

Monographie

PrPRO-CEFUROXIME - 500

(comprimés de céfuroxime axétil, USP)

500 mg de céfuroxime/comprimé

Antibiotique

PRO DOC LTÉE
2925, boul. Industriel
Laval, Québec
M9L 1T9

Date de révision :
10 septembre 2019

No de contrôle : 229806

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	7
SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT	8
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE	9
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	9
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	10
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	10
ESSAIS CLINIQUES.....	11
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	15
TOXICOLOGIE	16
BIBLIOGRAPHIE	23
PART III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	25

Pr PRO-CEFUROXIME - 500
(comprimés de céfuroxime axétil USP)
500 mg de céfuroxime/comprimé

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Tous les ingrédients non médicamenteux
orale	Comprimés 500 mg	crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl méthylcellulose, polyéthylène glycol et Stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PRO-CEFUROXIME - 500 (céfuroxime axétil) est indiqué pour le traitement d'infections légères à modérément sévères causées par des souches sensibles des micro-organismes identifiés comme agents causaux des maladies suivantes :

Infections des voies respiratoires supérieures

Pharyngite et amygdalite causées par *Streptococcus pyogenes*.

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

Infections des voies respiratoires inférieures

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

Infections cutanées

Infections cutanées causées par *Staphylococcus aureus* (méthicillino-sensible), *Streptococcus pyogenes* ou *Streptococcus agalactiae*.

La sensibilité au céfuroxime axétil varie selon les régions géographiques et le temps. Il convient de consulter les données de sensibilité locales lorsque c'est possible (voir MICROBIOLOGIE). On doit effectuer les tests bactériologiques permettant d'identifier l'agent causal et sa sensibilité au céfuroxime. Une fois les résultats obtenus, le traitement antibiotique doit être modifié, au besoin.

Pour réduire l'apparition de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de PRO-CEFUROXIME - 500 et des autres agents antibactériens, PRO-CEFUROXIME - 500 ne doit être utilisé que pour traiter des infections dont la cause confirmée ou fortement

soupçonnée est une bactérie sensible. Si des renseignements sont connus sur la culture et la sensibilité, ils doivent être pris en compte dans le choix ou la modification du traitement antibactérien. En l'absence de telles données, les tendances locales sur le plan de l'épidémiologie et de la sensibilité peuvent aider au choix empirique d'un traitement.

CONTRE-INDICATIONS

PRO-CEFUROXIME - 500 (céfuroxime axétil) est contre-indiqué chez tout patient qui a déjà eu une réaction d'hypersensibilité de type 1 au céfuroxime, ou à l'un de ses composants, ou à une céphalosporine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant d'amorcer un traitement par PRO-CEFUROXIME - 500 (céfuroxime axétil), on doit s'assurer que le patient n'a jamais eu de réaction d'hypersensibilité au céfuroxime, aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres médicaments. PRO-CEFUROXIME - 500 doit être administré avec précaution à un patient qui souffre d'allergie, surtout s'il s'agit d'une allergie médicamenteuse. Certaines données cliniques et expérimentales ont mis en évidence une réactivité croisée partielle entre les céphalosporines et les pénicillines. On doit donc être particulièrement prudent si le patient a déjà fait une réaction allergique aux pénicillines ou à d'autres bêta-lactamines. En cas de réaction allergique à APO-CEFUROXIME, on doit interrompre le traitement et administrer au besoin les médicaments habituels, par exemple épinéphrine, antihistaminique, corticostéroïde.

Maladie associée à *Clostridium difficile*

On a fait état de maladie associée à *Clostridium difficile* par suite de l'emploi de nombreux antibactériens, y compris PRO-CEFUROXIME - 500 (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). La gravité de la maladie associée à *Clostridium difficile* peut varier, allant d'une diarrhée légère à une colite fatale. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, du syndrome colectasique ou de perforation du côlon après la prise d'un antibactérien. On a signalé la maladie associée à *Clostridium difficile* plus de 2 mois après l'emploi d'antibactériens.

L'antibiothérapie peut modifier la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. La bactérie *Clostridium difficile* produit les toxines A et B, responsables de l'installation de la maladie à *Clostridium difficile*. Cette dernière peut entraîner une morbidité importante et une mortalité et s'avérer réfractaire au traitement antibiotique.

Si le diagnostic de maladie associée à *Clostridium difficile* est soupçonné ou confirmé, on doit amorcer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers répondent habituellement à l'arrêt de la prise des antimicrobiens non dirigés contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou sévères, on doit songer à prendre en charge le patient par l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments de protéines, et par l'instauration d'une antibiothérapie par un médicament cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. On doit recourir à l'évaluation chirurgicale si elle est indiquée sur le plan clinique, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas sévères.

Anémie hémolytique

PRO-CEFUROXIME - 500 NE DOIT PAS ÊTRE EMPLOYÉ CHEZ LES PATIENTS AYANT DES ANTÉCÉDENTS D'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE ASSOCIÉE AUX CÉPHALOSPORINES, CAR LA RÉCURRENCE DE L'HÉMOLYSE EST BEAUCOUP PLUS SÉVÈRE.

Une anémie hémolytique à médiation immunitaire a été observée chez des patients recevant des antibiotiques de la classe des céphalosporines, y compris PRO-CEFUROXIME - 500. Des cas sévères d'anémie hémolytique, y compris des décès, ont été signalés tant chez des adultes que chez des enfants. Si un patient développe une anémie pendant l'administration de PRO-CEFUROXIME - 500 ou dans les 2 à 3 semaines qui suivent, on doit envisager un diagnostic d'anémie associée aux céphalosporines et interrompre le traitement jusqu'à ce que l'étiologie de la maladie soit établie.

Il pourrait être utile de surveiller les patients à intervalles réguliers à la recherche de signes et de symptômes d'anémie hémolytique, y compris en examinant les paramètres hématologiques ou en effectuant le dosage des anticorps induits par le médicament, dans les cas appropriés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Sensibilité/résistance

Apparition de bactéries résistantes au médicament

La prescription de PRO-CEFUROXIME - 500 en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée ne procurera probablement aucun bienfait au patient et risque d'entraîner l'apparition de bactéries résistantes au médicament.

Généralités

Les antibiotiques à large spectre, y compris PRO-CEFUROXIME - 500, doivent être administrés avec prudence aux patients qui ont des antécédents de maladie gastro-intestinale, particulièrement de colite. L'administration concomitante d'aminosides et de certaines céphalosporines s'est révélée néphrotoxique. Rien n'indique qu'PRO-CEFUROXIME - 500 en monothérapie soit toxique pour les reins, bien que des augmentations transitoires des taux d'azote uréique sanguin et de créatinine sérique aient été observées dans des études cliniques. Cependant, les effets d'un traitement concomitant par PRO-CEFUROXIME - 500 et un aminoside ne sont pas connus. Des études laissent entendre que l'utilisation conjointe de diurétiques puissants, tels que le furosémide et l'acide étacrynique, augmenterait le risque de néphrotoxicité associé aux céphalosporines.

L'emploi de PRO-CEFUROXIME - 500, comme celui d'autres antibiotiques, peut provoquer la prolifération de *Candida*. L'utilisation prolongée de PRO-CEFUROXIME - 500 peut également entraîner la prolifération d'autres micro-organismes résistants à cet antibiotique (p. ex., les entérocoques et *Clostridium difficile*), ce qui peut nécessiter l'arrêt du traitement. Il est donc essentiel de procéder à des évaluations répétées de l'état du patient. En cas de surinfection au cours du traitement, on doit prendre les mesures qui s'imposent. Si un micro-organisme devient résistant à l'antibiothérapie en cours, on doit interrompre le traitement par PRO-CEFUROXIME - 500 et lui substituer un autre antibiotique approprié. Chez les patients diabétiques, le médecin doit tenir compte de la teneur en saccharose de la (voir **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**).

Populations particulières

Grossesse

L'innocuité de PRO-CEFUROXIME - 500 chez la femme enceinte n'a pas été établie. PRO-CEFUROXIME - 500 ne devrait être administré à une telle patiente que si les avantages escomptés du traitement l'emportent sur les risques possibles pour la mère et le fœtus. Des études ont montré que, chez le lapin, l'administration de céfuroxime par voie parentérale modifiait le processus de calcification des os chez le fœtus et était toxique pour la mère. Dans des études de reproduction menées chez le rat et la souris, des doses orales de céfuroxime axétil correspondant à 50 à 160 fois la dose recommandée chez l'humain n'ont entraîné aucun

problème de fertilité ni effet nocif chez les fœtus. Aucune étude pertinente et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Étant donné que les conclusions d'études réalisées chez l'animal ne peuvent pas toujours être extrapolées à l'humain, ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité.

Allaitement

Étant donné que le céfuroxime passe dans le lait maternel, on doit envisager de cesser temporairement l'allaitement durant un traitement par PRO-CEFUROXIME - 500.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été signalés.

Tractus gastro-intestinal (chez environ 8 % des patients) : Diarrhée (5,6 %), nausées (2,4 %), vomissements (2,0 %), selles molles (1,3 %). Des cas de douleur abdominale ont été signalés.

Foie (chez 3 % des patients) : Augmentations transitoires des taux d'enzymes hépatiques [ALT, AST et LDH].

Systeme nerveux central (chez 2,2 % des patients) : Céphalées et étourdissements.

Hypersensibilité (chez 1,3 % des patients) : Éruptions cutanées (0,6 %), prurit (0,3 %), urticaire (0,2 %), essoufflements et rares cas de bronchospasme. Une réaction d'hypersensibilité à PRO-CEFUROXIME - 500 peut survenir chez des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité retardée aux pénicillines (voir **MISES EN GARDE**). Comme avec les autres céphalosporines, de rares cas de fièvre d'origine médicamenteuse ont été signalés.

Sang : Augmentation de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, éosinophilie, baisse du taux d'hémoglobine, résultat positif au test de Coombs et, très rarement, anémie hémolytique (voir **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

Divers : Les effets indésirables suivants ont été associés, peu fréquemment toutefois, à l'administration de céfuroxime sodique par voie parentérale; ils peuvent donc constituer des effets indésirables du céfuroxime axétil administré par voie orale : somnolence, vaginite et augmentations transitoires des taux sériques de bilirubine, de créatinine, d'azote uréique sanguin et de la phosphatase alcaline. En outre, chez l'enfant, des cas d'érythème fessier (1,4 %) ont été associés à PRO-CEFUROXIME - 500.

EXPÉRIENCE POSTCOMMERCIALISATION AVEC LE PRODUIT PRO-CEFUROXIME - 500

Outre les effets indésirables signalés dans le cadre des essais cliniques, les manifestations suivantes ont été rapportées de façon spontanée durant la pratique clinique suite à la prise des comprimés ou de PRO-CEFUROXIME - 500. De façon générale, les données sont insuffisantes pour permettre d'évaluer la fréquence de ces manifestations ou d'établir un lien de cause à effet entre ces manifestations et le médicament.

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

Tractus gastro-intestinal : Colite pseudomembraneuse (voir **MISES EN GARDE**).

Sang : Thrombopénie et leucopénie (parfois profonde).

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

Infections et infestations : Prolifération de *Candida*.

Système nerveux central : Convulsions.

Peau : Érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse bulleuse toxique.

Urologie : Dysfonction rénale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses

L'administration de médicaments qui réduisent l'acidité gastrique peut diminuer la biodisponibilité de PRO-CEFUROXIME - 500, comparativement à celle observée à jeun, et tend à annuler le phénomène d'accroissement de l'absorption postprandiale.

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

Interférences avec les épreuves de laboratoire

Si le test utilisé pour déceler le glucose dans l'urine est basé sur la réduction du cuivre (liqueur de Fehling, réactif de Benedict, comprimés Clinitest), le résultat peut être faussement positif, mais il ne le sera pas si on recourt à un test enzymatique (p. ex. Clinistix, Tes-Tape). Par ailleurs, si le test est basé sur l'oxydation du ferricyanure, le résultat peut être faussement négatif. Par conséquent, pour doser le glucose sanguin chez un patient traité par PRO-CEFUROXIME - 500, il est recommandé d'utiliser une méthode enzymatique (glucose-oxydase ou hexokinase).

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

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

Interactions médicament-mode de vie

Capacité d'accomplir des tâches exigeant du jugement et des habiletés motrices ou cognitives: Comme ce médicament peut entraîner des étourdissements, on doit avertir les patients de faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent ou font fonctionner des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Pour assurer une absorption optimale, PRO-CEFUROXIME - 500 (céfuroxime axétil) doit être administré avec de la nourriture.

POSOLOGIE

Note: Le comprimé à 250 mg de céfuroxime axétil n'est pas commercialisé par Pro Doc Ltée.

Adultes et enfants de 12 ans et plus

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

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

Nourrissons et enfants de moins de 12 ans

L'emploi des comprimés PRO-CEFUROXIME - 500 n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

La durée habituelle du traitement par PRO-CEFUROXIME - 500 en comprimés est de 7 à 10 jours. En présence d'infections à streptocoques β -hémolytiques, le traitement doit être poursuivi pendant au moins 10 jours.

Atteinte rénale

PRO-CEFUROXIME - 500 est principalement éliminé par les reins. Chez les patients présentant une détérioration marquée de la fonction rénale, il est recommandé de réduire la posologie de PRO-CEFUROXIME - 500 pour tenir compte du ralentissement de l'élimination (voir le tableau ci-dessous).

Clairance de la créatinine	t _{1/2} (heures)	Recommandation posologique
≥ 30 mL/min	de 1,4 à 2,4	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (dose standard de 125 à 500 mg administrée deux fois par jour)
de 10 à 29 mL/min	4,6	Dose standard administrée toutes les 24 heures
< 10 mL/min	16,8	Dose standard administrée toutes les 48 heures
Pendant l'hémodialyse	de 2 à 4	Une dose standard unique supplémentaire doit être administrée à la fin de chaque dialyse

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

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TRAITEMENT

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

À l'exception des traitements d'appoint standard, aucun antidote spécifique n'est connu. La dialyse peut permettre de diminuer les concentrations excessives de céfuroxime dans le sérum. Pour le traitement des réactions d'hypersensibilité, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le céfuroxime axétil est un promédicament actif du céfuroxime, destiné à la voie orale. Après administration orale, le céfuroxime axétil, sous la forme de PRO-CEFUROXIME - 500 , est absorbé dans le tractus gastro-intestinal et est rapidement hydrolysé par des estérases non spécifiques présentes dans la muqueuse intestinale et le sang, pour être libéré sous forme de céfuroxime dans la circulation sanguine. La transformation en céfuroxime, la forme active sur le plan microbiologique, est rapide. Le céfuroxime axétil conserve les propriétés intrinsèques du céfuroxime. L'effet bactéricide du céfuroxime s'explique par sa fixation à une ou des enzymes auxquelles est attribuée la biosynthèse de la paroi bactérienne et appelées protéines de liaison à la pénicilline (PLP).

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

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver les comprimés entre 15°C et 30 °C. Conserver dans un contenant hermétique.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés à 500 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, biconvexe et en forme de capsule, portant les inscriptions « C500 » sur un côté et uni sur l'autre, contient une quantité de céfuroxime axétil équivalant à 500 mg de céfuroxime (base). Offerts en bouteilles de 100.

En plus du céfuroxime axétil, les comprimés PRO-CEFUROXIME - 500 contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl méthylcellulose, Polyéthylèneglycol et Stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Principe actif

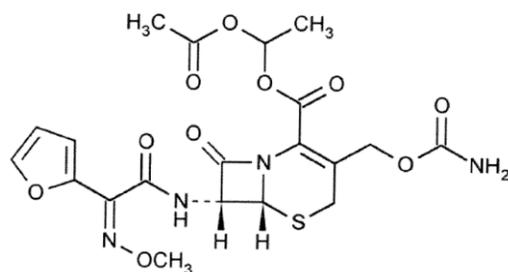
Dénomination commune : céfuroxime axétil

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

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

Poids moléculaire : 510,5 g/mol

Formule développée :



Description :

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

ESSAIS CLINIQUES

Une étude de biodisponibilité comparative à dose orale unique, à répartition aléatoire et à permutation a été menée chez 18 volontaires humains en bonne santé (12 hommes, 6 femmes) et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption du céfuroxime axétil ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique de PRO-CEFUROXIME - 500 (céfuroxime axétil) en comprimés à 500 mg et de CEFTIN® en comprimés à 500 mg. Les résultats des données d'observation sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Cefuroxime Axetil (1 x 500 mg) D'après les données d'observation Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Cefuroxime Axetil comprimés (Apotex Inc.) (Canada)	CEFTIN® comprimés (GlaxoSmithKline Inc.) (Canada)	Rapport des moyennes géométriques (%)#	Intervalle de confiance à 90 %#
ASC _t (mcg•h/mL)	20.577 21.512 (32)	19.381 20.287 (33)	106.2	99.0 – 113.9
ASC _{inf} (mcg•h/mL)	21.145 22.090 (31)	19.943 20.844 (33)	106.0	98.9 – 113.7
C _{max} (mcg/mL)	6.248 6.523 (31)	6.165 6.301 (22)	101.3	91.0 – 112.9
T _{max} § (h)	2.11 (54)	1.77 (38)		
T _{1/2} § (h)	1.26 (13)	1.29 (11)		

§ Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

D'après la moyenne des moindres carrés.

® Les comprimés CEFTIN® sont fabriqués par GlaxoSmithKline Inc., Canada, et ont été achetés au Canada.

Microbiologie

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

Micro-organismes aérobies Gram positif :

Staphylococcus aureus (méthicillinosensible)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (y compris les streptocoques α -hémolytiques du groupe A)

Streptococcus agalactiae

Micro-organismes aérobies Gram négatif :

Haemophilus influenzae (y compris les souches productrices ou non de β -lactamases et les souches ampicillino-résistantes)

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Des données sur la sensibilité *in vitro* sont disponibles pour les micro-organismes énumérés ci-après.

Micro-organismes aérobies Gram positif :

Staphylococcus aureus (méthicillinosensible)

Espèces *Staphylococcus* coagulase-négatives (méthicillinosensibles)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae (y compris les souches pénicillinosensibles, pénicillinorésistantes et de résistance intermédiaire à la pénicilline)

Espèces *Streptococci* – Streptocoques β -hémolytiques

Streptococcus pyogenes

Micro-organismes aérobies Gram négatif :

Citrobacter freundii

Enterobacteriaceae

Espèces *Enterobacter*

Escherichia coli

Haemophilus influenza (y compris les souches productrices ou non de β -lactamases)

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Espèces *Klebsiella*

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Espèces *Providencia*

Micro-organismes anaérobies

Espèces *Bacteroides*

Espèces *Clostridium*

Fusobacterium nucleatum/necrophorum

Peptostreptococcus micros

Épreuves de sensibilité :

Les résultats des épreuves de sensibilité, effectuées par la méthode de diffusion sur disque ou la méthode de microdilution en bouillon, doivent être interprétés d'après les critères présentés au Tableau 1, qui sont établis dans les normes M-100 S24 publiées par le *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*. Le contrôle de la qualité doit être effectué et évalué d'après les valeurs de référence présentées au Tableau 2, également publiées par le CLSI.

**Tableau 1 : Diffusion sur disque et concentration minimale inhibitrice (CMI)
– Seuils pour les épreuves de sensibilité au céfuroxime**

Micro-organisme	Critères d'interprétation* – Diamètre de la zone en mm (disque de 30 µg)			Critères d'interprétation* – CMI en µg/mL		
	Sensibilité	Résistance intermédiaire	Résistance Sensibilité	Résistance intermédiaire	Résistance	
<i>Haemophilus influenzae</i>	≥ 20	17 à 19	≤ 16	≤ 4	8	≥ 16
Enterobacteriaceae	≥ 23	15 à 22	≤ 14	≤ 4	8 à 16	≥ 32
Espèces <i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i>			Note 1			Note 1
<i>pneumoniae</i>	-	-	-	≤ 1	2	≥ 4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Note 2			Note 2		

* Critères d'interprétation tirés des normes M100-S24 du CLSI

¹ Les souches de *S. aureus* et staphylocoques coagulase-négatifs qui sont résistants à l'oxacilline sont considérés comme étant résistants au céfuroxime.

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

Tableau 2 : Diffusion sur disque et CMI – Valeurs de référence du contrôle de la qualité pour les épreuves de sensibilité au céfuroxime

Souche – Contrôle de la qualité	Diffusion sur disque* (mm)	CMI* (µg/mL)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	de 20 à 26	de 2 à 8
<i>Haemophilus influenzae</i> 49766	de 28 à 36	de 0,25 à 1
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	de 27 à 35	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	-	de 0,5 à 2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	-	de 0,25 à 1

* Diffusion sur disque et CMI : valeurs de référence du contrôle de la qualité tirées des normes M100-S24 publiées par le CLSI

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie humaine

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

Les résultats de cette étude sont présentés au Tableau 3.

Tableau 3 : Pharmacocinétique du céfuroxime axétil administré sous forme de comprimés cefuroxime axetil chez des adultes

DOSE (mg)	VOIE	À JEUN/ APRÈS REPAS	CONC. SÉRIQUE DE POINTE (mcg/mL)	TEMPS POUR ATTEINDRE LA CONC. DE POINTE (h)	AIRE SOUS LA COURBE CONCENTRATION SÉRIQUE-TEMPS (mg h/L)	RÉCUPÉRATION DANS LES URINES 0-12 h (mg)	% DE LA DOSE RÉCUPÉRÉE DANS LES URINES	% DE LA DOSE ABSORBÉE PAR RAPPORT À LA VOIE I.V.	DEMI-VIE (h)
500	i.v.	À jeun	53,2	0,1	52,8	415	83	100	1,3
500	p.o.	À jeun	4,9	2,3	18,9	161	32	36	1,6
125	p.o.	après repas	2,1	2,2	6,7	65	52	51	1,2
250	p.o.	après repas	4,1	2,5	12,9	127	51	49	1,2
500	p.o.	après repas	7,0	3,0	27,4	242	48	52	1,2
1 000	p.o.	après repas	13,6	2,5	50,0	434	43	47	1,3

Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques obtenues chez 12 volontaires qui ont reçu une seule dose de céfuroxime par voie i.v. et 5 doses de céfuroxime axétil par voie orale.

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

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

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

La demi-vie du céfuroxime après administration par voie orale sous forme de PRO-CEFUROXIME - 500 chez des adultes sains est de 1,2 à 1,6 heure.

Atteinte rénale :

Les propriétés pharmacocinétiques du céfuroxime ont été évaluées chez des patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale. La demi-vie d'élimination du céfuroxime augmente proportionnellement à la diminution de la fonction rénale, ce qui explique les ajustements posologiques recommandés chez les insuffisants rénaux (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Chez les patients sous hémodialyse, au moins 60 % de la quantité totale de céfuroxime présente dans l'organisme au début de la dialyse est éliminée en 4 heures de dialyse. Par conséquent, une dose unique supplémentaire de céfuroxime doit être administrée après chaque hémodialyse.

Pharmacologie animale

Les effets pharmacologiques secondaires du céfuroxime axétil ont été étudiés chez la souris, le rat et le chien après administration par voie orale d'une seule dose. Les témoins négatifs ont reçu une suspension placebo, les témoins positifs, du chlorhydrate de mécamylamine (un inhibiteur des mouvements propulsifs de l'appareil digestif). Les résultats sont résumés au Tableau 5.

Tableau 5 : Actions pharmacologiques secondaires chez les animaux après une seule dose orale de céfuroxime axétil

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

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

Le céfuroxime axétil n'a eu aucun effet sur le comportement ou le diamètre de la pupille chez la souris ou le rat et aucun effet sur les mouvements propulsifs de l'appareil digestif chez le rat.

Chez le chien, le céfuroxime axétil administré par voie orale n'a eu aucun effet aigu sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque ou l'électrocardiogramme.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les détails expérimentaux des études de toxicité portant sur une dose unique sont résumés au Tableau 6.

Tableau 6 : Toxicité aiguë

ANIMAL	ÂGE	VOIE	DOSES (g/kg)	ANIMAUX/ DOSE*	DURÉE D'OBSERVATION	DL ₅₀ (g/kg)
Souris	adulte	p.o.	0,6	20	3 jours	> 6
Souris	adulte	p.o.	0,6	20	14 jours	> 6
Souris	adulte	p.o.	6	20	14 jours	> 6
Souris	adulte	p.o.	1,5, 3	12	14 jours	> 6
Rat	adulte	p.o.	0,6	12	3 jours	> 6
Rat	adulte	p.o.	0,6	12	14 jours	> 6
Rat	adulte	p.o.	6	12	14 jours	> 6
Rat	10 jours	p.o.	0,3	20	3 jours	> 3
Rat	10 jours	p.o.	0,3	20	14 jours	> 3
Rat	adulte	s.c.	1,5, 3	12	14 jours	> 3
Chien	8-10 mois	p.o.	1,5, 3	4	14 jours	> 3

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

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

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

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

Chez la souris et le rat, les injections sous-cutanées ont causé localement une enflure, explicable par l'accumulation d'importants volumes de suspension. À l'autopsie, de faibles accumulations sous-cutanées localisées du médicament testé ainsi qu'une légère réaction des tissus périphériques ont été notées. Trois jours après son administration par voie orale, du produit compacté était toujours présent dans l'estomac de la plupart des souris et des rats. Les réactions inflammatoires observées sur les parois stomacales de plusieurs animaux ont été imputées à l'irritation causée par ces agrégats.

Toxicité à long terme

Dans des études de toxicité subaiguë ou chronique menées chez des rats recevant de fortes doses de céfuroxime axétil par voie orale (1,0-2,5 g/kg/jour), l'accumulation de la substance médicamenteuse et la formation de concrétions dans l'estomac de nombreux animaux ont entraîné des taux élevés de mortalité. Les concrétions étaient composées d'axétil semi-cristallin, d'eau, de nourriture, de polymères et d'impuretés, comparables à celles qui se trouvent dans le produit administré.

Chez le chien, il n'y a pas eu de problème de concrétions; les études ont toutes été menées jusqu'à la fin. Les détails expérimentaux des études de toxicité subaiguë ou chronique sont présentés au Tableau 7.

Tableau 7 : Toxicité subaiguë et toxicité chronique

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

* Âge au début du traitement

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

Rat : étude d'une durée de 5 semaines

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

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

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

Rat : étude d'une durée de 90 jours

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

Chez tous les groupes traités, il y a eu une légère diminution du nombre total de leucocytes, reflet d'une diminution du nombre de neutrophiles et de lymphocytes, s'expliquant probablement par l'effet protecteur du produit testé contre les microbes qui peuvent influencer l'homéostasie leucocytaire.

Une diminution réversible de la coagulation plasmatique s'est manifestée chez les mâles, particulièrement ceux qui avaient reçu la forte dose (1,0 g/kg). Ce phénomène s'expliquerait peut-être par une action directe du céfuroxime axétil sur le système de coagulation ou par une

réduction de la biosynthèse des facteurs de coagulation, consécutive à l'élimination de micro-organismes producteurs de vitamine K dans l'intestin.

Rat : étude d'une durée de 28 semaines

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

Dans une autre étude de 28 semaines, aucun décès n'a été attribué à des effets toxiques du céfuroxime axétil. À l'exception de selles molles, notées surtout au cours des six premières semaines de l'étude chez les animaux ayant reçu 0,4 ou 1,0 g/kg/jour, il n'y a eu aucun effet significatif sur l'état général des rats qui ont survécu à l'étude. À l'administration du médicament, les animaux ont salivé, ont fait une extension des membres thoraciques et ont marché sur les doigts, mais ces phénomènes ont été imputés surtout à la technique d'administration du médicament plutôt qu'à un effet toxique du médicament.

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

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

Chien : étude d'une durée de 5 semaines

À l'exception d'un cas de vomissements survenus peu de temps après l'administration de la dose, le traitement n'a pas eu d'effet négatif sur l'état général des chiens.

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

Chien : étude d'une durée de 90 jours

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

Chez les animaux ayant une infection accidentelle à helminthes, des augmentations de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, ainsi que du nombre de leucocytes et d'éosinophiles ont été observées. Chez les femelles ayant reçu 0,4 ou 1,0 g/kg, une augmentation de la capacité totale de fixation du fer sérique a été enregistrée. Chez les animaux ayant reçu

0,4 g/kg, la diminution du poids du foie chez les mâles et du poids du cœur chez les femelles a été statistiquement significative en valeur absolue, mais ne l'a pas été relativement au poids corporel total.

Chien : étude d'une durée de 27 semaines

Tout au long de l'étude, l'état général des animaux est demeuré satisfaisant, sauf pour 3 chiens, dont 2 ont été sacrifiés en raison de maladies non liées au traitement.

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

Études de néphrotoxicité

Administration d'une dose unique

Souris

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

Rat

Des doses de céfuroxime sodique pouvant atteindre 10 g/kg ont été administrées soit seules, soit en association avec du furosémide (100 mg/kg) soit encore avec du furosémide et du glycérol (3,15 mL/kg). Une nécrose des tubules proximaux du cortex profond s'est manifestée chez trois animaux sur six, lorsqu'une dose de céfuroxime de 4 g a été administrée seule. De plus, la fréquence et la gravité de cette manifestation ont augmenté avec la dose. La fréquence de la nécrose tubulaire s'est également accrue lorsque le céfuroxime a été administré soit avec du furosémide, soit avec du furosémide et du glycérol. L'administration de 1 g/kg de céfuroxime a entraîné une aggravation de la nécrose observée dans la région du cortex superficiel et imputable à l'association furosémide-glycérol. Lorsque le furosémide a été administré avec du glycérol, la quantité totale de céfuroxime nécessaire pour provoquer l'apparition d'une nécrose du cortex profond a été moins importante, soit 2 g/kg.

Rat : étude sur l'emploi de doses multiples

Des rats ont reçu des doses de céfuroxime allant de 1 à 5 g/kg/jour par voie sous-cutanée pendant 10 jours. Aucun signe histologique de nécrose tubulaire n'a été noté lorsque la dose était de 5 g/kg, mais il y a eu des augmentations transitoires du volume des urines, de leurs concentrations en protéines et en enzymes (les valeurs maximales ont été atteintes les 2^e et 3^e jours). Le poids des animaux ayant reçu la plus forte dose a significativement diminué.

Association avec des aminosides

Des rats ont été traités par la gentamicine (35 mg/kg) pendant 10 jours. Le céfuroxime sodique a été administré soit en même temps que la gentamicine, durant les dix jours, soit en une seule

dose, en même temps que la 9^e dose de gentamicine. L'effet nécrosant de la gentamicine sur les tubules rénaux n'a pas été potentialisé par des doses uniques de céfuroxime pouvant atteindre 6 g/kg/jour. Des doses multiples de céfuroxime allant jusqu'à 4 g/kg ont protégé les rats contre l'effet néphrotoxique de la gentamicine, mais des doses de 6 g/kg/jour ont provoqué une nécrose tubulaire sévère, après quatre jours de traitement. Des résultats similaires ont été observés avec l'amikacine et la tobramycine.

Étude du pouvoir mutagène

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

In vitro

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

***In vivo* - test des micronoyaux**

Des groupes de 5 souris mâles ont reçu par voie orale des doses de céfuroxime axétil équivalentes à 1,486, 1,114, 0,743 et 0,372 g/kg de céfuroxime. Les groupes témoins négatifs n'ont reçu que le véhicule; les groupes témoins positifs, 100 mg/kg de cyclophosphamide. À 24 et à 48 heures, des groupes d'animaux ont été sacrifiés, et la moelle osseuse des deux fémurs a été prélevée. Des frottis ont été préparés, à la recherche de micronoyaux.

Aucune augmentation significative dans la proportion d'érythrocytes polychromatophiles possédant des micronoyaux n'a été observée dans tous les groupes traités par le céfuroxime axétil comparativement aux témoins négatifs, aux deux temps d'observation.

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

Études de tolérance

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

Études de reproduction et du pouvoir tératogène

Rongeurs

La toxicité du céfuroxime axétil par voie orale sur le pouvoir reproducteur a été examinée chez le rat et la souris (voir le Tableau 8).

Tableau 8 : Études de reproduction et du pouvoir tératogène

ANIMAL	SEXE	DOSES (mg/kg/jour)	ANIMAUX/DOSE	DURÉE DU TRAITEMENT	OBSERVATIONS SIGNIFICATIVES*
Souris	F	0, 150, 500, 1 600	30**	du jour 7 au jour 16 de la gestation	Diminution du nombre d'implantations (F ₀), augmentation du rapport mâles/femelles en F ₁ .
Rat	F	0, 125, 250, 500	20	du jour 17 de la gestation au jour 21 après la mise bas	Retard dans le détachement du pavillon de l'oreille (femelles F ₁).
Rat	M	0, 125, 250, 500	10	70 jours avant l'accouplement	Accouplement retardé (F ₁), augmentation du rapport mâles/femelles (F ₂), retard dans l'apparition du premier pelage (femelles F ₂), retard dans l'ouverture des yeux (mâles F ₂), retard dans le détachement du pavillon de l'oreille (F ₂).
Rat	F	0, 125, 250, 500	30**	du jour 21 avant l'accouplement au jour 21 après la mise bas	
Rat	F	0, 125, 250, 500	30***	du jour 7 au jour 16 de la gestation	Diminution du nombre d'implantations (F ₀), diminution du nombre de foetus vivants en F ₁ .

* Apparente toxicité sur la reproduction (c'est-à-dire, toxicité en F₀ autre que celle touchant les organes) qui était liée à la dose et non causée par des artefacts expérimentaux ou par l'action antimicrobienne du médicament (c'est-à-dire suppression de la flore intestinale).

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

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

L'anomalie macroscopique la plus courante chez la progéniture des femelles traitées a été une hydronéphrose, anomalie observée en nombres comparables dans tous les groupes traités, même chez les groupes témoins. Rien n'indique que le céfuroxime axétil ait eu, chez le rat ou la souris, un effet négatif sur la fertilité, sur le développement périnatal ou postnatal, ou sur l'organogénèse.

Lapin

Le lapin s'est révélé un modèle inapproprié pour évaluer la toxicité du céfuroxime axétil sur la reproduction. Six femelles non accouplées ont reçu chaque jour des doses de 0,1 à 0,5 g/kg et 6 femelles accouplées ont reçu 0,2 g/kg. Toutes les femelles sauf une ont présenté une perte chronique de poids corporel et une détérioration de leur état général (3 femelles sont mortes). Une des femelles accouplées a mené sa grossesse à terme. Deux ont avorté et, chez deux autres, il y avait eu des signes d'une résorption fœtale.

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

BIBLIOGRAPHIE

1. Adams DH, Wood MJ, Farrell ID, Fox C, Ball AP: Oral cefuroxime axetil: clinical pharmacology and comparative dose studies in urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16:359-366.
2. Bluestone CD: Otitis media and sinusitis in children. Role of *Branhamella catarrhalis*. *Drugs* 1986; 31(suppl 3):132-141.
3. Broekhuysen J, Deger F, Douchamps J, Freschi E, Mal N, Neve P *et al*: Pharmacokinetic study of cefuroxime in the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12:801-805.
4. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS: Cefuroxime: a review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use.
5. Bundtzen RW, Toothaker RD, Nielson OS, Madsen PO, Welling PG, Craig WA: Pharmacokinetics of cefuroxime in normal and impaired renal function: comparison of high-pressure liquid chromatography and microbiology assays. *Antimicrob Ag Chemother* 1981; 19(3):443-449.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA; Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
7. Finn AL, Straughn A, Meyer M, Chubb J: Effect of dose and food on the bioavailability of cefuroxime axetil. *Biopharm Drug Dispos* 1987; 8:519-526.
8. Foord RD: Cefuroxime Human Pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 1976; 9:741-747.
9. Ginsburg CM, McCracken GH, Petryka M, Olser K: Pharmacokinetics and bactericidal activity of cefuroxime axetil. *Antimicrob Ag Chemother* 1985; 28(4):504-507.
10. Gold B, Rodriguez J: Cefuroxime: mechanisms of action, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical applications, adverse reactions and therapeutic indications. *Pharmacother* 1983; 3(2):82-100.
11. Harding SM, Williams PEO, Ayrton J: Pharmacology of cefuroxime as 1-acetoxyethyl ester in volunteers. *Antimicrob Ag Chemother* 1984; 25(1):78-82.
12. Kovatch AL, Wald ER, Michaels RH: Beta-lactamase-producing *Branhamella catarrhalis* causing otitis media in children. *J Pediatr* 1983; 102:261-264.
13. McCracken GH Jr, Ginsburg CM, Clahsen JC, Thomas ML: Pharmacologic evaluation of orally administered antibiotics and children: Effect of feeding on bioavailability. *J Pediatr* 1978; 62:738-743.
14. Philipson A, Stiernstedt G: Pharmacokinetics of cefuroxime in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142(7):823-828.

15. Slevin NJ, Aitken J, Thornley PE: Clinical and microbiological features of *Branhamella catarrhalis* bronchopulmonary infections. *Lancet* 1984; 1:782-783.
16. Sommers DK, Van Wyk M, Moncrieff J: Influence of food and reduced gastric acidity on the bioavailability of bacampicillin and cefuroxime axetil. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 18(4):535-539.
17. Sommers DK, Van Wyk M, Williams PEO, Harding SM: Pharmacokinetics and tolerance of cefuroxime axetil in volunteers during repeated dosing. *Antimicrob Ag Chemother* 1984; 25(3):344-347.
18. Tartaglione TA, Polk RE: Review of the new second-generation cephalosporins: cefonicid, ceforanide, and cefuroxime. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19(3):188-198.
19. Williams PEO: Factors affecting the oral absorption of esterified antibiotics. *Biochem Soc Trans* 1985; 13:511-513.
20. Williams PEO, Harding SM: The absolute bioavailability of oral cefuroxime axetil in male and female volunteers after fasting and after food. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13(2):191-196.
21. Wise R, Bennett SA, Dent J: The pharmacokinetics of orally absorbed cefuroxime compared with amoxicillin/clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13(6):603-610.
22. Monographie CEFTIN® (cefuroxime axetil) comprimés USP, 250 mg et 500 mg cefuroxime/ comprimés. GlaxoSmithKline Inc. Date de revision: 14 Juin, 2017. N° de contrôle: 203522

**PART III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOMMATEUR**

Pr **PRO-CEFUROXIME - 500**
comprimés de céfuroxime axétil, USP
500 mg

Le présent dépliant fait partie de la monographie de produit de PRO-CEFUROXIME - 500 et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de PRO-CEFUROXIME - 500. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
PRO-CEFUROXIME - 500 est un antibiotique. Il est semblable à d'autres antibiotiques de la famille des céphalosporines. Votre médecin vous a prescrit PRO-CEFUROXIME - 500 parce que vous souffrez d'une infection.

Votre médecin devrait déterminer le type de bactéries à l'origine de votre infection et vérifier pendant votre traitement si ces bactéries sont sensibles à PRO-CEFUROXIME - 500

Les médicaments antibactériens comme PRO-CEFUROXIME - 500 traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales telles que le rhume. Même si votre état s'améliore au début du traitement, vous devez utiliser PRO-CEFUROXIME - 500 exactement comme il vous a été prescrit. Une utilisation incorrecte ou excessive de PRO-CEFUROXIME - 500 pourrait causer la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par PRO-CEFUROXIME - 500 (résistance). Cela signifie qu'PRO-CEFUROXIME - 500 pourrait ne plus être efficace pour vous plus tard. Ne partagez pas votre médicament.

Les effets de ce médicament :
PRO-CEFUROXIME - 500 sert à combattre l'infection et à supprimer les bactéries ou « micro-organismes » qui en sont la cause. Pour que votre infection disparaisse, vous devez prendre votre médicament de la bonne façon.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
Ne prenez pas PRO-CEFUROXIME - 500 si vous êtes allergique au céfuroxime ou aux antibiotiques de la famille des céphalosporines ou à tout autre ingrédient de PRO-CEFUROXIME - 500 (voir Les ingrédients non médicinaux importants sont).

L'ingrédient médicamenteux est :
le céfuroxime (sous forme de céfuroxime axétil).

Les ingrédients non médicinaux importants sont : Comprimés : crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl méthylcellulose, Polyéthylène glycol et Stéarate de magnésium.

Formes pharmaceutiques :

PRO-CEFUROXIME - 500 est offert en comprimés à 500 mg de céfuroxime (sous forme de céfuroxime axétil) pour administration orale. Le produit est offert en conditionnement unitaire de 100 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser PRO-CEFUROXIME - 500 si :

- vous êtes allergique ou réagissez mal aux pénicillines ou à d'autres antibiotiques.
- vous avez des problèmes de reins : le médecin pourrait réduire votre dose.
- vous utilisez un test pour détecter la présence de glucose dans l'urine et qu'il est basé sur la réduction du cuivre (liqueur de Fehling, réactif de Benedict, comprimés Clinitest), parce que le résultat pourrait être faussement positif. Par conséquent, il convient d'utiliser un test enzymatique, comme Tes-Tape ou Clinistix.
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- vous allaitez ou prévoyez le faire. Le céfuroxime passe dans le lait maternel chez l'être humain. Discutez de la question avec votre médecin.
- vous prenez d'autres médicaments. Mentionnez à votre médecin ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments vendus sans ordonnance et les produits de santé naturels.

PRO-CEFUROXIME - 500 peut causer des étourdissements; si vous êtes étourdi, ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines.

Si vous percevez les effets suivants pendant votre traitement par PRO-CEFUROXIME - 500, parlez-en à votre médecin :

- vous faites de l'anémie hémolytique (dégradation des globules rouges) et avez des symptômes tels que : pâleur, faiblesse, fatigue, essoufflement, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, ou des deux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments pouvant interagir avec PRO-CEFUROXIME - 500 comprennent les suivants :

- Les médicaments utilisés pour réduire l'acidité gastrique (comme les antiacides employés contre les brûlures d'estomac) peuvent influencer sur l'activité de PRO-CEFUROXIME - 500. Les médicaments qui stimulent la production d'urine (comme le furosémide et l'acide éthacrynique) peuvent augmenter le risque de problèmes de reins s'ils sont utilisés en même temps que PRO-CEFUROXIME - 500.
- PRO-CEFUROXIME - 500 peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux. Si vous en prenez pendant le traitement par PRO-CEFUROXIME - 500, vous devez aussi utiliser une méthode contraceptive de barrière (le condom, par exemple). Demandez conseil à votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Note : Le comprimé à 250 mg de céfuroxime axétil n'est pas commercialisé par Pro Doc Ltée.

Dose habituelle :

Le traitement dure généralement de 7 à 10 jours, mais votre médecin peut prescrire une autre durée de traitement dans votre cas. Il faut prendre tous les comprimés oraux au complet pendant le traitement pour faire en sorte que tous les micro-organismes en cause soient éliminés.

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

Prenez les comprimés PRO-CEFUROXIME - 500 avec de la nourriture; cela contribuera à augmenter l'efficacité du traitement.

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

La posologie habituelle chez l'adulte est d'un comprimé à 250 mg, deux fois par jour. PRO-CEFUROXIME - 500 a un goût amer. **Il ne faut donc pas croquer ni écraser les comprimés;** il faut avaler chaque comprimé entier, avec de l'eau.

Surdose

Si vous pensez que vous avez pris trop de PRO-CEFUROXIME - 500, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le

centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes

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

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-en une le plus tôt possible, puis prenez la dose suivante au moment habituel. Ne prenez pas une double dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Si vous éprouvez un sifflement respiratoire et une oppression thoracique ou si vous observez une enflure des paupières, du visage ou des lèvres, des boursouffures, de l'urticaire ou une éruption cutanée (taches rouges), informez-en immédiatement votre médecin. Cessez de prendre le médicament, sauf si votre médecin vous dit de continuer. Il pourrait décider de mettre fin à votre traitement.

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

Si vous présentez des symptômes tels qu'une diarrhée sévère (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, des douleurs abdominales ou une sensibilité abdominale, vous pourriez être atteint d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation intestinale). Dans un tel cas, cessez le traitement par PRO-CEFUROXIME - 500 et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Les convulsions et les problèmes de reins sont d'autres effets secondaires possibles. En outre, PRO-CEFUROXIME - 500 peut entraîner une augmentation d'un certain type de globules blancs (*éosinophilie*), une baisse du nombre de globules blancs (*leucopénie*) ou de plaquettes (cellules qui participent à la coagulation du sang) (*thrombocytopénie*), ou une augmentation de

certaines substances (*enzymes*) produites par le foie. Si vous vous soumettez à des analyses de sang, vous devez informer le médecin que vous prenez PRO-CEFUROXIME - 500, parce que ce médicament pourrait influencer sur les résultats.

Dans de rares occasions, les médicaments comme PRO-CEFUROXIME - 500 peuvent provoquer une prolifération de levures (*Candida*) dans l'organisme, ce qui peut donner lieu à une infection fongique (comme la candidose buccale, ou muguet). Cet effet secondaire est plus susceptible de survenir si vous prenez PRO-CEFUROXIME - 500 sur une longue période. Si vous croyez être atteint d'une infection fongique, informez-en votre médecin dès que possible. Il devra peut-être mettre fin à votre traitement.

Dans de très rares cas, PRO-CEFUROXIME - 500 peut provoquer des réactions sévères de la peau, par exemple une éruption cutanée, parfois accompagnée de vésicules, ayant l'apparence de petites cibles (comportant un centre formé de taches foncées, entouré d'une zone plus pâle et d'une zone périphérique foncée), qu'on appelle *érythème polymorphe*, ou une éruption cutanée étendue accompagnée de vésicules et d'une desquamation de la peau sur la majeure partie du corps (*épidermolyse bulleuse toxique*), particulièrement autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales (*syndrome de Stevens-Johnson*). Si vous présentez ces réactions cutanées sévères, cessez de prendre PRO-CEFUROXIME - 500 et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Très rarement, PRO-CEFUROXIME - 500 peut causer les effets suivants :

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

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	Prolifération de levures (<i>Candida</i>) : infections fongiques (comme la candidose buccale, ou muguet)		√	
Rare	Inflammation intestinale : diarrhée sévère (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, douleurs ou sensibilité abdominales			√
Très rare	Réactions allergiques : respiration sifflante et serrement dans la poitrine; enflure des paupières, du visage ou des lèvres; apparition de bosses sur la peau, d'urticaire ou d'éruptions cutanées (rougeurs)			√
Très rare	Réactions cutanées : éruption cutanée parfois vésiculeuse ayant l'apparence de petites cibles			√

	(comportant un centre formé de taches foncées, entouré d'une zone plus pâle et d'une zone périphérique foncée); éruption cutanée étendue accompagnée de vésicules et d'une desquamation de la peau sur la majeure partie du corps, particulièrement autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales			
--	---	--	--	--

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si PRO-CEFUROXIME - 500 cause un effet inattendu, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés PRO-CEFUROXIME - 500 entre 15° et 30 °C.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé 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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ou contactez Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou info@prodoc.qc.ca.

Ce feuillet a été préparé par Pro Doc Ltée, Laval (Québec) H7L 3W9

Dernière révision : 10 septembre 2019