

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CÉFAZOLINE POUR INJECTION USP

(Administration i.m./i.v.)

500 mg, 1 g et 10 g de céfazoline par fiole

(sous forme de céfazoline sodique)

Poudre stérile pour solution

Antibiotique

Pfizer Canada inc.
17300, route Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date de révision :
9 novembre 2018

Fabriqué par :
Pfizer Healthcare India Private Limited
Irungattukottai - 602 105, Inde

Distribué par :
Apotex Inc.
150, Signet Drive
Toronto (Ontario) M9L 1T9

Numéro de contrôle : 220675

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	7
SURDOSAGE	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	12
STABILITÉ ET CONSERVATION	13
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	13
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	14
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	15
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	15
ESSAIS CLINIQUES	15
MICROBIOLOGIE	16
TOXICOLOGIE	17
RÉFÉRENCES	19
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS	22

^{Pr}CÉFAZOLINE POUR INJECTION USP

(Administration i.m./i.v.)

500 mg, 1 g et 10 g de céfazoline par fiole

(sous forme de céfazoline sodique)

Poudre stérile pour solution

Antibiotique

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Parentérale (i.v./i.m.)	Poudre pour injection 500 mg, 1 g et 10 g de céfazoline par fiole	La préparation ne contient aucun ingrédient non médicamenteux

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Céfazoline pour injection USP est indiquée pour le traitement des infections ci-dessous causées par des souches de microorganismes sensibles :

INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES causées par *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* (sensible ou résistant à la pénicilline) et par des streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A.

INFECTIONS DES VOIES URINAIRES causées par *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* et certaines souches d'entérobactéries et d'entérocoques. Voir la NOTE plus bas.

INFECTIONS DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS causées par *Staphylococcus aureus* (sensible ou résistant à la pénicilline), par des streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A et par d'autres souches de streptocoques.

INFECTIONS DES OS ET DES ARTICULATIONS causées par *Staphylococcus aureus*.

SEPTICÉMIE causée par *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (sensible ou résistant à la pénicilline), *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*. Voir la NOTE plus bas.

ENDOCARDITE causée par *Staphylococcus aureus* (sensible ou résistant à la pénicilline) et par des streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A.

Il faut déterminer la sensibilité du microorganisme en cause vis-à-vis de la céfazoline sodique au moyen de cultures appropriées. Des études de sensibilité doivent être faites (voir les épreuves de sensibilité par la méthode des disques et/ou des dilutions sous la rubrique MICROBIOLOGIE).

NOTE : La plupart des entérocoques sont résistants, de même que les espèces de *Proteus* qui fabriquent de l'indole (*P. vulgaris*), *Enterobacter cloacæ*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri* et les staphylocoques résistants à la méthicilline. *Serratia*, *Pseudomonas* et *Acinetobacter calcoaceticus* (antérieurement des genres *Mima* et *Herella*) sont presque tous uniformément résistants à la céfazoline (voir MICROBIOLOGIE).

Prophylaxie périopératoire : L'administration préopératoire, peropératoire et postopératoire de Céfazoline pour injection USP peut réduire la fréquence de certaines infections postopératoires chez les patients qui doivent subir une opération chirurgicale potentiellement contaminée et ceux chez qui une infection constituerait un risque grave (p. ex. : durant une opération à cœur ouvert ou une arthroplastie prothétique).

En présence de signes d'infection, il convient d'identifier le microorganisme en cause par une culture afin d'administrer un traitement approprié.

Afin de limiter l'émergence de bactéries résistantes et de préserver l'efficacité de Céfazoline pour injection USP et des autres antibactériens, cette dernière ne doit être employée que pour traiter les infections par des bactéries que l'on soupçonne fortement être sensibles au médicament ou par des bactéries dont on a prouvé la sensibilité au médicament. Il faut tenir compte des cultures et des antibiogrammes, s'ils sont disponibles, lors de la sélection ou de la modification du traitement antibactérien. Si ces données ne sont pas disponibles, on peut se baser sur les tendances locales en matière d'épidémiologie et d'antibiogramme pour choisir un traitement empirique.

CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de la céfazoline sodique est contre-indiquée chez les patients allergiques aux céphalosporines.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE

L'emploi de la céfazoline sodique doit se faire avec prudence chez les patients allergiques à la pénicilline. Des signes cliniques d'allergie croisée partielle entre les pénicillines et les céphalosporines ont été observés. En effet, dans certains cas, des patients ont présenté une réaction

à la fois aux pénicillines et aux céphalosporines (y compris une anaphylaxie fatale après l'emploi par voie parentérale). Selon des données cliniques et des données de laboratoire, il existe une allergénicité croisée partielle entre ces deux classes de médicaments.

La céfazoline sodique doit être administrée avec prudence et seulement en cas de nécessité absolue aux patients qui ont des antécédents d'allergie, en particulier aux médicaments. Le traitement d'urgence par l'épinéphrine est indiqué en cas de réactions anaphylactoïdes graves. Au besoin, on emploiera aussi de l'oxygène et des stéroïdes intraveineux et on veillera à dégager les voies respiratoires en pratiquant notamment une intubation.

Comme on a déjà signalé des cas de colite pseudomembraneuse avec l'emploi des céphalosporines, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée consécutive à l'utilisation d'antibiotiques.

Sensibilité et résistance

Émergence de bactéries résistantes au médicament

Prescrire Céfazoline pour injection USP s'il n'y pas d'infection bactérienne prouvée ou fortement soupçonnée n'entraînerait probablement pas de bienfait au patient et pourrait accroître le risque de résistance aux antibiotiques.

PRÉCAUTIONS

Généralités

L'emploi prolongé de céfazoline sodique peut entraîner une prolifération de microorganismes résistants. Il est donc essentiel que le patient soit suivi de près. Il faut prescrire la céfazoline sodique avec prudence aux patients qui ont des antécédents de maladie des voies digestives inférieures, en particulier de colite.

Contrairement aux épreuves de glycosurie Clinistix[®] et Tes-Tape[®] qui utilisent des réactifs enzymatiques, l'épreuve Clinitest[®] peut donner de faux positifs chez les patients qui prennent de la céfazoline.

On a signalé des cas de résultats positifs aux tests de Coombs direct et indirect chez les patients recevant un traitement par la céfazoline. Les nourrissons nés de mère ayant reçu des céphalosporines avant l'accouchement peuvent également obtenir des résultats positifs à ces tests. La portée clinique de cet effet n'a pas été établie.

Fonction rénale : Bien que la céfazoline ne se soit pas manifestement révélée néphrotoxique, la prudence est de rigueur lorsqu'on traite des patients qui présentent des lésions rénales préexistantes.

Il faut réduire la dose quotidienne de céfazoline chez les patients dont le débit urinaire est faible à cause d'une altération de la fonction rénale. (Voir **Posologie chez les patients atteints**

d'insuffisance rénale.) Il faut surveiller les taux sanguins de céfazoline des patients dialysés, étant donné qu'ils demeurent relativement élevés chez ces patients.

Administré conjointement avec la céfazoline sodique, le probénécide peut réduire la sécrétion tubulaire rénale de la céfazoline, ce qui se traduit par une présence plus longue de ce médicament dans le sang et à des taux plus élevés.

En présence d'une infection à streptocoque bêta-hémolytique, il faut poursuivre le traitement pendant au moins 10 jours pour réduire au minimum le risque de complications associées à cette affection.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de la céfazoline sodique durant la grossesse n'a pas été établie.

Femmes qui allaitent : La céfazoline sodique se retrouve en très faibles concentrations dans le lait maternel. La céfazoline sodique doit être administrée avec prudence aux mères qui allaitent.

Enfants : L'innocuité de la céfazoline sodique chez les prématurés et chez les nourrissons de moins d'un mois n'a pas été établie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets secondaires suivants ont été signalés :

Troubles gastro-intestinaux : Diarrhée, candidose buccale (muguet), vomissements, nausées, crampes d'estomac, anorexie. Des symptômes de colite pseudomembraneuse peuvent apparaître durant le traitement. De rares cas de nausées et de vomissements ont été signalés.

Allergies : Anaphylaxie, éosinophilie, démangeaisons, fièvre médicamenteuse et éruptions cutanées comptent parmi les réactions allergiques peu fréquentes pouvant survenir.

Troubles hématologiques : Neutropénie, anémie, leucopénie, thrombocytémie et tests direct et indirect à l'antiglobuline (Coombs) positifs.

Troubles hépatiques et rénaux : Une augmentation transitoire des taux d'aspartate transaminase (ASAT ou SGOT), d'alanine transaminase (ALAT ou SGPT), d'azote uréique sanguin et de phosphatase alcaline a été observée sans manifestation clinique d'insuffisance hépatique ou rénale. Tout comme lors de l'emploi de certaines pénicillines et d'autres céphalosporines, on a quelquefois signalé des cas d'hépatite transitoire et d'ictère cholestatique.

Réactions locales : De rares cas de phlébite au point d'injection se sont produits. Les cas de douleur au point d'injection consécutive à l'injection intramusculaire sont peu fréquents. Des cas d'induration ont été signalés.

Autres réactions : Prurit vulvaire, candidose génitale, vaginite et prurit anal.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'administration conjointe de probénécide peut réduire la sécrétion rénale tubulaire de la céfazoline, ce qui se traduit par une présence plus longue de ce médicament dans le sang et à des taux plus élevés.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La solution reconstituée de céfazoline sodique peut être administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse. Dans un cas comme dans l'autre, la posologie totale quotidienne est la même.

Posologie recommandée et réglage posologique

Adultes

Posologie pour adultes

Type d'infection	Dose	Fréquence
Infections légères causées par des coques sensibles à Gram positif	250 à 500 mg	Toutes les 8 h
Infections aiguës non compliquées des voies urinaires*	1 g	Toutes les 12 h
Infections modérées à sévères	500 mg à 1 g	Toutes les 6 à 8 h

* Cette posologie concerne l'administration par voie intramusculaire. L'efficacité de la céfazoline sodique administrée par voie intraveineuse à intervalles de 12 heures n'a pas été établie.

La céfazoline sodique a été administrée à une dose de 6 g par jour pour le traitement d'infections graves comme l'endocardite.

En présence d'infections à streptocoques bêta-hémolytiques, le traitement doit se poursuivre pendant au moins 10 jours afin de réduire le risque de complications associées à cette affection.

Posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale :

Après une dose de charge initiale établie en fonction de la gravité de l'infection, on recommande de réduire le schéma posologique de la manière suivante :

Réduction de la posologie pour les insuffisants rénaux

<u>Clairance de la créatinine (mL/s)</u>	<u>Créatininémie (mmol/L)</u>	<u>Posologie</u>
≥ 0,91	≤ 140	250 mg à 1 g toutes les 6-12 h
0,58-0,90	141-273	250 mg à 1 g toutes les 8-12 h
0,18-0,57	274-406	125 mg à 500 mg toutes les 12 h
≤ 0,17	≥ 407	125 mg à 500 mg toutes les 18 h

Emploi prophylactique périopératoire :

Le schéma posologique recommandé pour prévenir les infections postopératoires d'une chirurgie contaminée ou potentiellement contaminée figure ci-dessous :

- a) Un gramme par voie intraveineuse ou intramusculaire une demi-heure à une heure avant le début de l'intervention chirurgicale, afin que les taux sérique et tissulaire d'antibiotique soient adéquats au moment de l'incision initiale.
- b) Un demi-gramme à un gramme par voie intraveineuse ou intramusculaire durant la chirurgie en cas d'intervention chirurgicale de longue durée (p. ex., 2 heures au plus). (Modifier l'administration en fonction de la durée de l'intervention et du moment au cours duquel le patient est le plus exposé aux microorganismes infectieux.)
- c) Un demi-gramme à un gramme par voie intraveineuse ou intramusculaire aux 6 à 8 heures pendant 24 heures après l'intervention. L'administration prophylactique de céfazoline sodique peut être poursuivie pendant 3 à 5 jours après une intervention au cours de laquelle une infection peut s'avérer particulièrement dévastatrice (p. ex., opération à cœur ouvert, arthroplastie prothétique).

Enfants :

Dans la plupart des cas, une dose quotidienne totale de 25 à 50 mg/kg (environ 10 à 20 mg/lb) de masse corporelle en trois ou quatre doses fractionnées égales est suffisante pour le traitement d'infections légères ou modérément sévères chez les enfants.

Pour le traitement des infections sévères, la posologie quotidienne peut être augmentée à 100 mg/kg (45 mg/lb) de masse corporelle. L'emploi de la céfazoline chez les prématurés et les nourrissons de moins de 1 mois n'est pas recommandé, car l'innocuité de ce médicament n'a pas été établie chez ces patients.

Posologie chez les enfants – 25 mg/kg/jour

Masse		25 mg/kg/jour en 3 doses fractionnées		50 mg/kg/jour en 4 doses fractionnées	
lb	kg	Dose unique approximative en mg/toutes les 8 h	Volume requis pour une solution à 125 mg/mL*	Dose unique approximative en mg/toutes les 6 h	Volume requis pour une solution à 125 mg/mL*
10	4,5	40 mg	0,35 mL	30 mg	0,25 mL
20	9,0	75 mg	0,60 mL	55 mg	0,45 mL
30	13,6	115 mg	0,90 mL	85 mg	0,70 mL
40	18,1	150 mg	1,20 mL	115 mg	0,90 mL
50	22,7	190 mg	1,50 mL	140 mg	1,10 mL

* On peut obtenir une solution à 125 mg/mL en reconstituant une fiole de 500 mg avec 3,8 mL de diluant.

Posologie chez les enfants – 50 mg/kg/jour

Masse		50 mg/kg/jour en 3 doses fractionnées		50 mg/kg/jour en 4 doses fractionnées	
lb	kg	Dose unique approximative en mg/toutes les 8 h	Volume requis pour une solution à 225 mg/mL*	Dose unique approximative en mg/toutes les 6 h	Volume requis pour une solution à 225 mg/mL*
10	4,5	75 mg	0,35 mL	55 mg	0,25 mL
20	9,0	150 mg	0,70 mL	110 mg	0,50 mL
30	13,6	225 mg	1,00 mL	170 mg	0,75 mL
40	18,1	300 mg	1,35 mL	225 mg	1,00 mL
50	22,7	375 mg	1,70 mL	285 mg	1,25 mL

* On peut obtenir une solution à 225 mg/mL en reconstituant une fiole de 500 mg avec 2,0 mL de diluant.

On peut administrer, en doses fractionnées toutes les 12 heures, un traitement correspondant à 60 % de la dose quotidienne normale aux enfants souffrant d'insuffisance rénale légère ou modérée (Cl_{cr} : 0,67 à 1,17 mL/s). Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (Cl_{cr} : 0,33 à 0,87 mL/s), la dose devrait correspondre à 25 % de la dose quotidienne normale, administrée en doses fractionnées toutes les 12 heures. Pour les enfants atteints d'insuffisance rénale sévère (Cl_{cr} : 0,08 à 0,33 mL/s), il faut administrer 10 % de la dose quotidienne normale toutes les 24 heures.

Ces recommandations posologiques sont toutes applicables après l'administration d'une dose de charge initiale.

Administration

La solution reconstituée de céfazoline sodique peut être administrée par voie intramusculaire ou intraveineuse.

Administration intramusculaire :

Injecter la solution reconstituée dans une grande masse musculaire. L'injection de céfazoline sodique cause peu souvent de la douleur.

Administration intraveineuse :

Injection directe (bolus) : Injecter lentement la solution dûment reconstituée pendant une période de 3 à 5 minutes directement dans une veine ou encore dans la tubulure chez les patients qui reçoivent des liquides parentéraux.

Perfusion intermittente ou continue : La solution reconstituée peut être administrée en même temps qu'un traitement visant une restauration liquidienne intraveineuse dans un système à contrôle de volume ou dans une bouteille séparée pour perfusion intraveineuse.

Reconstitution :

Produits parentéraux :

BIEN AGITER les médicaments pour usage parentéral au moment de la reconstitution et vérifier s'ils contiennent des particules en suspension avant de les administrer. Jeter les solutions reconstituées s'il y a présence manifeste de particules.

Les solutions reconstituées peuvent prendre une couleur allant du jaune pâle au jaune sans aucune altération de leur teneur. Les solutions reconstituées pour les injections par voie intramusculaire et intraveineuse directe doivent être conservées dans leur contenant d'origine (fiOLE de verre de type I USP et bouchon de caoutchouc gris en bromobutyle).

Injection intramusculaire :

Fioles à dose unique :

Reconstituer selon les directives du tableau ci-dessous. BIEN AGITER.

Reconstitution à partir de fioles à dose unique

Teneur	Diluant	Volume de diluant nécessaire par fiole (mL)	Volume approximatif obtenu (mL)	Concentration nominale (mg/mL)
500 mg	Eau stérile pour injection	3,8	4,0	125
	ou Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection	2,0	2,2	225
1 g	Eau stérile pour injection	2,5	3,0	334

Injection intraveineuse directe (bolus) :

Fioles à dose unique :

Reconstituer comme il est indiqué ci-dessus. BIEN AGITER. Utiliser au minimum 10 mL d'eau stérile pour injection pour diluer la solution reconstituée. Conserver les solutions reconstituées dans des contenants de verre.

Fioles grand format pour pharmacies :

L'emploi de fioles grand format pour pharmacies est réservé aux hôpitaux ayant un programme reconnu d'admixture de produits pour administration intraveineuse et n'est destiné qu'à **la préparation de tels produits. Elles ne sont pas destinées à la perfusion directe.**

Les fioles grand format pour pharmacies doivent être réservées à la voie intraveineuse. Diluer selon les directives indiquées dans le tableau ci-dessous. Utiliser de l'eau stérile pour injection ou du chlorure de sodium injectable. BIEN AGITER.

Reconstitution à partir de fioles grand format pour pharmacies

Teneur	Volume de diluant	Volume approximatif obtenu	Concentration approximative
10 g	45 mL	50 mL	200 mg/mL
	96 mL	100 mL	100 mg/mL

La fiole est conçue pour l'administration multiple, mais ne doit être perforée qu'une seule fois. Utiliser le contenu dans les 8 heures suivant la reconstitution.

Les solutions reconstituées de Céfazoline pour injection USP peuvent être diluées davantage pour la perfusion intraveineuse intermittente ou continue de la façon décrite ci-dessous.

Fioles à dose unique :

Reconstituer selon les directives du tableau intitulé « Reconstitution à partir de fioles à dose unique ». BIEN AGITER. Diluer par la suite la céfazoline sodique reconstituée dans 50 à 100 mL de l'une des solutions suivantes.

Chlorure de sodium injectable à 0,9 %

Dextrose injectable à 5 % ou à 10 %

Dextrose à 5 % dans du lactate de Ringer

Dextrose à 5 % et chlorure de sodium pour injection à 0,9 % (également dextrose à 5 % et chlorure de sodium pour injection à 0,45 % ou à 0,2 %)

Solution de lactate de Ringer pour injection

Solution de Ringer pour injection

Bicarbonate de sodium à 5 % dans de l'eau stérile pour injection

Fioles grand format pour pharmacies

Reconstituer selon les directives du tableau intitulé « Reconstitution à partir de fioles grand format pour pharmacies ». BIEN AGITER. Diluer par la suite les aliquotes dans 50 à 100 mL d'eau stérile pour injection ou dans l'une des solutions indiquées ci-dessus.

Les solutions doivent être utilisées dans les 24 heures après la seconde dilution si elles sont gardées à la température ambiante ou dans les 72 heures si elles sont gardées au réfrigérateur sitôt la fiole perforée.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, prière de communiquer avec le centre antipoison de sa région.

L'expérience est limitée en ce qui concerne le surdosage aigu de céfazoline sodique. En cas de surdosage présumé, il faut administrer un traitement de soutien en fonction des symptômes.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La céfazoline sodique est un antibiotique du groupe des céphalosporines pour administration parentérale. Elle exerce son action bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire. La céfazoline est liée aux protéines sériques à environ 85 %. L'injection intramusculaire (i.m.) d'une dose de 500 mg produit une concentration sérique de pointe d'environ 32 à 42 mg/mL. Plus de 80 % de la céfazoline est excrété dans l'urine durant les 24 premières heures suivant l'injection i.m.; la plus grande partie du médicament est excrétée dans les premières 4 à 6 heures.

Pharmacologie clinique

Les taux sanguins figurant dans le tableau ci-dessous ont été obtenus après l'administration intramusculaire et intraveineuse de céfazoline.

Concentration sérique (mg/mL) après l'administration :

(Temps en minutes après l'injection intraveineuse)

	5	15	30	60	120	240
Céfazoline 1 g	188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

(Temps en heures après l'injection intramusculaire)

	½	1	2	4	6	8
Céfazoline						
1 g	65,8	68,3	60,6	29,3	11,2	6,5
500 mg	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	3,0
250 mg	15,5	17,0	13,0	5,1	2,5	< 1,5

La demi-vie sérique est d'environ 1,8 heure après l'administration intraveineuse et d'environ 2,0 heures après l'administration intramusculaire.

La concentration sérique moyenne maximale de céfazoline est à peu près la même chez les patients hospitalisés que chez les volontaires normaux.

Des volontaires sains ont reçu une perfusion intraveineuse continue de 3,5 mg/kg pendant une première heure (environ 250 mg), puis de 1,5 mg/kg/h pendant les deux heures suivantes (environ 100 mg). À la troisième heure, la concentration sérique à l'équilibre était de 28 mg/mL.

La concentration de céfazoline dans le liquide synovial et la concentration dans le sérum sont à peu près les mêmes quatre heures après l'administration du médicament. La concentration dans le sang du cordon ombilical équivaut à 40 % de la concentration observée dans le sang maternel.

Chez les patients qui ne sont pas atteints d'une maladie biliaire obstructive, la concentration sérique de céfazoline peut être cinq fois moindre que la concentration biliaire. Par contre, la concentration biliaire de céfazoline est considérablement inférieure à la concentration sérique chez les patients souffrant d'une maladie biliaire obstructive.

La céfazoline est excrétée telle quelle dans l'urine. Environ 60 % du médicament est excrété au cours des six premières heures. Par la suite, l'excrétion atteint 70 à 80 % dans les 24 heures. L'administration par voie intramusculaire de doses de 500 mg et de doses de 1 g produit des concentrations urinaires maximales d'environ 2400 µg/mL et 4000 µg/mL respectivement.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver Céfazoline pour injection USP entre 15 et 25 °C, à l'abri de la lumière.

Les fioles contenant les solutions reconstituées de céfazoline sodique peuvent être entreposées à l'abri de la lumière pendant 24 heures à une température ambiante stable n'excédant pas 25 °C ou pendant 72 heures au réfrigérateur (2 à 8 °C).

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Céfazoline pour injection USP est fournie dans des fioles de verre transparent sous forme de poudre équivalent à 500 mg ou 1 g de céfazoline.

Céfazoline pour injection USP est également fournie dans des fioles grand format pour pharmacies sous forme de poudre stérile équivalent à 10 g de céfazoline.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

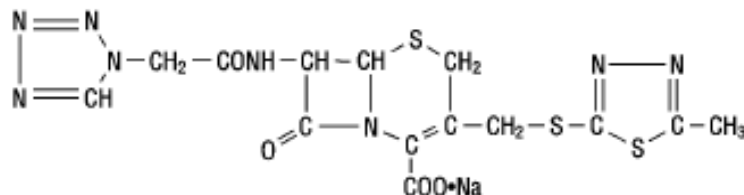
Dénomination commune : Céfazoline sodique

Nom chimique : (6R, 7R)-3-[[5-méthyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)thio]méthyl]-8-oxo-7-[2-(1H-tétrazol-1-yl)acétamido]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de sodium.

Formule moléculaire : C₁₄ H₁₃ N₈ NaO₄ S₃

Masse moléculaire : 476,5

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La céfazoline sodique est un solide, blanc à blanc cassé, pratiquement inodore. La céfazoline sodique est librement soluble dans l'eau et très peu soluble dans l'alcool. Elle est pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther. Son pH se situe entre 4,5 et 6,0 dans une solution aqueuse contenant 100 mg de céfazoline par millilitre. Le point de fusion avec décomposition de la céfazoline sodique se situe entre 229 et 231 °C.

Caractéristiques du produit

Les fioles de Céfazoline pour injection USP contiennent de la céfazoline sodique. Chaque gramme de céfazoline sodique contient approximativement 48 mg de sodium. Céfazoline pour injection ne contient aucun agent de conservation.

ESSAIS CLINIQUES

Sans objet

MICROBIOLOGIE

ACTIVITÉ DE LA CÉFAZOLINE CONTRE DIVERS ISOLATS CLINIQUES

	Nombre de souches	Pourcentage cumulatif de microorganismes sensibles à la concentration indiquée (µg/mL)					
		< 0,05	< 01-0,78	1,56-3,13	6,25-12,5	25-50	100
<i>S. AUREUS</i>	700	0,14	59,1	90,6-92,4*	97,3	99,7	99,9
<i>S. PYOGENES</i>	5	80+	100				
<i>S. FAECALIS</i>	2				50	100	
<i>S. PNEUMONIAE</i>	6	100+					
<i>E. COLI</i>	484		8,7	67,9	92,1	95,9	97,7
<i>P. MIRABILIS</i>	30			50	86,7	90	90
<i>K. PNEUMONIAE</i>	138		2,9	53,6	73,2	91,3	93,5
<i>ENTEROBACTER</i>	31			6,5	29,0	64,5	77,4
<i>H. INFLUENZAE</i>	30			13,3	70,0	100	
<i>N. GONORRHOEAE</i>	13		38,5	100			
Espèces de <i>SHIGELLA</i>	2			50	50	100	
Espèces de <i>SALMONELLA</i>	8			100			
<i>STAPHYLOCOCCI</i> (ne produisant pas de coagulase)	295		66	82	90	93	100

* Entre 3,13 et 6,25 µg/mL

+ À ≤ 0,1 µg/mL

Épreuves de sensibilité par la méthode du disque

Utiliser les critères suivants pour déterminer la sensibilité des microorganismes au moyen de disques standard de 30 µg d'une céphalosporine.

Une zone de 18 mm ou plus indique que le microorganisme testé est sensible et qu'il répondra probablement au traitement. Une zone de 15 à 17 mm indique que la sensibilité du microorganisme est intermédiaire et que le traitement sera efficace si des doses élevées sont administrées ou si l'infection est circonscrite aux tissus et liquides (p. ex., l'urine) dans lesquels l'antibiotique atteint des concentrations élevées. Une zone de 14 mm ou moins indique que le microorganisme est résistant.

Les disques à base de céphalothine ne doivent pas être utilisés pour déterminer la sensibilité des microorganismes aux autres céphalosporines.

Techniques de dilution : Si la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la céfazoline n'est pas supérieure à 16 mg/mL, l'isolat bactérien peut être considéré comme sensible. Si la CMI est égale ou supérieure à 64 mg/mL, le microorganisme est réputé résistant.

Les valeurs extrêmes de la CMI pour les souches témoins sont :

E. coli ATCC 25922 1,0-4,0 mg/mL

S. aureus ATCC 25923 0,25-1,0 mg/mL

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

L'administration parentérale et l'administration orale de la céfazoline ont produit une faible toxicité chez les rongeurs, les chiens et les lapins.

TOXICITÉ AIGUË

ESPÈCES	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ (g/kg)
souris	intraveineuse	≥ 3,9
	intrapéritonéale	≥ 4,0
	sous-cutanée	7,6
	orale	> 11,0
rat	intraveineuse	≥ 3,0
	intrapéritonéale	7,4
	sous-cutanée	> 10
	orale	> 11,0
lapin	intraveineuse	> 2,0
chien	intraveineuse	> 2,0

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

La toxicité subaiguë et la toxicité chronique de la céfazoline administrée par voie parentérale ont été étudiées chez le rat et chez le chien. Des rats ont été traités pendant 3 mois et pendant 6 mois par voie sous-cutanée, puis pendant 1 mois par voie intrapéritonéale. Les doses les plus élevées allaient de 2000 mg/kg/jour dans l'étude de 6 mois à 4000 mg/kg/jour dans les études de 1 mois et de 3 mois. L'anémie a été la seule anomalie significative attribuable à l'administration sous-cutanée. Dans toutes les épreuves, on a observé une diminution liée à la dose des taux de SGPT.

Une leucocytose et une érythropoïèse excessive ont accompagné l'anémie, phénomène probablement dû à l'hémorragie au point d'injection.

La diminution de la SGPT dépendait à la fois de la dose et de la durée du traitement. Cette diminution n'était toutefois pas statistiquement significative aux doses faibles et elle était réversible à l'arrêt du médicament.

Des études équivalentes sur la toxicité chez le chien ont entraîné des résultats semblables : aux doses les plus élevées, une diminution de la SGPT a été notée, et l'administration de fortes doses par voie sous-cutanée a produit une anémie franche. Comme les chiens ayant reçu le médicament par voie intraveineuse n'ont pas souffert d'anémie, cet effet est probablement dû à l'hémorragie au point d'injection.

Reproduction et tératologie

On a administré de la céfazoline en doses de 240 mg/kg/jour et de 2400 mg/kg/jour à des lapins et à des souris. Aucun effet tératogène n'a été observé. Aucun effet indésirable sur l'accouplement, la fertilité, la gestation, la mise bas et la lactation n'a été noté chez les rats qui ont reçu 2000 mg/kg par jour. On a observé les ratons de mères ayant reçu des injections de 1200 mg/kg/jour de céfazoline avant la mise bas et durant la lactation. Aucun effet n'a été relevé, ni sur la naissance ni sur le développement périnatal et postnatal.

Néphrotoxicité

Afin d'étudier la néphrotoxicité de la céfazoline, on a injecté ce médicament par voie intraveineuse à des lapins et par voie sous-cutanée à des souris et à des rats. La dose intraveineuse néphrotoxique moyenne chez les lapins se situait entre 300 et 400 mg/kg/jour. Aucun signe de lésions rénales n'a été observé chez des souris ayant reçu 8 g/kg/jour de céfazoline par injection sous-cutanée pendant une période allant jusqu'à 3 jours, ni chez des rats ayant reçu 4 g/kg/jour par injection sous-cutanée pendant une période allant jusqu'à 7 jours.

RÉFÉRENCES

1. Birkhead HA, Briggs gB, Saunders LZ. Toxicology of cefazolin in animals. *J Infect Dis* 1973; 128:S379-S381.
2. Evrard J, Doyon F, Acar JF, *et al.* Two-day cefamandole versus five-day cephalosporin prophylaxis in 965 total hip replacements. *Int Orthop* 1988; 12:69-73.
3. Handbook on Injectable Drugs, 7^e édition. Trissel LA (Ed.) American Society of Hospital Pharmaceutics Inc. 1992.
4. Hemsell D, Hemsell P, Nobles B, *et al.* Moxalactam versus cefazolin prophylaxis for vaginal hysterectomy. *Am J Obstet gynecol* 1983; 147:379-385.
5. Ishiyama S, Nakayama I, Iwamoto H, *et al.* Absorption, tissue concentration, and organ distribution of cefazolin. *Antimicrob Agents Chemother* 1970; 476-480.
6. Iversen P, Madsen PO. Complicated urinary tract infections treated with cefuroxime or cefazolin: A comparative study. *Clin Ther* 1981; 4(4): 302-307.
7. Kaye D, Wenger N, Agarwal B. Pharmacology of intraperitoneal cefazolin in patients undergoing peritoneal dialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1978; 14(3): 318-321.
8. Kini PM, Fernandez J, Causay RS, *et al.* Double-blind comparison of cefazolin and cephalothin in open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76:506-509.
9. Kirby WMM, Regamey C. Pharmacokinetics of cefazolin compared with four other cephalosporins. *J Infect Dis* 1973; 128:534-536.
10. Kozatani J, Okui M, Matsubara T, *et al.* Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic VI. Excretion and metabolism of cefazolin-¹⁴C in rats after intramuscular administration. *J Antibiot* 1972; 25:86-93.
11. Lea AS, Sudan AW, Wood BA, *et al.* Randomized comparative study of moxalactam and cefazolin in the treatment of acute urinary tract infections in adults. *Antimicrob Ag Chemother* 1982; 22(1): 32-35.
12. Levison ME, Levison SP, Ries K, Kaye D. Pharmacology of cefazolin in patients with normal and abnormal renal function. *J Infect Dis* 1973; 128:S354-S357.
13. Lorian V. Ed, Antibiotics in Laboratory Medicine. Second Edition, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, pp. 1058-1059, 1986.
14. Mantel LA, Nicolle LE, Ronald AR, *et al.* A multicentre prospective randomized trial comparing ceftazidime with cefazolin/tobramycin in the treatment of hospitalized patients with non-pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12: S9-S20.

15. Marier RL, McCloskey RV, Dickenson g, *et al.* Comparative clinical trial of imipenem cilastatin (N-formimidoyl-thienamycindehydropeptidase inhibitor) and cefazolin. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12:133-139.
16. Mine Y, Nishida M. Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. IV. Antigenicity of cefazolin and its cross reactivity with benzylpenicillin, ampicillin and cephaloridine. *J Antibiot* 1970;23:195-203.
17. Nakano H. Cefazolin sodium, in Goldberg ME Ed, Pharmacological and biochemical properties of drug substances, American Pharmaceutical Association, Washington, DC, pp. 155-182, 1977.
18. Nishida M, Matsubara T, Murakawa T, *et al.* Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. II. In vitro and in vivo antimicrobial activity. *J Antibiot* 1970; 23:137-148.
19. Nishida M, Matsubara T, Murakawa T, *et al.* Cefazolin, a new semisynthetic cephalosporin antibiotic. III. Absorption, excretion and tissue distribution in parenteral administration. *J Antibiot* 1970; 23:184-194.
20. Norrby SR. Side effects of cephalosporins. *Drugs* 1987; 34 (suppl.2): 105-120.
21. Pankey gA, Katner HP, Valainis gT, *et al.* Overview of bacterial infections of the skin and soft tissue and clinical experience with ticarcillin plus clavulanate potassium in their treatment. *Am J Med* 1985;79 (suppl.2), 106-115.
22. Ram MD, Watanatittan S. Levels of cefazolin in human bile. *J Infect Dis* 1973; 128:S361-S363.
23. Regamey C, Gordon RC, Kirby WMM. Cefazolin vs cephalothin and cephaloridine. A comparison of their clinical pharmacology. *Arch Intern Med* 1974; 133: 407-410.
24. Reinartz JA, Kier CM, Guckian JC. Evaluation of cefazolin in the treatment of bacterial endocarditis and bacteremia. *J Infect Dis* 1973; 128:5392-5396.
25. Sabath LD, Wilcox C, Garner C, Finland M. In vitro activity of cefazolin against recent clinical bacterial isolates. *J Infect Dis* 1973; 128:S320-S326.
26. Turck M, Clark RA, Beaty HN, *et al.* Cefazolin in the treatment of bacterial pneumonia, *J Infect Dis* 1973; 138: 5382-5385.
27. Wallace RJ, Martin RR, Quinones FJ. Ceforanide and cefazolin therapy of pneumonia: comparative clinical trial. *Antimicrob Ag Chemother* 1981; 20(5): 648-652.
28. Weinstein AJ. The cephalosporins: activity and clinical use. *Drugs* 1980; 19:137-154.

29. Wick WE, Preston DA. Biological properties of three 3-heterocyclic-thiomethyl cephalosporin antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1972; 1: 221-234.
30. Monographie de CÉFAZOLINE POUR INJECTION, Teva Canada Limitée. Date de révision : 30 juillet 2018. Numéro de contrôle : 212089.

**VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT
UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER**

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}Céfazoline pour injection USP
(Administration i.m./i.v.)

500 mg, 1 g et 10 g de céfazoline par fiole
(sous forme de céfazoline sodique)

Poudre stérile pour solution

Antibiotique

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre Céfazoline pour injection USP, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur Céfazoline pour injection USP.

À quoi Céfazoline pour injection USP sert-elle?

Céfazoline pour injection USP est utilisée pour le traitement d'infections causées par certaines bactéries affectant diverses parties du corps, y compris la pneumonie.

Céfazoline pour injection USP peut également être utilisée avant et après une chirurgie, afin de prévenir les infections.

Les antibactériens tels que Céfazoline pour injection USP ne traitent que les infections bactériennes. Ils sont sans effet sur les infections virales.

Comment Céfazoline pour injection USP agit-elle?

Céfazoline pour injection USP est un antibiotique qui fait partie d'une classe de médicaments appelés *céphalosporines* et qui agit en tuant les bactéries qui causent les infections dans l'organisme.

Quels sont les ingrédients de Céfazoline pour injection USP?

Ingrédient médicamenteux : céfazoline sodique

Ingrédients non médicamenteux : aucun

Céfazoline pour injection USP est offerte sous la forme pharmaceutique suivante :

Poudre stérile pour injection : 500 mg, 1 g ou 10 g de céfazoline par fiole.

Vous ne devez pas employer Céfazoline pour injection USP si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique à Céfazoline pour injection USP ou à d'autres médicaments, comme les céphalosporines.

Pour éviter d'avoir des effets secondaires et vous assurer de bien utiliser ce médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Céfazoline pour injection USP. Informez-le de tous vos troubles ou problèmes de santé, et plus particulièrement des circonstances ci-dessous :

- vous avez déjà eu une réaction allergique à la pénicilline;
- vous avez des antécédents de maladie intestinale, en particulier de colite;
- vous avez des problèmes liés à la vésicule biliaire;
- vous présentez des troubles rénaux, accompagnés ou non de troubles hépatiques;
- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir durant le traitement;
- vous allaitez.

Veillez indiquer à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec Céfazoline pour injection USP :

- Probenécide utilisé pour le traitement de la goutte.

Comment prendre Céfazoline pour injection USP :

- Céfazoline pour injection USP vous sera administrée par le médecin soit dans une veine, soit dans un muscle.
- Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, Céfazoline pour injection USP doit être utilisé exactement selon les directives.
- Le mésusage ou l'utilisation excessive de Céfazoline pour injection USP pourrait entraîner la prolifération de bactéries résistantes, c'est-à-dire de bactéries que ce médicament n'arrivera pas à tuer. Le cas échéant, il se pourrait que Céfazoline pour injection USP n'ait plus d'effet chez vous à l'avenir.
- Ce médicament ne doit pas être partagé avec une autre personne.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera la quantité de Céfazoline pour injection USP que vous recevrez et la fréquence d'administration.

Surdosage :

Si vous croyez avoir reçu une trop grande quantité de Céfazoline pour injection USP, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Oubli d'une dose :

Si vous avez manqué un rendez-vous pour recevoir votre injection de Céfazoline pour injection USP, communiquez dès que possible avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles de Céfazoline pour injection USP

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Céfazoline pour injection USP, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Ces effets indésirables peuvent comprendre les suivants :

- de la diarrhée, des nausées, des vomissements;
- des crampes gastriques, une perte d'appétit;
- des éruptions cutanées, des démangeaisons;
- de la douleur, de la sensibilité ou une masse dure au point d'injection;
- des démangeaisons vaginales et anales.

Céfazoline pour injection USP peut causer des résultats anormaux des tests sanguins. Votre professionnel de la santé décidera à quel moment effectuer des tests sanguins et en interprètera les résultats.

Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement.		√	
Hypersensibilité : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		√	
Candidose buccale (infection à levures) : surélévations blanchâtres sur la langue, les joues, les gencives ou la gorge qui saignent si elles sont égratignées, douleur, difficulté à avaler, mauvais goût dans la bouche.		√	

Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Phlébite : enflure d'une veine près du point d'injection, accompagnée de douleur, de sensibilité et de rougeurs.		√	
Hausse du nombre de plaquettes : sensation de brûlure, rougeurs, élancements, engourdissements et/ou picotements aux mains et aux pieds, mal de tête, étourdissements, faiblesses, évanouissement, douleur à la poitrine, changements visuels.		√	
Colite pseudomembraneuse : diarrhée aqueuse et sanguinolente, mucus dans les selles, crampes et douleurs abdominales, fièvre.			√
Mycose vulvovaginale : démangeaisons vaginales, sensation de brûlure durant les relations sexuelles ou la miction, douleur, rougeur, enflure, écoulement.		√	
Baisse du nombre de globules blancs : infection, fatigue, fièvre, douleurs, symptômes semblables à ceux de la grippe.		√	

Si vous présentez un symptôme incommode ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui s'aggrave au point de gêner vos activités quotidiennes, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à 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/medeffetcanada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur;
- 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.

Conservation de Céfazoline pour injection USP :

Ce médicament sera conservé par votre professionnel de la santé à la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C), à l'abri de la lumière.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de Céfazoline pour injection USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements destinés aux patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou en téléphonant à DISpedia, le service d'information sur les médicaments d'Apotex, au 1-800-667-4708.

Vous pouvez aussi vous procurer ce dépliant à l'adresse suivante :

<http://www.apotex.ca/produits>.

Ce dépliant a été rédigé par Pfizer Canada inc. pour distribution par :

Apotex Inc.

150, Signet Drive

Toronto (Ontario) M9L 1T9

Dernière révision : 9 novembre 2018