

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **Pr CÉFOXITINE POUR INJECTION USP**

Fioles contenant 1 g ou 2 g de céfoxitine

Poudre stérile

Antibiotique

Pfizer Canada SRI  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec)  
H9J 2M5

Date de révision :  
14 janvier 2019

*Produit par :*  
**Pfizer Healthcare India Pvt. Ltd**  
Irungattukottai, India 602 105

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

N° de contrôle : 220679

## Pr CÉFOXITINE POUR INJECTION USP

Fioles contenant 1 g ou 2 g de céfoxitine

Poudre stérile  
Antibiotique

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La céfoxitine est une céphamycine dérivée de la céphamycine C. Les données provenant d'études in vitro portent à croire que l'effet bactéricide de la céfoxitine provient de l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne. Des études ont indiqué que la résistance de la céfoxitine à la dégradation produite par les bêta-lactamases bactériennes provient de son groupe méthoxy en position 7 $\alpha$ .

Après l'administration intraveineuse ou intramusculaire d'une dose de 1 g, la céfoxitine atteint une concentration sérique élevée, qui chute rapidement jusqu'à 2 mcg/ml environ après trois heures si la fonction rénale est normale. Les surfaces sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps sont comparables, que la céfoxitine ait été administrée en bolus ou en perfusion sur une période de 120 minutes.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

#### TRAITEMENT

Pour le traitement des infections suivantes causées par un micro-organisme sensible :

- 1- Infections intra-abdominales telles que péritonite et abcès intra-abdominal
- 2- Infections gynécologiques telles qu'endométrite et cellulite pelvienne
- 3- Septicémie
- 4- Infections urinaires (dont celles causées par *Serratia marcescens* et autres espèces de *Serratia spp.*)
- 5- Infections des voies respiratoires inférieures
- 6- Infections osseuses et articulaires causées par *Staphylococcus aureus*
- 7- Infections des tissus mous telles que cellulite, abcès et infections de plaies

La sensibilité à Céfoxitine pour injection USP des micro-organismes en cause doit être établie à partir de cultures et d'antibiogrammes appropriés. Le traitement peut être institué avant de connaître les résultats d'antibiogramme. Toutefois, des changements au traitement pourront devenir nécessaires une fois les résultats connus.

Les micro-organismes suivants sont particulièrement sensibles à Céfoxitine pour injection USP :

#### Gram positifs

Staphylocoques : producteurs de pénicillinase ou non  
Streptocoques : à l'exception des entérocoques

### **Gram négatifs (souches productrices de bêta-lactamases ou non)**

*E. coli*

Les espèces de *Klebsiella* (y compris *K. pneumoniae*)

*Proteus* : indole positif et négatif

*Haemophilus influenzae*

Les espèces de *Providencia*

### **Anaérobies**

*Bacteroides fragilis*

Céfoxitine pour injection USP est également indiquée dans le traitement simultané d'infections impliquant des souches sensibles de bactéries aérobies et anaérobies.

Les données cliniques suggèrent que l'on peut prescrire la céfoxitine conjointement avec la gentamicine, la tobramycine, la carbénicilline et l'amikacine (voir **PRÉCAUTIONS** et **ADMINISTRATION**).

### **Utilisation prophylactique**

On peut administrer Céfoxitine pour injection USP en phase périopératoire, préopératoire, peropératoire et postopératoire lors d'interventions intra-abdominales ou d'hystérectomie par voie vaginale ou abdominale, s'il existe un risque significatif d'infection postopératoire ou si les conséquences potentielles d'une infection postopératoire semblent particulièrement graves.

Lors de césariennes, l'administration peropératoire (après clampage du cordon ombilical) et postopératoire de Céfoxitine pour injection USP peut réduire l'incidence d'infections postopératoires.

Céfoxitine pour injection USP doit être administrée entre une demi-heure et une heure avant l'intervention chirurgicale. L'administration prophylactique doit généralement cesser dans les 12 heures. On a rapporté que l'administration d'antibiotiques plus de 24 heures après l'intervention augmentait le risque d'effets indésirables sans, la plupart du temps, réduire davantage le risque d'infection.

Devant tout signe d'infection postopératoire, des échantillons permettant d'identifier le micro-organisme en cause doivent être prélevés, de façon à instituer le traitement approprié.

Afin de limiter l'émergence de bactéries résistantes et de préserver l'efficacité de Céfoxitine pour injection USP et des autres antibactériens, cette dernière ne doit être employée que pour le traitement des infections indubitablement ou très probablement causées par des bactéries sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'ajustement de l'antibiothérapie. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix d'un traitement empirique.

## CONTRE-INDICATIONS

Céfoxitine pour injection USP est contre-indiquée chez les patients atteints d'allergies connues à la céfoxitine ou à d'autres céphalosporines.

Céfoxitine pour injection USP n'est pas recommandée dans le traitement de la méningite. Si l'on soupçonne une méningite, un traitement antibiotique approprié doit être institué.

## MISES EN GARDE

Avant de commencer un traitement avec Céfoxitine pour injection USP, il faut vérifier si le patient a déjà présenté des réactions allergiques à la céfoxitine, aux céphalosporines, à la pénicilline ou à d'autres médicaments. Il faut user de prudence lorsqu'on administre Céfoxitine pour injection USP à des patients allergiques à la pénicilline.

Certaines données cliniques et scientifiques suggèrent l'existence d'une allergie croisée partielle entre céphamycines, autres bêta-lactamines, pénicillines et céphalosporines. Des réactions sévères, notamment des réactions anaphylactiques, ont été observées avec la plupart des bêta-lactamines.

Il faut user de prudence lorsqu'on administre Céfoxitine pour injection USP ou tout autre antibiotique à des patients ayant déjà présenté toute forme d'allergie, particulièrement à des médicaments.

En cas de réaction allergique à Céfoxitine pour injection USP, le traitement doit être interrompu. Les réactions allergiques graves peuvent nécessiter un traitement à l'épinéphrine ainsi que d'autres mesures d'urgence.

On a rapporté des cas de colite pseudomembraneuse lors de l'utilisation de pratiquement tous les antibiotiques, dont la céfoxitine; il est donc important d'envisager ce diagnostic si une diarrhée apparaît lors d'un traitement à la céfoxitine sodique. Il faut user de prudence lorsqu'on administre des antibiotiques à des patients ayant des antécédents de maladies gastro-intestinales, particulièrement la colite. La colite pseudomembraneuse peut aller des formes légères aux formes potentiellement mortelles. Des études ont montré qu'une toxine produite par *Clostridium difficile* est l'une des causes principales de la colite associée aux antibiotiques. Toutefois, d'autres causes doivent également être envisagées.

## Sensibilité/Résistance

### Émergence de bactéries résistantes

En l'absence d'une infection bactérienne prouvée ou très fortement probable, la prescription de Céfoxitine pour injection USP a peu de chances d'être bénéfique et risque d'entraîner l'émergence de bactéries résistantes.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Lorsque Céfoxitine pour injection USP est administrée à des patients présentant une réduction temporaire ou permanente du débit urinaire causée par une insuffisance rénale, la dose totale quotidienne doit être réduite. L'utilisation des doses normales pourrait résulter en des taux sériques d'antibiotiques élevés et persistants (voir POSOLOGIE et ADMINISTRATION).

Un traitement prolongé à la céfoxitine sodique peut provoquer la multiplication de micro-organismes résistants. Des évaluations répétées de l'état du patient sont essentielles. En cas de surinfection en cours de traitement, des mesures de support appropriées devront être instituées. Des résistances peuvent apparaître en cours de traitement antibiotique; il faut alors changer d'antibiotique.

### **Épreuves de laboratoire**

Des résultats faussement positifs aux tests de dépistage de glucose dans l'urine peuvent survenir avec le réactif de Benedict ou la liqueur de Fehling chez les patients qui prennent Céfoxitine pour injection USP. On n'a observé aucune réaction faussement positive avec les tests utilisant la glucose-oxydase.

La mesure du taux de créatinine sérique à partir de la méthode de Jaffe peut rendre des résultats faussement élevés lorsque la concentration sérique de céfoxitine dépasse 100 mcg/ml. Afin de mesurer correctement le taux de créatinine sérique, il faut éviter d'utiliser des échantillons prélevés dans les deux heures suivant l'administration de céfoxitine.

### **Interactions médicamenteuses**

On a signalé une augmentation des cas de néphrotoxicité après l'administration concomitante de céphalosporines et d'aminoglycosides.

### **Grossesse**

L'innocuité de Céfoxitine pour injection USP pour le traitement des infections durant la grossesse n'a pas été établie. La céfoxitine sodique ne devrait être utilisée durant la grossesse que si les avantages escomptés sont supérieurs aux risques encourus par le fœtus. Les études de fertilité et de tératogénicité réalisées chez la souris et le rat n'ont révélé aucun effet sur la fertilité ni sur le fœtus.

### **Allaitement**

La céfoxitine est excrétée dans le lait maternel.

### **Pédiatrie**

Chez les enfants à partir de 3 mois, la céfoxitine sodique à forte dose (100 mg/kg/jour ou plus) a été associée à une incidence accrue d'éosinophilie et aux augmentations de la SGOT.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

La céfoxitine sodique est généralement bien tolérée. Les effets indésirables sont généralement légers et transitoires et ont rarement nécessité l'arrêt du traitement.

### **Réactions locales**

On a rapporté des cas de thrombophlébite après injection intraveineuse. L'injection intramusculaire de céfoxitine diluée dans l'eau provoque généralement une certaine quantité de douleur et de sensibilité au toucher. On a occasionnellement rapporté de l'induration.

### **Réactions allergiques**

Éruption maculopapulaire, urticaire, prurit, éosinophilie, fièvre et autres réactions allergiques dont anaphylaxie ont été rapportés.

### **Réactions gastro-intestinales**

Des symptômes de colite pseudomembraneuse peuvent apparaître au cours ou à la suite du traitement antibiotique. On a rapporté de rares cas de nausées et vomissements.

### **Réactions hématologiques**

Éosinophilie, leucopénie, neutropénie, anémie hémolytique, thrombocytopénie et hypoplasie médullaire ont été rapportées. Chez certains patients prenant de la céfoxitine sodique, particulièrement les insuffisants rénaux, le test de Coombs peut rendre un résultat faussement positif.

### **Réactions hépatiques**

Des élévations temporaires des taux sériques des enzymes SGOT, SGPT, LDH et phosphatase alcaline ont été rapportées. On a également rapporté des cas de jaunisse.

### **Réaction cardiovasculaire**

Hypotension.

### **Réactions rénales**

On a rapporté des cas d'élévation des concentrations sériques de l'azote uréique et/ou de la créatinine. L'insuffisance rénale aiguë a rarement été rapportée, mais on sait qu'elle est possible, comme avec les autres céphalosporines. Comme d'autres facteurs prédisposant à l'azotémie prérénale ou à l'insuffisance rénale étaient présents, il est difficile de préciser le rôle de la céfoxitine dans ces perturbations biochimiques.

## **TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Il n'existe aucun antidote spécifique connu. En cas de surdosage de Céfoxitine pour injection USP, il faut instituer un traitement général de soutien. En présence d'insuffisance rénale, la céfoxitine peut être éliminée par dialyse.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Posologie :

Céfoxitine pour injection USP peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire selon le cas (voir la section RECONSTITUTION).

### Administration intraveineuse

La voie intraveineuse est préférable en cas de bactériémie, de septicémie bactérienne ou de toute autre infection sévère ou potentiellement mortelle. Elle est également préférable chez les patients à risque plus élevé en raison de conditions débilantes telles que malnutrition, traumatismes, chirurgie, diabète, insuffisance cardiaque ou néoplasie, particulièrement en présence de choc ou de risque de choc.

### Adultes, fonction rénale intacte :

La dose usuelle de Céfoxitine pour injection USP est de 1 ou 2 g aux 6 à 8 heures. La posologie et la voie d'administration dépendent de la gravité de l'infection, de la sensibilité des micro-organismes en cause et de l'état du patient. Les posologies usuelles chez l'adulte figurent au tableau suivant.

**Posologie usuelle chez l'adulte**

Type d'infection	Dose quotidienne	Fréquence et voie d'administration
Formes non compliquées* de pneumonie, infection urinaire, infection des tissus mous et autres	3 à 4 g	1 g aux 6 à 8 heures I.V. ou I.M.
Infections modérément sévères ou sévères	6 à 8 g	1 g aux 4 h ou 2 g aux 6 à 8 h, I.V.
Infections nécessitant généralement des doses d'antibiotiques plus élevées (p. ex., gangrène gazeuse)	12 g	2 g aux 4 h ou 3 g aux 6 h, I.V.

\* C'est-à-dire, absence de bactériémie, ou bactériémie peu probable.

Le traitement peut être institué sans attendre les résultats d'antibiogramme.

Dans les infections au streptocoque bêta-hémolytique du groupe A, l'antibiothérapie doit durer au moins 10 jours, afin de prévenir fièvre rhumatismale et glomérulonéphrite. En cas d'infection avec formation de pus, notamment les infections au staphylocoque, il faut drainer les collections purulentes au besoin.

### Insuffisance rénale chez l'adulte :

Il peut être nécessaire de réduire la dose de Céfoxitine pour injection USP chez les patients à la fonction rénale réduite. Le taux sérique du médicament doit être suivi chez les patients en insuffisance rénale sévère.

Chez les insuffisants rénaux adultes, une dose d'attaque de 1 ou 2 g doit être administrée. Chez les patients sous hémodialyse, la dose d'attaque doit être répétée après chaque séance de dialyse. Le

tableau suivant donne les **doses d'entretien** en fonction du degré d'insuffisance rénale et de la présence ou non d'hémodialyse.

INSUFFISANCE RÉNALE	CLAIRANCE DE LA CRÉATININE		DOSE	FRÉQUENCE
	ml/min.	ml/sec.		
Légère	50 - 30	0,83 - 0,50	1 - 2 g	aux 8 - 12 h
Modérée	29 - 10	0,48 - 0,17	1 - 2 g	aux 12 - 24 h
Sévère	9 - 5	0,15 - 0,08	0,5 - 1 g	aux 12 - 24 h
Terminale	< 5	< 0,08	0,5 - 1g	aux 24 - 48 h

### Clairance de la créatinine

Lorsqu'on ne dispose que du taux de créatinine sérique, la formule suivante (basée sur le sexe, le poids et l'âge du patient) permet d'estimer la clairance de la créatinine (ml/sec.) :

Hommes : 
$$\frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{49 \times \text{créatinine sérique (mcmol/l)}}$$

Femmes : Multiplier le résultat obtenu par 0,85

### Nouveau-nés (y compris les prématurés), nourrissons et enfants

#### Mises en garde pour le traitement des nouveau-nés :

Chez les nouveau-nés, les solutions contenant des agents de conservation ne doivent être utilisées ni en injection ni pour l'irrigation des cathéters.

L'alcool benzylique, agent de conservation utilisé dans l'eau bactériostatique pour injection et dans la solution de chlorure de sodium bactériostatique pour injection, a été associé à de la toxicité chez les nouveau-nés. Actuellement, on ne dispose pas de données sur la toxicité des autres agents de conservation pour ce groupe d'âge. Par conséquent, aucun produit utilisé comme diluant de Céfoxitine pour injection USP en néonatalogie ne doit contenir d'agent de conservation quel qu'il soit.

<b>Prématurés dont le poids dépasse 1 500 g</b>	20-40 mg/kg aux 12 h, I.V.
<b>Nouveau-nés</b>	
0 à 1 semaine	20-40 mg/kg aux 12 h, I.V.
1 à 4 semaines	20-40 mg/kg aux 8 h, I.V.
<b>Nourrissons</b>	
De 1 mois à 2 ans	20-40 mg/kg aux 6 h ou aux 8 h, I.M. ou I.V.
<b>Enfants</b>	20-40 mg/kg aux 6 h ou aux 8 h, I.M. ou I.V.

La dose totale quotidienne chez les nourrissons et les enfants atteints d'infections sévères peut être augmentée jusqu'à 200 mg/kg, sans toutefois dépasser 12 g/jour.

Céfoxitine pour injection USP n'est pas recommandée dans le traitement de la méningite. Si l'on soupçonne une méningite, il faut instituer une antibiothérapie appropriée.



Les données sont insuffisantes pour pouvoir recommander une posologie adaptée à l'insuffisance rénale chez l'enfant. Si un traitement à la céfoxitine sodique s'avère nécessaire, la dose devrait être ajustée à partir des recommandations existantes chez l'adulte (voir tableau).

## **Prophylaxie**

### **Hystérectomie vaginale ou abdominale, chirurgie abdominale :**

Administrer 2 g par voie intraveineuse ou intramusculaire juste avant l'intervention (entre une demi-heure et une heure avant l'incision initiale), puis 2 g aux 2 à 6 heures.

### **Césarienne :**

Administrer 2 g par voie intraveineuse après clampage du cordon ombilical, puis 2 g aux 4 à 8 heures, par voie intraveineuse ou intramusculaire.

## **Voies d'administration**

### **Voie intramusculaire**

Céfoxitine pour injection USP doit être injectée dans une masse musculaire volumineuse, par exemple le quadrant supérieur externe de la fesse (c.-à-d., le muscle grand fessier). Aspirer d'abord, pour éviter d'injecter le produit dans un vaisseau.

### **Voie intraveineuse**

La voie intraveineuse est préférable chez les patients atteints d'infections sévères, potentiellement mortelles.

Céfoxitine pour injection USP peut être administrée par voie intraveineuse, en perfusion continue ou intermittente. Après reconstitution, Céfoxitine pour injection USP doit être diluée jusqu'à obtention du volume désiré, à l'aide de l'une des solutions recommandées.

### **Administration intraveineuse intermittente**

Céfoxitine pour injection USP peut être administrée lentement en trois à cinq minutes. La céfoxitine sodique peut être injectée, au moyen d'une trousse à injection intraveineuse, dans le raccord distal de la tubulure servant à administrer au patient d'autres solutions intraveineuses. Toutefois, durant la perfusion de la solution contenant la céfoxitine sodique (à l'aide d'une trousse à injection intraveineuse), il est souhaitable d'interrompre la solution principale. Toute portion inutilisée de Céfoxitine pour injection USP doit être jetée.

### **Administration intraveineuse continue**

On peut ajouter une solution de céfoxitine sodique à un contenant pour perfusion intraveineuse contenant un liquide de perfusion approprié, dont le volume permette d'obtenir la dose désirée d'antibiotique. Pour ce type de perfusion, on recommande d'utiliser des aiguilles à ailette (BUTTERFLY\*) ou aiguilles pour veine épicroténienne.

\* BUTTERFLY est une marque de commerce déposée par les Laboratoires Abbott

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

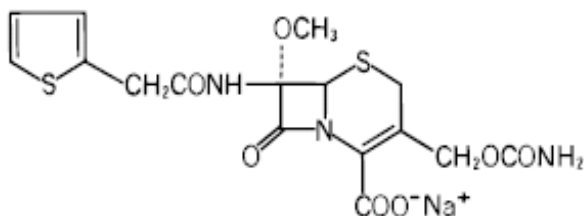
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : céfoxitine sodique

Nom chimique : (6R,7S)-3-(hydroxyméthyl)-7-méthoxy-8-oxo-7-[2-(2-thiényl)acétamido]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylate de sodium, carbamate (ester)

Structure moléculaire :



Formule moléculaire :  $C_{16}H_{16}N_3NaO_7S_2$

Masse moléculaire : 449,43 g/mol

#### Description

La céfoxitine sodique est une substance poudreuse ou granulaire blanche ou blanc cassé dotée d'une légère odeur caractéristique. Les solutions de céfoxitine sodique sont incolores ou légèrement ambrées. La céfoxitine sodique est très soluble dans l'eau et le méthanol; légèrement soluble dans l'éthanol et l'acétone, et insoluble dans l'éther et le chloroforme. [Le point de fusion des granules de céfoxitine est de 149 à 150 °C].

#### Caractéristiques du produit

Les fioles de Céfoxitine pour injection USP contiennent de la céfoxitine sodique. Céfoxitine pour injection USP ne contient aucun agent de conservation. Le pH des solutions fraîchement reconstituées va de 4,2 à 7,0. Chaque gramme de céfoxitine sodique contient approximativement 2,3 mEq de sodium.

### RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA STABILITÉ ET LA CONSERVATION

Céfoxitine pour injection USP doit être conservé à une température contrôlée (entre 15 °C et 25 °C), à l'abri de la lumière.

Selon les conditions d'entreposage, la poudre sèche et les solutions ont tendance à foncer avec le temps, ce qui n'affecte pas les propriétés du médicament. Toutefois, les solutions de couleur brun foncé ne devraient pas être utilisées.

Tous les produits à usage parentéral, dont les mélanges pour injection ou perfusion intraveineuse, doivent être inspectés visuellement pour déceler la présence de turbidité, de matières en suspension, d'un précipité, d'un changement de couleur ou d'une fuite avant de les administrer, lorsque la solution et le contenant le permettent. Les solutions présentant une turbidité, des matières en suspension, un précipité, un changement de couleur ou une fuite ne devraient pas être utilisées. Jeter toute portion non utilisée.

**Solutions reconstituées :**

Comme tous les produits destinés à l'administration parentérale, les mélanges pour perfusion intraveineuse doivent être inspectés visuellement pour éliminer turbidité, matières en suspension, précipités, changement de couleur ou fuites, avant de les administrer, et ce, lorsque la solution et le contenant le permettent.

**Solutions adéquates pour reconstitution (voie intramusculaire) :**

Eau stérile pour injection ou, si nécessaire, eau bactériostatique pour injection.

**TABLEAU DE RECONSTITUTION POUR VOIE I.M.**

<b>Dose par fiole</b>	<b>Quantité de solvant à ajouter* (ml)</b>	<b>Volume disponible approximatif (ml)</b>	<b>Concentration nominale (mg/ml)</b>
1 g	2	2,5	400
2 g	4	5,0	400

\* Bien agiter jusqu'à dissolution complète et laisser reposer jusqu'à transparence.

**Solutions adéquates pour reconstitution (voie intraveineuse) :**

Eau stérile pour injection ou, si nécessaire, solution stérile injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou solution stérile injectable de dextrose à 5 % ou à 10 %.

**TABLEAU DE RECONSTITUTION POUR VOIE I.V.**

<b>Dose par fiole</b>	<b>Quantité de solvant à ajouter* (ml)</b>	<b>Volume disponible approximatif (ml)</b>	<b>Concentration nominale (mg/ml)</b>
1 g	10	10,5	95
2 g	10 ou 20	11,1 ou 21,0	180 ou 95

\* Bien agiter jusqu'à dissolution complète et laisser reposer jusqu'à transparence. La solution peut être diluée jusqu'à obtention du volume désiré à partir de l'une des solutions pour perfusion intraveineuse énumérées ci-dessous.

**Administration intraveineuse directe :** Utiliser le tableau de reconstitution pour voie I.V.

**Perfusion intraveineuse intermittente :** Utiliser le tableau de reconstitution pour voie I.V.

**Perfusion intraveineuse continue :** Reconstituer à partir d'eau stérile pour injection. La solution obtenue peut être ajoutée à un contenant pour perfusion (bouteille ou sac) contenant l'une des solutions énumérées ci-dessous. La solution à diluer doit être fraîchement reconstituée. Les solutions suivantes peuvent être utilisées en perfusion intraveineuse :

Chlorure de sodium à 0,9 % injectable

Dextrose à 5 % ou à 10 % injectable

Dextrose à 5 % et solution saline à 0,2 % ou 0,45 %

Dextrose à 5 % et de chlorure de sodium à 0,2 % ou à 0,45 % ou à 0,9 % injectable

Solution de Ringer

Solution de Ringer lactate

Dextrose à 5 % dilué dans une solution de Ringer lactate

Sucre inverti à 10 % dilué dans une solution saline

NORMOSOL\* - M-Dextrose à 5 %

\*NORMOSOL est une marque de commerce déposée par les Laboratoires Abbott

#### **Stabilité des solutions reconstituées ou diluées**

Les solutions reconstituées pour usage intramusculaire et intraveineux doivent être utilisées dans les 8 heures si elles sont conservées à température ambiante ou dans les 72 heures si elles sont réfrigérées (entre 2 et 8°C).

Les solutions diluées pour perfusion intraveineuse doivent être utilisées dans les 12 heures si elles sont conservées à température ambiante et dans les 24 heures si réfrigérées (entre 2 et 8°C).

#### **Incompatibilité**

Les solutions de Céfoxitine pour injection USP, comme la plupart des solutions de bêta-lactamines, ne devraient jamais être ajoutées à des solutions contenant des aminoglycosides (p. ex., sulfate de gentamycine, sulfate de tobramycine, sulfate d'amikacine) à cause d'interactions potentielles.

### **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

Céfoxitine pour injection USP, à usage I.M. ou I.V., est offerte en fiole de poudre stérile contenant 1 g ou 2 g de céfoxitine sous forme de sel sodique.

## MICROBIOLOGIE

### Tests de sensibilité *in vitro*

La sensibilité *in vitro* à la céfoxitine de certains isolats cliniques figure au tableau 1.

La céfoxitine est inactive contre les espèces de *Pseudomonas*, la plupart des entérocoques, de nombreuses souches d'*Enterobacter cloacae*, les staphylocoques résistants à la méthicilline et *Listeria monocytogenes*.

**TABLEAU 1**

### SENSIBILITÉ DES BACTÉRIES AÉROBIES ET ANAÉROBIES À LA CÉFOXITINE

Pourcentage cumulatif des souches inhibées par diverses concentrations de céfoxitine (mcg/ml)														
MICRO-ORGANISME	N <sup>bre</sup> de souches	0,05	0,1	0,2	0,4	0,8	1,56	3,1	6,25	12,5	25	50	100	200
<b>AÉROBIES</b>														
<b>Gram négatif</b>														
Acinetobacter calcoacetus	21									5	10	24	76	100
Citrobacter, esp.	9					11	89	100						
Enterobacter, esp.	15										7	7	100	
Escherichia coli	354						3	39	86	96	99	99		100
Haemophilus, esp.	61			2	2	3	13	80	90	98	100			
Klebsiella pneumoniae	88					1	23	88	91	97	99			
Nisseria gonorrhoeae	48		15	88	94	100								
Proteus mirabilis	74						72	91	97	99				
Proteus (sauf P. mirabilis)	390					9	31	44	68	82	92	96		
Providencia, esp.	17					12	77	82	88	88	94	100		2
Pseudomonas aeruginosa	207													
Salmonella, esp.	23					13	70	96	100					
Shigella, esp.	55						51	94	94	96	100			
<b>Gram positif</b>														
Staphylococcus aureus	55						42	100						
Staphylococcus epidermidis	29							11	30	48	74	96	100	
<b>ANAÉROBIES</b>														
<b>Gram négatif</b>														
Bacteroides fragilis	50				3	6		9	48	79	84	97	97	100
Fusobacterium, esp.	11				46	55		64	73	82				
<b>Gram positif</b>														
Clostridium perfringens	15		7		35	67	93	100						
Clostridium difficile	15				7					20		40	93	100
Clostridium, esp.	16				25	44	50	69	75	81	87	100		
Peptococcus, esp.	33					81	92	97	97	100				
Peptostreptococcus	39					49	67	77	87	97				
Veillonella	9		11		50	74	100							

## Résistance aux bêta-lactamases

La céfoxitine résiste à l'hydrolyse causée par *Bacteroides fragilis*, à la bêta-lactamase de *Staphylococcus aureus* (pénicillinase) et à toutes les bêta-lactamases (Ia, Ib, Id, IIIa, IVc) produites par la famille des *Enterobacteriaceae*.

## Antibiogrammes

### a) Aérobie

On recommande d'effectuer l'antibiogramme par la méthode des disques (Kirby-Bauer ou WHO), à partir de disques d'un diamètre de 6 mm contenant 30 mcg de céfoxitine. Pour tester la sensibilité à la céfoxitine, il faut utiliser des disques contenant de la céfoxitine.

Les tests in vitro ont montré que la céfoxitine est active contre certaines souches d'*Enterobacteriaceae* qui donnent des résultats négatifs avec des disques testant pour la classe des céphalosporines. Il ne faut donc pas utiliser ces disques lorsqu'on désire évaluer la sensibilité à la céfoxitine, ni utiliser un disque de céfoxitine pour évaluer la sensibilité aux céphalosporines.

### NOTE

Pour déterminer la concentration minimale inhibitrice contre des souches de *Serratia marcescens*, il faut utiliser une technique de dilution en milieu liquide.

### b) Anaérobies

Pour tester la sensibilité des anaérobies obligatoires, les méthodes de dilution en tube ou en milieu gélosé sont plus appropriées.

On considère les micro-organismes sensibles selon les critères suivants :

Aérobie :	<u>Zone (mm)</u>	<u>Sensibilité</u>
	≥ 18	Sensible
	15 à 17	Sensibilité intermédiaire
	≤ 14	Résistant
Anaérobies :	<u>CMI (mcg/ml)</u>	<u>Sensibilité</u>
	≤ 8	Sensible
	16	Sensibilité intermédiaire
	≥ 32	Résistant

## PHARMACOLOGIE

### Pharmacologie animale

Les études ayant évalué le profil pharmacologique de la céfoxitine chez un certain nombre d'espèces, à des doses importantes, n'ont décelé aucun effet pharmacologique significatif ou particulier sur les systèmes cardiovasculaire, nerveux central, gastro-intestinal et respiratoire. Les seules exceptions étaient une augmentation temporaire de la motilité intestinale chez le chien et des modifications temporaire de la tension artérielle et du débit artériel chez le chien et le chat à des doses de 100 à 300 mg/kg de céfoxitine sodique.

### Pharmacologie humaine

Chez l'humain comme l'animal, la céfoxitine est mal absorbée après l'administration orale. L'administration parentérale de céfoxitine produit des taux sériques et urinaires élevés (voir ci-dessous). La forme active de la céfoxitine est excrétée en bonne partie inchangée par les reins (on retrouve jusqu'à 6 % du métabolite déacylé). La demi-vie sérique terminale moyenne de la forme active inchangée est d'environ une heure chez l'adulte. Chez le nouveau-né de 0 à 7 jours, elle est de  $5,6 \pm 0,5$  h; de 7 jours à un mois elle est de  $2,5 \pm 0,5$  h; chez les nourrissons de 1 à 3 mois, elle est de  $1,7 \pm 0,4$  h. La céfoxitine est rapidement excrétée dans la bile. L'excrétion tubulaire de la céfoxitine est ralentie par le probénécide, qui augmente et prolonge les taux sanguins de la céfoxitine. L'absorption et l'élimination de la céfoxitine ne semblent pas être affectées par l'administration de la lidocaïne.

### Administration intraveineuse chez l'adulte

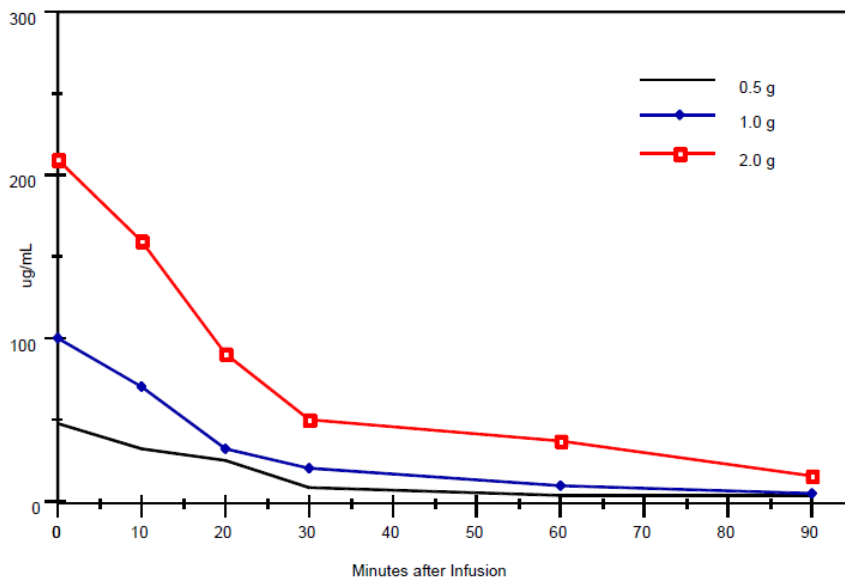
Les concentrations sériques moyennes (et les intervalles de variation) de la céfoxitine, après dose unique I.V. de 0,5 g, 1,0 g ou 2,0 g, administrée sur 3 minutes, atteignaient 47 mcg/ml (25 à 69 mcg/ml), 110 mcg/ml (82 à 131 mcg/ml) et 221 mcg/ml (119 à 318 mcg/ml), respectivement.

Les pourcentages de la dose retrouvés dans l'urine après une collecte de 12 heures étaient de 78 %, 77 % et 78 %, respectivement, pour chaque dose (voir figure 1).

Figure 1 :

**Concentration sérique de céfoxitine (moyenne des résultats de 9 volontaires) après administration intraveineuse de 0,5 g, 1,0 g ou 2,0 g sur plus de 3 minutes**

Serum Concentrations of Cefoxitin (mean of 9 volunteers)  
following 0.5, 1.0 and 2.0 g Intravenous Cefoxitin over 3 Minutes



Adapted from Sonneville et. al.<sup>16</sup>

Ordonnée : Concentration (mcg/ml)

Abscisse : Temps écoulé depuis la perfusion (minutes)

Dans le graphique : 0,5 g 1,0 g 2,0 g

Sous le graphique : *Adapté de : Sonneville et coll.<sup>16</sup>*

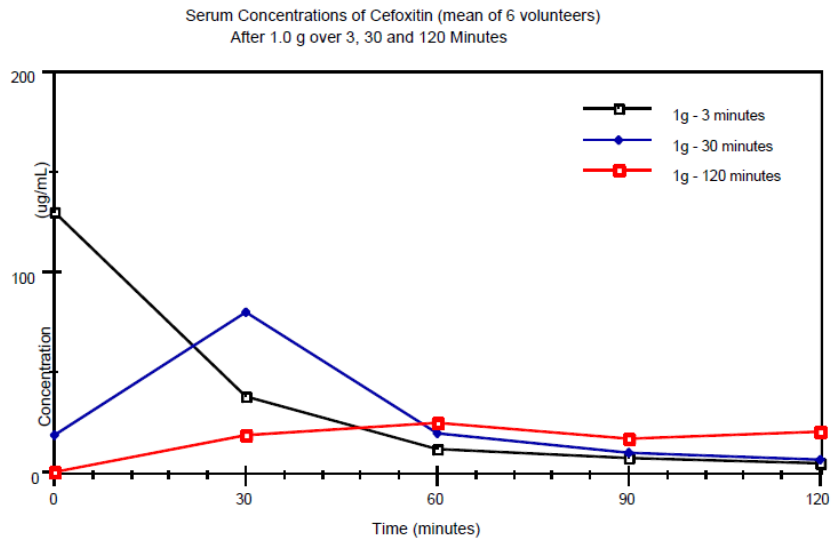
L'allongement du temps de perfusion donnait des taux sériques moins élevés. Après infusion de 1,0 g de céfoxitine sur 3, 30 et 120 minutes, les taux sériques maximaux étaient de 125 mcg/ml, 72 mcg/ml et 25 mcg/ml, respectivement (voir figure 2).

Après une collecte urinaire de 12 heures, les pourcentages moyens de céfoxitine totale retrouvés dans l'urine après perfusion de 1,0 g sur 3, 30 ou 120 minutes étaient d'environ 74 % (0,74 g), 80 % (0,80 g) et 76 % (0,76 g), respectivement, de la dose de départ.



Figure 2 :

**Concentration sérique de céfoxitine (moyenne des résultats de 6 volontaires) après dose unique de 1 g sur 3, 30 ou 120 minutes**



*Adapted from Goodwin et. al. <sup>8</sup>*

Ordonnée : Concentration (mcg/ml)

Abscisse : Temps écoulé depuis la perfusion (minutes)

Dans le graphique : 1,0 g – 3 minutes    1,0 g – 30 minutes    2,0 g – 120 minutes

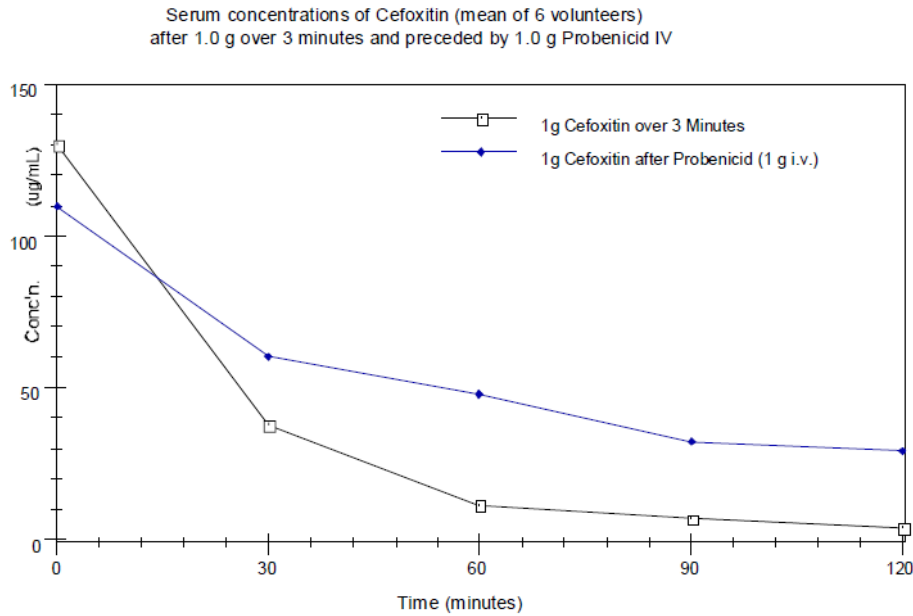
Sous le graphique : *Adapté de : Goodwin et coll. <sup>8</sup>*

En résumé, après administration intraveineuse sur 3 à 5 minutes, la céfoxitine est rapidement distribuée dans le plasma et sa demi-vie sérique est de 40 à 60 minutes.

Le probénécide, en prétraitement, diminue la clairance rénale de la céfoxitine et prolonge la durée des taux sériques. Les demi-vies terminales avec et sans prétraitement au probénécide sont de 83 minutes et de 41 minutes, respectivement, après administration intraveineuse de 1,0 g de céfoxitine sodique (voir figure 3).

Figure 3 :

**Concentration sérique de céfoxitine (moyenne des résultats de 6 volontaires) après dose unique I.V. de 1,0 g sur 3 minutes, précédée ou non de 1,0 g de probénécide I.V.**



*Adopted from Goodwin et. al.<sup>8</sup>*

Ordonnée : Concentration (mcg/ml)

Abscisse : Temps écoulé depuis la perfusion (minutes)

Dans le graphique : 1,0 g de céfoxitine sur 3 minutes

1,0 g de céfoxitine, précédé de 1g de probénécide I.V.

Sous le graphique : *Adapté de : Goodwin et coll.<sup>8</sup>*

Le pourcentage moyen de céfoxitine totale retrouvée dans l'urine était moins élevé au cours de la première heure après administration d'un prétraitement de probénécide (30,5 % vs 54,6 % sans probénécide) ; toutefois, après 12 heures, les pourcentages retrouvés étaient comparables (68,4 % et 74,1 %, respectivement) (voir tableau 2).

**TABLEAU 2**

**QUANTITÉS DE CÉFOXITINE (mg) RETROUVÉES DANS L'URINE APRÈS DOSE UNIQUE DE 1 g I.V. PRÉCÉDÉE OU NON DE PROBÉNÉCIDE**

Heures	0 à 1	1 à 2	2 à 3	3 à 4	4 à 12	Total
Céfoxitine	546	127	38	15	16	741
Céfoxitine + Probénécide	305	135	103	65	77	685

### Administration intraveineuse chez le nouveau-né et le nourrisson

Les données pharmacocinétiques et démographiques en pédiatrie apparaissent dans le tableau et la figure ci-dessous :

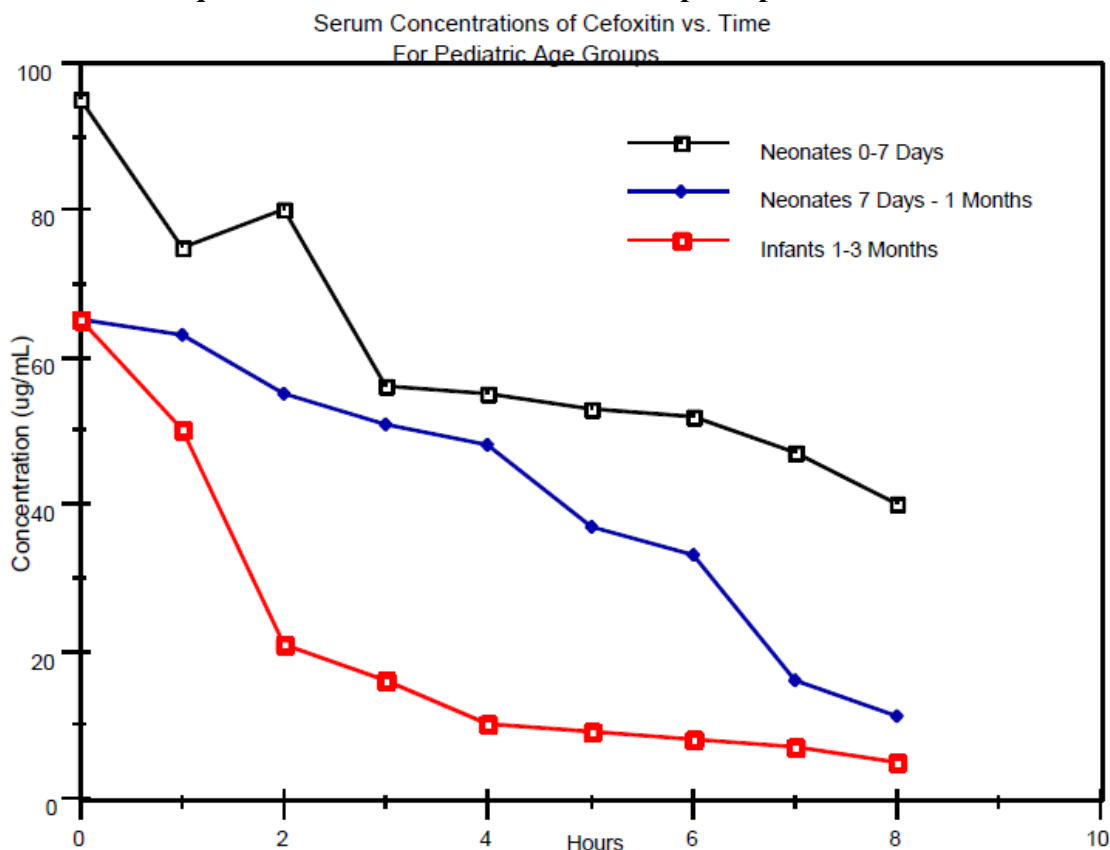
**TABLEAU 3**

	<b>GROUPE 1 NOUVEAU-NÉS (0 À 7 JOURS)</b>	<b>GROUPE 2 NOUVEAU-NÉS (7 JOURS À 1 MOIS)</b>	<b>GROUPE 3 NOURRISSONS (1 À 3 MOIS)</b>
Nombre	19	12	7
Moyenne d'âge (jours)	1,1 (0 - 2)*	13,4 (7 - 26)	47,4 (33 - 73)
Dose moyenne (mg/kg)	32,9 (29 - 40)	34,9 (30 - 40)	30,3 (27 - 35)
Poids moyen (kg)	2,2	2,5	3,2
Volume de distribution moyen (ml/kg)	422 ± 52	526 ± 108	482 ± 109
t <sub>1/2</sub> moy. ± écart- type (h)	5,6 ± 0,5	2,5 ± 0,5	1,7 ± 0,4

\* Les parenthèses contiennent les intervalles de variation

Figure 4 :

### Concentration sérique de céfoxitine en fonction du temps en pédiatrie



Ordonnée : Concentration (mcg/ml)

Abscisse : Temps (heures)

Dans le graphique : Nouveau-nés de 0 à 7 jours

Nouveau-nés de 7 jours à 1 mois

Nourrissons de 1 à 3 mois

### Excrétion et concentration urinaires chez l'adulte

La céfoxitine est rapidement excrétée (intacte) dans l'urine par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire, ce qui produit des concentrations urinaires élevées. La clairance rénale est supérieure à  $250 \text{ ml/min./1,73m}^2$  et 75 % environ de chaque dose est retrouvée dans l'urine dans les 3 heures suivant l'administration. Approximativement 75 à 90 % d'une dose intramusculaire ou intraveineuse de céfoxitine sodique est excrétée en 12 heures, ce qui donne des concentrations urinaires assez élevées durant cette période. On retrouve, par exemple, des taux urinaires moyens de 1 105 mcg/ml après 0,5 g I.M., 2 208 mcg/ml après 1,0 g I.M. et 6 574 mcg/ml après 2,0 g I.V. (pour plus de détails, voir tableau 4).

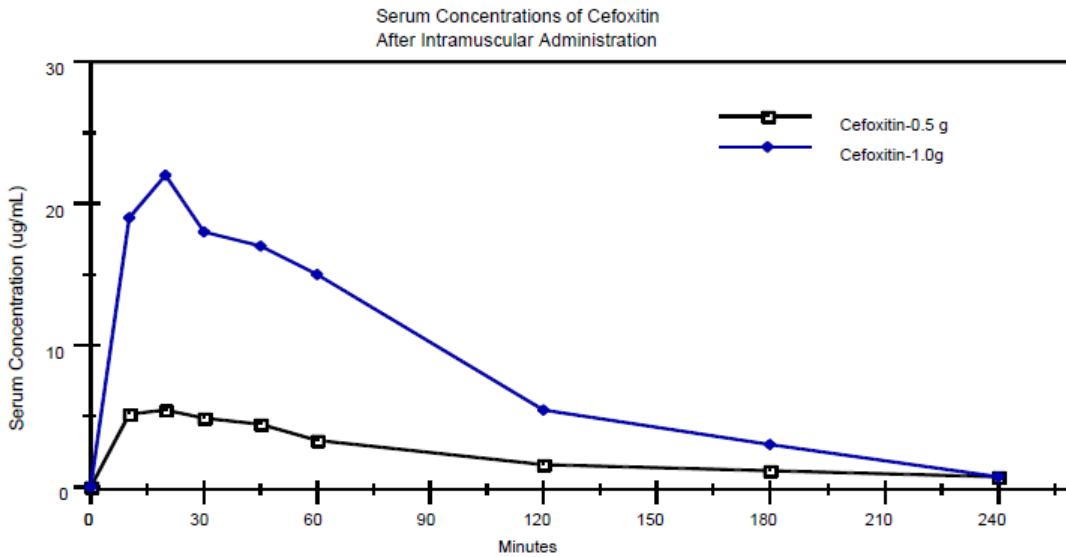
**TABLEAU 4****EXCRÉTION URINAIRE MOYENNE DE CÉFOXITINE TOTALE (mg) APRÈS DOSE UNIQUE DE CÉFOXITINE SODIQUE POUR INJECTION**

	HEURES SUIVANT L'ADMINISTRATION					Total mg	% de la dose
	0 à 1	1 à 2	2 à 3	3 à 4	4 à 12		
1,0 g I.V. (3 min.)	546	127	38	15	16	742	74,2 %
1,0 g I.V. (30 min)	542	174	45	19	20	800	80,0 %
2,0 g I.V. (3 min)	1 396	325	150	46	62	1 979	98,9 %
500 mg I.M.	176	138	67	32	22	435	87,1 %
1,0 g I.M.	425	263	100	58	56	902	90,2 %

**Administration intramusculaire chez l'adulte**

Après dose unique de 0,5 g ou de 1,0 g de céfoxitine sodique sans HCl de lidocaïne, des taux sériques de 10,2 mcg/ml et de 19,4 mcg/ml, respectivement, ont été atteints en 10 minutes. Des pics de concentration moyens de 10,9 mcg/ml et de 22,5 mcg/ml, respectivement, ont été atteints. Les demi-vies sériques terminales moyennes étaient de 46 et de 45 minutes, respectivement. Les pourcentages moyens de la céfoxitine totale retrouvés dans l'urine après des doses de 0,5 g et de 1,0 g étaient de 87,1 % (0,44 g) et de 90,1 % (0,90 g), respectivement, après collection urinaire de 12 heures (voir figure 5).

Figure 5 :  
Concentration sérique de céfoxitine après injection intramusculaire



Adapted from Brumfitt et al.<sup>5</sup>

Ordonnée : Concentration sérique (mcg/ml)

Abscisse : Temps (minutes)

Dans le graphique : céfoxitine 0,5 g  
céfoxitine 1,0 g

Sous le graphique : Adapté de : Brumfitt et coll.<sup>5</sup>

Lorsque la céfoxitine sodique est reconstituée pour injection intramusculaire à partir de HCl de lidocaïne à 0,5 % ou à 1,0 %, la lidocaïne n'a aucun effet sur l'absorption ni sur l'élimination de la céfoxitine. Après injection intramusculaire, les pics sériques sont atteints en 20-30 minutes et la dose entière aboutit dans la circulation systémique.

### Taux retrouvés dans les tissus et liquides de l'organisme adulte

On a détecté la présence de céfoxitine dans les tissus et liquides suivants :

TABLEAU 5

Voie et dose	Tissu ou liquide	Concentrations
2 g I.V. en bolus	Tissu vésiculaire	26 mcg/g
2 g I.V. en bolus	Bile	127 mcg/ml
2 g I.V. doses multiples	Sécrétions bronchiques	1,5 à 3,75 mcg/ml
2 g I.V. doses multiples	Liquide pleural	4 à 8 mcg/ml
2 g I.V. doses multiples	Pus (abcès hépatique)	4 mcg/ml
2 g I.V. en perfusion	Crachat	1,8 mcg/ml
1 g I.V. en bolus	Lait maternel	5 à 6 mg/ml

Adapté de : Brogden et coll.<sup>3</sup>

	Protéines du liquide céphalo-rachidien (LCR)	
	Normal	Élevé
2 g I.V. en bolus aux 4 heures	Pénétration chez 3/6 patients (50 %) LCR 1,25 mcg/ml; sérum 75 mcg/ml	Pénétration chez 3/3 patients (100 %) LCR 5,0 mcg/ml sérum 80 mcg/ml
2 g I.V. en bolus + probenécide 0,5 g P.O. aux 4 heures	Pénétration chez 7/7 patients (100 %) LCR 2,5 mcg/ml; sérum 102 mcg/ml	Pénétration chez 3/3 patients (100 %) LCR 2.5 mcg/ml sérum 66,6 mcg/ml

De multiples doses de Céfoxitine pour injection USP avec probénécide facilitent la pénétration du liquide céphalo-rachidien (LCR) et le maintien de taux élevés.

### Insuffisance rénale chez l'adulte

La céfoxitine étant éliminée surtout par le rein, les taux sériques de céfoxitine demeurent élevés plus longtemps chez les insuffisants rénaux, particulièrement ceux dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. Le tableau suivant résume la relation entre la clairance de la créatinine et la demi-vie sérique de la céfoxitine chez des insuffisants rénaux ayant reçu 30 mg/kg de céfoxitine en perfusion intraveineuse sur 30 minutes :

Clairance de la créatinine ml/min x 1,73 m <sup>2</sup>	Créatinine sérique mcg/ml	t <sub>1/2</sub> (h)	Concentration de céfoxitine sérique (mcg/ml)				
			10 min.	30	60	120	240
normale	11,1	0,8	80	125	33	10	2
30 - 80	22,5	1,15	81	168	93	58	29
10 - 30	51,2	6,3	68	151	104	89	66
< 10	115,4	13,2	63	158	118	103	79
insuffisance rénale terminale	118,8	21,5 <sup>a</sup> 3,7 <sup>b</sup>	74	189	147	114	108

a- Sans dialyse

b- Sous dialyse

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Les données de toxicité aiguë sur la céfoxitine sont résumées ci-dessous :

Espèce	Voie	DL <sub>50</sub> (g/kg)
Souris	I.V.	50 - 7,95
Rat – jeune adulte	I.P.	> 10,0
Rat – nouvellement sevré	I.P.	> 10,0
Rat – nouveau-né	I.P.	> 5,0
Souris	I.V.	> 1,0

Les signes de toxicité chez la souris et le rat comprennent ataxie, bradypnée, raideur des membres postérieurs et réduction des activités; on les retrouve quelle que soit la voie d'administration. Pour modifier la toxicité aiguë de la carbénicilline ou de la gentamycine chez la souris, il faut administrer en prétraitement de fortes doses de céfoxitine (> 1,0 g/kg et plus). Des doses de 4 à 8 g/kg de céfoxitine en prétraitement sont nécessaires pour modifier la toxicité élevée de la digoxine chez la souris. Puisque les doses nécessaires sont élevées, les interactions entre la céfoxitine et la carbénicilline, la gentamycine et la digoxine ont probablement peu de répercussions cliniques. Dans des études de toxicité aiguë, une solution aqueuse de céfoxitine sodique (100 mg/ml) n'a provoqué aucune irritation à l'œil du lapin et, dans des études *in vitro*, aucune hémolyse des érythrocytes du chien (0,02 à 0,10 mg/m).

### Études comparatives de toxicité rénale aiguë

#### Études à dose unique I.V. :

Des injections intraveineuses uniques de 100 à 1 000 mg/kg de céfoxitine ou de céphalotine administrées à des souris, rats, lapins et singes n'ont provoqué aucune élévation des concentrations sériques de l'azote uréique ni de la créatinine. Bien qu'il n'ait aucune atteinte histologique des reins chez les rats et les singes, on a observé une certaine quantité d'atteinte histologique chez les lapins.

La même expérience, réalisée avec des doses uniques de céphaloridine de 80 à 480 mg/kg, a causé des signes de lésions rénales chez le lapin et le singe, mais non chez la souris ou le rat. D'autres études ont montré qu'un prétraitement de furosémide (20 mg/kg I.V.) potentialise la gravité des lésions rénales chez les souris ayant reçu 1 250 à 5 000 mg/kg de céphaloridine. Toutefois, plusieurs autres études n'ont révélé aucune lésion rénale chez des souris ayant reçu des doses similaires de céfoxitine ou de céphalotine, avec ou sans prétraitement de furosémide.

On n'a observé aucune lésion rénale chez des souris ayant reçu des doses uniques (jusqu'à 5 000 mg/kg) de quatre lots de céfoxitine avec ou sans prétraitement de furosémide. De légères lésions rénales ont été constatées chez une souris qui avait reçu 5 000 mg/kg de céfoxitine après prétraitement de furosémide.

Deux autres études ont répété la même expérience avec le même lot. Des lésions rénales très légères ont été constatées chez une seule souris qui avait reçu 5 000 mg/kg de céfoxitine après prétraitement de furosémide (20 mg/kg I.V.).



### **Études de toxicité subaiguë ou chronique**

Des injections sous-cutanées de 100 à 900 mg/kg/jour de céfoxitine sodique ont été bien tolérées par des rats et des singes durant des périodes allant jusqu'à six mois. Tous les animaux présentaient un dommage tissulaire au site d'injection, comprenant nécrose, cavitation, hémorragie, hémosidérose, granulation et fibroplasie. Aux doses les plus élevées, on a observé anémie et perte de poids. Des selles molles chez les singes et une dilatation cœcale chez le rat ont été observées à toutes les doses. Les taux sériques détectables d'albumine étaient réduits quelle que soit la dose dans les deux études (voir **PHARMACOLOGIE**).

Une étude d'une durée de 27 semaines, portant sur des singes femelles recevant de la céfoxitine par voie sous-cutanée, a montré une augmentation relative et absolue du poids des reins, sans changement macroscopique ni microscopique. On a noté une augmentation de la taille et un changement de couleur des ganglions lymphatiques inguinaux, axillaires et sous-lombaires. Ces changements étaient associés à des lésions tissulaires au site d'injection. Une étude similaire portant sur le rat a montré une augmentation relative du poids des reins de rats mâles recevant 300 et 900 mg/kg de céfoxitine, sans modifications macro- ni microscopiques.

Une étude de 14 semaines sur des singes a révélé le même type de changements liés au médicament que les études discutées précédemment. La voie sous-cutanée a été utilisée pour des périodes de 1 à 10 jours, à cause de difficultés techniques lors des ponctions veineuses. Aux doses de 300 mg/kg (1 singe sur 6) et de 900 mg/kg (3 singes sur 6), on a détecté de petites quantités de lipides filtrables dans le cytoplasme de l'épithélium du tubule contourné proximal. D'autres études comprenaient l'administration par voie I.V. de 25 à 100 mg/kg/jour et de 100 à 900 mg/kg/jour de céfoxitine sodique durant 8 et 30 jours, respectivement. On a constaté des changements liés au médicament qu'aux doses élevées et une faible incidence de selles molles. Un seul singe, qui recevait 900 mg/kg/jour de céfoxitine durant 30 jours, a présenté de l'inflammation et de la dilatation tubulaire rénale focale avec formation de cylindres.

On a trouvé une petite quantité de cylindres lipidiques et brunâtres dans l'épithélium tubulaire à la jonction cortico-médullaire, chez 1 lapin sur 6 recevant de la céfoxitine sodique par voie I.V. à raison de 50 mg/kg/jour et chez 4 lapins sur 6 à la dose de 100 mg/kg/jour. Un seul lapin présentait une élévation des concentrations sériques de l'azote uréique et de la créatinine.

Une étude de neuf jours portant sur des lapins recevant 100 à 300 mg/kg/jour de céfoxitine sodique a révélé divers changements (anorexie, baisse d'ingestion d'eau, perte de poids, diarrhée, ulcères gastriques et œsophagiens, œdème cœcal et hémorragie) durant une période d'observation de 14 jours.

Une étude d'une durée de 30 jours ou de 14 semaines sur des chiens Beagle adultes recevant 100 mg/kg/jour de céfoxitine sodique n'a révélé que des changements tissulaires inflammatoires au site d'injection. On a observé au plan général que le seul changement systémique lié au médicament était une diminution du taux sérique détectable d'albumine.

Une étude par voie sous-cutanée sur des chiots Beagle recevant 200 ou 400 mg/kg/jour de céfoxitine sodique n'a montré aucun effet lié au traitement sauf une diminution du taux sérique

délectable d'albumine. Aux doses de 800 mg/kg/jour durant 30 jours et de 1 600 mg/kg/jour, on a observé les changements suivants : dommage tissulaire au site d'injection, augmentation du poids des reins et baisse des taux sériques détectables d'albumine. Une diminution du gain de poids a été constatée chez les chiots recevant 1600 mg/kg/jour de céfoxitine sodique. Un seul chiot recevant 1 600 mg/kg/jour de céfoxitine sodique montrait une petite quantité de graisses dans l'épithélium tubulaire du cortex rénal. Tous les changements liés au médicament étaient réversibles après l'arrêt du traitement.

### **Études de reproduction**

Aucune évidence de toxicité fœtale, ni de tératogénicité, n'ont été observées chez la souris et la rate gestantes recevant des injections intraveineuses (100, 300 ou 900 mg/kg/jour de céfoxitine sodique) ou intrapéritonéales (100, 200 ou 300 mg/kg/jour de céfoxitine sodique), respectivement, du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de gestation. On a constaté un gain de poids naturel minime en post-traitement chez les rates et une diminution du poids fœtal. On n'a constaté aucun effet sur la durée de la gestation ni sur la survie des fœtus lors d'administration sous-cutanée de 300 à 900 mg/kg/jour de céfoxitine sodique du 15<sup>e</sup> jour de gestation jusqu'à la mise bas. Le 4<sup>e</sup> et 13<sup>e</sup> jour post-partum, on a constaté une légère baisse du poids moyen des rejetons ( $p < 0,05$ ), mais le poids était similaire à celui du groupe témoin le 21<sup>e</sup> jour post-partum. Des injections sous-cutanées répétées de céfoxitine sodique, à raison de 100 mg/kg/jour chez des rats mâles durant 70 jours consécutifs avant l'accouplement n'ont eu aucun effet négatif sur la fertilité ou sur la performance de reproduction. Des injections sous-cutanées répétées de céfoxitine sodique à raison de 100 mg/kg/jour chez des rates, du 14<sup>e</sup> jour avant l'accouplement jusqu'au 14<sup>e</sup> jour de gestation chez 12 rates et jusqu'à la mise bas chez 12 autres, n'ont révélé aucun effet indésirable sur la fertilité ni sur la performance de reproduction, bien qu'on ait noté une augmentation minime du taux de résorption fœtal.

## RÉFÉRENCES

1. AHFS Drug Information 1990. Publication autorisée par le conseil d'administration de l'American Society of Hospital pharmacists. p. 158-612.
2. Antibiotics in Laboratory Medicine, 1986. 2<sup>e</sup> édition. Williams & Wilkins. p. 880-881, 1122-1146.
3. Birnbaum J, Staples EO, Miller AK, et coll. Cefoxitin, a semi- synthetic cephamycin: a microbiological overview. *J Antimicrob Chemother* 1978; 4 (suppl. B): 15-32.
4. Brogden RH, Hell RC, Speight TM et Avery GS. Cefoxitin, a review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1979; 17: 1 –37.
5. Brumfitt W, Kosmidis J, Hamilton- Miller JMT et Gilchrist JNG. Cefoxitin and cephalothin: antimicrobial activity, human pharmacokinetics, and toxicology. *Antimicrob Agents Chemother* 1974; 6:290-299.
6. Geddes AM et Wilcox RML, Cefoxitin in abdominal sepsis. *J Antimicrob Chemother* 1978; 4 (Supply. B): 151-153.
7. Gonzalez-Enders R, Yi A, Calderon J et Trelles J. Treatment of post-partum endometritis with cefoxitin sodium. *J Antimicrob Chemother* 1978; 4 (Suppl. B): 245-247.
8. Goodwin CS, Raftery eB, Goldberg AD, et coll. Effects of rate of infusion and probenecid on serum levels, renal excretion, and tolerance of intravenous doses of cefoxitin in humans: comparison with cephalothin. *Antimicrob Agents Chemother* 1974; 6; 3:338-346.
9. Hemsell DL, Cunningham FG, Kappus S, et Nobles B. Cefoxitin for prophylaxis in premenopausal women undergoing vaginal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1980; 56; 5:629-634.
10. Herman G. Cohen AW, Talbot GH, et coll. Cefoxitin versus clindamycin and gentamicin in the treatment of postcesarean section infections. *Obstet Gynecol* 1986; 67; 3:371-376.
11. LeFrock JL, Schell RF, Carr BB, et coll. Cefoxitin therapy in aerobic, anaerobic, and mixed aerobic- anaerobic infections. *Drug Intell Clin Pharm* 1982; 16:306-312.
12. Neu HC. Cefoxitin: an overview of clinical studies in the United States. *Rev Infect Dis* 1979; 1: 233-239.
13. Ramachandram Nair S, et Cherubin CE. Use of cefoxitin sodium in difficult-to-treat infections. *J Antimicrob Chemother* 1978; 4 (Suppl.B): 167-178.
14. Reeves DS, Bint AJ, Holt HA, et Stocks PJ. Cefoxitin sodium; a clinical and pharmacological study. *J Antimicrob Chemother* 1978; 4 (Suppl.B): 155-160.

15. Schrogie JJ, davies RO, Yeh KC, et coll. Bioavailability and pharmacokinetics of Cefoxitin sodium. *J Antimicrob Chemother* 1978; 4 (Suppl.B): 69-78.
16. Sonnevile PF, Kartodirdjo RR, Skeggs H, et coll. Comparative clinical pharmacology of intravenous cefoxitin and cephalothin. *Eur J Clin Pharmacol* 1976; 9:397-403.
17. Sonnevile PF, Alberts KS, Skeggs H, et coll. Effects of lidocaine on the absorption, disposition and tolerance of intramuscularly administered cefoxitin. *Eur J Clin Pharmacol*. 1977; 12:273-279.
18. vanWinzum C. Clinical safety and tolerance of Cefoxitin sodium: an overview. *J Antimicrob Chemother* 1978; 4 (Suppl.B): 91-104.
19. Monographie de Céfoxitine pour injection, USP. Teva Canada Limitée. Date de révision : 27 juillet 2018. N° de contrôle de la présentation : 212534.

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

**<sup>Pr</sup>CÉFOXITINE POUR INJECTION USP**

1 g ou 2 g de céfoxitine par fiole

Poudre stérile

Antibiotique

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre Céfoxitine 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 Céfoxitine pour injection USP.

**À quoi Céfoxitine pour injection USP sert-elle?**

Céfoxitine pour injection USP est un médicament que les médecins utilisent pour le traitement d'infections affectant diverses parties du corps.

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

**Comment Céfoxitine pour injection USP agit-elle?**

Céfoxitine 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 Céfoxitine pour injection USP?**

Ingrédient médicinal : céfoxitine sodique

Ingrédients non médicinaux : aucun

**Céfoxitine pour injection USP est offerte sous la forme pharmaceutique suivante :**

Poudre stérile pour injection : 1 g ou 2 g de céfoxitine par fiole.

**Vous ne devez pas employer Céfoxitine pour injection USP si :**

- vous avez déjà eu une réaction allergique à Céfoxitine pour injection USP ou à d'autres médicaments, comme les céphalosporines;
- vous avez une méningite, une infection qui cause une enflure du cerveau.

**Pour éviter d'avoir des effets secondaires et vous assurer de bien utiliser ce médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Céfoxitine 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 Céfoxitine pour injection USP ou à d'autres médicaments, comme les pénicillines;
- vous avez des antécédents de maladie gastro-intestinale, comme une colite;
- vous souffrez d'une maladie rénale sévère;
- 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 Céfoxitine pour injection USP :**

- les antibiotiques aminosides.

### **Comment prendre Céfoxitine pour injection USP**

Céfoxitine pour injection USP vous sera administrée par le médecin soit par voie intraveineuse (dans une veine), soit par voie intramusculaire (dans un muscle).

- La solution ne doit pas être utilisée si elle est devenue brun foncé.
- Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, Céfoxitine pour injection USP doit être utilisée exactement selon les directives.
- Le mésusage ou l'utilisation excessive de Céfoxitine 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 Céfoxitine 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 :**

La dose habituelle de Céfoxitine pour injection USP chez l'adulte est de 1 à 2 g toutes les 6 à 8 heures.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Céfoxitine pour injection USP?**

Cette liste ne présente pas tous les effets secondaires que vous pourriez ressentir lors de la prise de Céfoxitine pour injection USP. Si vous présentez un effet secondaire qui ne figure pas sur cette liste, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- de la douleur ou de la sensibilité au point d'injection;
- des éruptions cutanées.

<b>Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre</b>			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Réactions allergiques (difficulté à respirer, difficulté à avaler, enflure des lèvres, du visage ou de la langue; urticaire ou éruption cutanée)		√	
Rougeurs ou démangeaisons		√	
Nausées, vomissements ou diarrhée sévères	√		

Si vous présentez un symptôme incommodant 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.

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

#### **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 Céfoxitine pour injection USP**

Ce médicament doit être conservé à la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C), à l'abri de la lumière. Ce médicament doit être rangé hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour de plus amples renseignements au sujet de Céfoxitine 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://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou en communiquant avec 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 SRI pour distribution par :

**Apotex Inc.**

150 Signet Drive

Toronto (Ontario) M9L 1T9

Dernière révision : 14 janvier 2019