

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}APO-CEFEPIME

Céfépime pour injection, USP

1 g ou 2 g de céfépime par fiole (sous forme de chlorhydrate de céfépime)
Antibiotique

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9

DATE DE PRÉPARATION :
12 novembre 2019

Numéro de contrôle : 231676

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I: INFORMATIONS POUR PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSE	16
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
RANGEMENT ET STABILITÉ	19
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	20
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	21
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	22
MICROBIOLOGIE.....	22
PHARMACOLOGIE.....	28
TOXICOLOGIE	30
RÉFÉRENCES	36
PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AU CONSOMMATEUR	39

Pr APO-CEFEPIME
Céfépime pour Injection, USP

PARTIE I: INFORMATIONS POUR PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme / concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Parentérale (1 g - I.M./I.V.) (2 g – I.V.)	Poudre pour injection 1 g ou 2 g de céfépime par fiole (sous forme de chlorhydrate de céfépime)	Contient 707 mg de L-arginine par gramme de céfépime, afin de stabiliser le pH de la solution entre 4.0 et 6.0 après reconstitution.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Traitement

APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) est indiqué pour le traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont causées par des souches sensibles des micro-organismes désignés :

ADULTES

Infections des voies respiratoires inférieures : Pneumonie nosocomiale et communautaire causée par *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* ou *Haemophilus influenzae*.

Exacerbations aiguës de bronchite chronique causées par *Streptococcus pneumoniae* ou *Haemophilus influenzae*.

Infections compliquées ou non des voies urinaires, dont la pyélonéphrite causée par *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, ou *Proteus mirabilis*.

Lorsque les patients sont porteurs d'affections sous-jacentes prédisposant aux infections à *Pseudomonas* des voies respiratoires inférieures et des voies urinaires, il est possible qu'on n'arrive pas à obtenir une bonne réponse clinique avec éradication bactérienne, malgré des preuves de sensibilité *in vitro*.

Infections de la peau et des phanères causées par *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes* (streptocoques du groupe A) ou *Pseudomonas aeruginosa*.

Péritonite secondaire à l'appendicite gangrenée ou perforée causée par *Escherichia coli*.

Septicémie bactérienne causée par *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* ou *Klebsiella pneumoniae*.

Traitement empirique des patients neutropéniques fébriles : Le céfépime en monothérapie est indiqué pour traiter empiriquement les patients neutropéniques fébriles. Chez les patients à risque élevé d'infection grave (greffe récente de moëlle osseuse, hypotension manifeste, cancer hématologique sous-jacent, neutropénie grave ou prolongée) la monothérapie antimicrobienne pourrait être inappropriée. Les données permettant d'affirmer l'efficacité de la monothérapie au céfépime chez ces patients sont insuffisantes.

Il faut prélever des échantillons pour culture bactériologique avant de débiter le traitement, afin d'identifier les micro-organismes en cause et de déterminer leur sensibilité au céfépime.

Un traitement empirique au céfépime pour injection peut être institué avant que les résultats des épreuves de sensibilité soient connus. Toutefois, il pourrait être nécessaire de modifier le traitement antibiotique une fois les résultats obtenus.

En cas de risque d'infection par un organisme anaérobie, il est recommandé d'instituer d'emblée un traitement anti-anaérobie, par exemple au métronidazole ou à la clindamycine, jusqu'à ce que les organismes en cause soient connus. Lorsqu'une telle association est appropriée, il faut administrer les doses recommandées de chacun des antibiotiques, en fonction de la gravité de l'infection et de l'état du patient.

PÉDIATRIE

APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) est indiqué en pédiatrie pour le traitement des infections énumérées ci-dessous lorsqu'elles sont causées par des bactéries sensibles :

Infections des voies respiratoires inférieures : Pneumonie nosocomiale et communautaire causée par *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline), *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli* ou *Haemophilus influenzae*.

Infections compliquées ou non des voies urinaires, dont la pyélonéphrite causée par *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, ou *Proteus mirabilis*.

Infections de la peau et des phanères causées par *Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline), *Streptococcus pyogenes* (streptocoques du groupe A) ou *Pseudomonas aeruginosa*.

Traitement empirique des patients neutropéniques fébriles : Le céfépime en monothérapie est indiqué pour traiter empiriquement les patients neutropéniques fébriles. Chez les patients à risque élevé d'infection grave (greffe récente de moëlle osseuse,

hypotension établie, cancer hématologique sous-jacent, neutropénie grave ou prolongée) la monothérapie antimicrobienne pourrait être inappropriée. Les données permettant d'affirmer l'efficacité de la monothérapie au céfépime chez ces patients sont insuffisantes.

Il faut prélever des échantillons pour culture bactériologique avant de débiter le traitement, afin d'identifier les micro-organismes en cause et de déterminer leur sensibilité au céfépime.

Un traitement empirique au céfépime pour injection peut être institué avant que les résultats des épreuves de sensibilité soient connus. Toutefois, il pourrait être nécessaire de modifier le traitement antibiotique une fois les résultats obtenus.

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes au médicament et préserver l'efficacité d'APO-CEFEPIME et d'autres antibactériens, on doit utiliser APO-CEFEPIME seulement pour traiter les infections causées par des bactéries dont la sensibilité au produit est établie ou fortement soupçonnée. Lorsque des cultures ou des épreuves de sensibilité auront été réalisées, leurs résultats devraient guider le choix ou la modification du traitement antibactérien. À défaut de tels résultats, les tendances locales en matière d'épidémiologie et de sensibilité peuvent contribuer au choix empirique du traitement.

CONTRE-INDICATIONS

APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) est contre-indiqué chez les patients ayant déjà présenté des réactions d'hypersensibilité au céfépime ou à toute composante du produit ou aux céphalosporines ou aux pénicillines ou aux bêta-lactamines (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Comme avec tout antibiotique, l'utilisation prolongée d'APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) pourrait résulter en la multiplication de bactéries résistantes. En cas de surinfection survenant durant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

Il faut utiliser APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) avec prudence en présence d'antécédents de maladie gastro-intestinale, particulièrement de colite.

De nombreuses céphalosporines, dont le céfépime, ont été associées à une baisse d'activité de la prothrombine. Les patients à risque comprennent ceux dont la fonction rénale ou hépatique est compromise, les patients mal nourris, et ceux qui reçoivent des antibiotiques au long cours. Le temps de prothrombine doit être surveillé chez les patients à risque, et il faudra administrer de la vitamine K au besoin.

On a rapporté des cas de test de Coombs direct positif au cours de traitements avec Céfepime pour injection. Il importe de savoir que le médicament peut causer une réaction faussement positive au test de Coombs, dans le contexte d'examen hématologiques ou

lors d'épreuve de compatibilité croisée (lors de recherche d'antiglobuline dans l'épreuve de compatibilité mineure), ou encore lors d'un test de Coombs chez un nouveau-né dont la mère a reçu une céphalosporine avant l'accouchement.

Hypersensibilité

Avant d'instaurer un traitement avec APO-CEFEPIME (céfépime pour injection), il faut vérifier soigneusement l'absence de tout antécédent de réaction d'hypersensibilité immédiate au céfépime, aux céphalosporines, aux pénicillines ou aux autres bêta-lactamines. Il faut user de prudence lorsqu'on administre des antibiotiques à des patients ayant présenté toute forme d'allergie, particulièrement à des médicaments. En cas de réaction allergique au APO-CEFEPIME (céfépime pour injection), il faut interrompre le traitement et instaurer un traitement de soutien approprié (p. ex. : support ventilatoire, amines pressives, antihistaminiques, corticoïdes). Les réactions d'hypersensibilité immédiate graves peuvent nécessiter l'administration d'épinéphrine et d'autres traitements de soutien.

Maladie associée au *Clostridium difficile*

La maladie associée au *Clostridium difficile* (MACD) a été rapportée lors de traitement avec de nombreux antibiotiques, dont le céfépime. La gravité de la MACD va de la diarrhée légère à la colite mortelle. Il importe d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent de la diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse ou de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon après traitement antibiotique. La MACD a été rapportée jusqu'à deux mois après le traitement antibiotique.

Les antibiotiques peuvent affecter la flore normale du côlon et permettre la multiplication du *Clostridium difficile*. Ce micro-organisme produit les toxines A et B, lesquelles contribuent à l'apparition de la MACD. Cette maladie est responsable de morbidité et de mortalité importantes. Elle peut s'avérer résistante aux antibiotiques.

En cas de MACD soupçonnée ou confirmée, il faut prendre les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers de MACD répondent généralement bien à l'arrêt des antibiotiques ne servant pas à traiter le *C. Difficile*. Dans les cas modérés et graves, il faut envisager d'administrer des liquides et des électrolytes, des suppléments protéiques et un antibiotique cliniquement efficace contre le *Clostridium difficile*. Une consultation en chirurgie devrait être faite, selon l'évaluation clinique, puisqu'une intervention chirurgicale est parfois nécessaire dans certains cas graves (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale (clairance de créatinine ≤ 50 ml/min), il faut ajuster la posologie de APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) afin de compenser pour le ralentissement de l'élimination rénale. En cas d'insuffisance rénale ou de toute autre affection pouvant compromettre le bilan rénal, le risque d'augmentation excessive et prolongée de la concentration sérique d'antibiotique impose de réduire la posologie d'entretien. La posologie d'entretien doit être établie à partir de l'importance de l'insuffisance rénale, de la gravité de l'infection et de la sensibilité du micro-organisme

en cause (voir les recommandations spécifiques d'ajustement de la posologie dans **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). En cours de pharmacovigilance, des réactions indésirables graves ont été rapportés, dont des cas mortels ou potentiellement mortels de : encéphalopathie (perturbation de l'état de conscience comprenant confusion, hallucinations, stupeur et coma), myoclonus, convulsions (dont status epilepticus sans convulsions), et/ou insuffisance rénale aiguë (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES** sous **PHARMACOVIGILANCE**). La plupart des cas se sont produits chez des patients en insuffisance rénale ayant reçu des doses de céfépime supérieures aux doses recommandées au tableau 2 dans **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**. Dans la majorité des cas, les symptômes de neurotoxicité étaient réversibles et disparaissaient après arrêt du céfépime et/ou après hémodialyse.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique du céfépime était inchangée chez des patients en insuffisance hépatique ayant reçu une dose unique de 1g du médicament. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance hépatique.

Fibrose kystique

La pharmacocinétique du céfépime n'est pas modifiée de façon cliniquement significative en cas de fibrose kystique. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie du céfépime chez ces patients.

Cas particuliers

Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes.

Les études de reproduction menées chez la souris et le rat n'ont montré aucune évidence de dommage fœtal aux posologies équivalentes (souris) ou légèrement supérieures (rat) à la dose maximale chez l'humain mesurée en mg/m². Toutefois, les études de reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire le résultat chez l'humain. Le céfépime pour injection ne devrait donc être utilisé durant la grossesse que si les avantages escomptés sont supérieurs aux risques potentiels.

Allaitement

Le céfépime passe dans le lait maternel humain en très petites quantités. Bien que moins de 0,01 % d'une dose intraveineuse de 1 g soit excrétée dans le lait, il faut user de prudence lorsqu'on administre du céfépime à une femme qui allaite.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du céfépime dans le traitement des infections compliquées ou non des voies urinaires (dont la pyélonéphrite), des infections non compliquées de la peau et des phanères, de la pneumonie (nosocomiale ou communautaire) et comme traitement empirique chez les patients neutropéniques fébriles, sont bien établies en pédiatrie entre 2 mois et 12 ans. L'utilisation de céfépime pour injection dans ces groupes d'âge s'appuie sur les données d'études adéquate et bien contrôlées portant sur le céfépime chez

l'adulte et sur des données additionnelles de pharmacocinétique et d'innocuité provenant d'essais menés en pédiatrie (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

L'innocuité et l'efficacité du médicament en pédiatrie avant l'âge de 2 mois n'ont pas été établies. Toutefois, on a rapporté des cas d'accumulation d'autres céphalosporines chez des nouveaux-nés (résultant de la longue demi-vie des médicaments dans ce groupe d'âge).

LORSQUE L'ON SOUPÇONNE UN ENSEMENCEMENT MÉNINGÉ EN PROVENANCE D'UN AUTRE SITE D'INFECTION, OU SI UNE MÉNINGITE EST SOUPÇONNÉE OU DIAGNOSTIQUÉE, IL FAUT UTILISER UN AUTRE ANTIBIOTIQUE AYANT UNE EFFICACITÉ CLINIQUE DÉMONTRÉE EN PAREIL CONTEXTE.

Gériatrie

Des volontaires sains des deux sexes, de plus de 65 ans, ayant reçu une dose unique de 1 g de céfépime par voie intraveineuse présentaient une augmentation de la surface sous la courbe (SSC) et une diminution de la clairance rénale, par comparaison avec des sujets plus jeunes. Toutefois, cela semblait résulter de la diminution de la clairance de créatinine avec l'âge. Chez des patients présentant un bilan rénal normal pour leur âge, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de céfépime. Néanmoins, on recommande d'ajuster la posologie si la fonction rénale est atteinte.

Parmi plus de 6 400 adultes traités avec le céfépime pour injection au cours d'études cliniques, 35 % avaient 65 ans ou plus et 16 % avaient 75 ans ou plus. Lorsque des patients âgés recevaient la posologie adulte usuelle, l'efficacité clinique et l'innocuité étaient comparables aux données obtenues chez l'adulte de moins de 65 ans sauf en cas d'insuffisance rénale.

Des réactions indésirables sérieuses se sont produites chez des insuffisants rénaux âgés ayant reçu des posologies non ajustées de céfépime, notamment des cas mortels ou potentiellement mortels de : encéphalopathie (perturbation de l'état de conscience comprenant confusion, hallucinations, stupeur et coma), myoclonus, convulsions (dont status epilepticus sans convulsions), et/ou insuffisance rénale aiguë (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

On sait que le céfépime est excrété de façon importante par le rein, et que risque de réaction toxique à ce médicament s'élève en cas d'atteinte de la fonction rénale. En gériatrie, la fonction rénale risquant davantage d'être atteinte, il convient de prendre des précautions en établissant la posologie et de surveiller le bilan rénal (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Cas particuliers; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Sensibilité/résistance

Émergence de bactéries résistantes au médicament

Il est peu probable que le patient tire des bienfaits d'APO-CEFEPIME en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée. De plus, un tel traitement augmente le risque d'émergence de bactéries résistantes au médicament.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Réactions indésirables survenues au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique; ils ne doivent pas non plus être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les données d'effets indésirables provenant d'essais cliniques permettent d'identifier les effets secondaires liés au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence.

Céfépime pour injection est généralement bien toléré. Au cours des essais cliniques (N = 5 598), les réactions indésirables les plus courantes étaient des symptômes digestifs et des réactions d'hypersensibilité. Les événements indésirables suivants ont été considérés comme étant probablement en relation avec le céfépime pour injection.

Événements dont l'incidence se situait entre 0,1 % et 1 % (sauf indication contraire) :

Hypersensibilité : éruption cutanée (1,8 %), prurit, urticaire

Digestif : nausée, vomissement, muguet, diarrhée (1,2 %), colite (dont colite pseudomembraneuse)

Système nerveux central : céphalée

Autres : fièvre, vaginite, érythème

Événements dont l'incidence se situait entre 0,05 % et 0,1 % : douleur abdominale, constipation, vasodilatation, dyspnée, étourdissements, paresthésie, prurit génital, altération du goût, frissons, candidose non spécifiée, candidose vaginale, infection urogénitale, vaginite.

Événements d'importance clinique dont l'incidence était < 0,05% : anaphylaxie et convulsions.

Dans les essais cliniques, la forte dose de 2 g q8h contre la **neutropénie fébrile** (1 048 patients) a produit une incidence plus élevée d'événements indésirables probablement liés au traitement. On a relevé : éruptions cutanées (4 %), diarrhée (3 %), nausée (2 %), vomissement (1 %), prurit (1 %), fièvre (1 %) et céphalée (1 %).

Des **réactions locales** au site d'injection intraveineuse se sont produites chez 5,2 % des patients; elles comprenaient phlébite (2,9 %) et inflammation (0,1 %). L'administration

intramusculaire de céfépime pour injection était très bien tolérée, 2,6 % seulement des patients ressentant de la douleur ou présentant de l'inflammation au site d'injection.

Les **anomalies aux épreuves de laboratoire** apparues au cours des essais cliniques, chez les patients dont les valeurs de départ étaient normales, étaient transitoires. Celles dont l'incidence se situait entre 1 % et 2 % des cas (sauf indication contraire) étaient : augmentation de l'alanine aminotransférase (3,6 %), de l'aspartate aminotransférase (2,5 %), de la phosphatase alcaline, ou de la bilirubine totale; anémie, éosinophilie, allongement du temps de prothrombine et du temps de céphaline (2,8 %); on a également rapporté des test de Coombs positifs sans hémolyse (18,7 %). De plus, on a également observé : augmentation du taux de phosphore, diminution du taux de phosphore (2,8 %), augmentation de la calcémie, diminution de la calcémie (plus fréquente en gériatrie) et augmentation de la potassémie.

Comme avec d'autres céphalosporines, une augmentation transitoire de l'azote uréique sanguin et/ou de la créatinine, de même qu'une thrombocytopénie transitoire ont été observées à une fréquence située entre 0,5 % et 1 % des patients. Leucopénie et neutropénie transitoires ont également été observées (< 0,5 %). En cours de pharmacovigilance, de rares cas d'agranulocytose ont été rapportés.

On a rapporté des cas d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique aiguë en relation avec un traitement au céfépime. Toutefois, on n'a pas établi de relation de cause à effet (voir également **Pharmacovigilance**).

On a également rapporté les événements indésirables et anomalies de laboratoire suivants avec les céphalosporines : syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique, néphropathie toxique, anémie aplasique, anémie hémolytique, hémorragie, dysfonctionnement hépatique dont la cholestase, épreuve de glycosurie faussement positive et pancytopénie.

Pédiatrie

Le profil d'innocuité chez le nouveau-né et l'enfant est similaire à celui retrouvé chez l'adulte. Aucun problème particulier n'a été identifié.

Pharmacovigilance

Outre les événements rapportés durant les essais cliniques menés en Amérique du Nord sur le céfépime, les événements indésirables suivants ont été rapportés en pharmacovigilance après commercialisation du produit à travers le monde. Compte tenu de la nature non contrôlée des rapports volontaires, la relation de cause à effet entre le céfépime et ces événements n'est pas établie.

Tout comme avec d'autres médicaments de la même classe, des cas d'encéphalopathie (perturbation de l'état de conscience comprenant confusion, hallucinations, stupeur et coma), de convulsions (dont status epilepticus sans convulsions), de myoclonus, et/ou d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés. La plupart des cas se sont produits chez des patients en insuffisance rénale ayant reçu des doses de céfépime supérieures aux doses

recommandées dans **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**. Dans la majorité des cas, les symptômes de neurotoxicité étaient réversibles et disparaissaient après arrêt du céfépime et/ou après hémodialyse, mais certains cas ont eu une issue fatale. Il faut donc prendre la précaution d'ajuster la posologie quotidienne en cas d'insuffisance rénale (ou de toute autre affection pouvant affecter la capacité du rein d'abaisser la concentration de l'antibiotique), afin d'éviter de produire ou de favoriser des effets indésirables graves, notamment l'insuffisance rénale aiguë.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On a démontré *in vitro* une synergie entre le céfépime et les aminosides. Bien qu'il n'existe aucune évidence à l'effet que le céfépime nuise à la fonction rénale aux doses thérapeutiques usuelles, les précautions habituelles (par exemple surveillance du bilan rénal) sont de mise si des médicaments potentiellement néphrotoxiques (p. ex. : aminosides, médicaments potentiellement diurétiques) sont administrés en même temps que le céfépime pour injection.

L'administration de céfépime peut produire des résultats faussement positifs à la recherche de glucose dans l'urine réalisée à partir du test de réduction du cuivre. On recommande les tests enzymatiques de glycosurie utilisant la glucose-oxydase.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. La posologie et la voie d'administration dépendent de la sensibilité du micro-organisme en cause, de la gravité de l'infection ainsi que de l'état du patient et de sa fonction rénale. Les recommandations posologiques sur APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) chez l'adulte à fonction rénale normale sont résumées au **tableau 1**.

TABLEAU 1

Schéma posologique recommandé chez l'adulte (12 ans ou plus) à fonction rénale normale

Infection en cause	Dose (g)	Voie	Fréquence	Durée (jours)
Infection urinaire légère à modérée (complicquée ou non) dont la pyélonéphrite	0,5-1	IV ou IM	q12h	7-10
Infections légères ou modérées dont pneumonie, bronchite et infections de la peau et des phanères	1	IV ou IM	q12h	10
Infections graves notamment pneumonie, septicémie et infections intra-abdominales compliquées	2	IV	q12h	10

Traitement empirique des patients neutropéniques fébriles*	2	IV	q8h	7**
--	---	----	-----	-----

* Le céfépime a également été associé à un aminoside ou à un glycopeptide dans des populations excluant les patients à risque élevé (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**).

** Ou jusqu'à disparition de la neutropénie.

Pédiatrie (de 2 mois à 12 ans, fonction rénale normale)

Posologie usuelle

Traitement empirique de la neutropénie fébrile : âge > 2 mois, poids ≤ 40 kg : 50 mg/kg IV q8h durant 7-10 jours.

Pneumonie, infections des voies urinaires, infections de la peau et des phanères : âge > 2 mois, poids ≤ 40 kg : 50 mg/kg IV q12h durant 10 jours.

L'expérience clinique sur le céfépime pour injection chez les bébés de moins de 2 mois est limitée.

En pédiatrie, chez les patients dont le poids dépasse 40 kg, les recommandations posologiques pour adulte s'appliquent (voir **tableau 1**). La posologie en pédiatrie ne doit pas dépasser la dose maximale recommandée chez l'adulte (2 g q8h). Les données sur l'administration intramusculaire en pédiatrie sont limitées.

Infection

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

Insuffisance hépatique :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster les doses en cas d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale :

Il est inutile d'ajuster la posologie chez les patients âgés sauf en cas d'insuffisance rénale. Le céfépime est excrété par le rein, presque exclusivement par filtration glomérulaire. Par conséquent, dans l'insuffisance rénale (clairance de créatinine ≤ 50 ml/min), il faut réduire la dose de céfépime pour compenser le ralentissement de l'élimination rénale. La dose de départ recommandée en cas d'insuffisance rénale légère et modérée est la même qu'en cas de fonction rénale normale. Il faut estimer la clairance de la créatinine afin de déterminer la dose d'entretien appropriée. La dose initiale recommandée en cas d'hémodialyse et la dose d'entretien d'APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) en cas d'insuffisance rénale sont résumées au **tableau 2** :

TABLEAU 2
Schéma posologique des doses d'entretien chez l'adulte en insuffisance rénale

Clairance de créatinine	Posologie d'entretien recommandée		
(ml/min/1,73 m ²)			
	Schéma posologique habituel, aucun ajustement nécessaire		
> 50	1 g q 12h	2 g q 12h	2 g q 8h
30-50	1 g q 24h	2 g q 24h	2 g q 12 h
11 – 29	500 mg q24h	1 g q24h	2 g q24h
< 11	250 mg q24h	500 mg q24h	1 g q24h
Hémodialyse*	500 mg q24h	500 mg q24h	500 mg q24h

* Les modèles pharmacocinétiques indiquent qu'il faut réduire les doses chez ces patients. Les patients hémodialysés placés sous céfépime doivent recevoir 1g de l'antibiotique le premier jour, puis 500 mg par jour. Les jours d'hémodialyse, il faut administrer le céfépime après la dialyse. Idéalement, le céfépime devrait être administré à la même heure tous les jours.

Lorsque seul le taux de créatinine sérique est disponible, la formule suivante (proposée par Cockcroft et Gault) peut être utilisée pour estimer la clairance de la créatinine. Le taux de créatinine sérique devrait représenter la fonction rénale à l'équilibre :

$$\text{Homme : clairance de la créatinine (ml/min)} = \frac{\text{poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}}$$

$$\text{Femme : } 0,85 \times \text{résultat de la formule utilisée chez l'homme}$$

Insuffisance rénale en pédiatrie

L'excrétion urinaire étant le principal mode d'élimination du céfépime en pédiatrie (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**), il faut envisager d'ajuster la posologie du APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) chez ces patients.

Une dose de 50 mg/kg, entre 2 mois et 12 ans, est comparable à une dose de 2 g chez l'adulte. Il faut utiliser l'équivalent des modifications posologiques recommandées au tableau 2 quant à l'augmentation de l'intervalle entre les doses et/ou la réduction des doses. Lorsque seul le taux de créatinine sérique est disponible, on peut estimer la clairance de la créatinine à partir de l'une des deux formules suivantes (proposées respectivement par Schwartz et coll. et par Dechaux et coll.) :

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,55 \times \text{taille (centimètres)}}{\text{créatinine sérique (mg/dl)}}$$

ou

$$\text{Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{0,52 \times \text{taille (centimètres)}}{\text{créatinine sérique (mg/dl)}} - 3,6$$

Dialyse : chez les patients hémodialysés, environ 68 % du céfépime présent dans l'organisme au début de la dialyse sera éliminé en 3 heures. La dose initiale et le schéma posologique d'entretien pour les patients hémodialysés sont résumés au **tableau 2**.

Chez les patients sous dialyse péritonéale ambulatoire continue, le céfépime peut être administré aux doses recommandées chez l'adulte à fonction rénale normale c'est-à-dire 500 mg, 1 g ou 2 g (selon la gravité de l'infection), mais l'intervalle des doses est de 48 heures.

VOIE D'ADMINISTRATION

Administration intraveineuse : l'administration intraveineuse est préférable en cas d'infection grave ou potentiellement mortelle, particulièrement en cas de risque de choc.

Pour injection intraveineuse directe, la solution reconstituée suivant les recommandations (voir **Solutions reconstituées** et **Compatibilité**) doit être injectée lentement directement dans la veine en trois à cinq minutes. L'injection peut également s'effectuer à travers la tubulure d'une trousse à injection intraveineuse contenant un liquide de perfusion compatible.

Pour perfusion intraveineuse continue, reconstituer la fiole de 1 g ou de 2 g en suivant les recommandations (voir **Solutions reconstituées** et **Compatibilité**) et ajouter la quantité appropriée de la solution obtenue à un des liquides de perfusion compatibles dans une trousse à injection intraveineuse. La solution résultante doit être administrée en 30 minutes environ.

Pour perfusion intraveineuse intermittente, une trousse à injection en Y peut être utilisée avec une solution compatible. Il est toutefois préférable, durant la perfusion d'une solution contenant du céfépime, d'interrompre la perfusion de l'autre solution.

Administration intramusculaire : APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) reconstitué en suivant les recommandations (voir **Solutions reconstituées** et **Compatibilité**) pour obtenir une concentration finale de 280 mg/ml est administré par injection intramusculaire profonde dans un muscle volumineux (p, ex. : le quadrant supérieur externe du muscle grand fessier).

APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) peut être reconstitué avec de la lidocaïne à 0,5 % ou à 1,0 %. Toutefois, cela n'est généralement pas nécessaire, puisque l'injection intramusculaire de céfépime ne cause que peu ou pas de douleur.

Solutions reconstituées

Pour injection intramusculaire :

Les diluants suivants peuvent être utilisés pour reconstituer APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) afin d'administrer une injection intramusculaire :

Eau stérile pour injection
 Chlorure de sodium à 0,9 % pour injection
 Dextrose à 5 % pour injection
 Eau bactériostatique pour injection avec paraben(s)
 Eau bactériostatique pour injection avec alcool benzylique
 Chlorhydrate de lidocaïne à 0,5 ou à 1 %

Tableau de reconstitution – Injection intramusculaire

Fiole (g)	Volume de diluant à ajouter (ml)	Volume approximatif disponible (ml)	Concentration approximative de céfépime (mg/ml)
1	2,4	3,6	280

Pour injection intraveineuse directe :

Reconstituer APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) avec 10 ml d'eau stérile pour injection, de dextrose 5 % pour injection ou de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, tel que recommandé au tableau de reconstitution suivant.

Tableau de reconstitution – Injection intraveineuse directe

Fiole (g)	Volume de diluant à ajouter (ml)	Volume approximatif disponible (ml)	Concentration approximative de céfépime (mg/ml)
1	10	11,3	100
2	10	12,5	160

Pour perfusion intraveineuse :

Reconstituer la fiole de 1 g ou de 2 g tel que recommandé dans le tableau de reconstitution ci-dessus et ajouter la quantité appropriée de la solution obtenue à l'un des liquides de perfusion compatibles dans une trousse à injection intraveineuse.

À des concentrations situées entre 1 et 40 mg/ml, APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) est compatible avec les liquides de perfusion suivants :

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

Stabilité des solutions reconstituées ou diluées

Les solutions pour utilisation intramusculaire ou intraveineuse, reconstituées ou diluées tel que recommandé avec de l'eau stérile pour injection, du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou du dextrose à 5 % pour injection, sont stables pour 72 heures lorsque

réfrigérées (2-8 °C) à l'abri de la lumière. Les solutions reconstituées ou diluées à partir d'autres diluants que ceux indiqués ci-haut doivent être utilisés immédiatement après reconstitution.

Compatibilité

APO-CEFEPIME (céfépime pour injection), préparé dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou dans du dextrose à 5 % pour injection, à concentration de 4 mg de céfépime/ml, est stable durant 72 heures lorsque réfrigéré (2-8 °C) lorsqu'il est mélangé avec :

héparine (10 ou 50 unités/ml),
chlorure de potassium (10 ou 40 mEq/ml),
théophylline (0,8 mg/ml dans du dextrose 5 % pour injection).

On a constaté que le céfépime pour injection à concentration de 40 mg/ml dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou de dextrose à 5 % pour injection était compatible avec AMIKIN* (amikacine) à 6 mg/ml.

Les solutions d'APO-CEFEPIME (céfépime pour injection), comme les solutions de la plupart des bêta-lactamines, ne doivent pas être ajoutées aux solutions contenant ampicilline, métronidazole, vancomycine, gentamicine, sulfate de tobramycine ou sulfate de netilmicine, à cause d'incompatibilité physique ou chimique. Toutefois, si une association avec APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) est indiquée, chacun des antibiotiques peut être administré séparément au même patient.

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, quand la solution et le contenant le permettent.

SURDOSE

APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) est éliminé principalement par le rein. En cas de surdose grave, particulièrement si la fonction rénale est compromise, l'hémodialyse contribuera à éliminer le céfépime de l'organisme. La dialyse péritonéale est inefficace.

Des surdoses accidentelles se sont produites lorsque de fortes doses ont été administrées à des patients en insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les symptômes de surdose comprennent encéphalopathie (perturbation de la conscience comprenant confusion, hallucinations, stupeur ou coma), myoclonus, convulsions (dont status epilepticus sans convulsions) et irritabilité neuromusculaire.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le chlorhydrate de céfépime est une céphalosporine semi synthétique à large spectre destiné à l'injection intramusculaire ou intraveineuse. Le céfépime exerce son effet bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. Son large spectre d'activité couvre un grand nombre de bactéries à Gram positif ou négatif.

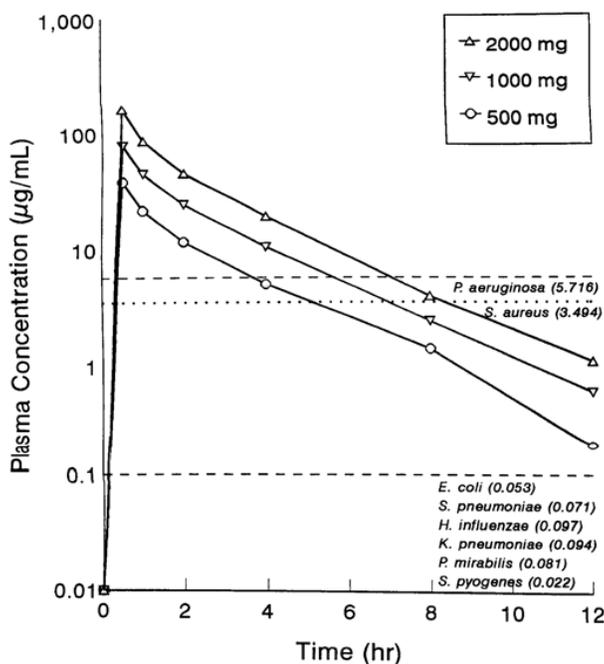
Pharmacocinétique

Le tableau suivant résume les fluctuations de la concentration plasmatique moyenne de céfépime chez l'homme adulte normal après dose unique de 500 mg, 1 g ou 2 g, administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes ou par injection intramusculaire.

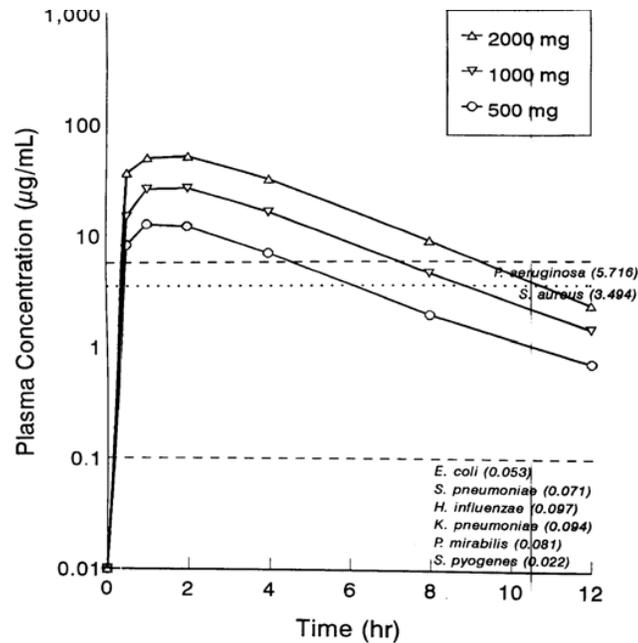
Concentration plasmatique moyenne de céfépime ($\mu\text{g/ml}$)

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

Concentration plasmatique moyenne en fonction du temps après perfusion intraveineuse unique, comparée au CIM_{90} des micro-organismes cibles



Concentration plasmatique moyenne en fonction du temps après injection intramusculaire unique, comparée aux CIM₉₀ des micro-organismes cibles



Pour les seuils de sensibilité, voir **MICROBIOLOGIE**.

La demi-vie d'élimination moyenne du céfépime, d'environ 2 heures, ne varie pas en fonction de la dose, dans l'intervalle de doses compris entre 250 mg et 2 g. On n'a constaté aucune accumulation du produit chez les sujets sains recevant des doses allant jusqu'à 2 g par voie intraveineuse toutes les 8 heures durant 9 jours. La clairance totale est de 120 ml/min en moyenne. La clairance rénale moyenne du céfépime est de 110 ml/min, ce qui suggère que le céfépime soit éliminé presque entièrement par le rein, surtout par filtration glomérulaire.

Environ 85 % de la dose de céfépime aboutit inchangée dans l'urine, résultant en de fortes concentrations urinaires de céfépime. La liaison aux protéines sériques, de 16,4 % en moyenne, est indépendante de la concentration sérique. Le volume de distribution moyen à l'équilibre est de 18 litres.

Après administration intramusculaire (IM), le céfépime est complètement absorbé. La pharmacocinétique du céfépime administré par voie intramusculaire est linéaire dans l'intervalle de doses compris entre 500 mg et 2 g et ne varie pas avec la durée du traitement.

Insuffisance rénale

La demi-vie d'élimination du céfépime s'allonge progressivement en insuffisance rénale; il existe une relation linéaire entre la clairance totale du médicament et la clairance de la créatinine. Cette constatation fonde les recommandations d'ajustement de la posologie en cas d'insuffisance rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). La demi-vie moyenne est de 13 heures chez les patients en insuffisance rénale grave nécessitant hémodialyse, et de 19 heures chez les patients nécessitant dialyse péritonéale ambulatoire continue.

Pédiatrie

La pharmacocinétique du céfépime a été évaluée en pédiatrie après dose unique, ou après doses multiples de 50 mg/kg administrées q8h (n = 29) ou q12h (n =13). L'âge moyen (\pm ET) des patients était de 3,6 (\pm 3,3) ans, l'intervalle allant de 2,1 mois à 11,2 ans. Après dose IV unique, la clairance totale moyenne était de 3,3 (\pm 1,0) ml/min/kg et le volume de distribution moyen, de 0,3 (\pm 0,1) l/kg. La demi-vie d'élimination moyenne d'ensemble était de 1,7 (\pm 0,4) heure. On retrouvait 60,4 (\pm 30,4) % de la dose administrée sous forme inchangée dans l'urine, et la clairance rénale, voie principale d'élimination, était en moyenne de 2,0 (\pm 1,1) ml/min/kg. On n'a constaté aucune différence significative dans la pharmacocinétique du céfépime selon l'âge ou le sexe (25 garçons et 17 filles) des enfants. On n'a constaté aucune évidence d'accumulation du céfépime chez les patients traités jusqu'à 14 jours durant, quel que soit le schéma posologique. La biodisponibilité absolue du céfépime après dose IM de 50 mg/kg était de 82,3 (\pm 15,6) % chez 8 patients. L'exposition au céfépime, incluant les creux plasmatiques à l'équilibre, après dose de 50 mg/kg IV chez l'enfant, est comparable à celle de l'adulte recevant une dose de 2 g IV. Pour un résumé comparatif de la pharmacocinétique du céfépime chez l'enfant et chez l'adulte, veuillez consulter la section **PHARMACOLOGIE**.

RANGEMENT ET STABILITÉ

Rangez la poudre sèche à température ambiante (15-30 °C) à l'abri de la lumière. La poudre sèche peut également être réfrigérée (2-8 °C) à l'abri de la lumière.

Les solutions pour usage intramusculaire et intraveineux, reconstituées ou diluées tel que recommandé avec de l'eau stérile pour injection, du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection ou du dextrose à 5 % pour injection sont stables pour 72 heures lorsque réfrigérées (2-8 °C) à l'abri de la lumière. Les solutions reconstituées ou diluées à partir d'autres diluants que ceux indiqués ci-haut doivent être utilisés immédiatement après reconstitution.

Note : Les solutions parentérales doivent être inspectées visuellement avant administration. Si elles contiennent des particules en suspension, il ne faut pas les utiliser.

Comme avec les autres céphalosporines, la couleur de la poudre d'APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) (de blanc à jaune pâle) et de la solution reconstituée (incolore à jaune) peut devenir plus foncée avec le temps. L'efficacité du produit n'est pas affectée.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) est une poudre sèche stérile, contenant 707 mg de L-arginine par gramme de céfépime (dans le but de stabiliser le pH des solutions reconstituées entre 4,0 et 6,0).

Le produit est fourni en fioles de verre moulé transparent (de type I) à usage unique de 20 ml, fermées par un bouchon de caoutchouc butyl bromé gris recouvert d'une bague métallique, qui contiennent 1 g ou 2 g de céfépime actif, emballées en paquet de 1 ou 10 flacons.

PARTIE II: INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

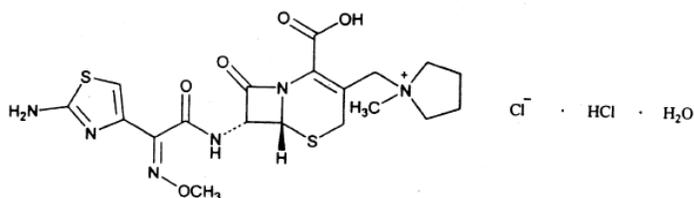
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Produit actif

Dénomination internationale : chlorhydrate de céfépime

Nom chimique : 1-[[6R,7R)-7-[2-(2-amino-4-thiazolyl)-glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl[méthyl]-1-méthylpyrrolidinium chloride, 7²-(Z)-(O-méthoxime), monohydrochloride, monohydrate

Structure moléculaire :



Formule moléculaire : $C_{19}H_{25}ClN_6O_5S_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

Poids moléculaire : 571,50

Description

Le chlorhydrate de céfépime est une poudre de blanc à jaune pâle, dont le point de fusion est de 150 °C. Le céfépime est très soluble dans l'eau et le coefficient de partition du céfépime (solution tampon 1-octanol) est de 0,027 à 23°C.

ESSAIS CLINIQUES

Sans objet

MICROBIOLOGIE

Le céfépime est une substance bactéricide agissant par inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. Son large spectre d'activité couvre un grand nombre de bactéries Gram positif ou négatif. Le céfépime est très résistant à l'hydrolyse par la plupart des bêta-lactamases, présente une faible affinité pour les bêta-lactamases chromosomiques et pénètre rapidement la paroi cellulaire des bactéries Gram négatif. Les cibles moléculaires du céfépime sont les protéines liant les pénicillines (PLP). Au cours d'études portant sur *Escherichia coli* et *Enterobacter cloacae*, l'affinité du céfépime était surtout marquée envers PLP 3, suivie de PLP 2 et des PLP 1a et 1b. L'affinité de liaison du céfépime pour PLP 2 est significativement supérieure à celle des autres céphalosporines à usage parentéral, ce qui pourrait amplifier son activité antibactérienne. L'affinité modérée du céfépime pour les PLP 1a et 1b pourrait également contribuer à l'ensemble de son activité bactéricide. On a déterminé l'activité bactéricide du céfépime par analyse de la mortalité bactérienne en fonction du temps (*time-kill analysis* ou *killing curves*) et en précisant sa concentration bactéricide minimale (CBM) pour une grande variété de bactéries. Le rapport CBM/CMI était ≤ 2 pour plus de 80 % des isolats de toutes les espèces Gram positif et Gram négatif testées. On a démontré la synergie du céfépime avec les aminosides *in vitro*, principalement sur des isolats de *Pseudomonas aeruginosa*.

L'activité *in vitro* du céfépime contre divers isolats cliniques est résumée ci-dessous.

Micro-organisme	Nombre d'isolats	Faible CMI	CMI élevée	CMI ₅₀ mcg/ml	CMI ₉₀ mcg/ml
GRAM NÉGATIF					
<i>Acinetobacter anitratus</i>	54	1	> 128,000	3,311	26,355
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	16	16		
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	14	$\leq 0,007$	32	0,707	3,482
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	8	16	64	21,112	
<i>Aerococcus (espèce)</i>	1	8	8		
<i>Aeromonas hydrophila</i>	6	0,015	0,25	0,03	
<i>Alcaligenes faecalis</i>	4	8	16		
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1	16	16		
<i>Citrobacter amalonaticus</i>	2	0,015	0,03		
<i>Citrobacter freundii</i>	30	0,015	2	0,04	1,32
<i>Clostridium diversus</i>	18	0,015	0,5	0,017	0,069
<i>Edwardsiella tarda</i>	1	$\leq 0,007$	$\leq 0,007$		
<i>Enterobacter aerogenes</i>	36	0,015	2	0,029	0,345
<i>Enterobacter cloacae</i>	100	0,015	4	0,028	0,305
<i>Enterobacter gergovia</i>	1	0,015	0,015		
<i>Enterobacter taylorae</i>	1	0,06	0,06		
<i>Escherichia coli</i>	527	$\leq 0,007$	16	0,019	0,053
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	2	8	16		

Micro-organisme	Nombre d'isolats	Faible CMI	CMI élevée	CMI ₅₀ mcg/ml	CMI ₉₀ mcg/ml
<i>Flavobacterium odoratum</i>	1	128	128		
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	0,03	0,06		
<i>Haemophilus influenzae (P+)</i>	13	0,03	0,5	0,038	0,097
<i>Haemophilus influenzae (P-)</i>	63	≤ 0,007	2	0,035	0,057
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	2	0,03	0,06		
<i>Haemophilus parainfluenzae (P-)</i>	3	0,03	0,06		
<i>Klebsiella oxytoca</i>	42	≤ 0,007	1	0,02	0,052
<i>Klebsiella ozaenae</i>	1	0,015	0,015		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	168	≤ 0,007	16	0,022	0,094
<i>Kluyvera sp.</i>	1	0,125	0,125		
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5	0,125	0,5	0,21	
<i>Moraxella catarrhalis (P+)</i>	19	0,125	2	0,215	0,856
<i>Moraxella catarrhalis (P-)</i>	3	0,06	0,125		
<i>Moraxella (espèce)</i>	1	64	64		
<i>Morganella morganii</i>	33	0,015	16	0,02	0,097
<i>Neisseria flavescens</i>	1	0,03	0,03		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	4	≤ 0,007	≤ 0,007	≤ 0,007	
<i>Neisseria meningitidis</i>	3	0,03	0,06		
<i>Neisseria mucosa</i>	2	0,25	0,25		
<i>Neisseria subflava</i>	1	0,06	0,06		
<i>Pantoea aglomerans</i>	4	0,015	0,03		
<i>Pasteurella multocida</i>	1	0,5	0,5		
<i>Proteus mirabilis</i>	144	0,015	16	0,037	0,081
<i>Proteus penneri</i>	1	0,06	0,06		
<i>Proteus vulgaris</i>	5	0,03	2		
<i>Providencia rettgeri</i>	6	≤ 0,007	0,125	0,021	
<i>Providencia stuartii</i>	10	0,03	4	0,03	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	237	0,125	32	1,485	5,716
<i>Pseudomonas cepacia</i>	2	8	16		
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	7	0,25	8	1,682	
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	32	4	128	11,95	51,472
<i>Pseudomonas putida</i>	5	0,25	8	0,42	
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	1	0,5	0,5		
<i>Salmonella enteritidis</i>	1	0,03	0,03		
<i>Salmonella (espèce)</i>	1	0,03	0,03		
<i>Serratia marcescens</i>	44	0,03	4	0,076	0,277
<i>Streptococcus liquifaciens</i>	1	0,5	0,5		
<i>Vibrio alginolyticus</i>	1	0,5	0,5		
GRAM POSITIF					
<i>Aerococcus viridans</i>	1	0,03	0,03		
<i>Bacillus (espèce)</i>	3	1	64		
<i>Corynebacterium (espèce)</i>	16	0,06	16	0,177	0,66
<i>Micrococcus (espèce)</i>	2	0,25	> 128,000		
<i>Staphylococcus aureus</i>	489	0,125	128,000	1,655	3,494
<i>Staphylococcus aureus (RM)</i>	21	8	> 128,000	> 128,000	> 128,000
<i>Staphylococcus capitis</i>	6	0,125	2	0,25	
<i>Staphylococcus cohnii</i>	2	2	4		

Micro-organisme	Nombre d'isolats	Faible CMI	CMI élevée	CMI ₅₀ mcg/ml	CMI ₉₀ mcg/ml
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	134	0,03	32	0,442	4,245
<i>Staphylococcus epidermidis (RM)</i>	42	1	128	5,04	30,555
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	46	0,5	> 128,000	3,564	> 128,000
<i>Staphylococcus hominis</i>	21	0,25	> 128,000	1,072	> 4,925
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	> 128,000	> 128,000		
<i>Staphylococcus simulans</i>	10	0,5	16	0,595	4
<i>Staphylococcus warneri</i>	7	0,25	2	0,386	
<i>Staphylococcus à coagulase (-)</i>	1	4	4		
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6	0,03	4	0,038	
<i>Streptococcus bovis</i>	3	0,06	0,125		
<i>Streptococcus durans</i>	3	2	128		
<i>Streptococcus equinis</i>	1	0,06	0,06		
<i>Streptococcus faecalis</i>	248	0,5	> 128,000	23,315	95,977
<i>Streptococcus faecium</i>	30	4	> 128,000	> 128,000	> 128,000
<i>Streptococcus milleri</i>	7	0,015	0,5	0,027	
<i>Streptococcus mitis</i>	23	0,015	4	0,054	1,481
<i>Streptococcus mutans</i>	2	0,03	0,06		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	118	≤ 0,007	0,25	0,016	0,071
<i>Streptococcus salivarius</i>	2	≤ 0,007	0,03		
<i>Streptococcus sanguis</i>	27	≤ 0,007	0,5	0,068	0,268
<i>Streptococcus (bêta-hémolytique)</i>	4	0,06	0,125		
<i>Streptococcus (groupe A)</i>	155	≤ 0,007	32	0,011	0,022
<i>Streptococcus (groupe B)</i>	82	0,03	0,125	0,046	0,088
<i>Streptococcus (groupe C)</i>	7	0,015	0,5	0,085	
<i>Streptococcus (groupe D)</i>	1	16	16		
<i>Streptococcus (groupe F)</i>	7	0,015	0,5	0,025	
<i>Streptococcus (groupe G)</i>	29	0,015	0,06		0,028

Le céfépime est inactif contre le *Clostridium difficile* et contre plusieurs espèces de *Stenotrophomonas maltophilia* (antérieurement *Xanthomonas maltophilia* et *Pseudomonas maltophilia*).

En général, les entérocoques (p. ex. : *Enterococcus faecalis*) et les souches de staphylocoques résistantes à la méthicilline sont résistantes à la plupart des bêta-lactamines, dont le céfépime.

SENSIBILITÉ *IN VITRO* DES ISOLATS CLINIQUES

Au cours d'une étude de pharmacovigilance, plus de 12 000 isolats cliniques provenant de 83 hôpitaux des Etats-Unis ont été testés, soit à partir de la méthode E-test, soit à partir de la méthode de microdilution (Microscan) approuvée par le NCCLS (*National Committee of Clinical Laboratory Standards*). Les résultats de sensibilité aux antibiotiques obtenus avec les deux méthodes de mesure de la CMI sont résumés ci-dessous.

Pourcentage cumulatif de sensibilité au céfépime d'isolats bactériens, obtenu à partir du E-test ou de la méthode de microdilution

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

* Une lamelle de plastique contenant un gradient de concentration de l'antibiotique est placée sur une gélose ensemencée avec le micro-organisme à l'étude, comme dans la méthode classique de diffusion sur gélose utilisant des disques.

Les résultats des tests *in vitro* ont confirmé la sensibilité de la plupart des isolats étudiés au céfépime. L'activité du céfépime contre l'espèce *Enterobacter* dépassait 90 %. Contre le *Pseudomonas aeruginosa*, elle allait de 78,2 % à 82,5 % selon la méthode utilisée. La sensibilité au céfépime des souches de *Staphylococcus aureus* sensibles à la méthicilline atteignait 98 %. Des résultats similaires étaient obtenus avec les souches de *Staphylococcus epidermidis* sensibles à la méthicilline.

ÉPREUVES DE SENSIBILITÉ

Techniques de diffusion

Les méthodes quantitatives reposant sur la mesure du diamètre de zones d'efficacité donnent les estimations les plus précises de la sensibilité aux antibiotiques. La méthode par disque approuvée par le NCCLS a été recommandée pour évaluer la sensibilité au céfépime. L'interprétation du test repose sur la corrélation entre le diamètre d'inhibition obtenu autour des disques et la CMI du céfépime. Les rapports de laboratoire utilisant le test standardisé de diffusion sur gélose, à partir de disques contenant 30 mcg de céfépime, doivent être interprétés à partir des critères suivants.

Micro-organisme	Diamètre de la zone d'inhibition (mm)		
	Sensible (S)	Intermédiaire (I)	Résistant (R)
Micro-organismes autres que <i>Haemophilus</i> (<i>espèces</i>)* et <i>S. Pneumoniae</i> *	≥ 18	15-17	≤ 14
<i>Haemophilus</i> (<i>espèces</i>)*	≥ 26	-*	-*

*NOTE : il faut utiliser des méthodes spécialisées pour évaluer la sensibilité des isolats de ces espèces. La sensibilité des isolats des espèces *Haemophilus* dont la zone d'inhibition est < 26 mm doit être considérée indéterminée, et l'évaluation doit être poursuivie. Les isolats de *S. Pneumoniae* doivent être évalués à partir d'un disque contenant 1 mcg d'oxacilline; les isolats dont la zone d'inhibition par l'oxacilline est ≥ 20 mm peuvent être considérés sensibles au céfépime.

Un rapport portant l'inscription « Sensible » signifie que la croissance du pathogène sera probablement inhibée par des taux sériques généralement atteignables; « Intermédiaire » signifie que le micro-organisme serait sensible à de fortes doses, ou serait sensible si l'infection est confinée à des tissus et à des liquides permettant des concentrations élevées de l'antibiotique (p. ex. : liquide interstitiel, urine); « Résistant » signifie que les concentrations atteignables de l'antibiotique ne seront probablement pas inhibitrices et qu'il faudrait choisir un autre traitement.

Les micro-organismes devraient être testés à partir de disques contenant du céfépime puisque l'efficacité *in vitro* du céfépime a été démontrée contre certaines souches résistantes à des disques contenant d'autres bêta-lactamines. Il ne faut pas utiliser les disques de céfépime pour évaluer la sensibilité à d'autres céphalosporines. Les méthodes standardisées de contrôle de la qualité imposent l'utilisation de micro-organismes témoins. Le disque contenant 30 mcg de céfépime devrait produire les zones d'inhibition suivantes chez les souches témoin.

**Seuils limites aux fins de contrôle de la qualité
Disques contenant 30 mcg de céfépime**

Micro-organisme	ATCC	Zone (mm)
<i>Escherichia coli</i>	25922	29 – 35
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27853	24 – 30
<i>Staphylococcus aureus</i>	25923	23 – 29
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	49226	37 – 46
<i>Haemophilus influenzae</i>	49247	25 – 31

Techniques de dilution

Qu'ils aient été obtenus à partir de méthodes de dilution standardisées (bouillon, gélose, microdilution) ou de méthodes équivalentes, les résultats de CMI doivent être interprétés à partir des critères suivants :

Micro-organisme	CMI (mcg / ml)		
	Sensible (S)	Intermédiaire (I)	Résistant (R)
Micro-organisme autre que <i>Haemophilus (espèces)*</i> et <i>S. pneumoniae*</i>	≤ 8	16	≥ 32
<i>Haemophilus (espèces)*</i>	≤ 2	0	-*
<i>Streptococcus pneumoniae*</i>	≤ 0,5	1*	≥ 2

*NOTE : il faut utiliser des méthodes spécialisées pour évaluer la sensibilité des isolats de ces espèces. La sensibilité des isolats des espèces *Haemophilus* dont la CMI est supérieure à 2 mcg/ml doit être considérée indéterminée, et l'évaluation doit être poursuivie.

Tout comme les techniques de diffusion, les techniques de dilution nécessitent l'évaluation de micro-organismes témoin. La poudre de céfépime standard devrait produire les CMI suivantes chez les souches témoin :

Intervalles de CMI aux fins de contrôle de la qualité (mcg/ml)

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

Le NCCLS a établi des seuils de sensibilité et des standards d'interprétation du diamètre des zones d'inhibition distincts pour *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Streptococcus pneumoniae*. Les tableaux suivants résument les informations publiées aux tableaux 2A, B, C (*Aerobic Dilution*) et (*Disk Diffusion*) du document M100-S5 du NCCLS publié en décembre 1994.

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

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

Il n'existe pas de valeur seuil pour la résistance au céfépime de *H. influenzae* et de *N. gonorrhoeae*, puisque aucun isolat résistant au céfépime n'a encore été identifié. Il n'existe pas de critère pour le diamètre de la zone d'inhibition par le céfépime, ni par toute autre céphalosporine, contre *S. pneumoniae*; la méthode de diffusion sur gélose des céphalosporines ne permet pas de déterminer une CMI contre *S. pneumoniae*.

PHARMACOLOGIE

Les concentrations de céfépime obtenues dans divers tissus et liquides après administration intraveineuse sont résumées ci-dessous.

Concentration moyenne de céfépime dans divers liquides (mcg/ml) et tissus (mcg/g)

Tissu ou liquide	Dose I.V. (g)	Nombre de patients	Délai moyen de prélèvement de l'échantillon (h)	Concentration moyenne
Urine	0,5	8	0 – 4	292 mcg/ml
	1	12	0 – 4	926 mcg/ml
	2	12	0 – 4	3 120 mcg/ml
Bile	2	26	9,4	17,8 mcg/ml
Liquide péritonéal	2	19	4,4	18,3 mcg/ml
Liquide de phlyctène	2	6	1,5	81,4 mcg/ml
Muqueuse bronchique	2	20	4,8	24,1 mcg/g
Crachat	2	6	4	7,4 mcg/ml
Prostate	2	5	1	31,5 mcg/g
Appendice	2	31	5,7	5,2 mcg/g
Vésicule biliaire	2	38	8,9	11,9 mcg/g

Les tableaux suivants présentent les paramètres pharmacocinétiques du céfépime chez l'enfant et chez l'adulte.

Moyenne (ET) des paramètres pharmacocinétiques du céfépime chez l'enfant et chez l'adulte après administration de dose intraveineuse unique ou multiple (q12h) de 50 mg/kg

Groupe	Dose	N	C _{MAX} (mcg/ml)	SSC* (mcg-h/ ml)	Demi-vie (h)	Cl.T. (ml/min/kg)	VDE (l/kg)
2 à 5 ans	1 ^e dose	7	188,6 (37,3)	256 (71)	1,60 (0,32)	3,45 (0,86)	0,30 (0,07)
	Équi-libre	7	174,1 (70,0)	240 (91)	1,55 (0,27)	4,02 (1,82)	0,38 (0,19)
6 à 11 ans	1 ^e dose	6	175,5 (51,8)	271 (86)	1,62 (0,20)	3,31 (1,22)	0,31 (0,07)
	Équi-libre	6	182,0 (43,5)	271 (85)	1,55 (0,22)	3,25 (0,95)	0,28 (0,03)

* SSC (INF) après la première dose et SSC (*tau*) à l'équilibre

Moyenne (ET) des paramètres pharmacocinétiques du céfépime chez l'enfant et chez l'adulte après administration de doses intraveineuses unique ou multiples

Groupe	Dose	N	C _{MAX}	SSC*	Demi-vie	Cl.T.†	VDE†
Enfants – 50 mg/kg, q8h							
2 - 5 mois	1 ^e dose	7	157,4 (23,0)	303,7 (86,4)	1,89 (0,63)	2,97 (0,75)	0,40 (0,08)
	Équi-libre	7	185,4 (30,7)	336,9 (98,5)	1,78 (0,75)	2,65 (0,57)	0,35 (0,04)
6 mois - 1 an	1 ^e dose	10	173,1 (21,7)	279,2 (99,6)	1,57 (0,51)	3,41 (1,33)	0,34 (0,06)
	Équi-libre	10	197,1 (30,5)	364,1 (165,7)	1,98 (0,76)	2,72 (1,10)	0,34 (0,06)
2 à 5 ans	1 ^e dose	6	191,7 (19,5)	245,1 (31,6)	1,68 (0,23)	3,46 (0,48)	0,35 (0,09)
	Équi-libre	6	189,8 (36,2)	265,7 (46,1)	1,80 (0,70)	3,21 (0,46)	0,34 (0,08)
6 à 11 ans	1 ^e dose	6	188,9 (34,8)	289,1 (62,8)	1,65 (0,26)	3,00 (0,65)	0,33 (0,07)
	Équi-libre	4	179,9 (48,8)	280,5 (66,6)	2,05 (0,55)	3,14 (0,95)	0,72 (0,67)
12 à 17 ans	1 ^e dose	4	114,1 (45,8)	258,1 (178,5)	1,84 (0,33)	3,13 (1,35)	0,40 (0,13)
	Équi-libre	3	177,4 (13,8)	351,7 (61,5)	2,26 (0,66)	1,79 (0,39)	0,45 (0,27)
Adultes – 2 g, q8h							
Adultes	1 ^e dose	7	142 (32,7)	281 (43)	2,46 (0,66)	1,73 (0,25)	9,25 (0,08)
	Équi-libre	7	145 (17,9)	281 (55)	2,39 (0,49)	1,74 (0,31)	0,23 (0,03)

* SSC (INF) après la première dose et SSC (*tau*) à l'équilibre

† Chez l'adulte, valeur moyenne divisée par un poids moyen de 70 kg afin d'obtenir des valeurs normalisées

Effet sur la flore intestinale

La suppression de la flore microbienne intestinale normale lors de la prise d'antibiotiques peut permettre la multiplication dans l'intestin de micro-organismes normalement absents. Ce phénomène peut mener à des complications sérieuses, comme la multiplication de *Clostridium difficile* pouvant provoquer une colite pseudomembraneuse.

Les perturbations de la flore intestinale normale se voient surtout avec les céphalosporines qui se concentrent dans la bile. Étant donné que le céfépime est éliminé principalement par le rein, cet effet est moins marqué.

Les effets de doses intraveineuses multiples de céfépime sur la flore intestinale ont été investigués chez le volontaire sain. On n'a constaté que peu d'effets après 6 jours de traitement, et il ne s'est produit aucune colonisation par des micro-organismes résistants.

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme

Espèce/ Souche	Voie	Genre (N)	Formulation**	Dose (mg/kg)	Dose létale minimale estimée (mg/kg)
Souris / SW	IV	H (10) F (10)	base	1 000 - 2 000	> 1 500*
Souris / CD-1	IV	H (10) F (10)	NaCl	2 500 – 3 500	> 3 500* (M) > 3 000* (F)
Rat / SD	IV	H (10) F (10)	/L-arg	700 – 1 500	1 272* (M) 1 067* (F)
	IV	H (10 – 12)	NaCl	400 – 1 800	775 – 866*
	IV	H (10 – 12) F (10)	base	300 – 900	667 – 669*
	IM	H (10) F (10)	NaCl	3 000	> 3 000
	IP	H (10) F (10)	NaCl	3 000	> 3 000
	SC	H (10) F (10)	NaCl	5 000	> 5 000
Lapin / N.-Z.	IV	H (1 – 2) F (1 – 2)	NaCl	2 000 – 2 500	> 2 000
Chien	IV	H (1) F (1)	NaCl	2 500	> 2 500
	IV	H (1) F (1)	/L-arg	2 000	> 2 000
Singe	IV	H (1 – 2) F (1 – 2)	base	2 500 – 4 000	> 4 000
	IV	H (1) F (1)	NaCl	4 000	> 4 000

* dose létale médiane

** Formulations : NaCl = céfépime: NaCl, 1:1 mole; /L-arg = céfépime diHCl/L-arginine, rapport eau/eau 1:0,72

Les signes significatifs de toxicité du céfépime chez les espèces étudiées se limitaient à une courte période après injection intraveineuse, sauf dans le cas des lapins, où des morts par entérotaxémie (liée à l'activité antibactérienne du céfépime) sont survenues 4 à 6 jours après le traitement. Chez la souris et le rat, la mort survenait généralement dans les quelques minutes suivant l'administration intraveineuse, et les survivants paraissaient normaux par la suite. Les signes de toxicité chez les rongeurs comprenaient ataxie,

diminution des activités, difficultés respiratoires, tressautement musculaire, tremblements, dorsiflexion de la queue et convulsions.

Chez le chien et le singe, les signes de toxicité, de nature transitoires, consistaient en salivation, vomissement ou efforts de vomissement, tremblements (chiens) et pupilles dilatées (singes). Tous les animaux paraissaient normaux quelques heures après le traitement.

Toxicité à moyen terme

Espèce / Race	N (genre) / Groupe	Posologies (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Formulation ¹	Principales constatations
Rat / SD	12 M 12 F	0 (eau pour injection), 100, 400, 800 ²	Bolus IV	4 sem.	Base	Tous les groupes : Aucun changement clinique ou histologique lié à une toxicité cumulative du médicament. ≥ 400 mg/kg : 1 mort (F) dans le groupe 400 mg/kg et 6 morts (4M, 2F) dans le groupe 800 mg/kg, précédées de : ataxie, diminution des activités, difficultés respiratoires, tressautements musculaires et convulsions. Mort survenue entre 2-10 minutes suivant l'injection.
Rat / SD	10 M 10 F	0 (solution saline), 0 (L-arginine), 10, 400, 800 ²	IV	4 sem.	/L-Arg	Tous les groupes : Changements tissulaires au site d'injection. ≥ 400 mg/kg : Augmentation du poids des reins. 800 mg/kg : Minime formation de vacuoles cytoplasmiques dans les tubules rénaux chez 1 (F).
Rat / SD	10 M 10 F	0 (solution saline), 500, 1 000, 1 500	IP	4 sem.	NaCl	≥ 500 mg/kg : Irritation au site d'injection. Extension transitoire des postérieurs. Couleur rougeâtre et gonflement du scrotum. Dilatation du caecum et contenu fécal semi-liquide. ≥ 1 000 mg/kg : Diminution du poids moyen du foie. 1 500 mg/kg : Diminution du poids et du gain de poids.
Rat / SD	10 M 10 F	0 (solution saline), 100, 500, 1 000 ²	SC	12 sem.	NaCl	Tous les groupes : Irritation minime/légère au site d'injection. Augmentation minime ou modérée de AST et ALT non proportionnelle à la dose ou à la durée. ≥ 500 mg/kg : 1 (M) du groupe 500 mg/kg group et 1 (M) du groupe 1 000 mg/kg ont été sacrifiés <i>in extremis</i> ; sans relation avec le médicament. 1 000 mg/kg : Diminution du poids et de la prise de nourriture. Vacuolisation cytoplasmique modérée dans les tubules rénaux proximaux (F).
Chien / Beagle	2 M 2 F	0 (L-arginine), 100 ²	IM	4 sem.	/L-Arg	Tous les groupes : Résistance et/ou vocalisation durant l'injection et boiterie du membre après l'injection. Salivation (F). Augmentation de AST chez un témoin et chez 3 chiens sous céfépime, en relation avec irritation musculaire. Irritation minime au site d'injection.
Chien / Beagle	2 M 2 F	0 (solution saline), 0 (L-arginine), 100, 300, 600	IV	4 sem.	/L-Arg	100 mg/kg : Salivation (M) et vomissement ou efforts de vomissement (F) durant les dernières semaines. ≥ 300 mg/kg : Salivation et vomissement / efforts de vomissement pendant ou après l'injection. Augmentation du volume urinaire sous dose intermédiaire (M) et élevée (M & F). 600 mg/kg : Diminution des activités et légers tremblements musculaires (F) notés brièvement après l'injection. Augmentation du taux de cholestérol chez 2 chiens (F).
Chien / Beagle	3-5 M, F	0 (solution saline), 0 (L-arginine), 50, 300, 600	IV	4 sem. (+ 4 sem. de récupération)	/L-Arg	Tous les groupes : Salivation proportionnelle à la dose, efforts de vomissement / vomissement, bouffées vasomotrices, frottement de la tête par les pattes et augmentation de la fréquence cardiaque durant, pendant et brièvement (< 30 minutes) après administration. Augmentation du poids des reins proportionnelle à la dose. ≥ 300 mg/kg : Augmentation des granules (PAS+) dans les tubules rénaux proximaux. 600 mg/kg : Hypoactivité. Diminution légère des plaquettes ou de l'hémoglobine et de l'hématocrite chez 1 chien sur 10. Baisse légère du sodium, des protéines, de l'albumine et du cholestérol. Augmentation significative du poids des reins (F).

Toxicité à moyen terme (suite)

Espèce / Race	N (genre) / Groupe	Posologies (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Formulation ¹	Principales constatations
Singe / Cynomolgus	2 M 2 F	0 (eau pour injection), 100, 300, 600	IV	4 sem.	Base	Tous les groupes : Rougeur et croûtes au site d'injection. <u>600 mg/kg</u> : Salivation, vomissement, ataxie durant ou immédiatement après l'injection. Diminution de la prise de nourriture et perte de poids chez 1 (F).
Singe / Cynomolgus	1 - 2 M, F	0 (témoin), 0 (L-arginine / sulfate de sodium), 600	IV	4 sem.	Sulfate / L-arg.	Tous les groupes : Rougeur et croûtes au site d'injection. <u>600 mg/kg</u> : Vomissement après injection. Légère diminution de la prise de nourriture chez 1 (F). Cylindres urinaires hyalins et cireux et légère augmentation des protéines urinaires et de la gravité spécifique de l'urine.
Singe / Cynomolgus	2 M 2 F	0 (solution saline), 100, 300, 600	IV	12 sem.	NaCl	Tous les groupes : Irritation au site d'injection. Augmentation minime des granules (PAS+) du tubule rénal proximal (hétérolysosomes). <u>≥ 300 mg/kg</u> : Cylindres urinaires hyalins et augmentation du nombre de cellules épithéliales dans l'urine. <u>600 mg/kg</u> : 1 mort (F) après la 78 ^e dose. Détresse respiratoire, salivation, prostration avec membres postérieurs flasques et tremblements avant la mort. Normal avant la 78 ^e dose.

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

²Posologie quotidienne divisée en deux doses égales administrées le matin et l'après-midi

Toxicité à long terme

Espèce / Race	N (genre) / Groupe	Posologies (mg/kg/jour)	Voies	Durée	Formulation ¹	Principales constatations
Rat / SD	25 M 25 F	0 (solution saline) 0 (L-arginine), 100, 500, 1 000 ²	SC	26 sem. (phase de récupération de 12 semaines)	/ L-Arg	Tous les groupes : Irritation proportionnelle à la dose au site d'injection et changements secondaires au décompte des GR et/ou des GB, augmentation du poids des organes et/ou hématopoïèse dans la rate, le foie et la moelle osseuse. Augmentation proportionnelle à la dose de la consommation d'eau durant les 2 premiers mois. <u>500 mg/kg</u> : 1 (M) sacrifié <i>in extremis</i> durant la phase de traitement; 1 (M) sacrifié durant la phase de récupération. Les morts n'étaient liées à aucune toxicité aiguë ou générale du médicament. Des fibrosarcomes sont apparus au site d'injection chez 2 (M) au cours de la phase de récupération. <u>≥ 500 mg/kg</u> : Augmentation de la prise de nourriture à la posologie intermédiaire (F) et forte (M & F). Augmentation du poids des reins et augmentation des granules (PAS+) dans les tubules rénaux proximaux et exacerbation de néphropathie liée à l'âge. Dilatation du caecum. <u>1 000 mg/kg</u> : 2 (M) sacrifiés <i>in extremis</i> au cours du traitement. Les morts n'étaient liées à aucune toxicité aiguë ou générale du médicament. Perte de poids et gain de poids (M).

Toxicité à long terme (suite)

Espèce / Race	N (genre)/ Groupe	Posologies (mg/kg/jour)	Voie	Durée	Formulation ¹	Principales constatations
Chien / Beagle	5 M 5 F	0 (solution saline), 0 (L-arginine), 50, 150, 450	IV	26 sem. (phase de récupération de 12 semaines)	/ L-Arg. ¹	<p>Tous les groupes : Salivation, efforts de vomissement / vomissement et bouffée vasomotrice après injection de céfépime et L-arginine.</p> <p><u>50 mg/kg</u> : 1 (M) trouvé mort au jour 139 (aucun lien avec le médicament).</p> <p><u>≥ 150 mg/kg</u> : Anémie, thrombocytopénie et/ou leucopénie chez 9/10 chiens sous forte dose et chez 8/10 chiens sous dose intermédiaire. Thrombocytopénie et leucopénie après 34 jours et anémie après 54 jours sous 450 mg/kg. Les effets se produisaient plus tard (jour 63 pour la thrombocytopénie; après 3 mois pour l'anémie) sous 150 mg/kg. Après interruption du traitement chez 4 animaux sous forte dose et 1 sous dose intermédiaire, les changements hématologiques ont rapidement disparu. Augmentation légère du chlore, du sodium et du taux de globuline. Diminution légère de l'urobilinogène. Augmentation des granules (PAS+) cytoplasmiques dans les tubules rénaux proximaux (hétérolysosomes). Érythropoièse extramédullaire et hémossidérose du foie et de la rate reliées aux changements hématologiques (GR). Changements dans la densité de la moelle osseuse chez 1 chien sous dose intermédiaire et chez 2 chiens sous forte dose.</p> <p><u>450 mg/kg</u> : 1 (F) sacrifiée après une hémorragie provoquée par une déficience en prothrombine. Ataxie, diminution des activités (1 M, 2 F) et tremblements (2 F) avec retour à la normale en 5 à 20 minutes se sont produits occasionnellement. Alopecie (1M, 1F).</p>

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

²Posologie quotidienne divisée en deux doses égales administrées le matin et l'après-midi

Reproduction et tératogénèse

Espèce / Race	N(genre)/ Dose	Posologies (mg/kg/jour)	Voie	Formulation ¹	Principales constatations
SEGMENT I					
Rat / SD	23 M 23 F	0 (solution saline), 250, 500 ou 1 000 ² comme suit : M : de 64 jours avant l'accouplement jusqu'à 7 jours post-accouplement F : de 14 jours avant l'accouplement jusqu'à 7 jours post-accouplement	SC	NaCl	Aucun effet indésirable sur la performance reproductive ni sur la fertilité. Diminution du gain de poids et de la prise de nourriture chez les (M) F ₀ sous dose intermédiaire et chez les (M & F) F ₀ sous forte dose. Incidence augmentée des pertes post-implantation sous forte dose, mais dans les limites normales des témoins historiques; la diminution du gain de poids et de la prise de nourriture pourrait y avoir contribué. Aucune malformation, quelques retards d'ossification.
Rat / SD	24 M 24 F	0 (solution saline), 0 (L-arginine) 150, 500 ou 1 000 ² comme suit : M : durant 63 jours avant l'accouplement et durant l'accouplement F : de 14 jours avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'allaitement	SC	/L-arg.	Selles molles sous forte dose la première semaine du traitement. Baisse du gain de poids entre le 28e et le 63e jour chez les F ₀ (M) sous forte dose. Augmentation du poids des reins sous forte dose et diminution du poids de l'hypophyse et des surrénales sous forte dose (M). Dilatation caecale chez les (F) F ₀ sous céfépime. Aucun effet sur le développement prénatal ni sur la mise bas, ni sur l'implantation, la survie et l'allaitement. Aucun effet sur le développement ou le comportement des rejetons F ₁ . Diminution du poids du cœur chez les rejetons F ₁ sous forte dose au sevrage. Diminution du poids des testicules chez les F ₁ sous forte dose à 10 semaines et après accouplement.
SEGMENT II					
Souris / CD 1	25 F	0 (solution saline), 300, 600, 1 200 du 6 ^e au 15 ^e jour de gestation (sacrifice le 18 ^e jour de gestation)	IV	NaCl	Aucune évidence de toxicité maternelle, d'embryotoxicité ou de tératogénèse. Augmentation de l'incidence de retard d'ossification des phalanges sous forte dose.
Rat / SD	34 F	0 (solution saline), 250, 500, 1 000 ² du 7 ^e au 17 ^e jour de gestation, 22 F sacrifiées le 21 ^e jour; les autres femelles ont donné naissance à 11 – 12 / genre / groupe de F ₁ pour évaluation périnatale et postnatale (les femelles F ₁ étaient sacrifiées au 14 ^e jour de gestation).	SC	NaCl	L'une des femelles F ₀ est morte le 8e jour de traitement. Diminution de la prise de nourriture des femelles F ₀ sous doses forte et intermédiaire. Fertilité, gestation, mise bas, allaitement des femelles F ₀ non affectés. Légère diminution de la croissance des rejetons (F). Aucun effet sur le développement (sensoriel, neuromusculaire ou reproducteur) des rejetons F ₁ . Aucune évidence de tératogénèse quelle que soit la dose (F ₀ et F ₁).
Rat / SD	25 F	0 (solution saline), 250, 500, 1 000 ² du 6 ^e au 17 ^e jour de gestation (sacrifice le 20 ^e jour)	SC	/L-arg.	Aucune évidence de létalité embryonnaire, de toxicité fœtale ou de tératogénèse quelle que soit la dose. Diminution de la prise de nourriture et du gain de poids maternel sous forte dose.
Rat / SD	12 F	0 (solution saline), 250, 500 ou 1 000 ² du 7 ^e au 17 ^e jour de gestation. Huit rejetons / portée évalués jusqu'au 22 ^e jour de vie. Les autres rejetons sacrifiés au 4e jour de vie. Les F ₀ étaient sacrifiées 22 jours après la mise bas.	SC	/L-arg.	Prise de nourriture : diminuée sous toutes les doses de céfépime au début de la gestation et augmentée chez les femelles F ₀ sous dose intermédiaire ou forte du 4 ^e au 7 ^e jour suivant la mise bas. Baisse du poids de la thyroïde sous dose intermédiaire et forte chez les femelles F ₀ sacrifiées au 22 ^e jour après la mise bas. Aucune évidence de tératogénèse ni d'effets sur le comportement ou le développement.
Lapin / B.N.-Z.	30 F	0 (solution saline), 25,50, 100 du 6 ^e au 18 ^e jour de gestation (sacrifice le 20 ^e jour)	IV	NaCl	Une mortalité non gravide sous forte dose au 25e jour de gestation. Urine rouge chez 2 (F) sous dose intermédiaire et 2 (F) sous forte dose. Baisse de poids sous forte dose. Taux de grossesse diminué chez tous les groupes y compris le groupe témoin. Aucune évidence de toxicité embryonnaire ni de tératogénèse quelle que soit la dose.
Lapin / B.N.-Z.	20 F	0 (solution saline), 0 (L-arginine), 25, 50, 100 du 6 ^e au 19 ^e jour de gestation (sacrifice le 29 ^e jour)	IV	/L-arg.	Toxicité maternelle sous 100 mg/kg avec problèmes gastro-intestinaux, diminution du gain de poids et de la prise de nourriture, et 4 morts. Diminution légère du gain de poids maternel dans tous les autres groupes, dont le groupe témoin sous L-arginine. Légère diminution du poids fœtal sous 100 mg/kg. Aucune évidence de tératogénèse.
SEGMENT III					
Rat / SD	25 F	0 (solution saline), 250, 500, 1 000 ² du 16e jour de gestation au 20e jour d'allaitement. Accouplement de rejetons F ₁ chosis (20/genre/dose); femelles F ₁ sacrifiées à la fin de l'allaitement. Rejetons F ₂ sacrifiés 4 jours après la naissance. lactation.	SC	/L-arg	Diminution du gain de poids des F ₀ et de leur prise de nourriture durant le traitement, dans tous les groupes sous céfépime. Diminution du poids des F ₁ sous forte dose de la naissance à la fin de l'allaitement. Aucun effet indésirable sur le développement des F ₁ , notamment sur leur performance reproductive, et aucun effet sur la génération F ₂ jusqu'à la naissance.

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

²Posologie quotidienne divisée en deux doses égales administrées le matin et l'après-midi

Études particulières

Après administration sous-cutanée de 100 ou 500 mg/kg/jour à des rats mâles nouveaux-nés du 6^e au 19^e jour de vie, le céfépime ne manifestait aucune évidence de toxicité testiculaire.

On n'a constaté aucune évidence de néphrotoxicité chez le lapin après administration intraveineuse de céfépime en doses uniques allant jusqu'à 1 000 mg/kg. Après administration intrapéritonéale chez la souris et après administration intradermique chez le cobaye, on a constaté que le céfépime et le céfépime conjugué à une protéine hétérologue avaient de faibles effets immunogènes.

Les effets cardiovasculaires potentiels du céfépime administré par voie intraveineuse ont été investigués chez le rat et le chien anesthésiés. Aucun effet significatif n'a été noté chez le rat à doses allant jusqu'à 400 mg/kg, ni chez le chien à doses allant jusqu'à 450 mg/kg. Chez le chien, une dose de 450 mg/kg en bolus de céfépime L-arginine, ou la quantité équivalente de L-arginine seule, était suivie d'une augmentation transitoire de la tension artérielle, du pouls et de la résistance vasculaire périphérique. L'évaluation du système nerveux central n'a pas révélé d'effet significatif chez le chien ni chez le rat.

Mutagenèse et toxicité génique

Le céfépime n'était pas mutagène dans le test d'Ames/Salmonella et dans le test de mutation réverse *E. coli* WP2uvrA. Les résultats du test de mutation génique mammifère sur ovaires de Hamster chinois (CHO)/HGPRT étaient également négatifs. Ces tests de mutation génique étaient réalisés avec et sans activation métabolique exogène. Lors d'une étude d'atteinte et de réparation de l'ADN sur culture d'hépatocytes primaires, les résultats étaient également négatifs. Les résultats de clastogénèse étaient négatifs dans une étude sur fibroblastes d'ovaire de Hamster chinois; ils étaient positifs dans une étude sur culture de lymphocytes humains primaires après 20 heures d'exposition, mais non après 4 heures. Les résultats étaient négatifs dans une étude d'échange de chromatides sœurs et dans une étude d'aberration chromosomique réalisées sur des lymphocytes incapables de division cellulaire, ce qui indiquait que le céfépime n'endommageait pas l'ADN de ces lymphocytes humains.

Chez la souris, le céfépime administré par voie intraveineuse à dose supérieure à 1 000 mg/kg ne produit aucune évidence de toxicité génique sur la moelle épinière. De plus, chez la souris, le céfépime administré par voie sous-cutanée à doses allant jusqu'à 1 000 mg/kg durant deux jours ou par dose intraveineuse unique de 1 200 mg/kg n'a produit aucune toxicité dans un test du micronoyau.

RÉFÉRENCES

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

10. Gentry LO et Rodriguez-Gomez G
Randomized Comparison of Cefepime and Ceftazidime for Treatment of Skin, Surgical Wound, and Complicated Urinary Tract Infections in Hospitalized Subjects
Antimicrob. Agents and Chemother. 35(11): 2371-2374 (1991).
11. Giamarellou H
Clinical Experience with the Fourth Generation Cephalosporins
J. Chemotherapy 8: Suppl. 2: 91-104 (1996).
12. Kalman D, Barriere SL et Lamar Johnson B
Pharmacokinetic Disposition and Bactericidal Activities of Cefepime, Ceftazidime, and Cefoperazone in Serum and Blister Fluid
Antimicrob. Agents and Chemother. 36(2): 453-457 (1992).
13. Kessler RE, Bies M, et coll.
Comparison of a New Cephalosporin, BMY-28142, with other Broad Spectrum β -lactam Antibiotics
Antimicrob. Agents Chemother. 27: 207-216 (1985)
14. Kovarik JM, ter Maarten JC, et coll.
Pharmacokinetics of Cefepime in Patients with Respiratory Tract Infections
Antimicrob. Agents Chemother. 34: 1885-1888 (1990).
15. Neu HC
Safety of Cefepime: A New Extended-Spectrum Parenteral Cephalosporin
The Amer.J.Med. 100: 6A-68S-6A-75S (1996).
16. Nye KJ, Shi YG, Andrews JM et Wise R
Pharmacokinetics and Tissue Penetration of Cefepime
J. Antimicrob. Chemother. 24: 23-28 (1989).
17. Ramphal R et coll.
Clinical Experience with Single Agent and Combination Regimens in the Management of Infection in the Febrile Neutropenic Patient
The Amer. J. Med. 100: 6A-83S-6A-89S (1996).
18. Okamoto MP, Chin A, et coll.
Analysis of Cefepime Tissue Penetration into Human Appendix
Pharmacotherapy 11: 353-358 (1991).
19. Oster S, Edelstein H, et coll.
Open Trial of Cefepime (BMY-28142) for Infections in Hospitalized Patients
Antimicrob. Agents and Chemother. 34(6): 954-957 (1990).

20. Shah PM
The Position of Recently Developed Broad-Spectrum Antibiotics in Bacterial Septicemia
Chemotherapy 8: Suppl. 2: 105-111 (1996).
21. Document NCCLS M 100-S5, Vol. 14, No. 16, 5^e supplément international, décembre 1994.
22. Document NCCLS M2-A5, Vol. 13, No. 24, décembre 1993.
23. Document NCCLS M7-A3, Vol. 13, No. 25, décembre 1993.
24. Cefepime Hydrochloride Injection: Six-Month Periodic Safety Update Report, 17 Mai 2000, ISN 1560.1.
25. Cockcroft DW et Gault MH
Prediction of creatinine clearance from serum creatinine
Nephron. 16: 31-41 (1976).
26. Schwartz GJ, et al
A Simple Estimate of Glomerular Filtration Rate in Children Derived From Body Length and Plasma Creatinine.
Pediatrics 58 (2) 259-263 (1976).
27. Dechaux M, et coll.
Créatinine Plasmatique, Clearance et Excrétion Urinaire de la Créatinine Chez l'enfant
Arch. France Péd. 35: 53-62 (1978)
28. Monographie de produit – Céfépime pour injection (chlorhydrate de céfépime). 1 g ou 2 g. Apotex Inc. Canada. Date de Révision: 23 février 2018, Numéro de contrôle : 209347.

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS À LIRE

PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AU CONSOMMATEUR

Pr **APO-CEFEPIME**
Céfépime pour injection, USP

La présente notice est la partie III d'une monographie en trois parties du produit APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) publiée lorsque le médicament a été approuvé pour vente au Canada. Elle est expressément destinée aux consommateurs. La notice est un résumé et ne donne pas tous les renseignements sur le produit APO-CEFEPIME (céfépime pour injection). Si vous avez des questions au sujet du médicament, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les antibactériens, comme APO-CEFEPIME, traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales telles que le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, vous devez utiliser APO-CEFEPIME exactement comme prescrit. L'utilisation inadéquate ou excessive d'APO-CEFEPIME pourrait contribuer à la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par ce médicament (résistance). Si une telle situation se produit, APO-CEFEPIME pourrait être inefficace pour vous dans l'avenir. Ne partagez pas votre médicament.

AU SUJET DU MÉDICAMENT

Indications :

APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) est indiqué dans le traitement des infections suivantes, lorsqu'elles sont causées par des bactéries sensibles :

- Infections des voies respiratoires inférieures
- Infections des voies urinaires
- Infections de la peau
- Péritonite
- Septicémie bactérienne

Mode d'action :

APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) est un antibiotique de la classe des céphalosporines. Il agit en tuant les bactéries responsables de l'infection dans l'organisme.

Contre-indications :

APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) ne doit pas être administré si vous avez déjà eu une réaction allergique au céfépime ou à d'autres antibiotiques tels que les céphalosporines, les pénicillines ou autres bêta-lactamines.

Ingrédient médicinal :

Chlorhydrate de céfépime

Ingrédients non médicinaux importants :

L-arginine

Formes pharmaceutiques offertes :

Il est offert en fioles à usage unique contenant 1g ou 2g de céfépime actif.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant de recevoir d'APO-CEFEPIME (céfépime pour injection), afin d'obtenir le meilleur traitement possible, avisez votre médecin en cas de :

- Antécédent de réaction allergique au céfépime pour injection ou à d'autres médicaments tels que les céphalosporines, les pénicillines et autres bêta-lactamines.
- Antécédent de maladie digestive, particulièrement de colite
- Maladie des reins ou du foie
- Grossesse actuelle ou risque de grossesse durant le traitement
- Allaitement

Il est important que votre médecin dispose de ces informations avant de prescrire votre traitement et d'en déterminer la posologie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Informez-vous auprès de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre tout autre médicament (prescrit ou non), toute vitamine ou tout extrait de plantes.

On a rapporté une augmentation de la toxicité pour le rein lorsque certains antibiotiques étaient donnés en association avec le céfépime pour injection.

Diabétiques : ce médicament peut affecter les résultats des tests de glucose dans l'urine. Demandez à votre médecin comment obtenir un test de glucose dans l'urine.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Posologie usuelle : APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) peut être administré dans une veine ou dans un muscle. La posologie et la voie d'administration dépendent de la sensibilité de la bactérie en cause, de la gravité de l'infection et de votre état général, notamment de l'état de vos reins. En cas de surdose, contactez votre médecin, le service des urgences de votre hôpital ou le centre antipoison le plus proche.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET COMMENT

Comme les autres médicaments, APO-CEFEPIME (céfépime pour injection) peut causer certaines réactions

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS À LIRE

indésirables. Si vous présentez les réactions indésirables rares mais sérieuses suivantes, consultez d'urgence ou contactez votre médecin immédiatement :

- Réaction allergique : Démangeaisons, urticaire, gonflement du visage ou des mains, gonflement ou picotement de la bouche ou de la gorge, oppression dans la poitrine, difficulté à respirer
- Formation d'ampoules, desquamation, éruption cutanée rouge
- Changement dans la quantité ou la fréquence du passage d'urine
- Confusion, hallucinations, perte de conscience ou convulsions
- Urine foncée ou selles pâles
- Diarrhée grave pouvant contenir du sang
- Fièvre, frissons, toux, mal de gorge, douleurs disséminées
- Forte nausée, vomissement, perte d'appétit, douleur dans le haut du ventre
- Saignement inhabituel, ecchymoses (bleus) ou faiblesse
- Couleur jaune de la peau ou du blanc des yeux
- Points blancs ou ulcères des lèvres ou de la bouche

D'autres réactions indésirables moins graves sont plus fréquentes. Parlez à votre médecin en cas de :

- Diarrhée (légère)
- Mal de tête
- Légère démangeaison ou légère éruption cutanée
- Démangeaison vaginale ou pertes vaginales
- Douleur, démangeaison, brûlement, gonflement ou bosse sous la peau au site d'injection

D'autres réactions indésirables possibles ne nécessitent généralement pas d'intervention médicale. Ces réactions peuvent disparaître au cours du traitement alors que votre corps s'ajuste au médicament. Toutefois, avisez votre médecin de toute réaction indésirable inhabituelle ou particulièrement dérangeante.

La présente liste de réactions indésirables est incomplète. En cas d'effet inattendu survenant durant la prise d'APO-CEFEPIME (céfépime pour injection), contactez votre médecin ou votre pharmacien

RANGEMENT DU MÉDICAMENT

Rangez tous les médicaments hors de portée des enfants.

Rangez la poudre sèche à température ambiante (15-30 °C) à l'abri de la lumière. La poudre sèche peut également être réfrigérée (2-8 °C) à l'abri de la lumière.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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.

INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Pour plus d'informations, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à un autre professionnel de la santé.

On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie de produit complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au 1-800-667-4708.

On peut également se procurer la présente notice à : <http://www.apotex.ca/produits>

La présente notice a été rédigée par Apotex inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Date de révision : 12 novembre 2019