

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}**CEFTIN**

céfuroxime axétil USP pour suspension orale
granules pour suspension, 125 mg de céfuroxime (sous forme de céfuroxime axétil) /5 mL après
reconstitution, orale

USP

Antibiotique

Sandoz Canada Inc.
110 rue de Lauzon
Boucherville
Québec, Canada
J4B 1E6

Date d'approbation initiale :
28 octobre 2022

Date de révision :
04 juin 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 279940

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités

2024-06

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution	6
4.4 Administration	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	8
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Allaitement.....	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	11
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.4 Interactions médicament-médicament	12
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire	13
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
10.1 Mode d'action	13
10.2 Pharmacodynamie.....	13
10.3 Pharmacocinétique.....	14
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	16

12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	16
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	17
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	17
14	ESSAIS CLINIQUES.....	17
15	MICROBIOLOGIE.....	17
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	20
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CEFTIN pour suspension orale (céfuroxime axétil) est indiqué pour le traitement d'infections légères à modérément sévères causées par des souches sensibles des micro-organismes identifiés comme agents causals des maladies suivantes :

Infections des voies respiratoires supérieures

Pharyngite et amygdalite causées par *Streptococcus pyogenes*.

Otite moyenne causée par *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*

(streptocoques β -hémolytiques du groupe A), *Haemophilus influenzae* (souches productrices ou non de β -lactamases) ou *Moraxella catarrhalis*.

Infections cutanées

Infections cutanées causées par *Staphylococcus aureus* (méthicillinosensible), *Streptococcus pyogenes* ou *Streptococcus agalactiae*.

La sensibilité au céfuroxime axétil varie selon les régions géographiques et le temps. Le céfuroxime axétil doit être utilisé conformément aux lignes directrices locales officielles en matière de prescription d'antibiotiques et selon les données de sensibilité locales (voir [15 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 CEFTIN pour suspension orale et des autres agents antibactériens, CEFTIN pour suspension orale 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.

1.1 Enfants

Enfants (nourrissons et enfants de 3 mois à 12 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de CEFTIN pour suspension orale dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de CEFTIN pour suspension orale; par conséquent l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

CEFTIN pour suspension orale 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.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La durée habituelle du traitement par CEFTIN pour suspension orale est de 7 à 10 jours. La dose de céfuroxime qui est sélectionnée pour traiter une infection individuelle doit prendre en compte ce qui suit :

- les agents pathogènes attendus et leur sensibilité potentielle au céfuroxime axétil;
- le foyer de l'infection;
- l'âge, le poids et la fonction rénale du patient (voir ci-dessous).

La durée du traitement doit être déterminée selon le type d'infection et la réponse du patient, et elle ne doit généralement pas dépasser la durée recommandée.

Dans les cas d'infection par un streptocoque β -hémolytique, le traitement doit être administré pendant au moins 10 jours.

Nourrissons et enfants de 3 mois à 12 ans

Il n'existe aucune donnée sur l'usage de CEFTIN pour suspension orale chez les nourrissons de moins de 3 mois.

La posologie recommandée de CEFTIN pour suspension orale pour divers types d'infections est indiquée ci-dessous.

TYPE D'INFECTION	POSOLOGIE
Otite moyenne, infections cutanées	15 mg/kg 2 fois par jour Dose maximale : 1 g/jour
Pharyngite, amygdalite	10 mg/kg 2 fois par jour Dose maximale : 500 mg/jour

Pharyngite et amygdalite

Poids (kg)	Total mg/jour	Doses/jour	Posologie	
			Flacon multidoses	
			c. à thé/dose	mL/dose
6	125	2	0,5	2,5
13	250	2	1,0	5,0
19	375	2	1,5	7,5
25	500	2	2,0	10,0
> 25	500	2	2,0	10,0

Otite moyenne et infections cutanées

Poids (kg)	Total mg/jour	Doses/jour	Posologie	
			Flacon multidoses	
			c. à thé/dose	mL/dose
4	125	2	0,5	2,5
8	250	2	1,0	5,0
13	375	2	1,5	7,5
17	500	2	2,0	10,0
21	625	2	2,5	12,5
25	750	2	3,0	15,0
29	875	2	3,5	17,5
33	1 000	2	4,0	20,0
> 33	1 000	2	4,0	20,0

Insuffisance rénale

CEFTIN pour suspension orale 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 CEFTIN pour suspension orale 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/1,73 m ²	De 1,4 à 2,4	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (dose standard de 62,5 à 500 mg administrée deux fois par jour)
De 10 à 29 mL/min/1,73 m ²	4,6	Dose standard administrée toutes les 24 heures
< 10 mL/min/1,73 m ²	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.

4.3 Reconstitution

PHARMACIEN : Instructions pour la reconstitution de la suspension à partir des flacons multidoses
Veillez noter que la préparation de CEFTIN pour suspension orale avant l'administration de la première dose prendra plus d'une heure, ce qui inclut le temps requis pour laisser la suspension « se déposer » au réfrigérateur.

Préparer la suspension comme suit, au moment d'exécuter l'ordonnance :



1. Agitez le flacon pour rendre son contenu plus malléable et veillez à ce que tous les granules soient détachés. Retirez le bouchon et la membrane thermocollable. Si cette dernière est endommagée ou absente, n'utilisez pas le médicament.



2. Ajoutez d'un trait le volume total d'eau froide pour la reconstitution (voir le tableau ci-dessous) et refermez le flacon. Laissez le flacon en position debout pour permettre à l'eau d'imprégner complètement les granules; cela devrait prendre environ une minute.

Volume indiqué sur le flacon (mL)	Volume d'eau à ajouter pour la reconstitution
70	27
100	37



3. RENVARSEZ le flacon conformément à l'illustration et agitez-le bien (pendant au moins 15 secondes) jusqu'à ce que vous n'entendiez plus les granules frapper contre la paroi.



4. Retournez le flacon dans la position verticale et agitez-le bien pendant au moins une minute, jusqu'à ce que tous les granules se soient mélangés avec l'eau. Cinq (5) millilitres de la suspension renferment 125 mg de céfuroxime.

5. Réfrigérez immédiatement à une température de 2 à 8 °C (ne pas congeler) et laissez le flacon reposer pendant au moins une heure avant de prendre la première dose. La suspension reconstituée doit être conservée au réfrigérateur en tout temps. Lorsqu'elle est gardée au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C, la suspension reconstituée peut être conservée pendant 10 jours.

NOTE : Avant emploi, AGITEZ BIEN LE FLACON jusqu'à ce que vous entendiez le liquide se déplacer à l'intérieur. Remplacez bien le bouchon après chaque usage. Il est possible d'ajouter, immédiatement après le mélange et avant l'administration, la dose de la suspension reconstituée à l'une des boissons froides suivantes : lait (écrémé, 2 % ou homogénéisé), jus de fruits (pomme, orange ou raisin) ou limonade.

NOTE : Le contenu de CEFTIN pour suspension orale ne doit PAS être reconstitué dans des BOISSONS CHAUDES.

4.4 Administration

Pour assurer une absorption optimale, CEFTIN pour suspension orale doit être administré avec de la nourriture.

5 SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Voie d'administration, formes posologiques, concentrations et ingrédients non médicinaux

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Suspension orale 125 mg de céfuroxime (sous forme de céfuroxime axétil) par 5 mL	Acésulfame-K, acide stéarique, aspartame*, gomme de xanthane, polyvinylpyrrolidone, saccharose (environ 3 g/5 mL) et saveur de fruits

* L'aspartame est une source de phénylalanine et ne doit pas être consommé par des patients atteints de phénylcétonurie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

Présentation

CEFTIN pour suspension orale est présenté sous forme de granules blancs à jaune pâle, à saveur de fruits, en flacon de 70 et de 100 mL renfermant respectivement 1,75 g et 2,5 g de céfuroxime (sous forme de céfuroxime axétil). Après reconstitution, chaque cuillerée à thé (5 mL) renferme 125 mg de céfuroxime (sous forme de céfuroxime axétil).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Avant d'amorcer un traitement par CEFTIN pour suspension orale, 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. CEFTIN pour suspension orale 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 bêtalactamines. En cas de réaction allergique à CEFTIN pour suspension

orale, on doit interrompre le traitement et administrer au besoin les médicaments habituels, par exemple épinéphrine, antihistaminique, corticostéroïde.

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées ayant évolué vers le syndrome de Kounis (artériospasme coronarien allergique aigu pouvant entraîner un infarctus du myocarde, voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

CEFTIN pour suspension orale contient de l'aspartame, une source de phénylalanine, et doit donc être évitée chez les patients souffrant de phénylcétonurie.

Des réactions indésirables cutanées sévères, comme l'exanthème pustuleux aigu généralisé, une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, le syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique, ont été signalées chez des patients traités par des bêtalactamines. Lorsque de telles réactions sont soupçonnées, il faut cesser le traitement par CEFTIN pour suspension orale et instaurer le traitement ou prendre les mesures qui s'imposent.

L'emploi de CEFTIN pour suspension orale, comme celui d'autres antibiotiques, peut provoquer la prolifération de *Candida*. L'utilisation prolongée de CEFTIN pour suspension orale 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 CEFTIN pour suspension orale et lui substituer un autre antibiotique approprié.

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 CEFTIN pour suspension orale (voir [8 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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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.

Gastro-intestinal

Les antibiotiques à large spectre, y compris CEFTIN pour suspension orale, doivent être administrés avec prudence aux patients qui ont des antécédents de maladie gastro-intestinale, particulièrement de colite.

Hématologique

CEFTIN POUR SUSPENSION ORALE 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 CEFTIN pour suspension orale. 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 CEFTIN pour suspension orale 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.

Surveillance et tests de laboratoire

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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Chez les patients diabétiques, le médecin doit tenir compte de la teneur en saccharose de CEFTIN pour suspension orale (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)).

Sensibilité/résistance

La prescription de CEFTIN pour suspension orale 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de CEFTIN pour suspension orale chez la femme enceinte n'a pas été établie. CEFTIN pour suspension orale 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.

7.1.2 Allaitement

Étant donné que le céfuroxime passe dans le lait maternel, on doit envisager de cesser temporairement l'allaitement durant un traitement par CEFTIN pour suspension orale.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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].

Système 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 CEFTIN pour suspension orale peut survenir chez des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité retardée aux pénicillines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)). 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

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 CEFTIN pour suspension orale.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 de CEFTIN pour suspension orale. 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.

Troubles cardiaques : Syndrome de Kounis.

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal](#)).

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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

L'administration de médicaments qui réduisent l'acidité gastrique peut diminuer la biodisponibilité de CEFTIN pour suspension orale, 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).

L'administration concomitante d'aminosides et de certaines céphalosporines s'est révélée néphrotoxique. Rien n'indique que CEFTIN pour suspension orale 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 CEFTIN pour suspension orale 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.

9.7 Interactions médicament-tests 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 CEFTIN pour suspension orale, 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le céfuroxime axétil est un promédicament actif du céfuroxime, destiné à la voie orale. 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*.

10.2 Pharmacodynamie

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 2.

Tableau 2 : Actions pharmacologiques secondaires chez les animaux après une seule dose orale de céfuroxime axétil

ANIMAL	DOSE (mg/kg)	N ^{BRE} 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.

10.3 Pharmacocinétique

Pharmacologie humaine

Après administration orale, le céfuroxime axétil, sous la forme de CEFTIN pour suspension orale, 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 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.

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 CEFTIN chez des adultes

DOSE (mg)	VOIE	À JEUN/ APRÈS REPAS	CONC. SÉRIQUE DE POINTE (µg/mL)	TEMPS POUR ATTEINDRE LA CONC. DE POINTE (h)	AIRE SOUS LA COURBE CONCENTRA-	RÉCUPÉRATION DANS LES URINES 0-12 h (mg)	% DE LA DOSE RÉCUPÉRÉE	% DE LA DOSE ABSORBÉE PAR	DEMI-VIE (h)
-----------	------	---------------------	---------------------------------	---	--------------------------------	--	------------------------	---------------------------	--------------

					TION SÉRIQUE- TEMPS (mg h/L)		DANS LES URINES	RAPPORT À LA VOIE I.V.	
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

p.o. : par voie orale; i.v. : par voie intraveineuse

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 CEFTIN (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 CEFTIN chez des adultes sains est de 1,2 à 1,6 heure.

La biodisponibilité du céfuroxime en suspension a été étudiée chez 36 enfants. La C_{max} et l'ASC ont augmenté en fonction de la dose. Les résultats de cette étude sont présentés au Tableau 4.

Tableau 4 : Pharmacocinétique du céfuroxime axétil administré sous forme de CEFTIN pour suspension orale chez des enfants

Dose* (équivalent céfuroxime)	N	Âge moyen (écart) (mois)	Poids moyen (écart) (kg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	ASC concentra- tion sérique- temps (mg h/L)	$T_{1/2}$ (h)	Temps durant lequel la conc. sérique dépasse 1,0 $\mu\text{g/mL}$ (h)
10 mg/kg	8	18,5 (3-60)	10,3 (5-17)	3,3	3,6	12,4	1,4	4,2
15 mg/kg	12	21,0 (5-72)	10,3 (6-18)	5,1	2,7	22,5	1,9	4,9
20 mg/kg	8	35,0 (4-144)	15,0 (7-47)	7,0	3,1	32,8	1,9	6,6

* Administrée avec du lait ou des produits laitiers

Lors d'études comparatives sur la biodisponibilité chez l'adulte sain, CEFTIN pour suspension orale ne s'est pas révélé bioéquivalent à CEFTIN en comprimés. L'aire sous la courbe, en ce qui concerne la suspension, correspondait en moyenne à 91 % de celle du comprimé alors que la C_{max} notée pour la suspension correspondait en moyenne à 71 % de la C_{max} enregistrée avec les comprimés.

Populations et états pathologiques particuliers

Insuffisance 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 [4 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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

SUSPENSION

Conserver les granules entre 2 et 30 °C. La suspension reconstituée doit être conservée immédiatement au réfrigérateur entre 2 et 8 °C et jetée après 10 jours.

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

Étant donné l'absence d'études de compatibilité, le céfuroxime axétil ne doit être mélangé à aucun autre médicament.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune directive particulière de manipulation.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

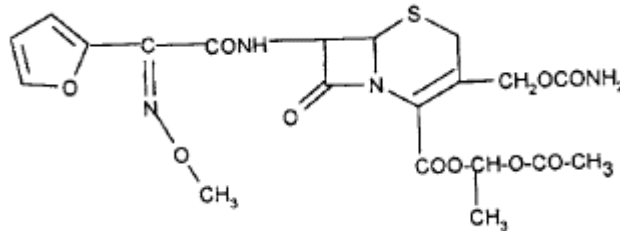
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : céfuroxime axétil
Nom 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 et masse moléculaire : C₂₀H₂₂N₄O₁₀S / 510,5

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le céfuroxime axétil est une poudre amorphe, de couleur blanche à crème. Il est soluble dans le diméthylsulfoxyde, le diméthylformamide, le 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.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les renseignements sur les essais cliniques n'ont pas été inclus dans la monographie au moment de l'autorisation initiale.

15 MICROBIOLOGIE

L'activité du céfuroxime contre diverses souches sensibles des micro-organismes suivants a été démontrée tant *in vitro* qu'en milieu clinique (voir [1 INDICATIONS](#)).

Micro-organismes aérobies Gram positif :

Staphylococcus aureus (méthicillinosensible)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (y compris les streptocoques β-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, pénicillino-résistantes 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 influenzae (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		
	Résistance			Résistance		
	Sensibilité	intermédiaire	Résistance	Sensibilité	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>			Note 1			Note 1
<i>Streptococcus 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 les 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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

Les détails expérimentaux des études de toxicité portant sur une dose unique sont résumés au Tableau 7.

Tableau 7: 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

s.c. : par voie sous-cutanée

* 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 apparente 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 8.

Tableau 8: 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 nécosant 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 µg/boîte de Pétri, 8,3 µg/mL et 833 µg/mL. Tous ces tests ont donné des résultats négatifs. Des résultats négatifs ont également été obtenus à de fortes concentrations (833 µg/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 µg/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 µg/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 9).

Tableau 9: 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).
	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 fœtus 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 cæcum distendu, rempli de gaz. La toxicité observée serait attribuable aux changements dans la flore intestinale.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr **CEFTIN**

céfuroxime axétil USP pour suspension orale

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **CEFTIN pour suspension orale** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **CEFTIN pour suspension orale** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on CEFTIN pour suspension orale?

CEFTIN pour suspension orale est un antibiotique. Il est semblable à d'autres antibiotiques de la famille des céphalosporines. Votre médecin vous a prescrit CEFTIN pour suspension orale 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 CEFTIN pour suspension orale.

Les médicaments antibactériens comme CEFTIN pour suspension orale traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales telles que le rhume.

Comment CEFTIN pour suspension orale agit-il?

CEFTIN pour suspension orale contient un antibiotique qui aide à combattre les infections de deux façons :

- en stoppant la prolifération des bactéries;
- en tuant les bactéries.

Pour que votre infection disparaisse, vous devez prendre votre médicament de la bonne façon.

Quels sont les ingrédients de CEFTIN pour suspension orale?

Ingrédient médicinal : céfuroxime (sous forme de céfuroxime axétil).

Ingrédients non médicinaux : acésulfame K, acide stéarique, aspartame, gomme de xanthane, polyvinylpyrrolidone, saccharose (environ 3 g/5 mL) et saveur de fruits.

CEFTIN pour suspension orale se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Suspension : Une cuillerée à thé (5 mL) de CEFTIN pour suspension orale contient 125 mg de céfuroxime (sous forme de céfuroxime axétil).

N'utilisez pas CEFTIN pour suspension orale dans les cas suivants :

Vous êtes allergique au céfuroxime, aux antibiotiques de la famille des céphalosporines ou à tout autre ingrédient de CEFTIN pour suspension orale (voir **Quels sont les ingrédients de CEFTIN pour suspension orale?**).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CEFTIN pour suspension orale, 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 êtes allergique ou réagissez mal aux pénicillines ou à d'autres antibiotiques;
- Vous avez des problèmes de reins;
- Vous avez des problèmes gastro-intestinaux, comme une colite;
- Vous souffrez de phénylcétonurie. CEFTIN pour suspension orale contient de l'aspartame, une source de phénylalanine; son emploi doit donc être évité chez les patients souffrant de phénylcétonurie;
- Vous êtes diabétique. CEFTIN pour suspension orale contient du sucre (environ 3 g/5 mL);
- 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.

Autres mises en garde à connaître

Conduite de véhicules et utilisation de machines

CEFTIN pour suspension orale peut causer des étourdissements; si vous êtes étourdi, ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines.

Examens médicaux

Si vous devez vous soumettre à des analyses pour déceler la présence de glucose dans votre urine, informez votre professionnel de la santé que vous prenez CEFTIN. Selon le type de test utilisé, le résultat pourrait être faussement positif. Il se pourrait que votre professionnel de la santé doive utiliser un autre type de test.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé 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 CEFTIN pour suspension orale :

- Les médicaments utilisés pour réduire l'acidité gastrique (comme les antiacides employés contre les brûlures d'estomac).
- Les médicaments qui stimulent la production d'urine (comme le furosémide et l'acide éthacrynique).
- CEFTIN pour suspension orale peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux. Si vous en prenez pendant le traitement par CEFTIN pour suspension orale, vous devez aussi utiliser une méthode contraceptive de barrière (le condom, par exemple). Demandez conseil à votre médecin.

Comment CEFTIN pour suspension orale s'administre-t-il?

- Même si votre état s'améliore au début du traitement, vous devez utiliser CEFTIN pour suspension orale exactement comme il vous a été prescrit.
- Une utilisation incorrecte ou excessive de CEFTIN pour suspension orale pourrait causer la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par CEFTIN pour suspension orale (résistance). Cela signifie que CEFTIN pour suspension orale pourrait ne plus être efficace pour vous plus tard.
- Ne partagez pas votre médicament.

Dose habituelle

Le traitement dure généralement de 7 à 10 jours, mais votre médecin peut prescrire une autre durée de traitement dans votre cas. CONTINUEZ DE PRENDRE CEFTIN POUR SUSPENSION ORALE JUSQU'À CE QU'IL N'EN RESTE PLUS, MÊME SI VOUS COMMENCEZ À VOUS SENTIR MIEUX.

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

Prenez CEFTIN pour suspension orale avec de la nourriture; cela contribuera à augmenter l'efficacité du traitement.

La dose varie selon le poids de l'enfant. Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera la quantité exacte de la suspension liquide que doit prendre votre enfant.

Flacons : Avant de dévisser le bouchon, vous devez bien agiter le flacon jusqu'à ce que vous entendiez le liquide se déplacer à l'intérieur afin de vous assurer d'administrer la dose exacte de médicament. Refermez bien le bouchon après chaque usage. Au cours du traitement, vous devez utiliser une cuillère de 5 mL afin d'administrer la quantité exacte de médicament. Prenez soin de ne pas trop remplir la cuillère. La dose peut aussi être ajoutée, immédiatement avant l'administration, à l'une des boissons froides suivantes : lait (p. ex., écrémé, à 2 % ou à 3,25 %), jus de fruits (pomme, orange ou raisin) ou limonade.

CEFTIN pour suspension orale ne doit pas être mélangé avec une boisson chaude.

Surdose

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 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.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de CEFTIN pour suspension orale, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

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.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CEFTIN pour suspension orale?

Lorsque vous prenez ou recevez CEFTIN pour suspension orale, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Il est possible que vous présentiez des symptômes tels que diarrhée, nausées, vomissements, selles liquides, maux de tête, étourdissements et somnolence.

Les convulsions et les problèmes de reins sont d'autres effets secondaires possibles. En outre, CEFTIN pour suspension orale 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 CEFTIN pour suspension orale, parce que ce médicament pourrait influencer sur les résultats.

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Prolifération de levures (<i>Candida</i>) : infections fongiques (comme la candidose buccale, ou muguet, l'érythème fessier et l'inflammation vaginale). Cet effet secondaire est plus probable avec une utilisation prolongée.		✓	
Inflammation intestinale (colite à <i>Clostridium difficile</i>) : 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; bosses sur la peau, urticaire ou éruptions cutanées (rougeurs).			✓
Érythème polymorphe (réaction cutanée sévère) : éruption cutanée parfois vésiculeuse ayant l'apparence de petites cibles (comportant un centre formé d'une tache foncée, entouré d'une zone plus pâle et d'une zone périphérique foncée).			✓
Dégradation des globules rouges (anémie hémolytique) : pâleur, faiblesse, fatigue, essoufflement,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux, fièvre.			
Problèmes de foie accompagnés de symptômes tels que douleurs abdominales, vomissements, nausées et jaunissement du blanc des yeux ou de la peau.		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions indésirables cutanées sévères (réactions cutanées sévères pouvant toucher d'autres organes) : <ul style="list-style-type: none"> • exfoliation, desquamation ou formation de vésicules (avec ou sans pus) pouvant également toucher les yeux, la bouche, le nez ou les parties génitales, démangeaisons, éruption cutanée sévère, bosses sous la peau, douleur cutanée, changement de couleur de la peau (rougeur, jaunissement, teinte violacée) • enflure et rougeur des yeux ou du visage • sensation de grippe, fièvre, frissons, courbatures, ganglions enflés, toux • essoufflement, douleur ou gêne dans la poitrine 			✓
Syndrome de Kounis : mélange de symptômes et de signes d'une réaction allergique et d'une crise cardiaque ou d'une angine instable avec douleurs thoraciques, essoufflement, évanouissement, nausées, vomissements, syncope, prurit, urticaire, transpiration soudaine et abondante, pâleur inhabituelle, palpitations, hypotension, rythme cardiaque lent.			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant 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 à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Après reconstitution, conservez CEFTIN pour suspension orale au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C (ne pas congeler) et laissez-la reposer pendant au moins une heure avant de prendre la première dose. La suspension reconstituée doit être conservée au réfrigérateur en tout temps, pendant un maximum de 10 jours.
- Après ces 10 jours, la suspension doit être jetée.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur CEFTIN pour suspension orale :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. 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 au www.sandoz.ca/fr, ou peut être obtenu en composant le 1-800-361-3062.

Le présent feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 06 juin 2024