'essai jusqu'à la fin.

\*\*\* 15 animaux ont été sacrifiés à terme; 15 ont pu mettre bas et ont participé à l'essai jusqu'à la fin.

L'anomalie macroscopique la plus courante chez la progéniture des femelles traitées a été une hydronéphrose, laquelle a été observée à une fréquence comparable dans tous les groupes traités, y compris les groupes témoins. Rien n'indique que le céfuroxime axétil ait eu, chez le rat ou la souris, un effet négatif sur la fertilité, sur le développement périnatal ou postnatal, ou sur l'organogenèse.

## **Lapin**

Le lapin s'est révélé un modèle inapproprié pour évaluer la toxicité du céfuroxime axétil sur la reproduction. Six femelles non accouplées ont reçu chaque jour des doses de 0,1 à 0,5 g/kg, tandis que six femelles accouplées ont reçu 0,2 g/kg. Toutes les femelles, sauf une, ont subi une perte chronique de poids corporel et une détérioration de leur état général (trois femelles sont mortes). Une des femelles accouplées a mené sa grossesse à terme. Deux femelles ont avorté et deux autres présentaient des signes de résorption fœtale.

L'examen post-mortem des lapines des deux groupes a révélé, dans de nombreux cas, la présence d'un contenu intestinal liquéfié et d'un caecum distendu, rempli de gaz. La toxicité observée serait attribuable aux changements dans la flore intestinale.

## RÉFÉRENCES OU BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIVE

1. Adams DH, Wood MJ, Farrell ID, Fox C, Ball AP: Oral cefuroxime axetil: clinical pharmacology and comparative dose studies in urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16:359-366.
2. Bluestone CD: Otitis media and sinusitis in children. Role of *Branhamella catarrhalis*. *Drugs* 1986; 31(suppl 3):132-141.
3. Broekhuysen J, Deger F, Douchamps J, Freschi E, Mal N, Neve P, et al: Pharmacokinetic study of cefuroxime in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12:801-805.
4. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS: Cefuroxime: a review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use.
5. Bundtzen RW, Toothaker RD, Nielson OS, Madsen PO, Welling PG, Craig WA: Pharmacokinetics of cefuroxime in normal and impaired renal function: comparison of high-pressure liquid chromatography and microbiology assays. *Antimicrob Ag Chemother* 1981; 19(3):443-449.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA; Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
7. Finn AL, Straughn A, Meyer M, Chubb J: Effect of dose and food on the bioavailability of cefuroxime axetil. *Biopharm Drug Dispos* 1987; 8:519-526.
8. Foord RD: Cefuroxime Human Pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 1976; 9:741-747.
9. Ginsburg CM, McCracken GH, Petryka M, Olser K: Pharmacokinetics and bactericidal activity of cefuroxime axetil. *Antimicrob Ag Chemother* 1985; 28(4):504-507.
10. Gold B, Rodriguez J: Cefuroxime: mechanisms of action, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical applications, adverse reactions and therapeutic indications. *Pharmacother* 1983; 3(2):82-100.
11. Harding SM, Williams PEO, Ayrton J: Pharmacology of cefuroxime as 1-acetoxyethyl ester in volunteers. *Antimicrob Ag Chemother* 1984; 25(1):78-82.
12. Kovatch AL, Wald ER, Michaels RH: Beta-lactamase-producing *Branhamella catarrhalis* causing otitis media in children. *J Pediatr* 1983; 102:261-264.
13. McCracken GH Jr, Ginsburg CM, Clahsen JC, Thomas ML: Pharmacologic evaluation of orally administered antibiotics and children: Effect of feeding on bioavailability. *J Pediatr* 1978; 62:738-743.
14. Philipson A, Stiernstedt G: Pharmacokinetics of cefuroxime in pregnancy. *Am J Obstet*

- Gynecol 1982; 142(7):823-828.
15. Slevin NJ, Aitken J, Thornley PE: Clinical and microbiological features of *Branhamella catarrhalis* bronchopulmonary infections. *Lancet* 1984; 1:782-783.
  16. Sommers DK, Van Wyk M, Moncrieff J: Influence of food and reduced gastric acidity on the bioavailability of bacampicillin and cefuroxime axetil. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18(4):535-539.
  17. Sommers DK, Van Wyk M, Williams PEO, Harding SM: Pharmacokinetics and tolerance of cefuroxime axetil in volunteers during repeated dosing. *Antimicrob Ag Chemother* 1984; 25(3):344-347.
  18. Tartaglione TA, Polk RE: Review of the new second-generation cephalosporins: cefonicid, ceforanide, and cefuroxime. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19(3):188-198.
  19. Williams PEO: Factors affecting the oral absorption of esterified antibiotics. *Biochem Soc Trans* 1985; 13:511-513.
  20. Williams PEO, Harding SM: The absolute bioavailability of oral cefuroxime axetil in male and female volunteers after fasting and after food. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13(2):191-196.
  21. Wise R, Bennett SA, Dent J: The pharmacokinetics of orally absorbed cefuroxime compared with amoxicillin/clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13(6):603-610
  22. Monographie de Ceftin<sup>®</sup> par GlaxoSmithKline Inc. Date de révision : 14 juin 2017. Numéro de contrôle : 203522.

### **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

#### **Pr ratio-CEFUROXIME**

Comprimés de céfuroxime axétil USP  
250 mg et 500 mg de céfuroxime/comprimé

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ratio-CEFUROXIME et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ratio-CEFUROXIME. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

##### **Les raisons d'utiliser ce médicament :**

ratio-CEFUROXIME est un antibiotique semblable à d'autres antibiotiques de la famille des céphalosporines. Votre médecin vous a prescrit ratio-CEFUROXIME parce que vous avez une infection.

Votre médecin devrait déterminer le type de bactéries à l'origine de votre infection et vérifier pendant votre traitement si celles-ci sont sensibles à ratio-CEFUROXIME.

Les médicaments antibactériens comme ratio-CEFUROXIME traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales telles que le rhume. Même si votre état s'améliore au début du traitement, vous devez utiliser ratio-CEFUROXIME exactement comme il vous a été prescrit. Une utilisation incorrecte ou excessive de ratio-CEFUROXIME pourrait causer la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par ratio-CEFUROXIME (résistance). Cela signifie que ratio-CEFUROXIME pourrait ne plus être efficace pour vous plus tard. Ne partagez pas votre médicament.

##### **Les effets de ce médicament :**

ratio-CEFUROXIME sert à combattre l'infection et à supprimer les bactéries ou « germes » qui en sont la cause. Pour que votre infection disparaisse, vous devez prendre votre médicament de la bonne façon.

##### **Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Ne prenez pas ratio-CEFUROXIME si vous êtes allergique au céfuroxime, aux céphalosporines ou à tout autre ingrédient de ratio-CEFUROXIME (voir « Les ingrédients non médicinaux importants sont »).

##### **L'ingrédient médicinal est :**

Le céfuroxime (sous forme de céfuroxime axétil).

##### **Les ingrédients non médicinaux importants sont :**

**Comprimés :** benzoate de sodium, cellulose microcristalline,

croscarmellose sodique, dioxyde de titane, huile végétale hydrogénée, hydroxypropylméthylcellulose, laurylsulfate de sodium, méthylparabène, propylène glycol, propylparabène et silice colloïdale.

##### **Les formes pharmaceutiques sont :**

**Comprimés :** Les comprimés ratio-CEFUROXIME sont offerts en deux teneurs, soit 250 mg et 500 mg de céfuroxime (sous forme de céfuroxime axétil). Votre médecin décidera laquelle de ces teneurs convient le mieux à votre état.

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Si l'une des situations suivantes s'applique à vous, consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ratio-CEFUROXIME :

- Vous êtes allergique ou vous réagissez mal aux pénicillines ou à d'autres antibiotiques.
- Vous avez des troubles rénaux, auquel cas le médecin pourrait réduire votre dose.
- Vous utilisez un test faisant appel aux sels de cuivre — comme la solution de Benedict, la liqueur de Fehling ou les comprimés Clinitest® — pour détecter la présence de glucose dans l'urine, auquel cas vous risquez d'obtenir un résultat faussement positif. Il est donc préférable d'utiliser une méthode enzymatique, comme Tes-Tape® ou Clinistix®.
- Vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir.
- Vous allaitez ou prévoyez le faire. Comme le céfuroxime est excrété dans le lait maternel, discutez de l'allaitement avec votre médecin.
- Vous prenez d'autres médicaments. Informez votre médecin ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, ou encore de produits de santé naturels.

Comme ce médicament peut entraîner des étourdissements, abstenez-vous de conduire ou de faire fonctionner des machines si vous vous sentez étourdi.

Si la prise de ratio-CEFUROXIME s'accompagne du problème suivant, informez-en votre médecin :

- Anémie hémolytique (dégradation des globules rouges du sang), se manifestant par des symptômes tels que pâleur de la peau, faiblesse, fatigue, essoufflement, jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux.

#### **INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Les médicaments suivants sont susceptibles d'interagir avec ratio-CEFUROXIME :

- Les médicaments utilisés pour réduire l'acidité gastrique (comme les antiacides utilisés pour le traitement des brûlures d'estomac) peuvent nuire à l'efficacité de ratio-CEFUROXIME.
- Les médicaments qui favorisent la production d'urine (comme le furosémide et l'acide éthacrynique) peuvent

augmenter le risque de problèmes rénaux s'ils sont utilisés en même temps que ratio-CEFUROXIME.

- ratio-CEFUROXIME peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux. Si vous êtes sous contraception orale pendant le traitement par ratio-CEFUROXIME, vous devez aussi utiliser une méthode barrière (le condom, par exemple). Demandez conseil à votre médecin.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

Le traitement dure habituellement de 7 à 10 jours, mais votre médecin pourrait vous prescrire une autre durée de traitement. Il faut prendre tous les comprimés pendant le traitement pour faire en sorte que toutes les bactéries en cause aient été éliminées. CONTINUEZ DE PRENDRE VOS COMPRIMÉS JUSQU'À CE QU'IL N'EN RESTE PLUS, MÊME SI VOUS COMMENCEZ À VOUS SENTIR MIEUX.

### **VOUS NE DEVEZ PAS AUGMENTER NI RÉDUIRE LA DOSE PRESCRITE À MOINS D'UN AVIS DE VOTRE MÉDECIN.**

Prenez les comprimés ratio-CEFUROXIME avec de la nourriture; le traitement n'en sera ainsi que plus efficace.

### **Comprimés**

Vous devez prendre ce médicament tel que prescrit par votre médecin. Si vous n'êtes pas certain du nombre de comprimés à prendre ou de la fréquence de leur prise, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Chez l'adulte, la posologie habituelle est de un comprimé à 250 mg, deux fois par jour. ratio-CEFUROXIME a un goût amer.

**Il ne faut donc pas croquer les comprimés, ni les écraser;** chaque comprimé doit être avalé entier, avec de l'eau.

**Nourrissons et enfants de moins de 12 ans : les comprimés ratio-CEFUROXIME ne sont pas recommandés chez les nourrissons et les enfants de moins de 12 ans.**

### Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes.

Il est important de suivre les instructions posologiques figurant sur l'étiquette. Il est peu probable qu'il soit dangereux de dépasser la dose indiquée, à moins que vous preniez un grand nombre de comprimés en une seule fois. Dans ce cas, communiquez immédiatement avec votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus près.

### Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous

en rendez compte, puis prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas une double dose.

## PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Si vous avez une respiration sifflante et que vous ressentez un serrement dans votre poitrine, ou si vous observez une enflure de vos paupières, de votre visage ou de vos lèvres, ou des bosses, de l'urticaire ou une éruption (taches rouges) sur votre peau, consultez immédiatement votre médecin. Cessez de prendre le médicament, sauf si votre médecin vous dit de continuer. Il peut aussi décider d'arrêter le traitement.

Il est possible que vous ayez de la diarrhée, des vomissements, des selles liquides, des douleurs abdominales, des maux de tête, des étourdissements, de l'érythème fessier, de la somnolence, une inflammation vaginale ou des symptômes que vous ne comprenez pas. Dans ces cas, il n'est pas nécessaire d'arrêter de prendre les comprimés, mais informez-en votre médecin aussitôt que possible.

Si vous présentez des symptômes tels qu'une diarrhée grave (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, des douleurs ou une sensibilité abdominales, il se pourrait que vous soyez atteint d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation intestinale). Le cas échéant, cessez de prendre ratio-CEFUROXIME et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Les convulsions et les problèmes rénaux sont d'autres effets secondaires possibles. De plus, ratio-CEFUROXIME peut aussi entraîner une augmentation d'un certain type de globules blancs (*éosinophilie*), une baisse du nombre de globules blancs (*leucopénie*) ou de plaquettes (cellules qui participent à la coagulation du sang) (*thrombocytopénie*), ou une augmentation de certaines substances (*enzymes*) produites par le foie. Si vous devez passer des tests de sang, informez le médecin que vous prenez ratio-CEFUROXIME, car ce médicament pourrait avoir un effet sur les résultats.

Les médicaments tels que ratio-CEFUROXIME peuvent, dans de rares occasions, provoquer une prolifération de levures (*Candida*) dans l'organisme, ce qui peut entraîner une infection fongique (comme le *muquet* [candidose buccale]). Cet effet secondaire a plus de chances de survenir si vous prenez ratio-CEFUROXIME pendant une période prolongée. Si vous croyez être atteint d'une infection fongique, informez-en votre médecin dès que possible, car il devra peut-être mettre fin à votre traitement.

Il peut arriver, dans de très rares cas, que ratio-CEFUROXIME provoque les effets suivants : réactions cutanées graves, telles qu'une éruption cutanée, accompagnée parfois de vésicules ayant l'apparence de petites cibles (dont le centre, formé de taches foncées, est entouré d'une zone plus pâle et d'une zone périphérique foncée), qu'on appelle *érythème polymorphe*, ou une éruption cutanée étendue accompagnée de vésicules et d'une desquamation de la peau sur la majeure partie du corps (*érythrodermie bulleuse toxique*), en particulier autour de la

bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux (*syndrome de Stevens-Johnson*). Si vous présentez ces réactions cutanées graves, cessez de prendre ratio-CEFUROXIME et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Très rarement, ratio-CEFUROXIME peut causer les effets suivants :

- température élevée (fièvre);
- jaunissement du blanc des yeux ou de la peau (ictère);
- inflammation du foie (hépatite) s'accompagnant de symptômes tels que douleurs abdominales, vomissements, nausées et jaunisse; et
- dégradation plus rapide des globules rouges conduisant à une forme d'anémie (anémie hémolytique) avec des symptômes tels que fatigue, essoufflement et pâleur.

Si ces symptômes se manifestent ou persistent, communiquez avec votre médecin.

Si votre état s'aggrave ou si vous ne ressentez aucune amélioration après avoir pris tous les comprimés, INFORMEZ-EN VOTRE MÉDECIN AUSSITÔT QUE POSSIBLE.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
Très rare	<b>Réactions allergiques :</b> respiration sifflante et oppression thoracique, enflure des paupières, du visage ou des lèvres, apparition de bosses sur la peau, d'urticaire ou d'éruptions cutanées (rougeurs).			√
	<b>Réactions cutanées :</b> éruption cutanée parfois vésiculeuse ayant l'apparence de petites cibles (dont le centre, formé de taches foncées, est entouré d'une zone plus pâle et d'une zone périphérique foncée); éruption cutanée étendue accompagnée de vésicules et d'une desquamation de la peau sur la majeure partie du corps, en particulier autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux.			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	<b>Prolifération de levures (<i>Candida</i>) :</b> infections fongiques (comme le muguet [candidose buccale]).		√	
	<b>Inflammation intestinale :</b> diarrhée grave (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, douleurs ou sensibilité abdominales.			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de ratio-CEFUROXIME, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez vos comprimés dans un endroit sûr, hors de la vue et de la portée des enfants.

Conservez les comprimés ratio-CEFUROXIME entre 15 °C et 30 °C.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3

Courriel : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto (Ontario)

M1B 2K9

Canada

[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Dernière révision : 19 septembre 2017