

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### PrCÉFAZOLINE INJECTABLE, USP

solution 20 mg/mL de céfazoline (sous forme de céfazoline sodique), Intraveineuse

**Prêt à l'emploi**

**Antibiotique**

**Corporation Baxter**

7125 Mississauga Road

Mississauga (Ontario) L5N 0C2

L5N 0C2

Date d'approbation initiale :

18 février 2020

Date de révision :

8 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 264533

Baxter et Galaxy sont des marques de commerce de Baxter International

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11/2022
---------------------------------	---------

### TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	8
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>9</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>9</b>
Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Allaitement.....	11
7.1.3 Enfants.....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>11</b>
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>12</b>
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>12</b>
10.1 Mode d'action.....	12
10.2 Pharmacocinétique.....	12

11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....	13
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	13
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....		14
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	14
14	ESSAIS CLINIQUES.....	15
15	MICROBIOLOGIE.....	15
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....	16
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....	17
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		18

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP est indiqué pour le traitement des infections ci-dessous causées par des souches de microorganismes sensibles :

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

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

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

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

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

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

Il faut déterminer la sensibilité du microorganisme en cause vis-à-vis de la céfazoline sodique au moyen de cultures appropriées et d'études de sensibilité (voir [15 MICROBIOLOGIE](#) pour les épreuves de sensibilité par la méthode des disques et/ou des dilutions).

NOTE : La plupart des souches d'entérocoques sont résistantes, de même que les espèces de *Proteus* qui fabriquent de l'indole (*P. vulgaris*), *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Providencia rettgeri* et les staphylocoques résistants à la méthicilline. *Serratia*, *Pseudomonas* et *Acinetobacter calcoaceticus* (antérieurement des genres *Mima* et *Herellea*) sont presque tous résistants à la céfazoline (voir [15 MICROBIOLOGIE](#)).

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

Si des signes d'infection surviennent, identifier le microorganisme en cause au moyen de cultures, afin d'administrer un traitement approprié.

Afin de limiter l'émergence de bactéries résistantes et de préserver l'efficacité de CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP et des autres antibactériens, ce dernier ne doit être employé que pour traiter

les infections par des bactéries que l'on soupçonne fortement être sensibles au médicament ou par des bactéries dont on a prouvé la sensibilité au médicament. Il faut tenir compte des cultures et des antibiogrammes, s'ils sont disponibles, lors de la sélection ou de la modification du traitement antibactérien. Si ces données ne sont pas disponibles, on peut se baser sur les tendances locales en matière d'épidémiologie et d'antibiogramme pour choisir un traitement empirique.

### 1.1 Enfants

**Enfants (< 1 mois) :** L'innocuité de CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP n'a pas été établie chez les prématurés et les nourrissons de moins de un mois.

### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées :** Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les personnes âgées.

## 2 CONTRE-INDICATIONS

CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament, aux ingrédients, médicinaux ou non, entrant dans sa composition, ou encore aux constituants du contenant. Pour une liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP dans un contenant GALAXY (en plastique PL 2040) est une solution prémélangée conçue uniquement pour administration par perfusion intraveineuse. Administrer CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP par voie intraveineuse pendant environ 30 minutes.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### **ADULTES :**

#### Posologie pour adultes

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

Céfazoline sodique a été administré à la dose de 6 g par jour pour le traitement d'infections graves comme l'endocardite.

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

#### **Posologie pour les insuffisants rénaux :**

On recommande les posologies réduites figurant dans le tableau ci-après pour faire suite à une dose d'attaque initiale appropriée à la gravité de l'infection :

#### **Réduction de la posologie pour les insuffisants rénaux**

<b>Clairance de la créatinine (mL/s)</b>	<b>Créatinine sérique (mmol/L)</b>	<b>Posologie</b>
≤ 0,91	≥ 140	250 mg à 1 g toutes les 6 à 12 heures
0,58 à 0,9	141 à 273	250 mg à 1 g toutes les 8 à 12 heures
0,18 à 0,57	274 à 406	125 mg à 500 mg toutes les 12 heures
≤ 0,17	≥ 407	125 mg à 500 mg toutes les 18 heures

#### **Emploi prophylactique périopératoire :**

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

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

#### **Usage pédiatrique :**

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

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

#### POSOLOGIE CHEZ LES ENFANTS – 25 MG/KG/JOUR

Poids		25 mg/kg/jour en 3 doses fractionnées		25 mg/kg/jour en 4 doses fractionnées	
lb	kg	Dose unique approximative mg/q8h	Volume nécessaire de 20 mg/mL de solution	Dose unique approximative mg/q6h	Volume nécessaire de 20 mg/mL de solution
10	4,5	40 mg	2 mL	30 mg	1,5 mL
20	9	75 mg	3,75 mL	55 mg	2,75 mL
30	13,6	115 mg	5,75 mL	85 mg	4,25 mL
40	18,1	150 mg	7,5 mL	115 mg	5,75 mL
50	22,7	190 mg	9,5 mL	140 mg	7 mL

#### POSOLOGIE CHEZ LES ENFANTS – 50 MG/KG/JOUR

Poids		50 mg/kg/jour en 3 doses fractionnées		50 mg/kg/jour en 4 doses fractionnées	
lb	kg	Dose unique approximative mg/q8h	Volume nécessaire de 20 mg/mL de solution	Dose unique approximative mg/q6h	Volume nécessaire de 20 mg/mL de solution
10	4,5	75 mg	3,75 mL	55 mg	2,75 mL
20	9	150 mg	7,5 mL	110 mg	5,5 mL
30	13,6	225 mg	11,25 mL	170 mg	8,5 mL
40	18,1	300 mg	15 mL	225 mg	11,25 mL
50	22,7	375 mg	18,75 mL	285 mg	14,25 mL

On peut administrer, en doses fractionnées toutes les 12 heures, un traitement comprenant 60 % de la dose quotidienne normale aux enfants souffrant d'insuffisance rénale

légère ou modérée (Clcr : 0,67 à 1,17 mL/s). Chez les enfants atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (Clcr : 0,33 à 0,87 mL/s), la dose devrait être de 25 % de la dose quotidienne normale, administrée aux 12 heures en doses fractionnées également. Pour les enfants atteints d'insuffisance rénale grave (Clcr : 0,08 à 0,33 mL/s), il faudrait administrer 10 % de la dose quotidienne normale aux 24 heures.

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

#### **4.4 Administration**

##### DIRECTIVES D'UTILISATION DE CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP DANS UN CONTENANT GALAXY (PLASTIQUE PL 2040)

CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP dans un contenant GALAXY (plastique PL 2040) doit être administré soit en perfusion continue ou intermittente à l'aide d'un équipement stérile. Administrer CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP par voie intraveineuse pendant environ 30 minutes.

##### **Décongélation du contenant en plastique**

Décongeler le contenant congelé à température ambiante (25 °C) ou au réfrigérateur (5 °C). **(NE PAS SOUMETTRE LE PRODUIT À UNE DÉCONGÉLATION FORCÉE PAR IMMERSION DANS UN BAIN-MARIE NI PAR EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS DE MICRO-ONDES.)**

Comprimer fermement le contenant pour vérifier s'il y a des microfuites. Si des fuites sont détectées, jeter la solution, car la stérilité du produit pourrait être altérée.

Ne pas ajouter de médicaments.

Le contenant doit être inspecté visuellement. Effectuer une inspection visuelle du contenant. Si le protecteur de l'orifice de sortie est endommagé, retiré ou manquant, jeter le contenant, car la stérilité de la solution peut être altérée.

Les composants de la solution peuvent précipiter à l'état congelé et se dissoudront lorsqu'elle aura atteint la température ambiante, sans qu'il soit nécessaire d'agiter ou très peu. L'activité biologique n'est pas affectée. Agiter une fois que la solution a atteint la température ambiante. À l'inspection visuelle, si la solution est trouble, ou si l'on remarque un précipité insoluble, ou si tout sceau ou orifice de sortie n'est pas intact, le contenant doit être jeté.

La solution décongelée est stable pendant 30 jours au réfrigérateur (5 °C) et 48 heures à 25 °C. **Ne pas recongeler les antibiotiques décongelés.**

**MISE EN GARDE :** Ne pas utiliser de contenants en plastique pour les raccords en série. Ceci pourrait en effet causer une embolie gazeuse si de l'air résiduel est aspiré du contenant primaire avant que l'administration du liquide du contenant secondaire ne soit terminée.

Préparation pour l'administration

1. Suspendre le contenant au support à œillet.

2. Retirer le protecteur de l'orifice de sortie au bas du contenant.
3. Fixer le dispositif d'administration. Consulter les directives complètes qui accompagnent le dispositif.

## 5 SURDOSAGE

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

Il n'existe pas de données sur le surdosage aigu causé par la céfazoline sodique. En cas de surdosage présumé, on administrera donc un traitement de soutien en fonction des symptômes.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition/emballage	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	solution, 20 mg/mL	Dextrose hydraté, eau pour injection, bicarbonate de sodium (pour l'ajustement du pH)

CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP est fourni en solution congelée, prémélangée, iso-osmotique, stérile et apyrogène offerte dans des contenants Galaxy à dose unique en deux formats : Sacs de 50 mL offerts en 24 sacs par boîte. Sacs de 100 mL offerts en 12 sacs par boîte.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP doit être employé avec prudence chez les patients allergiques à la pénicilline, car la possibilité d'une allergie croisée partielle entre les pénicillines et les céphalosporines a été observée en clinique. En effet, on a rencontré des cas de patients ayant présenté une réaction à la fois aux pénicillines et aux céphalosporines (y compris une anaphylaxie fatale après l'emploi par voie parentérale). Il existe des données cliniques et des données de laboratoire qui montrent qu'il existe une allergénicité croisée partielle entre ces deux classes de médicaments.

CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP doit être administré avec précaution aux patients qui ont des antécédents d'allergie, en particulier aux médicaments, et dès lors seulement en cas d'absolu

nécessité. Le traitement d'urgence par l'épinéphrine est indiqué en cas de réaction anaphylactoïde grave. Au besoin, on emploiera aussi de l'oxygène, des stéroïdes intraveineux et l'on veillera à dégager les voies respiratoires en pratiquant notamment une intubation.

En présence d'une infection à streptocoques bêta-hémolytiques, le traitement doit se poursuivre pendant au moins 10 jours pour réduire au minimum les complications possibles associées à cette affection.

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

### **Sensibilité/résistance**

#### **Émergence de bactéries résistantes au médicament**

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

### **Peau**

#### **Réactions cutanées graves**

Des réactions cutanées graves (p. ex. pustulose exanthémateuse aiguë généralisée [PEAG], syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (syndrome DRESS de l'anglais *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique ont été signalées en association avec des bêtalactamines. Si l'on soupçonne la survenue d'une réaction cutanée grave il faut interrompre l'administration de CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP et administrer un traitement et des mesures appropriés.

#### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

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

Comme c'est le cas avec d'autres solutions contenant du dextrose, CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP doit être prescrit avec prudence aux patients atteints de diabète sucré infraclinique ou avéré ou d'intolérance aux glucides pour quelque raison que ce soit.

On a signalé des cas de tests de Coombs direct et indirect positifs chez les patients recevant un traitement par la céfazoline. Ces tests peuvent également être positifs chez les nourrissons dont la mère avait reçu des céphalosporines avant l'accouchement. La portée clinique de cet effet n'a pas été établie.

## Fonction rénale

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

Il faut réduire la dose quotidienne de céfazoline chez les patients dont le débit urinaire est faible à cause d'une altération de la fonction rénale. (Voir Posologie pour les insuffisants rénaux.) Comme les taux sanguins de céfazoline demeurent relativement élevés chez les patients dialysés, il est nécessaire de suivre ces taux de près.

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

Des convulsions peuvent survenir lors de l'administration de CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP et dextrose pour injection, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale lorsque la dose n'est pas réduite de façon appropriée. Cesser l'administration de CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP et dextrose pour injection en cas de convulsions ou adapter la posologie en conséquence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Le traitement anticonvulsivant doit être poursuivi chez les patients présentant des troubles convulsifs connus.

## Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP durant la grossesse n'a pas été établie.

### 7.1.2 Allaitement

La céfazoline se retrouve en très faibles concentrations dans le lait maternel. CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP doit être administré avec prudence aux mères qui allaitent.

### 7.1.3 Enfants

L'innocuité de CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP chez les prématurés et chez les nourrissons de moins d'un mois n'a pas été établie.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été signalés :

**Effets gastro-intestinaux :** Diarrhée, candidose buccale (muguet), vomissements, nausées, crampes stomacales, anorexie. Des symptômes de colite pseudo-membraneuse peuvent apparaître durant le traitement. De rares cas de nausées et de vomissements ont été signalés. Comme on a déjà signalé des cas de colite pseudomembraneuse avec l'emploi des

céphalosporines, il demeure important d'en considérer le diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée par suite de l'utilisation d'antibiotiques.

**Effets allergiques :** Anaphylaxie, éosinophilie, démangeaisons, fièvre médicamenteuse et éruptions cutanées comptent parmi les réactions allergiques rares.

**Effets hématologiques :** Neutropénie, anémie, leucopénie, thrombocytopénie et tests direct et indirect à l'antiglobuline (Coombs) positifs.

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

**Effets locaux :** De rares cas de phlébite au point d'injection se sont produits. L'injection intramusculaire s'accompagne quelquefois de douleur. Des cas d'induration ont été signalés.

**Autres effets :** Prurit vulvaire, candidose génitale, vaginite et prurit anal

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

La CÉFAZOLINE est un antibiotique du groupe des céphalosporines pour administration parentérale. Elle exerce son action bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire.

### 10.2 Pharmacocinétique

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

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

(Temps [minutes] après l'injection intraveineuse)

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

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

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

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

La concentration de céfazoline dans le liquide synovial et la concentration dans le sérum sont à peu près les mêmes quatre heures après l'administration du médicament. La concentration atteinte dans le sang du cordon ombilical est d'environ 40 % de celle que l'on observe dans le sang de la mère.

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

La céfazoline est excrétée telle quelle dans l'urine. Environ 60 % du médicament est excrété dans les six premières heures. Par la suite, l'excrétion atteint 70 % à 80 % dans les 24 heures.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Entreposer les poches congelées dans un congélateur capable de maintenir une température de -20 °C.

Décongeler le contenant congelé à température ambiante (25 °C) ou au réfrigérateur (5 °C). **(NE PAS SOUMETTRE LE PRODUIT À UNE DÉCONGÉLATION FORCÉE PAR IMMERSION DANS UN BAIN-MARIE NI PAR EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS DE MICRO-ONDES.)**

La solution décongelée est stable pendant 30 jours au réfrigérateur (5 °C) et 48 heures à 25 °C. Ne pas recongeler les antibiotiques décongelés.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

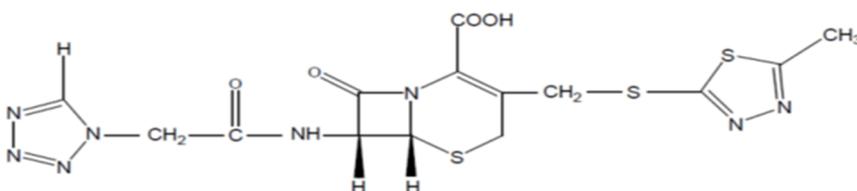
### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique :

Nom propre : acide de céfazoline

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

Formule de structure



Formule moléculaire  $C_{14}H_{14}N_8O_4S_3$

Poids moléculaire 454,51 g/mol

Description L'acide de céfazoline est une poudre cristalline dont la couleur va de blanc à blanc cassé. L'acide de céfazoline est conforme aux exigences de la monographie actuelle de l'USP pour Céfazoline, USP.

#### Composition

CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP est une solution congelée, prémélangée, iso-osmotique, stérile et apyrogène offerte dans un contenant Galaxy à dose unique en deux formats :

Format	Composition
50 mL	Céfazoline sodique équivalent à 1 000 mg de céfazoline, USP Dextrose, USP* (2 g sous forme de dextrose hydraté) Eau pour injection, USP Bicarbonate de sodium (pour l'ajustement du pH)
100 mL	Céfazoline sodique équivalent à 2 000 mg de céfazoline, USP Dextrose, USP* (4 g sous forme de dextrose hydraté) Eau pour injection, USP Bicarbonate de sodium (pour l'ajustement du pH)

\* Du dextrose, USP a été ajouté pour ajuster l'osmolalité.

La solution est destinée à une administration intraveineuse après avoir été décongelée à température ambiante.

Le contenant de plastique GALAXY (plastique PL 2040) est fabriqué au moyen d'un plastique multicouche spécial (PL 2040). Les solutions sont en contact avec la couche de polyéthylène de ce contenant et peuvent en extraire certains composés chimiques du plastique en très faibles quantités pendant la durée de conservation. Cependant, l'adéquation du plastique à cet usage a cependant été confirmée par des tests sur des animaux, conformément aux tests biologiques de l'USP pour les contenants de plastique, ainsi que par des études de toxicité par culture de tissus.

#### 14 ESSAIS CLINIQUES

On ne dispose pas d'information provenant d'essais cliniques.

#### 15 MICROBIOLOGIE

##### ACTIVITÉ DE LA CÉFAZOLINE CONTRE DIVERS ISOLATS CLINIQUES

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

\* Rapporté comme étant 3,13 - 6,25 µg/mL

+ Rapporté comme étant ≤ 0,1 µg/mL

### Épreuves de sensibilité par la méthode du disque

Utiliser les critères suivants pour juger de la sensibilité des microorganismes lorsque des disques standards de 30 µg d'une céphalosporine sont utilisés.

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

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

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

Les écarts dans la CMI pour les souches témoins sont :

*E. coli* ATCC 25922 1,0 à 4,0 mg/mL

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

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### **Toxicologie générale**

#### **Toxicité aiguë**

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

#### **TOXICITÉ AIGUË**

<b>Animal</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>DL50 DL (g/kg)</b>
	intraveineuse	≥ 3,9
Souris	intrapéritonéale	≥ 4,0
	sous-cutanée	7,6
	orale	> 11,0
	intraveineuse	≥ 3,0
Rat	intrapéritonéale	7,4
	sous-cutanée	> 10
	orale	> 11,0
Lapin	intraveineuse	> 2,0
Chien	intraveineuse	> 2,0

## **Toxicité subaiguë et toxicité chronique**

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

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

La diminution de la SGPT dépendait à la fois de la dose et de la durée du traitement. Cette diminution n'était toutefois pas significative lorsque de petites doses étaient administrées et elle était réversible à l'arrêt du traitement.

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

## **Toxicologie relative à la reproduction et au développement**

On a administré de la céfazoline en doses de 240 mg/kg/jour et de 2400 mg/kg/jour à des lapins et à des souris. Aucun effet tératogène n'a été observé. Aucun effet sur l'accouplement, la fécondité, la gestation, l'accouchement et l'allaitement n'a été noté chez les rates qui ont reçu 2000 mg/kg/jour. On a observé les ratons de mère ayant reçu des injections de 1200 mg/kg/jour de céfazoline avant l'accouchement et durant l'allaitement. Aucun effet n'a été noté, ni sur la naissance, ni sur le développement périnatal et post-natal.

## **Toxicologie spéciale Néphrotoxicité**

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

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. CÉFAZOLINE POUR INJECTION, poudre pour solution, 500 mg, 1 g et 10 g, numéro de contrôle de la présentation 254395, monographie de produit, Teva Canada Limitée. (4 février 2022).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### CÉFAZOLINE INJECTBALE, USP

##### Solution stérile de céfazoline sodique

Veuillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Consultez votre professionnel de la santé pour en savoir davantage sur votre état de santé et le traitement que vous suivez, et demandez-lui s'il dispose de nouveaux renseignements sur CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP.

#### Pour quoi CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP est-il utilisé?

CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP est utilisé pour le traitement d'infections causées par certaines bactéries affectant diverses parties du corps, y compris la pneumonie.

CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP peut également être utilisé avant et après une chirurgie, afin de prévenir les infections.

Les antibactériens tels que CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP ne traitent que les infections bactériennes. Ils sont sans effet sur les infections virales.

#### Comment CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP agit-il?

CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP est un antibiotique qui fait partie d'une classe de médicaments appelés céphalosporines, et qui agit en tuant les bactéries qui causent les infections dans l'organisme.

#### Quels sont les ingrédients dans CÉFAZOLINE INJECTABLE USP?

Ingrédients médicinaux : céfazoline sodique

Ingrédients non médicinaux : dextrose hydraté, eau pour injection, bicarbonate de sodium (pour l'ajustement du pH)

#### CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP est disponible sous les formes posologiques suivantes:

Solution stérile : 20 mg/mL dans des contenants en plastique GALAXY de 50 mL ou 100 mL.

#### Ne prenez pas CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP si :

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

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si :**

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

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP :**

- Probenécide utilisé pour le traitement de la goutte.

**Comment CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP s'administre-t-il :**

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

**Dose habituelle :**

Votre professionnel de la santé décidera la quantité de CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP que vous recevrez et la fréquence d'administration.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

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

## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Ces effets indésirables peuvent comprendre les suivants :

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

CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP peut causer des résultats anormaux des tests sanguins. Votre professionnel de la santé décidera à quel moment effectuer des tests sanguins et en interprètera les résultats.

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Hausse du nombre de plaquettes</b> : sensation de brûlure, rougeurs, élancements, engourdissements et/ou picotements aux mains et aux pieds, mal de tête, étourdissements, faiblesses, évanouissement, douleur à la poitrine, changements visuels		√	
<b>Colite pseudomembraneuse</b> : diarrhée aqueuse et sanguinolente, mucus dans les selles, crampes et douleurs abdominales, fièvre			√
<b>Mycose vulvovaginale</b> : démangeaisons vaginales, sensation de brûlure durant les relations sexuelles ou la miction, douleur, rougeur, enflure, écoulement		√	
<b>Baisse du nombre de globules blancs</b> : infection, fatigue, fièvre, douleurs, symptômes semblables à ceux de la grippe		√	
<b>Réactions cutanées graves</b> (pouvant toucher d'autres organes) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• desquamation de la peau ou apparition de cloques sur la peau (avec ou sans pus) qui peuvent aussi toucher les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée grave, bosses sous la peau, douleur cutanée, changements de couleur de la peau (rougeâtre, jaunâtre ou bleuâtre);</li> <li>• Enflure ou rougeur des yeux ou du visage;</li> <li>• Symptômes pseudogrippaux, fièvre, frissons, courbatures, enflure des glandes, toux;</li> </ul> Essoufflement, douleur thoracique ou malaise			√
<b>Crises</b> : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience. Vous êtes plus susceptible d'en souffrir si vous avez des problèmes rénaux.			√

Si vous présentez un symptôme incommodant ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effetsindesirables.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.*

### **Conservation**

Les poches congelées de CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP seront conservées par votre professionnel de la santé à une température égale ou inférieure à -20 °C et décongelées à température ambiante avant l'administration.

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

### **Pour en savoir davantage au sujet de CÉFAZOLINE INJECTABLE, USP :**

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.baxter.ca/fr](http://www.baxter.ca/fr)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 888 719-9955.

Le présent dépliant a été rédigé par Corporation Baxter, Mississauga (Ontario), L5N 0C2.

Baxter et Galaxy sont des marques de commerce de Baxter International Inc.

Dernière révision : 8 novembre 2022