

# **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

## **Pr CÉFOXITINE POUR INJECTION**

### **USP**

Fioles de 1 g, 2 g et 10 g

### **Antibiotique**

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9

Date de révision :  
Le 16 novembre 2023

N° de contrôle de la présentation : 259940

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr CÉFOXITINE POUR INJECTION

Fioles de 1 g, 2 g et 10 g

#### Classe thérapeutique

Antibiotique

#### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La céfoxitine est une céphamycine dérivée de la céphamycine C. D'après les observations des études *in vitro*, la céfoxitine exercerait son action bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne. Les études ont montré que la résistance de la céfoxitine à la dégradation causée par les bêtalactamases bactériennes est due au groupe méthoxy en position 7 $\alpha$ .

L'administration intramusculaire ou intraveineuse d'une dose de 1 g produit des concentrations sériques élevées qui diminuent rapidement jusqu'à environ 2  $\mu\text{g/mL}$  après 3 heures chez les personnes ayant une fonction rénale normale. L'injection d'un bolus entraîne une surface sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps comparable à celle que produit une perfusion intraveineuse de 120 minutes.

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

##### TRAITEMENT

Pour le traitement des infections suivantes causées par un microorganisme sensible :

- 1) Infections intra-abdominales telles que la péritonite et l'abcès intra-abdominal;
- 2) Infections gynécologiques telles que l'endométrite et la cellulite pelvienne;
- 3) Septicémie;
- 4) Infections des voies urinaires (y compris celles qui sont causées par *Serratia marcescens* et *Serratia spp.*);
- 5) Infections des voies respiratoires inférieures;
- 6) Infections des os ou des articulations causées par *Staphylococcus aureus*;
- 7) Infections des tissus mous telles que la cellulite, les abcès et les plaies infectées.

La sensibilité du (des) microorganisme(s) en cause doit être déterminée en procédant à des cultures et à des tests de sensibilités appropriées, mais le traitement par Céfoxitine pour injection peut commencer en attendant les résultats des épreuves. Une fois ces résultats obtenus, le traitement pourra au besoin être ajusté en conséquence.

Le traitement par Céfoxitine pour injection est particulièrement approprié pour lutter contre les microorganismes suivants :

### **Microorganismes à Gram positif**

Staphylocoques produisant de la pénicillinase et staphylocoques ne produisant pas de pénicillinase  
Streptocoques, à l'exception des entérocoques

### **Microorganismes à Gram négatif (souches produisant ou non de la bêtalactamase)**

*E. coli*  
Microorganismes du genre *Klebsiella* (y compris *K. pneumoniae*)  
*Proteus*, produisant ou non de l'indole  
*Hæmophilus influenzae*  
Microorganismes du genre *Providencia*

### **Microorganismes anaérobies**

*Bacteroides fragilis*

Céfoxitine pour injection peut également être employé pour le traitement des infections dues à des souches de microorganismes sensibles tant aérobies qu'anaérobies.

Des données cliniques suggèrent qu'on peut administrer un traitement par la céfoxitine aux patients qui reçoivent déjà de la gentamicine, de la tobramycine, de la carbénicilline ou encore de l'amikacine (voir PRÉCAUTIONS et ADMINISTRATION).

## **EMPLOI EN PROPHYLAXIE**

Céfoxitine pour injection peut être administré avant, pendant ou après une opération abdominale ou une hystérectomie par voie vaginale ou abdominale si le risque d'infection postopératoire est important ou si l'on considère comme particulièrement grave l'apparition d'une infection postopératoire.

L'utilisation de Céfoxitine pour injection pendant la césarienne (après ligature du cordon ombilical) et en période postopératoire peut diminuer la fréquence d'infections postopératoires attribuables à la chirurgie.

L'administration de Céfoxitine pour injection en prophylaxie doit avoir lieu entre une demi-heure et une heure avant l'intervention chirurgicale et elle doit être interrompue dans les 12 heures qui suivent. En effet, on a rapporté que l'administration postopératoire de tout antibiotique au-delà de 24 heures augmente le risque d'effets secondaires sans pour autant réduire, dans la majorité des cas, la fréquence des infections postopératoires.

Si des signes d'infection postopératoire apparaissent, il faut faire des prélèvements afin d'identifier le(s) microorganisme(s) en cause et de commencer un traitement approprié.

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

## CONTRE-INDICATIONS

Céfoxitine pour injection est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à la céfoxitine ou aux autres céphalosporines.

Céfoxitine pour injection n'est pas recommandé pour le traitement de la méningite. En cas de méningite soupçonnée, administrer une antibiothérapie appropriée.

## MISES EN GARDE

Avant de commencer un traitement par Céfoxitine pour injection, on doit vérifier que le patient n'a pas d'antécédents d'hypersensibilité à la céfoxitine, aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres médicaments. Il faut être prudent lorsqu'on administre Céfoxitine pour injection à des patients allergiques à la pénicilline.

L'expérience clinique et les épreuves de laboratoire laissent croire qu'il existe une allergénicité croisée partielle entre les céphamycines et les autres types de bêtalactamines que sont les pénicillines et les céphalosporines. De graves réactions, y compris l'anaphylaxie, ont été observées avec la plupart des bêtalactamines.

Il faut être prudent lorsqu'on administre Céfoxitine pour injection ou d'autres antibiotiques aux patients ayant des antécédents allergiques de quelque type que ce soit, en particulier d'allergie médicamenteuse.

Interrompre le traitement si une réaction allergique survient avec l'emploi de Céfoxitine pour injection. Les réactions d'hypersensibilité graves peuvent nécessiter un traitement par l'épinéphrine et d'autres mesures d'urgence.

La colite pseudomembraneuse a été signalée avec l'emploi de presque tous les antibiotiques, y compris la céfoxitine; c'est pourquoi il faut penser au diagnostic de cette affection chez les patients qui présentent de la diarrhée pendant un traitement par la céfoxitine sodique. Les antibiotiques doivent être prescrits avec prudence aux patients qui ont des antécédents de troubles gastro-intestinaux, en particulier de colite, laquelle peut être soit modérée, soit grave au point de menacer la vie du patient. Des études ont montré que la principale cause de la colite médicamenteuse associée aux antibiotiques est une toxine produite par *Clostridium difficile*.

D'autres causes devraient cependant être considérées.

### **Sensibilité/Résistance**

#### **Émergence de bactéries résistantes**

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

#### **Réactions cutanées graves**

Des réactions cutanées graves (p. ex. pustulose exanthématique 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 l'ampicilline sodique pour injection et administrer un traitement et des mesures appropriés.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

La dose quotidienne totale de Céfoxitine pour injection doit être réduite si ce médicament est administré à des patients présentant une réduction transitoire ou persistante du débit urinaire par suite d'une insuffisance rénale, car l'administration de la dose habituelle pourrait entraîner des concentrations sériques élevées et prolongées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'administration d'un traitement à long terme par la céfoxitine sodique peut entraîner la prolifération de microorganismes résistants. Il est donc essentiel d'évaluer l'état du patient à plusieurs reprises. En cas de surinfection pendant le traitement, recourir aux mesures de soutien appropriées. Une résistance peut se développer durant une antibiothérapie. Si tel est le cas, un autre antibiotique pourra être administré.

### **Épreuves de laboratoire**

Une épreuve de glycosurie avec la solution de Benedict ou la liqueur de Fehling peut donner un faux positif chez les patients qui reçoivent Céfoxitine pour injection. Aucun faux positif n'a été signalé avec l'emploi de méthodes spécifiques basées sur la glucose-oxydase.

L'analyse du taux de créatinine sérique par la méthode de Jaffe peut donner des valeurs faussement élevées si la concentration sérique de céfoxitine dépasse 100 µg/mL. Les échantillons sériques destinés à la détermination des taux de créatinine des patients traités par la céfoxitine ne devraient pas être analysés s'ils ont été prélevés dans les deux heures suivant l'administration.

### **Interactions médicamenteuses**

Une augmentation de la néphrotoxicité a été notée par suite de l'administration concomitante de céphalosporines et d'aminosides.

**Emploi durant la grossesse**

L'innocuité de Céfoxitine pour injection dans le traitement des infections durant la grossesse n'a pas été déterminée. Si l'on considère nécessaire l'administration de céfoxitine sodique aux femmes enceintes, il faut soupeser les bienfaits prévus par rapport aux dangers possibles pour le fœtus. L'administration de céfoxitine sodique à des souris et à des rats lors d'études sur la reproduction et la tératogenèse n'a pas eu d'incidence négative sur la fécondité ni d'effet nuisible sur le fœtus.

**Emploi durant l'allaitement**

On a rapporté que la céfoxitine était sécrétée dans le lait maternel.

**Emploi chez les enfants**

Chez les enfants de 3 mois ou plus, l'administration de fortes doses de Céfoxitine pour injection (100 mg/kg/jour ou plus) a été associée à une augmentation de l'incidence d'éosinophilie et à une augmentation de la SGOT.

## EFFETS INDÉSIRABLES

Céfoxitine pour injection est généralement bien toléré. Les effets secondaires, modérés et transitoires, ont rarement imposé une interruption du traitement.

### Réactions locales

Des cas de thrombophlébite ont été signalés par suite de l'administration intraveineuse. Les injections intramusculaires utilisant de l'eau s'accompagnent généralement d'un peu de douleur et de sensibilité. Des cas occasionnels d'induration ont été signalés.

### Allergie

Les réactions allergiques suivantes ont été signalées : éruptions maculopapuleuses, urticaire, prurit, éosinophilie, fièvre et autres réactions, y compris l'anaphylaxie.

### Effets gastro-intestinaux

Des symptômes de colite pseudomembraneuse peuvent apparaître pendant ou après une antibiothérapie. On a rapporté de rares cas de nausées et de vomissements.

### Manifestations hématologiques

Les manifestations suivantes ont été notées : éosinophilie, leucopénie, neutropénie, anémie hémolytique, thrombocytopénie et dépression de la moelle osseuse. Certaines personnes peuvent présenter un test de Coombs direct positif pendant le traitement par la céfoxitine sodique, en particulier celles qui font de l'hyperazotémie.

### Fonction hépatique

Des élévations transitoires de la SGOT, de la SGPT, de la LDH sérique et de la phosphatase alcaline sérique ont été rapportées, de même que des cas d'ictère.

### Effets cardiovasculaires

Hypotension.

### Fonction rénale

Une élévation de l'azote uréique du sang et/ou de la créatinine sérique a été rapportée. Bien que l'insuffisance rénale ait été rapportée rarement, on sait qu'elle peut se produire comme c'est le cas avec les autres céphalosporines. Il est difficile d'évaluer le rôle de la céfoxitine sodique dans les anomalies des épreuves de la fonction rénale, étant donné la présence de facteurs prédisposant à l'hyperazotémie prérénale ou à une altération de la fonction rénale.

## TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne connaît pas d'antidote spécifique. En cas de surdosage avec Céfoxitine pour injection, il faut administrer un traitement de soutien général. La dialyse peut être employée pour éliminer la céfoxitine chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Posologie :

Céfoxitine pour injection peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire, selon le cas (voir RECONSTITUTION ci-dessous pour chacune des voies).

### Administration intraveineuse

Utiliser de préférence la voie intraveineuse pour les patients atteints de bactériémie, de septicémie bactérienne ou de toute autre infection grave ou infection mettant la vie du malade en danger. La voie intraveineuse est aussi préférable pour les patients plus vulnérables par suite d'une diminution de leur résistance par des états affaiblissants comme la malnutrition, un traumatisme, la chirurgie, le diabète, l'insuffisance cardiaque ou un cancer, particulièrement si l'état de choc est évident ou imminent.

### Adultes ayant une fonction rénale intacte

Chez les adultes, la posologie habituelle est de 1 à 2 g de Céfoxitine pour injection aux 6 à 8 heures. La posologie et la voie d'administration dépendent de la gravité de l'infection, de la sensibilité du microorganisme en cause et de l'état du patient. La posologie habituelle est présentée dans le tableau ci-dessous.

### Posologie habituelle pour les adultes

Type d'infection	Dose quotidienne	Fréquence et voie d'administration
Infections non compliquées* telles que pneumonie, infection urinaire, infection des tissus mous	3 à 4 g	1 g aux 6 à 8 h, IV ou IM
Infections modérément graves ou graves	6 à 8 g	1 g aux 4 h ou 2 g aux 6 à 8 h, IV
Infections nécessitant d'habitude une antibiothérapie à fortes doses (p. ex. gangrène gazeuse)	12 g	2 g aux 4 h ou 3 g aux 6 h, IV

\* Y compris les patients chez qui il n'y a pas ou vraisemblablement pas de bactériémie

On peut commencer le traitement avant de connaître les résultats de l'antibiogramme.

L'antibiothérapie des infections causées par des streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A doit se poursuivre pendant un minimum de 10 jours pour contrer le risque de rhumatisme articulaire aigu ou de glomérulonéphrite. Dans les cas d'infections à staphylocoques ou d'autres infections purulentes, pratiquer un drainage chirurgical au besoin.

### Adultes souffrant d'insuffisance rénale,

Une réduction de la dose de Céfoxitine pour injection peut être nécessaire chez les patients atteints d'une diminution de la fonction rénale. Les taux sériques de céfoxitine doivent être surveillés chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

La dose d'attaque est de 1 à 2 g chez les insuffisants rénaux adultes. Pour les patients dialysés, cette dose d'attaque doit être administrée après chaque session d'hémodialyse. Le tableau ci-dessous présente les **doses d'entretien** recommandées en fonction du degré de l'insuffisance rénale, de même que les doses admises pour les patients en hémodialyse.

FONCTION RÉNALE	CLAIRANCE DE LA CRÉATININE		DOSE	FRÉQUENCE
	mL/min	mL/sec		
Insuffisance légère	50 à 30	0,83 à 0,50	1 à 2 g	aux 8 à 12 h
Insuffisance modérée	29 à 10	0,48 à 0,17	1 à 2 g	aux 12 à 24 h
Insuffisance grave	9 à 5	0,15 à 0,08	0,5 à 1 g	aux 12 à 24 h
Non fonctionnelle	< 5	< 0,08	0,5 à 1 g	aux 24 à 48 h

### Clairance de la créatinine

Lorsque seul le taux de créatinine sérique est connu, la formule suivante (basée sur le sexe du patient, sa masse et son âge) peut être employée pour obtenir la valeur de la clairance de la créatinine (mL/sec).

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

Femmes : 0,85 × la valeur obtenue ci-dessus

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

#### Mise en garde pour les nouveau-nés :

Les solutions contenant des agents de conservation ne doivent pas être employées pour l'injection ou pour rincer les cathéters dans le traitement des nouveau-nés.

L'alcool benzylique, qu'on retrouve comme agent de conservation dans l'eau bactériostatique pour injection et le chlorure de sodium bactériostatique pour injection, a entraîné de la toxicité chez les nouveau-nés. On ne possède pas de données à l'heure actuelle sur la toxicité des autres agents de conservation envers les patients de cet âge. En conséquence, tout solvant employé pour diluer Céfoxitine pour injection pour le traitement

**des nouveau-nés doit être exempt de quelque agent de conservation que ce soit.**

<b>Nouveau-nés prématurés de plus de 1500 g</b>	20 à 40 mg/kg aux 12 h, IV
<b>Nouveau-nés</b> 0 à 1 semaine 1 à 4 semaines	20 à 40 mg/kg aux 12 h, IV 20 à 40 mg/kg aux 8 h, IV
<b>Nourrissons</b> 1 mois à 2 ans	20 à 40 mg/kg aux 6 h ou aux 8 h, IM ou IV
<b>Enfants</b>	20 à 40 mg/kg aux 6 h ou aux 8 h, IM ou IV

On peut augmenter la dose totale quotidienne des nourrissons et des enfants atteints de graves infections à 200 mg/kg, mais elle ne doit pas dépasser 12 g par jour.

Céfoxitine pour injection n'est pas recommandé pour le traitement de la méningite. Si l'on soupçonne une méningite, administrer une antibiothérapie appropriée.

Il n'existe pas encore de données suffisantes pour déterminer un schéma posologique spécifique pour les enfants atteints d'insuffisance rénale. Si un traitement par la céfoxitine s'avère nécessaire, la posologie doit être modifiée selon les recommandations pour les adultes (voir le tableau ci-dessus).

## **EMPLOI EN PROPHYLAXIE**

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

La première dose de 2 grammes doit être administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire tout juste avant l'opération (environ une demi-heure à une heure avant la première incision), suivie des deuxième et troisième doses de 2 g à intervalles de 2 à 6 heures.

### **Césarienne :**

Administrer 2 grammes par voie intraveineuse sitôt le cordon ombilical ligaturé. Les deuxième et troisième doses de 2 g doivent être administrées par voie intraveineuse ou intramusculaire 4 heures et 8 heures après la première dose, respectivement.

## **Administration**

### **Intramusculaire**

L'administration de Céfoxitine pour injection par voie intramusculaire doit se faire en pleine masse musculaire, telle que le quadrant supéro-externe de la fesse (c.-à-d. gluteus maximus). Aspirer avant d'injecter pour ne pas administrer par inadvertance le contenu de la seringue dans un vaisseau sanguin.

### **Intraveineuse**

La voie intraveineuse est à préférer chez les patients atteints d'une infection grave qui met leur vie en danger.

Céfoxitine pour injection peut être administré par injection intraveineuse, soit par perfusion continue, soit par perfusion intermittente. La solution reconstituée de Céfoxitine pour injection doit être diluée une autre fois dans le volume de solvant recommandé requis.

#### **Perfusion intraveineuse intermittente**

Administrer la céfoxitine sodique lentement, sur une période de trois à cinq minutes. Si l'on utilise un système de perfusion, la céfoxitine sodique peut être injectée dans la tubulure par laquelle le patient reçoit d'autres solutions parentérales. Il est cependant conseillé d'interrompre temporairement la perfusion des autres solutions dans le même site durant la perfusion de céfoxitine sodique (utiliser pour ce faire un nécessaire à perfusion IV approprié). Toute portion inutilisée de Céfoxitine pour injection doit être jetée.

#### **Perfusion intraveineuse continue**

Ajouter la quantité nécessaire de solution de céfoxitine sodique à une fiole contenant la quantité appropriée de solution pour la perfusion IV pour obtenir la dose d'antibiotique désirée. Utiliser de préférence des aiguilles BUTTERFLY\* ou des aiguilles épicroâniennes pour ce type de perfusion.

\*Marque de commerce déposée des Laboratoires Abbott

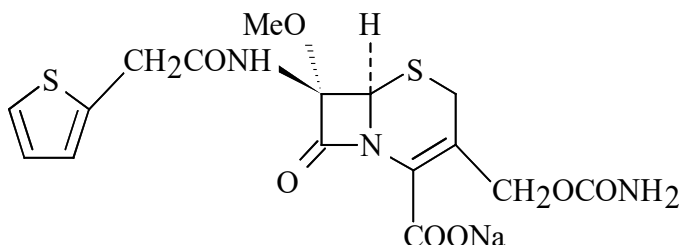
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

**Nom courant :** Céfoxitine sodique

**Dénomination systématique :** Carbamate du sel sodique de l'acide (6R,7S)-3-(hydroxyméthyl)-7 $\alpha$ -méthoxy-8-oxo-7-[2-(2-thiényl)acétamido]-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ène-2-carboxylique

**Formule développée :**



**Formule moléculaire :** C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>

**Masse moléculaire :** 449,43

### Description :

La céfoxitine sodique est un composé granuleux ou semi-poudreux de couleur blanche ou presque blanche possédant une odeur caractéristique. La couleur des solutions de céfoxitine sodique va de claire à légèrement ambrée. Ce composé est très soluble dans l'eau et le méthanol, légèrement soluble dans l'éthanol et l'acétone et insoluble dans l'éther ou le chloroforme. [Le point de fusion des granules de céfoxitine sodique est de 149 °C à 150 °C.]

**Composition :** Les fioles de Céfoxitine pour injection contiennent de la céfoxitine sodique. Le pH des solutions fraîchement reconstituées se situe entre 4,2 et 7,0. Chaque gramme de céfoxitine sodique contient environ 2,3 mÉq de sodium.

**Stabilité et recommandations pour l'entreposage :** Entreposer Céfoxitine pour injection à une température se situant entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière.

Selon les conditions d'entreposage, ce composé, de même que les solutions de ce composé, a tendance à devenir foncé, mais la puissance du produit n'en est pas affectée. Les solutions brun foncé ne doivent pas être utilisées.

### Solutions reconstituées :

Comme pour tous les médicaments pour usage parentéral, il faut, chaque fois que cela est possible, s'assurer de la limpidité des préparations intraveineuses mélangées ainsi que de l'absence de

particules ou de précipité, de changement de couleur ou de fuite.

**Pour l'administration intramusculaire, utiliser les solutions suivantes pour la reconstitution :**

Eau stérile pour injection ou, au besoin, eau bactériostatique pour injection.

**TABLEAU DE RECONSTITUTION (VOIE IM)**

Fiole de	Quantité de solvant à ajouter (mL)*	Volume approximatif de solution (mL)	Concentration nominale (mg/mL)
1 g	2	2,5	400
2 g	4	5,0	400

\* Agiter pour dissoudre le produit et laisser reposer jusqu'à ce que la solution soit limpide.

**Pour l'administration intraveineuse, utiliser les solutions suivantes pour la reconstitution :**

Eau stérile pour injection ou, au besoin, chlorure de sodium stérile à 0,9 % pour injection ou dextrose stérile à 5 % ou à 10 % pour injection.

**TABLEAU DE RECONSTITUTION (VOIE IV)**

Fiole de	Quantité de solvant à ajouter (mL)*	Volume approximatif de solution (mL)	Concentration nominale (mg/mL)
1 g	10	10,5	95
2 g	10 ou 20	11,1 ou 21,0	180 ou 95

\* Agiter pour dissoudre le produit et laisser reposer jusqu'à ce que la solution soit limpide. Les solutions ainsi préparées peuvent être diluées de nouveau jusqu'au volume désiré avec n'importe laquelle des solutions pour perfusion IV ci-dessous.

**Fiole grand format pour pharmacies :** Plusieurs doses uniques peuvent être prélevées à partir de la fiole grand format de 10 g pour pharmacies. Le bouchon n'est perforé qu'une seule fois après la reconstitution de la solution mère (ponction unique). Jeter immédiatement toute quantité de solution non utilisée 8 heures après la reconstitution.

**TABLEAU DE RECONSTITUTION À PARTIR DE LA FIOLE GRAND FORMAT  
POUR PHARMACIES**

<b>Fiole de</b>	<b>Quantité de solvant à ajouter (mL)*</b>	<b>Volume approximatif de solution (mL)</b>	<b>Concentration nominale (mg/mL)</b>
10 g	96	102	100

\* Agiter pour dissoudre le produit et laisser reposer jusqu'à ce que la solution soit limpide.  
La fiole grand format pour pharmacies est destinée aux hôpitaux qui ont un programme reconnu de préparation des solutions intraveineuses et son emploi est réservé à **la préparation des solutions pour la perfusion. Elle ne doit pas être utilisée pour la perfusion directe.**

**Injection intraveineuse directe :** Reconstituer comme l'indique le tableau pour la reconstitution pour la voie IV ci-dessus.

**Perfusion intraveineuse intermittente :** Reconstituer comme l'indique le tableau pour la reconstitution pour la voie IV ci-dessus.

**Perfusion intraveineuse continue :** Reconstituer avec de l'eau stérile pour injection. La solution reconstituée peut être ajoutée à un nécessaire à perfusion intraveineuse approprié contenant n'importe laquelle des solutions pour perfusion IV ci-dessous. On doit employer des solutions fraîchement reconstituées lorsqu'on désire les diluer de nouveau avec une solution pour perfusion IV Les solutions suivantes peuvent être utilisées pour la perfusion IV :

Chlorure de sodium injectable à 0,9 %  
Dextrose injectable à 5 % ou à 10 %  
Dextrose à 5 % et soluté physiologique salin à 0,2 % ou 0,45 %  
Dextrose injectable à 5 % dans du chlorure de sodium injectable à 0,2 %, 0,45 % ou 0,9 %  
Solution de Ringer injectable  
Lactate de Ringer injectable  
Dextrose à 5 % dans du lactate de Ringer injectable  
Sucre inverti dans du soluté physiologique salin (Solution à 10 %)  
NORMOSOL\* - M dans du D5W

\*Marque de commerce déposée des Laboratoires Abbott

Céfoxitine pour injection est également compatible avec les solutions pour perfusion intraveineuse suivantes :

Héparine, 100 unités/mL dans du chlorure de sodium injectable à 0,9 %  
Héparine, 100 unités/mL dans du dextrose injectable à 5 %  
Héparine, 0,1 unité/mL (à la température ambiante pendant 8 heures) dans du chlorure de sodium injectable à 0,9 %  
Héparine, 0,1 unité/mL (à la température ambiante pendant 8 heures) dans du dextrose injectable à 5 %

**Stabilité des solutions reconstituées ou diluées :**

Les solutions reconstituées pour injection intramusculaire ou intraveineuse doivent être utilisées dans les 8 heures à la température ambiante ou dans les 72 heures si elles sont gardées au réfrigérateur (2 °C – 8 °C).

Les solutions diluées une seconde fois pour la perfusion intraveineuse doivent être utilisées dans les 12 heures à la température ambiante ou dans les 24 heures si elles sont gardées au réfrigérateur (2 °C – 8 °C).

**Incompatibilités :**

À cause d'une interaction possible, les solutions de Céfoxitine pour injection, comme c'est le cas pour la plupart des bêta-lactamines, ne doivent pas être mélangées à des solutions d'aminosides (p. ex. sulfate de gentamicine, de tobramycine, d'amikacine).

**PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES**

Céfoxitine pour injection pour usage IM ou IV est offert en fioles contenant 1 g ou 2 g de céfoxitine sodique sous forme de poudre stérile.

Céfoxitine pour injection pour usage IV est également offert en fioles grand format pour pharmacies, lesquels contiennent 10 g de céfoxitine sous forme de sel sodique.

Conditionnement :

**1 g** : fioles de verre de type III de 10 mL, munies d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle de 20 mm et d'une bague d'aluminium de 20 mm avec un capuchon à ouverture par soulèvement en plastique bleu pâle

**2 g** : fioles de verre de type III de 20 mL, munies d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle et d'une bague d'aluminium de 20 mm avec un capuchon à ouverture par soulèvement en plastique orange

**10 g** : fioles de verre de type I de 100 mL, munies d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle de 32 mm, d'un anneau en métal de 32 mm et d'un capuchon violet

**MICROBIOLOGIE****Résultats des épreuves de sensibilité *in vitro***

Le tableau 1 présente la sensibilité *in vitro* d'isolats cliniques envers la céfoxitine.

La céfoxitine n'est pas active contre : le genre *Pseudomonas*, la plupart des souches d'entérocoques, plusieurs souches d'*Enterobacter cloacæ*, les staphylocoques résistants à la méthicilline et *Listeria monocytogenes*.

TABLEAU 1

## SENSIBILITÉ DES BACTÉRIES AÉROBIES ET ANAÉROBIES ENVERS LA CÉFOXITINE

Pourcentage cumulatif de souches inhibées par la céfoxitine aux concentrations (µg/mL) indiquées

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

## Résistance aux bêtalactamases

La céfoxitine n'est pas hydrolysée par *Bacteroides fragilis*, résiste à la bêtalactamase produite par *Staphylococcus aureus* (pénicillinase) et résiste aux autres types de bêtalactamases (Ia, Ib, Id, IIIa, IVc) produites par les microorganismes de la famille *Enterobacteriaceae*.

## Épreuves de sensibilité

### a) Microorganismes aérobies

On recommande d'utiliser la méthode du disque (Kirby-Bauer ou WHO) pour déterminer la sensibilité du microorganisme à l'antibiotique. Employer un disque de 6 mm de diamètre contenant 30 µg de céfoxitine. Pour déterminer la sensibilité à la céfoxitine, employer le disque de céfoxitine.

Les épreuves *in vitro* ont démontré que la céfoxitine possédait une activité contre certaines souches d'*Enterobacteriaceae* qui s'étaient montrées résistantes dans l'épreuve du disque de céphalosporine. En conséquence, les disques de céphalosporine ne devraient pas être employés pour déterminer la sensibilité envers la céfoxitine et, réciproquement, les disques de céfoxitine ne devraient pas être employés pour déterminer la sensibilité d'un microorganisme aux céphalosporines.

### NOTE

La concentration minimale inhibitrice envers les souches de *Serratia marcescens* doit être déterminée par l'épreuve de dilution du bouillon de culture.

### b) Microorganismes anaérobies

La méthode de dilution en tube ou sur agar est plus simple à utiliser et devrait être employée pour évaluer la sensibilité des microorganismes aérobies obligatoires.

Le tableau suivant permet d'évaluer la sensibilité des microorganismes.

Microorganismes aérobies	<u>Zone (mm)</u>	<u>Sensibilité</u>
	≥ 18	Sensible
	15-17	Intermédiaire
	≤ 14	Résistant
Microorganismes anaérobies	<u>CMI (µg/mL)</u>	<u>Sensibilité</u>
	≤ 8	Sensible
	16	Intermédiaire
	≥ 32	Résistant

## PHARMACOLOGIE

### Pharmacologie animale

Des études ont été menées chez de nombreuses espèces animales pour évaluer le profil pharmacologique de la céfoxitine à des doses pertinentes. Aucun effet pharmacologique spécifique ou important n'a été noté envers les appareils cardiovasculaire, digestif et respiratoire, de même qu'envers le système nerveux central. Les seules exceptions ont été des cas de motilité G.-I. transitoire chez le chien et des modifications passagères de la pression sanguine et du débit artériel chez le chien et le chat à des doses de 100 à 300 mg/kg de céfoxitine sodique.

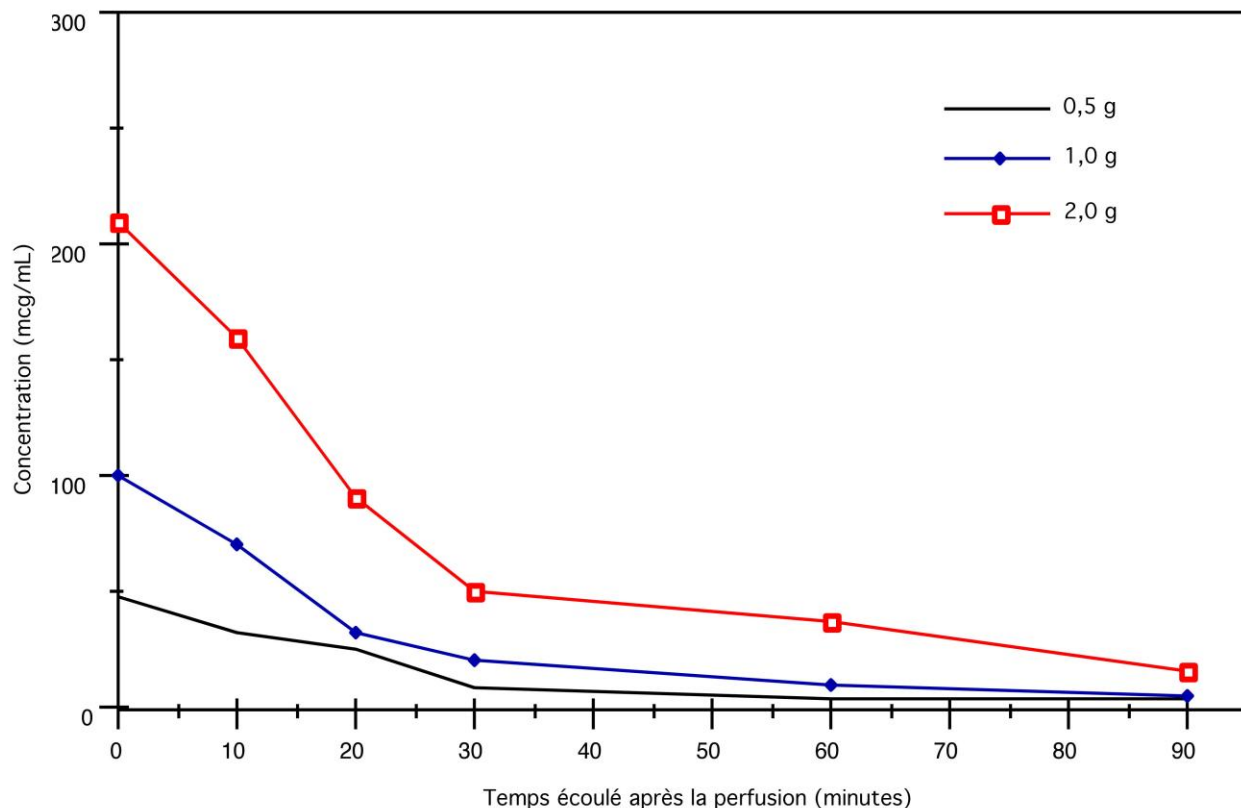
### Pharmacologie humaine

Chez l'animal comme chez l'homme, l'absorption de la céfoxitine par voie orale n'est pas très importante. L'administration parentérale produit toutefois de fortes concentrations sérique et urinaire (voir ci-dessous). La forme active de la céfoxitine est excrétée par les reins principalement sous forme inchangée (jusqu'à 6 % sont excrétés sous forme de métabolite désacétylé). La demi-vie sérique terminale moyenne de la forme active inchangée de la céfoxitine est d'environ une heure chez l'adulte. La demi-vie sérique terminale moyenne est de  $5,6 \pm 0,5$  h chez les nouveau-nés de 0 à 7 jours, de  $2,5 \pm 0,5$  h chez les nouveau-nés de 7 jours à 1 mois et de  $1,7 \pm 0,4$  h chez les nourrissons de 1 à 3 mois. La céfoxitine est rapidement excrétée dans la bile. L'administration de probénécide ralentit l'excrétion tubulaire de la céfoxitine. De plus, elle augmente les taux sanguins de céfoxitine et prolonge le séjour de ce médicament dans le sang. L'administration de lidocaïne n'a pas eu d'effet sur l'absorption ou l'élimination de la céfoxitine.

### Administration intraveineuse chez l'adulte

L'injection IV de doses uniques de céfoxitine sodique de 0,5, 1,0 et 2,0 g sur une période de 3 minutes a donné des concentrations sériques de pointe moyennes de 47  $\mu\text{g/mL}$  (25-69  $\mu\text{g/mL}$ ), 110  $\mu\text{g/mL}$  (82-131  $\mu\text{g/mL}$ ) et 221  $\mu\text{g/mL}$  (119-318  $\mu\text{g/mL}$ ) respectivement.

La quantité moyenne retrouvée dans les urines recueillies pendant une période de 12 heures correspondait à environ 78 %, 77 % et 78 % des doses ci-dessus respectivement (voir la figure 1).

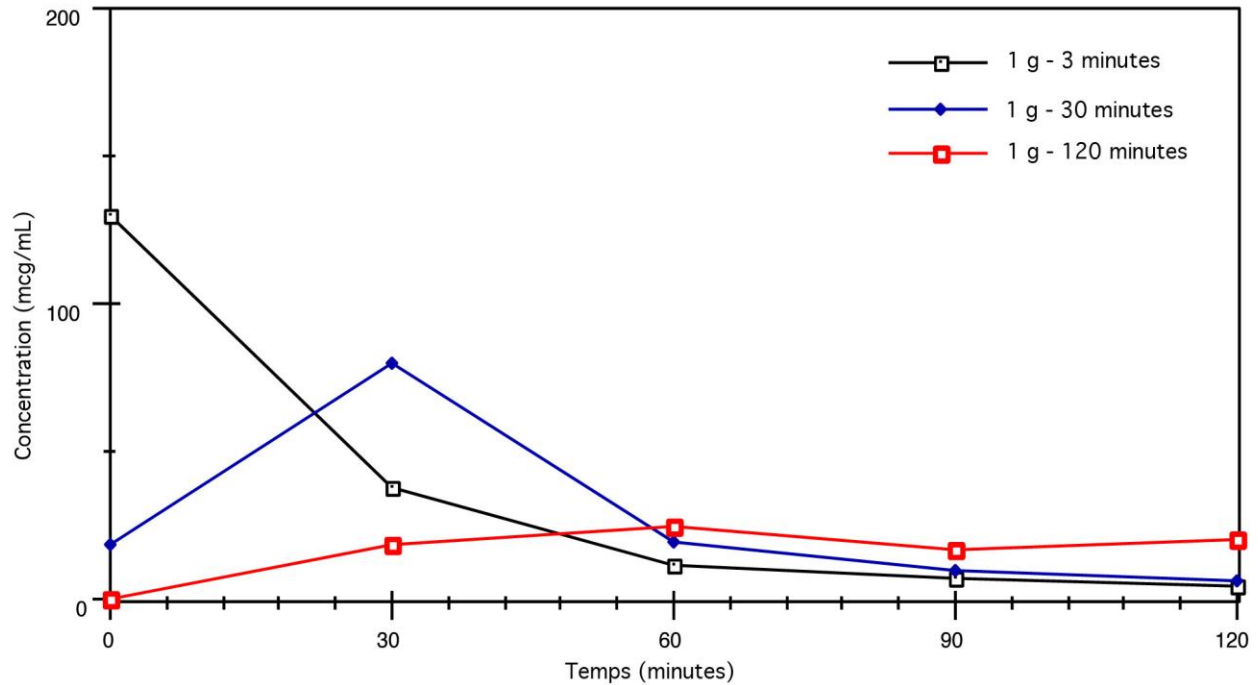


**Figure 1.** Concentration sérique de céfoxitine (moyenne de 9 volontaires) à la suite d'une administration intraveineuse de 0,5, de 1,0 et de 2,0 g de céfoxitine sur une période de 3 minutes.

*D'après Sonneville et coll.<sup>16</sup>*

Une perfusion de plus longue durée a entraîné des taux sériques de pointe moins élevés. En effet, la perfusion de 1,0 g de céfoxitine sur une période de 3, de 30 et de 120 minutes a entraîné des concentrations sériques de pointe de 125 µg/mL, de 72 µg/mL et de 25 µg/mL respectivement (voir la figure 2).

Les valeurs moyennes de la quantité totale de céfoxitine retrouvée dans les urines recueillies pendant une période de 12 heures après une perfusion de 1,0 g sur une période de 3, de 30 et de 120 minutes étaient d'environ 74 % (0,74 g), 80 % (0,80 g) et 76 % (0,76 g) respectivement de la dose initiale.

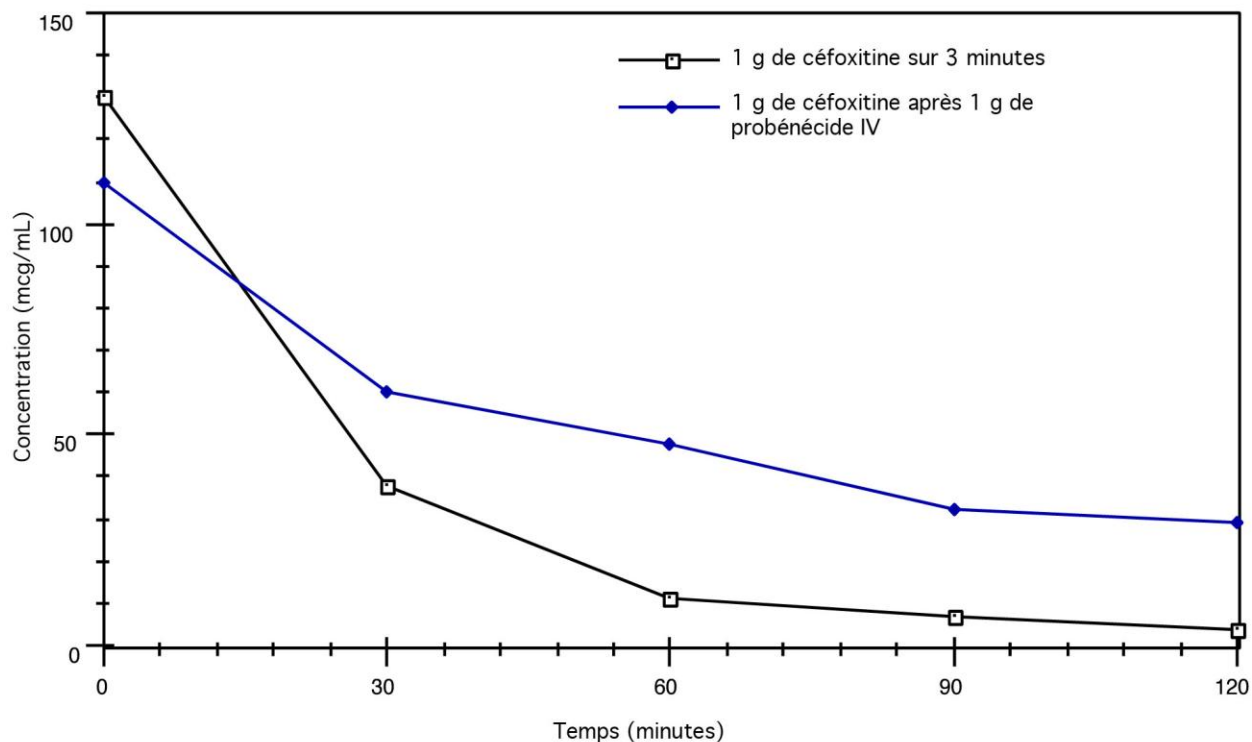


**Figure 2.** Concentration sérique de céfoxitine (moyenne de 6 volontaires) après l'administration de 1,0 g sur une période de 3, de 30 et de 120 minutes.

*D'après Goodwin et coll.<sup>8</sup>*

En résumé, l'administration intraveineuse de la céfoxitine sur une période de 3 à 5 minutes entraîne une distribution rapide dans le plasma et la demi-vie sérique de ce médicament est de 40 à 60 minutes.

L'administration préalable de probénécide diminue la clairance rénale de la céfoxitine et augmente les concentrations sériques de ce médicament. En effet, après l'administration d'une dose IV de 1,0 g, la demi-vie terminale de la céfoxitine est de 83 minutes avec un traitement préalable par le probénécide, et de 41 minutes en l'absence d'un tel prétraitement (voir la figure 3).



**Figure 3.** Concentration sérique de céfoxitine (moyenne de 6 volontaires) après l'administration de 1,0 g sur une période de 3 minutes avec ou sans traitement préalable par 1,0 g de probénécide IV

*D'après Goodwin et coll.<sup>8</sup>*

L'administration préalable de probénécide a entraîné une diminution de la quantité moyenne retrouvée dans les urines dans la première heure suivant l'administration (30,5 % contre 54,6 % sans probénécide). Après 12 heures cependant, les quantités retrouvées dans les urines étaient comparables (68,4 % et 74,1 % respectivement) (Voir le tableau 2).

**TABLEAU 2**

**QUANTITÉ DE CÉFOXITINE (mg) RETROUVÉE DANS LES URINES APRÈS L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE DE 1 g SUR UNE PÉRIODE DE 3 MINUTES, AVEC OU SANS TRAITEMENT PRÉALABLE PAR LE PROBÉNÉCIDE**

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

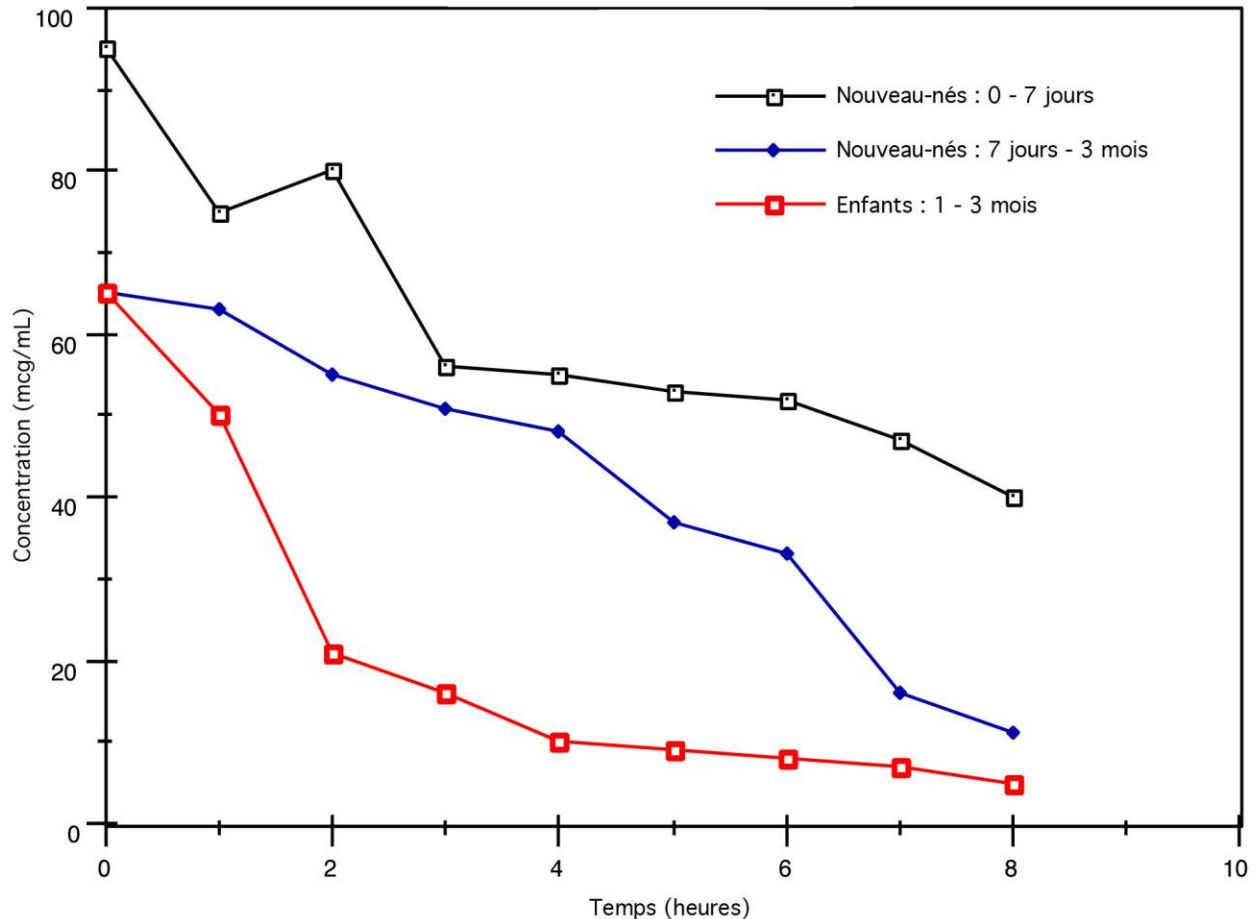
#### **Administration intraveineuse chez les nouveau-nés et les nourrissons**

La figure et le tableau suivants présentent les données pharmacocinétiques et démographiques chez les nouveau-nés et les nourrissons.

**TABLEAU 3**

	<b>GROUPE 1 NOUVEAU-NÉS (0-7 JOURS)</b>	<b>GROUPE 2 NOUVEAU-NÉS (7 JOURS - 1 MOIS)</b>	<b>GROUPE 3 NOURRISSONS (1-3 MOIS)</b>
Nombre	19	12	7
Âge moyen (en jours)	1,1 (0-2)*	13,4 (7-26)	47,4 (33-73)
Dose moyenne (mg/kg)	32,9 (29-40)	34,9 (30-40)	30,3 (27-35)
Masse moyenne (kg)	2,2	2,5	3,2
Volume de distribution moyen (mL/kg)	422 ± 52	526 ± 108	482 ± 109
t <sub>1/2</sub> moyenne ± É.T. (heures)	5,6 ± 0,5	2,5 ± 0,5	1,7 ± 0,4

\*Écarts entre parenthèses.



**Figure 4.** Concentration de céfoxitine en fonction du temps chez les enfants.

#### **Excrétion et concentrations urinaires chez l'adulte**

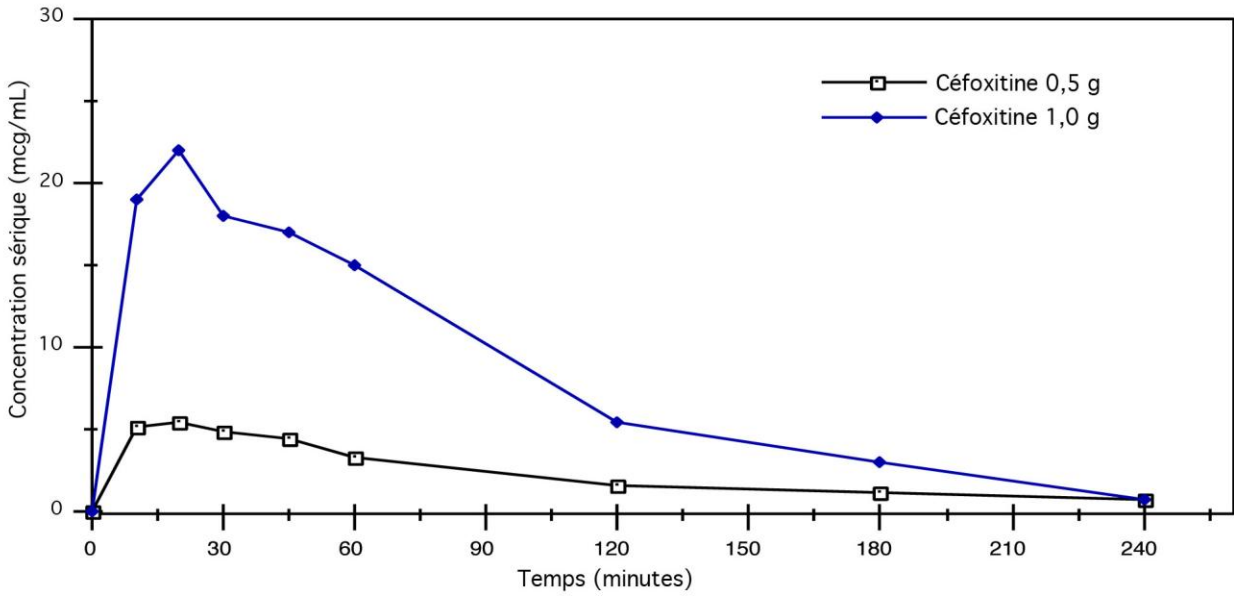
La céfoxitine est rapidement excrétée (intacte) dans l'urine par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire; il en résulte de fortes concentrations urinaires. La clairance rénale est supérieure à 250 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et l'on retrouve environ 75 % de chaque dose en moins de 3 heures après l'administration. Sur une période de 12 heures, environ 75 % à 90 % d'une dose intramusculaire ou intraveineuse de céfoxitine sodique sont excrétés et les concentrations urinaires sont relativement élevées. Par exemple, après des doses de 0,5 g IM, 1,0 g IM et 2,0 g IV, on observe des concentrations urinaires moyennes de 1105 µg/mL, 2208 µg/mL et 6574 µg/mL respectivement (voir les détails dans le tableau 4).

**TABLEAU 4****QUANTITÉ TOTALE MOYENNE DE CÉFOXITINE (mg) EXCRÉTÉE  
DANS L'URINE À LA SUITE D'UNE DOSE UNIQUE DE CÉFOXITINE  
SODIQUE POUR INJECTION**

	NOMBRE D'HEURES APRÈS L'ADMINISTRATION					TOTAL mg	% DE LA DOSE
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-12		
1,0 g IV (3 min)	546	127	38	15	16	742	74,2 %
1,0 g IV (30 min)	542	174	45	19	20	800	80,0 %
2,0 g IV (3 min)	1396	325	150	46	62	1979	98,9 %
500 mg IM	176	138	67	32	22	435	87,1 %
1,0 g IM	425	263	100	58	56	902	90,2 %

**Administration intramusculaire chez l'adulte**

L'administration de doses uniques de 0,5 et de 1,0 g de céfoxitine sodique (sans chlorhydrate de lidocaïne) a entraîné des concentrations sériques de 10,2 et de 19,4 µg/mL respectivement en moins de 10 minutes. La concentration sérique de pointe moyenne a atteint 10,9 et 22,5 µg/mL respectivement. La demi-vie sérique terminale moyenne était de 46 et de 45 minutes respectivement. Après l'administration de doses de 0,5 et de 1,0 g, la quantité totale moyenne retrouvée dans les urines recueillies pendant une période de 12 heures était de 87,1 % (0,44 g) et de 90,1 % (0,90 g) de la dose, respectivement (voir la figure 5).



**Figure 5.** Concentration sérique de céfoxitine à la suite de l'administration intramusculaire

*D'après Brumfitt et coll.<sup>5</sup>*

Quand la céfoxitine sodique a été reconstituée pour l'injection intramusculaire avec du chlorhydrate de lidocaïne à 0,5 % ou à 1,0 %, la lidocaïne n'a pas eu d'effet sur l'absorption ou l'élimination de la céfoxitine. L'administration intramusculaire entraîne des concentrations sériques de pointe en 20 à 30 minutes et presque toute la dose administrée se distribue dans la grande circulation.

### Concentrations liquidiennes et tissulaires chez les adultes

La céfoxitine a été retrouvée dans les liquides et tissus suivants.

**TABLEAU 5**

Voies d'administration et doses	Tissus ou liquides	Concentrations
IV 2 g bolus	Vésicule biliaire	26 µg/mL
IV 2 g bolus	Bile	127 µg/mL
IV 2 g multiple	Sécrétions bronchiques	1,5 - 3,75 µg/mL
IV 2 g multiple	Liquide pleural	4 - 8 µg/mL
IV 2 g multiple	Pus (abcès hépatique)	4 µg/mL
IV 2 g perfusion	Expectoration	1,8 µg/mL
IV 1 g bolus	Lait maternel	5 - 6 µg/mL

*D'après Brogden et coll.<sup>3</sup>*

	PROTÉINES DU L.C.R.	
	Normales	Élevées
2 g en bolus IV aux 4 heures	Pénétration chez 3 patients sur 6 (50 %) L.C.R. 1,25 µg/mL Sérum 75 µg/mL	Pénétration chez 3 patients sur 3 (100 %) L.C.R. 5,0 µg/mL Sérum 80 µg/mL
2 g en bolus IV avec 0,5 g de probénécide p.o. aux 4 heures	Pénétration chez 7 patients sur 7 (100 %) L.C.R. 2,5 µg/mL Sérum 102 µg/mL	Pénétration chez 3 patients sur 3 (100 %) L.C.R. 2,5 µg/mL Sérum 66,6 µg/mL

La pénétration dans le L.C.R. est meilleure lorsque l'administration de doses multiples de Céfoxitine pour injection (céfoxitine sodique) s'accompagne de probénécide, et les concentrations demeurent élevées plus longtemps.

### Insuffisance rénale chez les adultes

Étant donné que la céfoxitine est éliminée principalement par les reins, les concentrations sériques persistent beaucoup plus longtemps chez les insuffisants rénaux, en particulier chez ceux dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min. Les données du tableau suivant montrent la relation entre la clairance de la créatinine et la demi-vie sérique de la céfoxitine chez des insuffisants rénaux ayant reçu une perfusion de 30 mg/kg de céfoxitine sur une période de 30 minutes.

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

a - Avant la dialyse

b - Pendant la dialyse

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Les données concernant la toxicité aiguë de la céfoxitine sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Animal	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (g/kg)
Souris	IV	5,0 - 7,95
Rat - jeune adulte	IP	> 10,0
Rat - tout juste sevré	IP	> 10,0
Rat - nourrisson	IP	> 5,0
Lapin	IV	> 1,0

Les signes de toxicité chez la souris et chez le rat, observés quelle que soit la voie d'administration, comprennent l'ataxie, la bradypnée, la rigidité des membres postérieurs et une diminution de l'activité. Pour modifier la toxicité aiguë de la carbénicilline ou de la gentamicine chez la souris, on a dû traiter l'animal au préalable avec de fortes doses de céfoxitine (> 1,0 g/kg ou plus). Un prétraitement avec des doses de 4 à 8 g/kg de céfoxitine a été nécessaire pour modifier l'augmentation significative de la toxicité de la digoxine chez la souris. Aussi, puisque les doses requises sont élevées, l'interaction entre la céfoxitine et la carbénicilline, la gentamicine et la digoxine a probablement peu d'importance clinique. Chez le lapin, aucun signe d'irritation oculaire n'a été observé dans les études sur la toxicité aiguë avec des solutions aqueuses de céfoxitine sodique (100 mg/mL). Dans les études *in vitro*, la céfoxitine (0,02 à 0,10 mg/mL) n'a causé aucune hémolyse des érythrocytes du chien.

### Études comparatives sur la toxicité rénale aiguë

#### Administration de doses IV uniques :

L'injection IV de doses de céfoxitine ou de céphalothine allant de 100 à 1000 mg/kg à des souris, des rats, des lapins et des singes n'a produit aucune augmentation décelable de l'azote uréique du sang ou du taux de créatinine. L'examen des reins n'a révélé aucune lésion histologique chez les rats et les singes, mais de petites lésions histologiques ont été observées chez les lapins.

La même expérience, effectuée avec des doses uniques de céphaloridine de 80 à 480 mg/kg, a mis en évidence des signes de lésions rénales chez les lapins et les singes, mais non chez les souris ni chez les rats. D'autres études ont montré une augmentation de la gravité des lésions rénales chez des souris traitées par des doses de 1250 à 5000 mg/kg de céphaloridine et ayant reçu un traitement préalable par le furosémide (20 mg/kg IV). Par contre, plusieurs autres études n'ont révélé aucune lésion rénale chez des souris ayant reçu des doses de céfoxitine ou de céphalothine semblables, indépendamment d'un traitement préalable par le furosémide.

Des souris ayant reçu ou non un traitement préalable au furosémide se sont vu administrer des doses uniques de céfoxitine (allant jusqu'à 5000 mg/kg) provenant de quatre lots différents. Aucune lésion rénale n'a été observée. De petites lésions rénales ont été observées chez une souris

ayant reçu une dose de 5000 mg/kg de céfoxitine après un traitement préalable par le furosémide.

Deux autres études ont été faites dans lesquelles on a employé le même lot. De très légères lésions rénales ont été observées, mais chez une seule souris, après que celle-ci eut reçu une dose de 5000 mg/kg de céfoxitine à la suite d'un traitement préalable par le furosémide (20 mg/kg IV).

### **Toxicité subaiguë ou chronique**

Des injections sous-cutanées de 100 à 900 mg/kg/jour de céfoxitine sodique ont été tolérées chez le rat et le singe pendant des périodes allant jusqu'à six mois. Tous les animaux ont présenté des lésions tissulaires dépendantes de la dose au point d'injection. Parmi celles-ci ont été observées : nécrose, excavation, hémorragie, hémosidérose, granulation et fibroplasie. Des cas d'anémie et de perte pondérale ont été observés aux doses les plus élevées. Chez les singes, les fèces étaient molles et chez les rats, la dimension du cæcum a augmenté à toutes les doses. Dans les deux études, les taux d'albumine sérique détectables ont diminué à toutes les doses (voir PHARMACOLOGIE).

Une augmentation de la masse moyenne absolue et relative des reins a été notée au cours d'une étude de 27 semaines chez des singes femelles ayant reçu de la céfoxitine sodique par voie sous-cutanée. Aucune altération visible à l'œil nu ou au microscope n'a été observée. On a noté une tuméfaction et un changement de couleur dose-dépendants des ganglions inguinaux, axillaires et sous-lombaires. Ces altérations ont été associées à des lésions tissulaires locales au point d'injection. Dans une étude similaire menée chez le rat, on a observé une augmentation du poids relatif des reins chez les mâles aux doses de 300 et de 900 mg/kg. Aucune altération visible à l'œil nu ou au microscope n'a cependant été observée.

Des modifications liées au médicament administré par voie intraveineuse semblables à celles décrites ci-dessus ont été observées dans une étude de 14 semaines menée chez des singes. La ponction veineuse étant difficile, on a employé la voie sous-cutanée pendant des périodes allant de 1 à 10 jours. Aux doses de 300 mg/kg (chez 1 singe sur 6) et de 900 mg/kg (chez 3 singes sur 6), de petites quantités de lipides colorables ont été retrouvées dans l'épithélium du tube contourné proximal. Dans d'autres études, on a administré de la céfoxitine sodique à raison de 25 à 100 mg/kg/jour et de 100 à 900 mg/kg/jour par voie IV pendant 8 et 30 jours respectivement. On n'a observé des modifications dépendantes de la dose qu'aux posologies élevées seulement. Quelques cas de selles molles ont été observés. La dilatation tubulaire en foyer, l'inflammation et la formation de cylindres n'ont été observées que chez un singe seulement, lequel a reçu 900 mg/kg/jour de céfoxitine sodique pendant 30 jours.

De petites quantités de lipides et de cylindres brunâtres ont été trouvées dans l'épithélium des tubes de la jonction corticomédullaire, chez un lapin sur six ayant reçu de la céfoxitine sodique par voie I.V à raison de 50 mg/kg/jour et chez 4 lapins sur 6 ayant reçu 100 mg/kg/jour. Un seul lapin a présenté une élévation des taux de créatinine sérique et d'azote uréique du sang.

Plusieurs changements ont été notés (anorexie, diminution de la consommation d'eau, perte pondérale, diarrhée, ulcères gastro-œsophagiens, œdème cæcal, hémorragie) sur une période de 14 jours d'observation lors d'une étude dans laquelle des lapins ont reçu de la céfoxitine sodique à raison de 100 à 300 mg/kg/jour par voie IV pendant 9 jours.

Des beagles adultes ont reçu 100 mg/kg/jour de céfoxitine sodique par voie intramusculaire dans une étude de 30 jours et dans une autre de 14 semaines. Seule a été notée une inflammation des tissus au point d'injection. À l'exclusion d'une diminution du taux d'albumine sérique détectable, aucune modification générale associée au médicament n'a été observée.

Dans une étude de 30 jours menée chez des chiots beagles ayant reçu des doses de 200 et 400 mg/kg/jour de céfoxitine sodique, aucun effet lié au médicament n'a été noté, à l'exclusion d'une diminution du taux d'albumine sérique détectable. Les modifications observées après 30 jours aux doses de 800 mg/kg/jour et de 1600 mg/kg/jour comprenaient des lésions tissulaires au point d'injection, une augmentation du poids des reins et une diminution du taux d'albumine sérique détectable. On a observé une diminution du gain pondéral chez les chiots ayant reçu 1600 mg/kg/jour de céfoxitine sodique. Seul un chiot ayant reçu 1600 mg/kg/jour de céfoxitine sodique a présenté une petite quantité de lipide dans l'épithélium tubulaire du cortex rénal. Toutes les modifications liées au traitement ont rétrogradé à l'arrêt du traitement.

### **Études sur la reproduction**

On n'a observé aucun signe de toxicité fœtale ou de pouvoir tératogène chez des souris et des rates enceintes ayant reçu des injections intraveineuses (100, 300 et 900 mg/kg/jour) ou intrapéritonéales (100, 200 et 300 mg/kg/jour) de céfoxitine sodique pendant les jours 6 à 15 de la gestation. On a observé un gain pondéral naturel minime après le traitement chez les rates et une diminution du poids des fœtus. L'administration sous-cutanée de doses de 300 à 900 mg/kg/jour de céfoxitine sodique, du 15<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'à l'accouchement, n'a pas eu d'effet indésirable sur la période de gestation ou la survie des ratons. Aux jours 4 et 13 du post-partum, une légère diminution ( $p < 0,05$ ) du poids moyen des ratons a été observée, mais le poids de ceux-ci était semblable à celui des témoins au jour 21 du post-partum. L'injection sous-cutanée de 100 mg/kg/jour de céfoxitine sodique pendant 70 jours consécutifs à des rats mâles avant l'accouplement n'a pas produit d'effets indésirables sur la fécondité ou la reproduction. On a administré des injections sous-cutanées répétées de 100 mg/kg/jour de céfoxitine sodique à des rates 14 jours avant l'accouplement. Chez 12 d'entre elles, l'administration s'est poursuivie jusqu'au 14<sup>e</sup> jour de la gestation et chez 12 autres, jusqu'à l'accouchement. Bien qu'une légère augmentation de la résorption fœtale ait été notée, aucun effet indésirable sur la fécondité ou la reproduction n'a été observé.

## RÉFÉRENCES

1. AHFS Drug Information 1990. Publié sous l'autorité du conseil d'administration de l'American Society of Hospital pharmacists, pp. 158-612.
2. Antibiotics in Laboratory Medicine, 1986. Deuxième édition. Publié par William & Wilking, pp. 880-881, 1122-1146.
3. Birnbaum, J., Staples, E. O., Miller, A. K. et coll. Cefoxitin, a semi-synthetic cephamycin: a microbiological overview. *J. Antimicrob. Chemother.* 1978 ; 4 (suppl. B): 15-32.
4. Brogden, R. H., Hell, R. C., Speight, T. M. et Avery, G. S. Cefoxitin, a review of its antibacterial activity, pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1979 ; 17: 1-37.
5. Brumfitt, W., Kosmidis, J., Hamilton-Miller, J. M. T. et Gilchrist, J. N. G. Cefoxitin and cephalothin: antimicrobial activity, human pharmacokinetics, and toxicology. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1974; 6: 290-299.
6. Geddes, A. M. et Wilcox, R. M. L. Cefoxitin in abdominal sepsis. *J. Antimicrob. Chemother.* 1978; 4 (suppl. B): 151-153.
7. Gonzalez-Enders, R., Yi, A., Calderon, J. et Trelles, J. Treatment of post-partum endometritis with cefoxitin sodium. *J. Antimicrob. Chemother.* 1978; 4 (suppl. B): 245-247.
8. Goodwin, C. S., Raftery, E. B., Goldberg, A. D. et coll. Effects of rate of infusion and probenecid on serum levels, renal excretion, and tolerance of intravenous doses of cefoxitin in humans: comparison with cephalothin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1974; 6; 3: 338-346.
9. Hemsell, D. L., Cunningham, F. G., Kappus, S. et Nobles, B. Cefoxitin for prophylaxis in premenopausal women undergoing vaginal hysterectomy. *Obstet. Gynecol.* 1980; 56; 5: 629-634.
10. Herman, G., Cohen, A. W., Talbot, G. H. et coll. Cefoxitin versus clindamycin and gentamicin in the treatment of postcesarean section infections. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67 ; 3: 371-376.
11. LeFrock, J. L., Schell, R. F., Carr, B. B. et coll. Cefoxitin therapy in aerobic, anaerobic, and mixed aerobic-anaerobic infections. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 1982; 16: 306-312.
12. Neu, H. C. Cefoxitin: an overview of clinical studies in the United States. *Rev. Infect. Dis.* 1979; 1: 233-239.

13. Ramachandram Nair, S. et Cherubin, C. E. Use of cefoxitin sodium in difficult-to-treat infections. *J. Antimicrob. Chemother.* 1978; 4 (suppl. B): 167-178.
14. Reeves, D. S., Bint, A. J., Holt, H. A. et Stocks, P. J. Cefoxitin sodium: a clinical and pharmacological study. *J. Antimicrob. Chemother.* 1978; 4 (suppl. B): 155-160.
15. Schrogie, J. J., Davies, R. O., Yeh, K. C. et coll. Bioavailability and pharmacokinetics of cefoxitin sodium. *J. Antimicrob. Chemother.* 1978; 4 (suppl. B): 69-78.
16. Sonneville, P. F., Kartodirdjo, R. R., Skeggs, H. et coll. Comparative clinical pharmacology of intravenous cefoxitin and cephalothin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1976 ; 9: 397-403.
17. Sonneville, P. F., Alberts, K. S., Skeggs, H. et coll. Effects of lidocaine on the absorption, disposition and tolerance of intramuscularly administered cefoxitin. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1977; 12: 273-279.
18. vanWinzum, C. Clinical safety and tolerance of cefoxitin sodium: an overview. *J. Antimicrob. Chemother.* 1978; 4 (suppl. B): 91-104.

**VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR  
COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE EFFICACE ET  
SANS DANGER  
RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS**

**Pr CÉFOXITINE POUR INJECTION  
(Céfoxitine sodique stérile)  
1 g, 2 g ou 10 g de céfoxitine par fiole**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre Céfoxitine pour injection, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur Céfoxitine pour injection.

**À quoi Céfoxitine pour injection sert-il?**

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

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

**Comment Céfoxitine pour injection agit-il?**

Céfoxitine pour injection est un antibiotique qui fait partie d'une classe de médicaments appelés *céphalosporines* et qui agit en tuant les bactéries qui causent les infections dans l'organisme.

**Quels sont les ingrédients de Céfoxitine pour injection?**

Ingrédient médicinal : céfoxitine sodique

Ingrédients non médicinaux : aucun

**Céfoxitine pour injection est offert sous la forme pharmaceutique suivante :**

Poudre stérile pour injection : 1 g, 2 g ou 10 g de céfoxitine par fiole.

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

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

**Pour éviter d'avoir des effets secondaires et vous assurer de bien utiliser ce médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Céfoxitine pour injection. Informez-le de tous vos troubles ou problèmes de santé, et plus particulièrement des circonstances ci-dessous :**

- vous avez déjà eu une réaction allergique à Céfoxitine pour injection ou à d'autres médicaments, comme les pénicillines;

- vous avez des antécédents de maladie gastro-intestinale, comme une colite;
- vous souffrez d'une maladie rénale grave;
- vous êtes enceinte ou pourriez le devenir durant le traitement;
- vous allaitez.

**Veillez indiquer à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.**

**Les médicaments suivants peuvent interagir avec Céfoxitine pour injection :**

- les antibiotiques aminosides.

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

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

- La solution ne doit pas être utilisée si elle est devenue brun foncé.
- Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, Céfoxitine pour injection doit être utilisé exactement selon les directives.
- Le mésusage ou l'utilisation excessive de Céfoxitine pour injection pourrait entraîner la prolifération de bactéries résistantes, c'est-à-dire de bactéries que ce médicament n'arrivera pas à tuer. Le cas échéant, il se pourrait que Céfoxitine pour injection n'ait plus d'effet chez vous à l'avenir.
- Ce médicament ne doit pas être partagé avec une autre personne.

### **Dose habituelle :**

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

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

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

Les effets secondaires peuvent comprendre :

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

<b>Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre</b>		
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la	Cessez de

	santé		prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans les cas graves seulement	
Réactions allergiques (difficulté à respirer, difficulté à avaler, enflure des lèvres, du visage ou de la langue; urticaire ou éruption cutanée.		√	
Rougeurs ou démangeaisons		√	
Nausées, vomissements ou diarrhée graves	√		
<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> <li>• Essoufflement, douleur thoracique ou malaise.</li> </ul>			√

Si vous présentez un symptôme incommodant ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui s'aggrave au point de gêner vos activités quotidiennes, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

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

<b>Déclaration des effets secondaires</b>
---

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur;
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation de Céfoxitine pour injection**

Ce médicament doit être conservé à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), à l'abri de la lumière.

Ce médicament doit être rangé hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour de plus amples renseignements au sujet de Céfoxitine pour injection :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements destinés aux patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en faisant parvenir un courriel à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario), M1B 2K9.

Dernière révision : 16 novembre 2023